ტომპსონი & ტომპსონი

გენეტიკა მედიცინაში

საქართველოს მედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოება
GEORGIAN SOCIETY OF MEDICAL GENETICS AND EPIGENETICS

ტომპსონი & ტომპსონი

გენეტიკა მედიცინაში

მერვე გამოცემა

რობერტ ლ. ნუსბაუმი, *MD, FACP, FACMG*
ჰოლი სმიტის პროფესორი მედიცინასა და მეცნიერებაში
მედიცინის, ნევროლოგიის, პედიატრიის და პათოლოგიის პროფესორი
მედიცინის დეპარტამენტი და ადამიანის გენეტიკის ინსტიტუტი
კალიფორნიის უნივერსიტეტი
სან ფრანცისკო, კალიფორნია

როდერიკ რ. მაკინესი, *CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG*
ალვას პროფესორი ადამიანის გენეტიკაში
კანადის ნეიროგენეტიკის კვლევითი ცენტრის ხელმძღვანელი
ადამიანის გენეტიკის და ბიოქიმიის პროფესორი
დირექტორი, ლედი დევისის ინსტიტუტი
ებრაული ზოგადი პროფილის ჰოსპიტალი
მაკგილის უნივერსიტეტი
მონრეალი, კვებეკი, კანადა

ჰანტინგტონ ფ. ვილარდი, *PhD*
პრეზიდენტი და დირექტორი
ზღვის ბიოლოგიის ლაბორატორია
ვუდს ჰოლი, მასაჩუსეტსი
და
ადამიანის გენეტიკის პროფესორი
ჩიკაგოს უნივერსიტეტი,
ჩიკაგო, ილინოისი

კლინიკური შემთხვევევების განახლება:
ადა ჰემოში, *MD, MPH*
პედიატრიის პროფესორი
გენეტიკური მედიცინის მაკკუსიკ-ნათანის ინსტიტუტი
სამეცნიერო დირექტორი, OMIM
ჯონს ჰოპკინსის უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა
ბალტიმორი, მერილენდი

ქართული გამოცემის მთავარი რედაქტორი
ელენე აბზიანიძე, *ბიოლ. მეცნ. დოქტორი, პროფესორი*

აღმასრულებელი რედაქტორი
ეკა კვარაცხელია, *ბიოლ. აკად. დოქტორი*

მთარგმნელობითი კოლეგიის ხელმძღვანელი
თინათინ ტყემალაძე, *ექიმი-გენეტიკოსი, მედ. აკად. დოქტორი*

THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE ISBN: 978-1-4377-0696-3
EIGHTH EDITION
Copyright © 2016 by Elsevier Inc. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher. Details on how to seek permission, further information about the Publisher's permissions policies and our arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the Publisher (other than as may be noted herein).

Previous editions copyrighted 2007, 2004, 2001, 1991, 1986, 1980, 1973, 1966.

This edition of ***Thompson&Thompson Genetics in Medicine*, 8th edition,** by **Robert Nussbaum, MD, Roderick R. McInnes, MD, PhD, FRS(C) and Hantington F. Willard, PhD** is published by arrangement with Elsevier Inc.
ტომპსონი&ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში, მე-8 გამოცემა, **რობერტ ნუსბაუმის MD, როდერიკ რ. მაკინესის MD, PhD, FRS(C) და ჰანტინგტონ ფ.ვილარდის PhD** ავტორობით
გამოიცა Elsevier Inc.-თან შეთანხმების საფუძველზე

თარგმანზე პასუხისმგებელია სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოება

ყველა უფლება დაცულია. იკრძალება: პუბლიკაციის, მასში შემავალი ცხრილების, სქემების და სურათების გამოყენება, როგორც საჭირო ისე პირადი ხმარებისათვის; გამრავლება ან გავრცელება ნებისმიერი სახით, ელექტრონული თუ მექანიკური საშუალებით – ფოტოკოპირებით, ქსეროასლის გადაღებით; ინფორმაცის შენახვა გამომცემლობის ნებართვის გარეშე.

სარედაქციო-მთარგმნელობითი კოლეგია:
ელენე აბზიანიძე, ბიოლ. მეცნ. დოქტორი, პროფესორი
თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი
ეკა კვარაცხელია, ბიოლ. აკად. დოქტორი,
თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის
ასისტენტ პროფესორი
თინათინ ტყემალაძე, ექიმი-გენეტიკოსი, მედ. აკად. დოქტორი
თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის
ასისტენტ პროფესორი
ნინო ფირცხელანი, ექიმი-გენეტიკოსი, მედ. აკად. დოქტორი
თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის
ასოცირებული პროფესორი
ქეთევან კანკავა
თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის დოქტორანტი
ნატო კვარაცხელია
თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის პედაგოგი

წიგნში გამოყენებულია მასალები მეშვიდე გამოცემიდან, რომელზეც მუშაობდა სარედაქციო-მთარგმნელობითი ჯგუფი:
ელენე აბზიანიძე, პროფესორი, ბიოლ. მეცნ. დოქტორი,
მეშვიდე გამოცემის პროექტის ხელმძღვანელი და მთავარი რედაქტორი

ნანა დვალიშვილი, ბიოლ. მეცნ. დოქტორი,
ვიოლა ბერიშვილი, ბიოლ. აკად. დოქტორი
ნინო სიგუა, ბიოლ. აკად. დოქტორი
თინათინ ტყემალაძე, თსსუ-ის ასპირანტი

კომპიუტერული გრაფიკა და დაკაბადონება: ილია სურმავა, დავით გილიგაშვილი, ზაზა ტურაბელიძე
დაიბეჭდა შპს: „ირიდეს"-ში

© სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოება, 2016
ISBN 978-9941-0-9128-5

წინასიტყვაობა

50 წელზე მეტი გავიდა ამ სახელმძღვანელოს – გენეტიკა მედიცინაში – პირველი გამოცემიდან. აი, რას წერდნენ ავტორები ჯეიმს და მარგარეტ ტომპსონები იმდროინდელი გამოცემის წინასიტყვაობაში:

გენეტიკა პრეკლინიკური სამედიცინო განათლების საბაზო მეცნიერების საფუძველია. მას მნიშვნელოვანი გამოყენება აქვს როგორც კლინიკურ მედიცინაში, ისე საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის და სამედიცინო კვლევის საქმეში. ამ სახელმძღვანელოზე მუშაობისას მიზნად ვისახავდით სტუდენტი-მედიკოსებისათვის გაგვეცნო გენეტიკის პრინციპები და ამ პრინციპების გამოყენება სამედიცინო პრაქტიკაში, შეგვექმნა მათთვის საფუძველი, რომელზე დაყრდნობითაც შემდეგ დამოუკიდებლად გაიღრმავებდნენ თვალსაწიერს ამ დარგში დღეს არსებული ლიტერატურით, რომლის მოცულობა დღითიდღე და სწრაფად იზრდება... და თუ ეს წიგნი მათ უფროს კოლეგებსაც მოუტანს სარგებლობას, ჩვენ ორმაგად კმაყოფილნი დავრჩებით.

ის, რაც ჭეშმარიტი იყო ადრე, დღეს არ შეცვლილა, პირიქით, უფრო დაუახლოვდა სინამდვილეს. უპირველეს ყოვლისა, ეს შეეხება ჩვენ მიერ გენეტიკის და ადამიანის გენომის ცოდნას, რომელიც სწრაფად იჭრება ჯანმრთელობის დაცვისა და პრაქტიკული მედიცინის სფეროში და მისი შემადგენელი ნაწილი ხდება. წინამდებარე წიგნის – "გენეტიკა მედიცინაში" – ახალი, მე-8 გამოცემა მცდელობაა მოიძიოს გზები, რითაც ხორცს შეასხამს წინა შვიდ გამოცემაში დასახულ ამოცანებს, რომლებიც ადამიანის სამედიცინო გენეტიკის და გენომიკის ფუნდამენტური პრინციპების სათანადო შეცნობას გულისხმობს. გენეტიკის კანონზომიერებათა საილუსტრაციოდ კლინიკური მედიცინიდან მაგალითების გამოყენებით ჩვენ ვაგრძელებთ აქცენტების კეთებას დაავადებებთან ასოცირებულ გენებზე და მათი მოქმედების მოლეკულურ მექანიზმებზე.

ბევრი რამ შეიცვალა ამ წიგნის ბოლო გამოცემიდან: ადამიანის გენომის პროექტის დასრულებამ შედეგად მოგვიტანა ადამიანის ყველა გენის სრულყოფილი კატალოგის შედგენა, თითოეული გენის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის გაშიფვრა და ამ თანამიმდევრობათა ცვალებადობის ძალზე ფართო, მუდმივად მზარდი მონაცემთა ბაზის შექმნა. ადამიანის გენომის შესახებ მოწოდებულმა ინფორმაციამ მეტი სტიმული მისცა ახალი მძლავრი იარაღების შექმნას, რომლებიც მიმართულია ადამიანის გენეტიკაში წარმოებული კვლევითი სამუშაოების და სამედიცინო გენეტიკის პრაქტიკაში გამოყენების საშუალებების მუდმივი სრულყოფისკენ. ჩვენ განვავრცეთ წიგნის შინაარსი და ჩავრთეთ მასში პერსონალიზებული სამედიცინო დახმარების და ზუსტი მედიცინის კონცეფციები. ეს მასალა მდიდარია მაგალითებით, რომელთა დახმარებით შევეცადეთ გვეჩვენებინა, თუ როგორ იყენებენ დღეს გენომიკას, შეგვეფასებინა მისი მნიშვნელობა დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობისა და მკურნალობის შედეგიანობის განსაზღვრაში.

სახელმძღვანელო მიზნად არ ისახავს იყოს გენეტიკური დაავადებების ერთგვარი კონსპექტი. ის არც ენციკლოპედიური „ტრაქტატია" ზოგადად ადამიანის გენეტიკასა და გენომიკაზე. ავტორები უფრო იმედოვნებენ, რომ სახელმძღვანელოს მე-8 გამოცემა სტუდენტებისათვის სამედიცინო გენეტიკის ის ძირითადი ღერძი, ის ფუნდამენტი იქნება, რომელიც საბაზისო ცოდნას მიაწოდებს მათ სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის შესახებ და რომელზეც თვითონ ააგებენ ამ დარგში შემდგომი განათლების საკუთარ პროგრამას. კლინიკური შემთხვევები, რომლებიც პირველად მე-6 გამოცემაში იყო წარმოდგენილი, გამიზნულია იმისათვის, რომ კერძო შემთხვევათა დემონსტრირებით სტუდენტმა განიმტკიცოს ცოდნა დაავადებათა მემკვიდრული გადაცემის ძირითადი კანონზომიერებების, პათოგენეზის, დიაგნოსტიკის, მართვის და კონსულტაციის საკითხებში. ყოველივე ზემოჩამოთვლილი წინამდებარე წიგნისთვისაც მნიშვნელოვანი და აქტუალურია. ჩვენ კიდევ უფრო გავაფართოვეთ განხილული კერძო შემთხვევების მოცულობა: დავამატეთ ორიგინალური შემთხვევები, რომლებიც ინფორმაციულობის თვალსაზრისით მნიშვნელოვნად მივიჩნიეთ მათი მენდელისეული კანონზომიერებებით მემკვიდრეობის გამო; შევავსეთ შედარებით ფართოდ გავრცელებული კომპლექსური დაავადებებით. იმისათვის, რომ წარმოგვეჩინა კლინიკური შემთხვევების მნიშვნელობა საგნის სწავლებისათვის, ტექსტის გარკვეულ ადგილებში ჩართული მწვანე ფერით გამოკვეთილია შემთხვევის ნომერი, რომელიც მკითხველის ყურადღებას მიაპყრობს შესაბამის მაგალითზე კლინიკური შემთხვევების სექციიდან და ზუსტად მიესადაგება ტექსტის ამ ნაწილში განხილულ კონცეფციას.

იმედს გამოვთქვამთ, რომ სამედიცინო და გენეტიკური კონსულტაციის საკითხებით დაინტერესებული ნებისმიერი სტუდენტი, დამამთავრებელი კურსის სტუდენტი, გენეტიკის ან გენომიკის სპეციალობის კურსდამთავრებული, კლინიკური მედიცინის ნებისმიერი დარგის რეზიდენტი, პრაქტიკოსი ექიმი ან რომელიმე მომიჯნავე დარგის პროფესიონალი, ექთანი თუ ფიზიკური თერაპიის სპეციალისტი მიიღებს ამ წიგნს, როგორც სრულ, მაგრამ არაამომწურავ სახელმძღვანელოს, რომელიც ადამიანის გენეტიკისა და გენომიკის ჯანმრთელობასთან და დაავადებებთან დაკავშირებულ ფუნდამენტურ საკითხებს შეეხება.

რობერტ ლ. ნუსბაუმი, MD

როდერიკ რ. მაკინესი, MD, PhD

ჰანტინგტონ ფ. ვილარდი, PhD

მადლიერების გამოხატვა

სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების სახელით, პირველ ყოვლისა, გვსურს მადლიერება გამოვხატოთ ყველა იმ სტუდენტის მიმართ, ვინც მიიღო და აითვისა ეს წიგნი. გვსურს მადლობა გადავუხადოთ თსსუ-ის რექტორატს მხარდაჭერისთვის; გამოვხატავთ პატივისცემას და მადლიერებას ჩვენი კოლეგების, ციალა გიგინეიშვილის, ელისაბედ იმნაძის, მანანა ჭიპაშვილის, თამარ კვარაცხელიას, ბელა ფარცხალაძის მიმართ მათი რჩევებისა და კრიტიკისთვის; მადლობას ვუხდით TAFU-ს მაგისტრატურის სტუდენტს ლადო გაჩეჩილაძეს და თსსუ-ის მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტს კახა ბრეგვაძეს.

განსაკუთრებული მადლიერება გვინდა გამოვხატოთ გაწეული თანადგომისთვის პოლიგრაფიული კომპანია „ირიდესის“, ფარმაცევტული კომპანიების: „ავერსის“, „ჯი-ემ-პის“ და „თურმანიძის“ მიმართ. მადლობა გვინდა გადავუხადოთ სახელმძღვანელოში გამოყენებული შრიფტის ავტორს კობა კურტანიძეს; და ყველა იმ პირს და კომპანიას, ვინც წვლილი შეიტანა ამ მნიშვნელოვანი და სასარგებლო პროექტის განხორციელებაში.

და ბოლოს, მადლობას ვუხდით ჩვენი ოჯახის წევრებს და მეგობრებს მათი მოთმინების და გაგებისათვის იმ დროის განმავლობაში რაც დასჭირდა სახელმძღვანელოს ქართულენოვან გამოცემას.

ქართული გამოცემის წინასიტყვაობა

ექიმები ყოველთვის აღიარებდნენ, რომ თითოეული პაციენტი უნიკალურია და როგორც შეეძლოთ ცდილობდნენ მოერგოთ მათზე მკურნალობის საუკეთესო კურსი. ჩვენ შეგვიძლია სისხლის გადასხმა შესაბამისი სისხლის ჯგუფის გათვალისწინებით, რაც მნიშვნელოვანი აღმოჩენა იყო. რა იქნება, თუ სიმსივნის სამკურნალო საშუალებების მორგება ჩვენს გენეტიკურ კოდზე სტანდარტული თერაპია გახდება? რა მოხდება, თუ წამლის სწორი დოზის შერჩევა ისეთივე ადვილი იქნება, როგორიც ტემპერატურის გაზომვაა?

აშშ-ს პრეზიდენტი ბარაკ ობამა
30 იანვარი, 2015

ამერიკის შეერთებული შტატების პრეზიდენტმა ბარაკ ობამამ ეს სიტყვები წარმოსთქვა, როდესაც *ზუსტი მედიცინის ინიციატივა (PMI)* დააანონსა. ეს არის ფართომასშტაბიანი პროექტი, რომელშიც ჩართულია აშშ-ს რამდენიმე მსხვილი ჯანდაცვის ორგანიზაცია, როგორიცაა, NIH, NCI და FDA. პროექტის პირველ ეტაპზე გათვალისწინებულია ერთი მილიონი ინდივიდის გენომის შესახებ მონაცემების დაკავშირება მათ ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან და ამის მიხედვით დაავადების გამომწვევი კონკრეტული გენების იდენტიფიცირება, რაც საბოლოო ჯამში ემსახურება დაავადების აღმოჩენას ადრეულ სტადიაზე, მის პრევენციას, ახალი პრეპარატების, დიაგნოსტიკის ახალი მეთოდების განვითარებას და თითოეულ პაციენტზე მორგებული მკურნალობის კურსის შემუშავებას.

მას შემდეგ, რაც 2003 წელს ადამიანის პირველი გენომი გაიშიფრა, უფრო მეტად განისაზღვრა გენეტიკის როლი დაავადებების ინიცირებასა და მიმდინარეობაში, ასევე, წამალზე საპასუხო რეაქციაზე მკურნალობის კურსის დროს. ტექნოლოგიების განვითარებასთან ერთად ახლა უკვე ხელმისაწვდომია კონკრეტული გენების სექვენირების გზით სხვადასხვა დაავადების პროგნოზირება, დიაგნოსტიკა და მკურნალობის სწორად შერჩევა.

მედიცინაში გენეტიკის მნიშვნელობის გაცნობიერება, რასაკვირველია, უნდა დაიწყოს სასწავლო სამედიცინო დაწესებულებებში და ამ თვალსაზრისით კარგად მორგებულ პროგრამასთან ერთად გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს სწორად შერჩეულ სახელმძღვანელოს, რომლითაც სტუდენტი სწავლობს. ქართულ ენაზე თარგმნილი და სტუდენტებისთვის შეთავაზებული სახელმძღვანელო „ტომპსონი & ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში“ სრულად აკმაყოფილებს იმ თანამედროვე სტანდარტებს, რასაც გენეტიკის სწავლება ითვალისწინებს მედიცინის ფაკულტეტებზე. უნდა აღინიშნოს, რომ 2015 წელს ადამიანის გენეტიკის ამერიკის საზოგადოების (ASHG) წლიურ კონფერენციაზე (5-10 ოქტომბერი, 2015, ბალტიმორი, აშშ) სახელმძღვანელოს ავტორებს რ. ნუსბაუმს, რ. მაკინესს და ჰ. ვილარდს გადაეცათ ASHG-ის პრესტიჟული ჯილდო (*The ASHG Arno Motulsky-Barton Childs Award for Excellence in Human Genetics Education*) სამედიცინო განათლებაში შეტანილი წვლილისთვის. სახელმძღვანელოთი მსოფლიოს მრავალი წამყვანი სამედიცინო უნივერსიტეტი სარგებლობს.

აღსანიშნავია, რომ „ტომპსონი & ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში“ უკვე მეორე ქართული გამოცემაა. პირველად წიგნის მეშვიდე გამოცემა 2008 წელს ითარგმნა და დამკვიდრდა, როგორც ძირითადი სასწავლო სახელმძღვანელო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში. თარგმანი შესრულდა ამავე უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის თანამშრომელთა ჯგუფის მიერ პროფ. ელენე აბზიანიძის ხელმძღვანელობით და რედაქტირებით.

ეს იყო უდიდესი წინ გადადგმული ნაბიჯი, რამაც მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა სამედიცინო განათლების მოდერნიზაციაში საქართველოში. ექიმების ახალმა თაობამ ამ სახელმძღვანელოს დახმარებით ფუნდამენტური ცოდნა შეიძინა გენეტიკაში და, შესაბამისად, უფრო თანამედროვე მიდგომები და ხედვა შეიმუშავა დაავადებების დიაგნოსტიკის და მართვის თვალსაზრისით, რაც ესოდენ აქტუალურია სამედიცინო სფეროში მოღვაწე პროფესიონალებისთვის საქართველოში.

სახელმძღვანელოს ახალ ვერსიაში სრულად არის გადმოცემული თანამედროვე მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის მსოფლიო მეცნიერების უახლესი მიღწევები. ამ მიღწევათა გაცნობა და გათავისება ხელს შეუწყობს გენეტიკური თვალთახედვით თვისობრივად განახლებული სამედიცინო მეცნიერების პრაქტიკაში აღიარებასა და დანერგვას.

„ტომპსონი & ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში“ მერვე გამოცემის ქართულენოვანი ვერსია გამოიცემა სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოების მიერ Elsevier-ის ნებართვით. ქართულ თარგმანში მაქსიმალურად არის შენარჩუნებული ავტორების სტილი და საკითხების გადმოცემის მანერა, მორგებულია ქართული ენის თავისებურებებზე. ზოგიერთი საყოველთაოდ მიღებული ტერმინი და აბრევიატურა შენარჩუნებულია, რათა სტუდენტს გაუადვილდეს საერთაშორისო უნივერსიტეტებში სწავლის გაგრძელება თუ საერთაშორისო გამოცდების წარმატებით ჩაბარება.

ვიმედოვნებთ, რომ „ტომპსონი & ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში“ განახლებული გამოცემა, წინა გამოცემის მსგავსად, ქართველი სამედიცინო სპეციალობების სტუდენტებისათვის და ექიმთა ფართო წრისთვისაც ისეთივე სამაგიდო წიგნი იქნება, როგორც მათი დასავლელი კოლეგებისათვის.

ელენე აბზიანიძე
ეკა კვარაცხელია
თინათინ ტყემალაძე

სარჩევი

თავი 1

შესავალი 1

გენეტიკის და გენომიკის დაბადება და განვითარება, 1
გენეტიკა და გენომიკა მედიცინაში, 1
მომავლის ხედვა, 2

თავი 2

ადამიანის გენომის შესწავლა 3

ადამიანის გენომი და მემკვიდრულობის ქრომოსომული საფუძვლები, 3
ადამიანის გენომის ვარიაბელობა, 11
გენომის გადაცემა, 11
ადამიანის გამეტოგენეზი და განაყოფიერება, 18
მიტოზისა და მეიოზის სამედიცინო მნიშვნელობა, 20

თავი 3

ადამიანის გენომი: გენის სტრუქტურა და ფუნქცია 21

ადამიანის გენომის ინფორმაციული მოცულობა, 21
ცენტრალური დოგმა: დნმ → რნმ → ცილა, 22
გენის სტრუქტურა და ორგანიზაცია, 25
გენის ექსპრესიის საფუძვლები, 28
გენის ექსპრესიის მექანიზმი, 30
გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური და ეპიგენომური ასპექტები, 34
გენის ესპრესია, როგორ გენომური და ეპიგენომური სიგნალების ინტეგრაცია, 37
გენის ექსპრესიის ალელური დისბალანსი, 38
გენის ექსპრესიის ცვლილებები და მისი კავშირი მედიცინასთან, 43

თავი 4

ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება: მუტაცია და პოლიმორფიზმი 44

გენეტიკური მრავალფეროვნების ბუნება, 44
მემკვიდრული ცვალებადობა და დნმ-ის პოლიმორფიზმი, 46
სხვადასხვა ტიპის მუტაციის წარმოქმნა და სიხშირე, 50
მუტაციის ტიპები და მათი შედეგები, 54
ვარიაციები ინდივიდუალურ გენომებში, 56
მუტაციის და პოლიმორფიზმის გავლენა, 57

თავი 5

კლინიკური ციტოგენეტიკის და გენომური ანალიზის პრინციპები 59

ციტოგენეტიკის და გენომის ანალიზის შესავალი, 59
ქრომოსომული ანომალიები, 66
სიმსივნეების ქრომოსომული და გენომური ანალიზი, 75

თავი 6

დაავადებების ქრომოსომული და გენომური საფუძვლები: აუტოსომების და სასქესო ქრომოსომების დარღვევები 79

ანომალიების მექანიზმები, 79
ანეუპლოიდია, 79
უნიპარენტული დისომია, 83
გენომური დაავადებები: მიკროდელეციების და დუპლიკაციების სინდრომები, 84
იდიოპათიური ქრომოსომული ანომალიები, 87
ოჯახური ანომალიების სეგრეგაცია, 88
გენომურ იმპრინტინგთან ასოცირებული დაავადებები, 89
სასქესო ქრომოსომები და მათი ანომალიები, 91
სქესობრივი განვითარების დარღვევები, 102
ნეიროგანვითარების დარღვევები და გონებრივი უნარშეზღუდულობა, 108

თავი 7

ერთეული გენის მემკვიდრეობის ტიპები 111

მიმოხილვა და კონცეფციები, 111
საგვარტომო ნუსხა, 113
მენდელისეული მემკვიდრეობა, 114
მენდელისეული აუტოსომური მემკვიდრეობის ტიპები 115
X-შეჭიდული მემკვიდრეობა, 122
ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობა, 127
მოზაიციზმი, 128
მშობლისეული წარმომავლობის გავლენა მემკვიდრეობის ტიპზე, 129
დინამიკური მუტაციები: არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსია, 130
მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დარღვევების დედისეული მემკვიდრეობა, 134
კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის, 135
ოჯახური ისტორიის მნიშვნელობა სამედიცინო პრაქტიკაში, 136

თავი 8

კომპლექსური მემკვიდრეობით გამოწვეული ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული დაავადებები 139

რაოდენობრივი და თვისობრივი მახასიათებლები, 139
ოჯახური აგრეგაცია და კორელაცია, 141
გენებისა და გარემოს ფარდობითი როლი კომპლექსური დაავადების განვითარებაში, 143
გენეტიკური ფაქტორებით გამოწვეული ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული დაავადებების მაგალითები, 148

მულტიფაქტორული ნიშნების მაგალითები, რომელთა გამომწვევი სპეციფიური გენეტიკური და გარემო ფაქტორები ცნობილია, 152
კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე მულტიფაქტორული დაავადების გამოწვევები, 159

თავი 9

გენეტიკური ცვალებადობა პოპულაციებში 161
გენოტიპები და ფენოტიპები პოპულაციებში, 161
ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ხელისშემშლელი ფაქტორები, 164
გენეტიკური დაავადებების სიხშირეთა ეთნიკური განსხვავებები, 170
გენეტიკა და წინაპრები, 174

თავი 10

ადამიანის დაავადებისა გენეტიკური საფუძვლების იდენტიფიკაცია 177
შეჭიდულობის ანალიზისა და ასოციაციურობის გენეტიკური საფუძვლები, 177
ადამიანის დაავადების განმაპირობებელი გენების კარტირება, 186
გენების კარტირებიდან გენების იდენტიფიკაციამდე, 193
დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენების გამოვლენა გენომისი სექვენირებით, 196

თავი 11

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური საფუძვლები 201
მუტაციის გავლენა ცილის ფუნქციაზე, 201
როგორ არღვევს მუტაციები ბიოლოგიურად ნორმალური ცილების ფორმირებას, 203
გენოტიპისა და ფენოტიპის ურთიერთობა გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში, 203
ჰემოგლობინი, 205
ჰემოგლობინოპათიები, 207

თავი 12

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური, ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები 221
ცილების სხვადასხვა კლასის მუტაციებით განპირობებული დაავადებები, 221
ფერმენტებთან დაკავშირებული დაავადებები, 222
რეცეპტორული ცილების დეფექტები, 233
ტრანსპორტის დეფექტები, 238
სტრუქტურულ ცილათა დარღვევები, 241
ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, 249
შემაჯამებელი კომენტარები, 261

თავი 13

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა 265
გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის თანამედროვე მიღწევები, 265
გენეტიკური დაავადების მკურნალობისას გასათვალისწინებელი საკითხები, 268
მკურნალობა მეტაბოლიზმის მანიპულაციის გზით, 269
დაზიანებული გენის ან ცილის ფუნქციის გაზრდისკენ მიმართული მკურნალობა, 273
გენური თერაპია, 286
ზუსტი მედიცინა: მენდელისეული დაავადებების მკურნალობის აწმყო და მომავალი, 290

თავი 14

განვითარების გენეტიკა და თანდაყოლილი დეფექტები 283
(ენტონი უინშოუ-ბორისის, MD, PhD დახმარებით)
განვითარების ბიოლოგია მედიცინაში, 283
განვითარების ბიოლოგიის შესავალი, 288
გენები და გარემო ფაქტორები განვითარების პროცესში, 289
განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი ცნებები, 290
განვითარების უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები, 301
განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება ემბრიოგენეზში, 307
შემაჯამებელი კომენტარები, 308

თავი 15

სიმსივნის გენეტიკა და გენომიკა 319
ნეოპლაზია, 319
სიმსივნის გენეტიკური საფუძვლები, 320
სიმსივნის ოჯახური ფორმები, 325
სიმსივნის ოჯახური შემთხვევები, 335
სპორადული სიმსივნე, 337
ციტოგენეტიკური ცვლილებები სიმსივნეების დროს, 339
გამოყენებითი გენომიკა სიმსივნის ინდივიდუალიზებული თერაპიისთვის, 339
სიმსივნე და გარემო, 342

თავი 16

გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება 347
ოჯახური ისტორია და რისკის შეფასება, 347
გენეტიკური კონსულტაცია კლინიკურ პრაქტიკაში, 348
დაავადების განმეორების რისკის განსაზღვრა, 351
დაავადების რეციდივის ემპირიული რისკი, 358
მოლეკულური და გენომზე დამყარებული დიაგნოსტირება, 360

თავი 17

პრენატალური დიაგნოსტიკა და სკრინინგი 365
პრენატალური დიაგნოსტიკის მეთოდები, 366
პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩვენებები ინვაზიური ტესტირებით, 372
პრენატალური სკრინინგი, 373
ლაბორატორიული კვლევები, 378
პრენატალური დიაგნოსტიკის და სკრინიგის გენეტიკური კონსულტაცია, 382

თავი 18

გენომიკის გამოყენება მედიცინაში და პერსონალიზებული სამედიცინო მომსახურება 385
გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციებში, 385
ფარმაკოგენომიკა, 389
ფარმაკოგენომიკა, როგორც კომპლექსური ნიშანი, 392
დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის სკრინინგი, 392
პერსონალიზებული გენომური მედიცინა, 398

თავი 19

ეთიკური და სოციალური საკითხები გენეტიკაში და გენომიკაში *401*

ბიოსამედიცინო ეთიკის პრინციპები, 401
ეთიკური დილემა სამედიცინო გენეტიკაში, 402
გენეტიკური ინფორმაციის კონფიდენციალურობა, 405
ევგენიკის და დისგენიკის გავლენა სამედიცინო გენეტიკაზე, 408
გენეტიკა მედიცინაში, 409

შემთხვევები

გენეტიკური კანონზომიერებების ამსახველი კლინიკური შემთხვევების განხილვა *411*

ტერმინების განმარტება *509*

წყაროები და მტკიცებულებები *535*

სავარჯიშოების პასუხები *541*

ინდექსი *559*

თავი 1

შესავალი

გენეტიკის და გენომიკის დაბადება და განვითარება

მედიცინის არც ერთი დარგი არ განვითარებულა ისე სწრაფად, როგორც გენეტიკის და გენომიკის სფერო ბოლო წლებში. შესაძლოა, მრავალი სტუდენტისთვის გასაკვირი იყოს ის ფაქტი, რომ მედიცინაში გენეტიკის წვლილი დაახლოებით მხოლოდ ერთი საუკუნის წინ აღიარეს; ეს მაშინ მოხდა, როდესაც ბრიტანელმა ექიმმა არჩიბალდ გეროდმა და სხვა მეცნიერებმა მიიჩნიეს, რომ მენდელის მემკვიდრეობის კანონებით შეიძლებოდა ოჯახებში გარკვეული კლინიკური დაავადებების გამეორების რისკის ახსნა. მომდევნო წლებში, უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის განვითარებასთან ერთად **სამედიცინო გენეტიკა**, რომელიც მანამდე რამდენიმე იშვიათი დაავადების შემსწავლელ უმნიშვნელო კლინიკურ ვიწრო სპეციალობას წარმოადგენდა, აღიარებულ სამედიცინო დისციპლინად გარდაიქმნა, რომლის კონცეფციები და მიდგომები მრავალი, როგორც გავრცელებული, ისე იშვიათი, დაავადების დიაგნოსტიკისა და მართვის მნიშვნელოვან კომპონენტებს წარმოადგენენ.

21-ე საუკუნის დასაწყისში **ადამიანის გენომის პროექტის** განხორციელების შედეგად პრაქტიკულად მთლიანად გაიშიფრა ადამიანის დნმ-ის თანამიმდევრობა - ჩვენი გენომი (სუფიქსი "ომი" ბერძნულიდან წარმოდგება და "ყველას" ანუ "სრულს" ნიშნავს), რამაც საფუძველი დაუდო ყველა არსებული გენის იდენტიფიკაციას, მათი სტრუქტურისა და რეგულაციის მექანიზმების გაგებას, სხვადასხვა პოპულაციაში ამ გენების ცვალებადობის შესწავლას და იმის გამოვლენას, თუ როგორ იწვევს გენეტიკური ცვალებადობა სხვადასხვა დაავადებას. დღესდღეობით უკვე შესაძლებელია ნებისმიერი ადამიანის არა ცალკეული გენის, არამედ მისი გენომის ერთიანად შესწავლა. გენეტიკის ასეთი წარმატება ხელს უწყობს **გენომური მედიცინის** განვითარებას, რომლის მიზანია ადამიანის გენომისა და მისი პროდუქტების ფართომასშტაბიანი ანალიზის (მათ შორის, გენის ექსპრესიის კონტროლის, ადამიანის გენის ცვალებადობის და გენებსა და გარემოს შორის ურთიერთქმედების) მკურნალობისთვის გამოყენება.

გენეტიკა და გენომიკა მედიცინაში
გენეტიკის პრაქტიკაში გამოყენება

როგორც წესი, სამედიცინო გენეტიკოსი არის ექიმი, რომელიც მუშაობს სხვადასხვა პროფილის ექიმებთან, ექთნებთან და გენეტიკოს კონსულტანტებთან ერთად, რათა შეაფასოს შესაძლო მემკვიდრული დაავადების მქონე პაციენტები. მათ მოვალეობაში შედის პაციენტის მდგომარეობის შეფასება როგორც დაავადების დეტალური ისტორიის დადგენით, ისე სამედიცინო გამოკვლევით, დაავადების შესაძლო მემკვიდრეობის ტიპის შეფასება, დიაგნოსტიკური ტესტის დანიშვნა, მკურნალობა და სამედიცინო მეთვალყურეობის დაგეგმვა და დაავადების შესაძლო რისკის განსაზღვრა ოჯახის სხვა წევრებში.

თუმცა, გენეტიკის პრინციპები და მიდგომები არ შემოიფარგლება მხოლოდ ერთი სამედიცინო სპეციალობით ან ვიწრო სპეციალობით და, შესაბამისად, მათი მისადაგება შეიძლება თითქმის ყველა სამედიცინო სფეროსთან. ქვემოთ მოყვანილია რამდენიმე მაგალითი, თუ როგორ გამოიყენება გენეტიკა და გენომიკა მედიცინაში:

- პედიატრი სინჯავს ბავშვს, რომელსაც აღენიშნება მრავლობითი თანდაყოლილი მანკი და უნიშნავს გენომის მაღალრეზოლუციურ კვლევას ქრომოსომების სუბმიკროსკოპული დელეციების ან დუპლიკაციების აღმოსაჩენად, რომელთა გამოვლენა ვერ ხერხდება ქრომოსომების რუტინული ანალიზის დროს (შემთხვევა 32).
- ახალგაზრდა ქალს მკერდის და საკვერცხის მემკვიდრული სიმსივნის ოჯახური ანამნეზით კონსულტანტ-გენეტიკოსი უტარებს საგანმანათლებლო საუბარს, უნიშნავს მას შესაბამის კვლევას, ინტერპრეტაციას უკეთებს ტესტის შედეგებს და თანადგომას გამოხატავს (შემთხვევა 7).
- 38 წლის ორსული ქალის არაინვაზიური პრენატალური სისხლის ანალიზის დადებითი სკრინინგ-ტესტის შემდეგ, მეანი ორსული ქალისგან აღებულ ქორიონის ხაოს ნიმუშს ციტოგენეტიკურ ლაბორატორიაში აგზავნის ნაყოფის ქრომოსომების რაოდენობრივი ან სტრუქტურული დარღვევების დასადასტურებლად (იხ. მე-17 თავი).
- ჰემატოლოგი აანალიზებს ღრმა ვენების თრომბოზით დაავადებული ახალგაზრდა ქალის ოჯახურ ისტორიას, სამედიცინო ისტორიას და გენეტიკური ტესტირების შედეგებს, იმისათვის, რომ მკურნალობის სარგებლიანობისა და რისკების გათვალისწინებით, მიიღოს გადაწყვეტილება ანტიკოაგულაციური თერაპიის დაწყების შესახებ (შემთხვევა 46).
- ქირურგი იყენებს ფილტვის კიბოს ნიმუშში აღმოჩენილ გენის ექსპრესიის ანალიზის პასუხს იმისათვის, რომ განსაზღვროს დაავადების პროგნოზი და მიიღოს გადაწყვეტილება თერაპიის კურსის შესარჩევად. (იხ.მე-15თავი).
- ბავშვთა ონკოლოგი პაციენტებს ტესტირებას უტარებს გენეტიკური ცვლილებების გამოსავლენად ქიმიოთერაპიულ აგენტზე დადებითი ან საზიანო რეაქციის პროგნოზის მიზნით (შემთხვევა 45).
- ალცჰაიმერის დაავადების წინასწარგანწყობის გამოსავლენად ნევროლოგი და გენეტიკოსი *APOE* გენის ტესტირებას უნიშნავენ ქალს, რომელსაც დაავადების შემთხვევებით დატვირთული ოჯახური ისტორია აქვს, რაც მას საშუალებას მისცემს, რომ სათანადო გრძელვადიანი ფინანსური საკითხები დაგეგმოს (შემთხვევა 4).
- სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტი სარგებლობს გენეტიკური პოლიმორფიზმის მონაცემთა ბაზებით იმისათვის, რომ ავიაკატასტროფის შედეგად დაღუპული ადამიანების იდენტიფიკაცია ჩაატაროს, რისთვისაც დაღუპულების პირადი ნივთებიდან აღებულ დნმ-ის ნიმუშებს მათი

ცოცხლად დარჩენილი ნათესავების დნმ-ის ნიმუშებთან ადარებს.

- გასტროენტეროლოგი უკვეთავს გენომის სექვენირების ანალიზს ბავშვისთვის, რომელსაც აქვს სიცოცხლისათვის საშიში და ძნელად სამკურნალო ნაწლავის დაავადების მრავალწლიანი ისტორია. სექვენირების შედეგად გამოვლინდა მუტანტური გენი, რამაც ცხადყო კლინიკური დიაგნოზი და შეცვალა მკურნალობის სქემა (იხ. მე-16 თავი).
- ფარმაცევტულ კომპანიაში მომუშავე მეცნიერები აწარმოებენ სიმსივნური უჯრედის დნმ-ის სექვენირებას ონკოგენების სასიგნალო სისტემაში სპეციფიკური ცვლილებების განსაზღვრის მიზნით, რაც სომატური მუტაციით გამოწვეული არასწორი აქტივაციის შედეგია, რასაც ისეთი სპეციფიკური ინჰიბიტორების შექმნამდე მივყავართ, რომლებიც სიმსივნიან პაციენტებში საიმედო რემისიას იწვევენ (შემთხვევა 10).

გენეტიკური დაავადებების კლასიფიკაცია

იმ დაავადებებს შორის, რომლებიც მთლიანად ან ნაწილობრივ გენეტიკური ფაქტორებით არის გამოწვეული, სამი ძირითადი ტიპის დარღვევებს განასხვავებენ: ქრომოსომულს, ერთეული გენის და მულტიფაქტორულს.

ქრომოსომული დარღვევების შემთხვევებში დეფექტი გამოწვეულია არა ერთი რომელიმე გენის დაზიანებით, არამედ ქრომოსომაში ან ქრომოსომულ სეგმენტში არსებული გენების დეფიციტით ან სიჭარბით. მაგალითად, 21-ე ქრომოსომის ერთი ზედმეტი ასლის არსებობა იწვევს სპეციფიკურ დაავადებას დაუნის სინდრომს, მიუხედავად იმისა, რომ ქრომოსომაში არც ერთი გენი არ არის დეფექტური. ქრომოსომის უფრო მცირე ზომის ნაწილის დუპლიკაცია ან დელეცია, რომლის ზომაც შეიძლება მერყეობდეს მხოლოდ ერთი დელეცირებული გენიდან ქრომოსომის მთლიანი სიგრძის რამდენიმე პროცენტამდე, შეუძლია გამოიწვიოს განვითარების კომპლექსური დეფექტები, როგორიცაა დი-ჯორჯის სინდრომი ან იზოლირებული აუტიზმი, რომელსაც თან არ ახლავს არანაირი სხვა ფიზიკური ანომალია. ქრომოსომული დაავადებების ჯგუფი საკმაოდ ხშირია, დაახლოებით 7 შემთხვევა 1000 ცოცხლადშობილზე, ხოლო ორსულობის პირველ ტრიმესტრში სპონტანური აბორტების ნახევარი სწორედ ქრომოსომულ დაავადებებზე მოდის. ეს დარღვევები განხილული იქნება მე-6 თავში.

ერთეული გენის დარღვევებს იწვევს ინდივიდუალურ გენებში მომხდარი პათოგენური მუტაციები. მუტაცია შეიძლება გვხვდებოდეს ქრომოსომული წყვილიდან მხოლოდ ერთ (ჰომოლოგიური ქრომოსომის ნორმალური ალელის მეწყვილე) ან ორივე ქრომოსომაში. ხშირად ერთეული გენის დარღვევები იწვევს ისეთ დაავადებებს, რომლებიც კლასიკური მემკვიდრეობის კანონებს ექვემდებარება (აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური, X-შეჭიდული). ზოგიერთ შემთხვევაში მუტაცია გვხვდება არა ბირთვულ გენომში, არამედ მიტოქონდრიულ გენებშიც. ნებისმიერ შემთხვევაში, ამის მიზეზია სერიოზული შეცდომა გენეტიკურ ინფორმაციაში, რომელსაც ერთეული გენი ატარებს. მონოგენურ დარღვევებს, მაგალითად, კისტურ ფიბროზს (შემთხვევა 12), ნამგლისებრ უჯრედოვან ანემიას (შემთხვევა 42) და მარფანის სინდრომს (შემთხვევა 30), ჩვეულებრივ, კარგად გამოკვეთილი და სპეციფიკური საგვარტომო ნუსხა ახასიათებთ. ასეთი დეფექტები არცთუ ხშირია, თუმცა ზოგჯერ შესაძლოა 1:500 ან 1:1000 სიხშირესაც მიაღწიოს. იშვიათობის მიუხედავად, ერთეული გენის დარღვევებზე მოდის დაავადებებისა და სიკვდილიანობის შემთხვევათა მნიშვნელოვანი წილი. მთლიანად ერთეული გენის დარღვევების სიხშირე პედიატრიულ პოპულაციაში არის დაახლოებით 1 ყოველ 300 ახალშობილ ბავშვზე; ხოლო მთელი სიცოცხლის მანძილზე გამოვლენილი ერთეული გენის დაავადებების გავრცელება არის 1:50. ეს დაავადებები განხილულია მე-7 თავში.

რთული მემკვიდრეობით განპირობებული **მულტიფაქტორული დაავადებები** ყველაზე ხშირია და ყველა მათგანი გენეტიკური ფაქტორის მატარებელია, რაზეც მეტყველებს ის, რომ დაავადების გამეორების რისკი საკმარისად მაღალია იდენტურ ტყუპებში (მთელ მოსახლეობასთან შედარებით) ან დაავადებულ ინდივიდთა ახლო ნათესავებში. მიუხედავად იმისა, რომ ოჯახებში ზოგიერთი დაავადების მემკვიდრული ბუნება ვლინდება, მემკვიდრეობის ტიპი არ შეესაბამება მონოგენური დეფექტებით გამოწვეულ სურათს. მულტიფაქტორული დარღვევები მოიცავს როგორც განვითარების თანდაყოლილ ანომალიებს, როგორიცაა ჰირშპრუნგის დაავადება (შემთხვევა 22), გაპობილი ტუჩი და სასა, გულის თანდაყოლილი მანკები, ისე ზრდასრულ ასაკში გამოვლენილ მრავალ დარღვევას, მაგალითად, ალცჰაიმერის დაავადებას (შემთხვევა 4), დიაბეტს და კორონარული არტერიების დაავადებას. დაავადებათა ეს ჯგუფი არ არის გამოწვეული გენეტიკურ ინფორმაციაში მომხდარი მხოლოდ ერთი შეცდომით, არამედ, დაავადება ვითარდება მრავალი სხვადასხვა გენის ვარიანტული ფორმების ერთობლივი არსებობით; გენის თითოეულ ვარიანტს შეუძლია გამოიწვიოს, დაიცვას ან გაზარდოს წინასწარგანწყობა გარკვეული დაავადების განვითარების მიმართ. მულტიფაქტორული დაავადებების პოპულაციური სიხშირე 5%-დან (ბავშვებში) 60%-მდე (მთელ მოსახლეობაში) მერყეობს. ზემოთ ჩამოთვლილი დარღვევები მე-8 თავში განსახილველი თემის საგანია..

მომავლის ხედვა

დღევანდელი პროფესიონალებისა და ახალგაზრდა სპეციალისტების 50-წლიანი პროფესიული მოღვაწეობის განმავლობაში მნიშვნელოვან ცვლილებებს ექნება ადგილი გენეტიკისა და გენომიკის ცოდნის და მეთოდების მედიცინაში გამოყენების თვალსაზრისით. თუ მხოლოდ გასული ათწლეულის აღმოჩენებით განვსჯით, ცხადი გახდება, რომ ჩვენ იმ რევოლუციური გზის მხოლოდ დასაწყისში ვართ, რომელიც გულისხმობს გენეტიკისა და გენომიკის მიღწევების ინტეგრაციას საზოგადოებრივ ჯანდაცვასთან და პრაქტიკულ მედიცინასთან. ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის ტერმინოლოგიისა და კონცეფციების გაცნობა, ჯანმრთელობაზე და დაავადებებზე გენეტიკის და გენომიკის გავლენის პერსპექტივების სათანადო შეფასება ჩამოაყალიბებს უწყვეტი სამედიცინო განათლების საფუძვლებს, რაც ჯანმრთელობის დაცვის პროფესიონალებისთვის წარმატებული კარიერის ნაწილია.

ძირითადი ლიტერატურა

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—an updated primer, *N Engl J Med* 362:2001–2011, 2010.

Ginsburg G, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine* (vols 1 & 2), ed 2, New York, 2012, Elsevier.

თავი 2

ადამიანის გენომის შესწავლა

ადამიანის გენომის გადაცემის, ორგანიზაციისა და ვარიაბელობის გაგება, ისევე, როგორც გენომიკის და პერსონალიზებული მედიცინის როლის შესწავლა, უმნიშვნელოვანესია მედიცინაში გენეტიკის როლის განსაზღვრისათვის. ადამიანის გენომის სექვენირების ხელმისაწვდომობისა და დაავადებათა განვითარებაში გენომის ცვალებადობის როლის უკეთ გაგების შემდეგ დღეს უკვე უფრო დიდი მასშტაბითაა შესაძლებელი ცვალებადობის როლის შესწავლა ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ინდივიდუალური გენომების შედარების შედეგად ჩვენ შეგვიძლია ხაზი გავუსვათ მოცემული სახელმძღვანელოს მთავარ დებულებას - *ყოველ ადამიანს აქვს მისთვის დამახასიათებელი გენის პროდუქტების უნიკალური ნაკრები, რომელიც წარმოქმნილია გენომის თანამიმდევრობისა და კონკრეტული გარემო პირობების ერთობლივი მოქმედებით.* როგორც წინა თავში იყო განხილული, დებულება სრულ შესაბამისობაშია ერთი საუკუნის წინ გეროდის მიერ მოწოდებულ ქიმიური ინდივიდუალობის ჰიპოთეზასთან, რაც საფუძველს გვაძლევს დავეყრდნოთ გენომიკას და პერსონალიზებულ მედიცინას.

ადამიანის გენომის პროექტის განხორციელების შედეგად დაგროვდა ცოდნა და მკვეთრად გაიზარდა გენომური ტექნოლოგიები, რამაც საშუალება მოგვცა სამედიცინო პრაქტიკაში გამოგვეყენებინა გენეტიკის ძირითადი კონცეფციები და ამ დარგში გაკეთებული აღმოჩენები.

ადამიანის გენომი და მემკვიდრეულობის ქრომოსომული საფუძვლები

მედიცინაში გენეტიკის მნიშვნელობის განსაზღვრისათვის საჭიროა გვესმოდეს მემკვიდრული მასალის ბუნება, ვიცოდეთ, თუ როგორ არის ის "ჩალაგებული" ადამიანის **გენომში** და როგორ გადაეცემა უჯრედიდან უჯრედს გაყოფისას ან თაობიდან თაობას – გამრავლების პროცესში. ადამიანის გენომი დიდი ოდენობით შეიცავს დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავას **(დნმ-ს)**, რომელშიც გენეტიკური ინფორმაციაა კოდირებული. იგი განსაზღვრავს ემბრიოგენეზის, განვითარების, ზრდის, მეტაბოლიზმისა და რეპროდუქციის არსებითად ყველა იმ ასპექტს, რომელიც აყალიბებს ადამიანს, როგორც ფუნქციონირებად ორგანიზმს. სხეულის ყველა ბირთვიანი უჯრედი ატარებს ადამიანის გენომის საკუთარ ასლს, რომელიც, ტერმინის ზოგიერთი განსაზღვრებიდან გამომდინარე, 20,000-დან 50,000-მდე **გენს** შეიცავს (იხ. მომდევნო ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). გენები, რომელთაც ამ ეტაპზე მარტივად განვიხილავთ, როგორც გენეტიკური ინფორმაციის ფუნქციურ ერთეულებს, განლაგებულია დნმ-ში, რომელიც თითოეული უჯრედის ბირთვში არსებული ჩხირისებური სტრუქტურების – **ქრომოსომების** შედგენილობაში შედის. დიდია და ყოვლისმომცველი გენებისა და გენეტიკის გავლენა ჯანმრთელობის და ავადმყოფობის მდგომარეობაზე და ამ გავლენის წყარო გენომის დნმ-ში კოდირებული ინფორმაციაა.

ყოველი სახეობისათვის დამახასიათებელია ქრომოსომათა გარკვეული კომპლექტი **(კარიოტიპი)** განსაზღვრული რიცხვით და მორფოლოგიით. გენები ქრომოსომებში ზუსტად განსაზღვრული თანამიმდევრობითაა განლაგებული. თითოეულ გენს საკუთარი ადგილი ანუ **ლოკუსი** აქვს. ქრომოსომებში გენების ადგილმდებარეობას გამოსახავენ **ქრომოსომულ რუკაზე**, რომელიც განსხვავებულია თითოეული სახეობისთვის და სახეობაში – თითოეული ინდივიდისათვის.

ადამიანის ქრომოსომებს, მათ სტრუქტურასა და მემკვიდრეობას შეისწავლის **ციტოგენეტიკა**. ადამიანის თანამედროვე ციტოგენეტიკის ისტორია 1956 წლიდან იწყება, როდესაც პირველად დაადგინეს, რომ ადამიანის ნორმალური ქრომოსომული კომპლექტი 46 ქრომოსომისაგან შედგება. მას შემდეგ ბევრი რამ იქნა გარკვეული ქრომოსომების შესახებ: დადგენილია ქრომოსომების ნორმალური სტრუქტურა და მოლეკულური შედგენილობა, მათში არსებული გენების ლოკალიზაციის ადგილი და ამ გენთა ცვლილე-

ქრომოსომული და გენომის ანალიზი კლინიკურ მედიცინაში

ქრომოსომული ანალიზი კლინიკური მედიცინის მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური მეთოდი გახდა. უფრო სრულად ამ მეთოდს მომდევნო თავებში განვიხილავთ, აქ კი მხოლოდ მათი მოკლე განსაზღვრებით შემოვიფარგლებით:

- **კლინიკური დიაგნოსტიკა.** მრავალი დაავადება, მათ შორის ფართოდ გავრცელებული დაუნის სინდრომი, დაკავშირებულია ქრომოსომების რიცხვის ან სტრუქტურის მიკროსკოპულად ხილულ ცვლილებებთან და დიაგნოსტიკისა და გენეტიკური კონსულტაციისათვის ქრომოსომულ ანალიზს საჭიროებს (იხ. თავი 5 და 6);
- **გენების იდენტიფიკაცია.** დღეისათვის სამედიცინო გენეტიკის მთავარი მიზანი სპეციფიკური გენების ლოკალიზაციის რუკის შედგენა და მათი როლის განსაზღვრაა ჯანმრთელობის უზრუნველყოფასა და ავადმყოფობის ინდუცირებაში. ეს საკითხი დეტალურად მე-10 თავში განიხილება.
- **სიმსივნის გენომიკა** სომატურ უჯრედებში წარმოშობილი გენომური და ქრომოსომული ცვლილებები დაკავშირებულია სხვადასხვა ტიპის სიმსივნური ზრდის ინიციაციასთან და განვითარებასთან (იხ. თავი 15).
- **დაავადების მკურნალობა.** გენომის მთლიანობის, შედგენლობის და დიფერენციაციის მდგომარეობის შეფასება გადამწყვეტია სამკურნალო მიზნით პაციენტ-სპეციფიკური პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების გამოყენებისას (იხ. თავი 13).
- **პრენატალური დიაგნოსტიკა.** ქრომოსომული და გენომური ანალიზი პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ძირითადი მეთოდია (იხ. თავი 17).

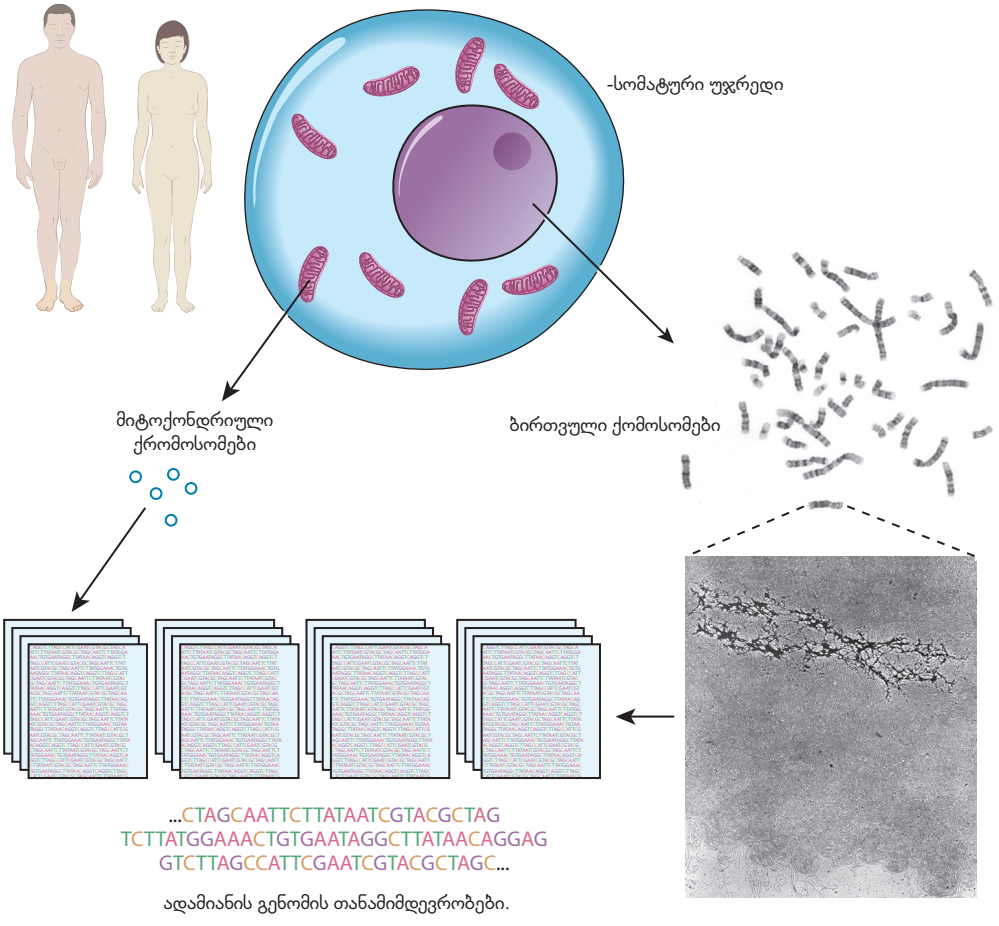
ბებით განპირობებული მრავალრიცხოვანი დარღვევა.

ადამიანის ორგანიზმის ყველა უჯრედს, გამეტების წინამორბედი **(გერმინაციული)** უჯრედების გარდა, **სომატურ** უჯრედებს უწოდებენ (ბერძნ. სომა – სხეული). ადამიანის სომატური უჯრედის ბირთვში არსებული 46 ქრომოსომა წარმოდგენილია 23 წყვილით (სურ 2-1); აქედან 22 წყვილი როგორც მამაკაცებში, ისე ქალებში სტრუქტურულად იდენტურია და მათ **აუტოსომებს** უწოდებენ. აუტოსომებს ზომის მიხედვით უდიდესიდან უმცირესისკენ ალაგებენ. ქრომოსომების უკანასკნელი წყვილი – 23-ე, **სასქესო ქრომოსომებია**, რომლებიც ქალებში წარმოდგენილია X ქრომოსომებით, მამაკაცებში კი – X დაY ქრომოსომებით. თითოეული ქრომოსომა ატარებს გენების სხვადასხვა კომპლექტს, რომლებიც ხაზობრივად არის დაწყობილი დნმ-ში. ყოველი **ქრომოსომული წყვილი** შედგება ორი, მორფოლოგიურად მსგავსი ქრომოსომისაგან, რომლებსაც **ჰომოლოგიური** ქრომოსომები ანუ **ჰომოლოგები** ეწოდება. ჰომოლოგიური წყვილის წევრი ქრომოსომები ერთმანეთთან დაწყვილებულ გენეტიკურ ინფორმაციას შეიცავს, ანუ ერთი და იგივე გენები ერთნაირი თანამიმდევრობითაა განლაგებული. თუმცა ნებისმიერ სპეციფიკურ ლოკუსში ისინი შეიძლება შეიცავდნენ ერთი და იმავე გენის იდენტურ ან მცირედ განსხვავებულ ფორმებს. გენების ასეთ განსხვავებულ ფორმებს **ალელებს** უწოდებენ. ყოველი ქრომოსომული წყვილის ერთი წევრი მემკვიდრეობით არის მიღებული მამისაგან, ხოლო მეორე – დედისაგან. ნორმაში აუტოსომური წყვილის წევრები მიკროსკოპულად არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. ქალებში სასქესო ქრომოსომები – **ორი X ქრომოსომა**, ერთმანეთის იდენტურია; მამაკაცების სასქესო ქრომოსომებიდან კი ერთი არის X, რომელიც ქალის X ქრომოსომის იდენტურია და მამაკაცი მემკვიდრეობით იღებს დედისაგან, თავად კი ქალიშვილს გადასცემს; **მეორე – Y ქრომოსომა** მემკვიდრეობით მიღებულია მამისაგან და გადაეცემა ვაჟიშვილს. მე-6 თავში განვიხილავთ ზოგიერთ გამონაკლისს ამ მარტივი და თითქმის უნივერსალური წესიდან, რომლის მიხედვით, მდედრობითი სქესის ინდივიდები შეიცავენ XX, ხოლო მამრობითი სქესის ინდივიდები – XY ქრომოსომებს.

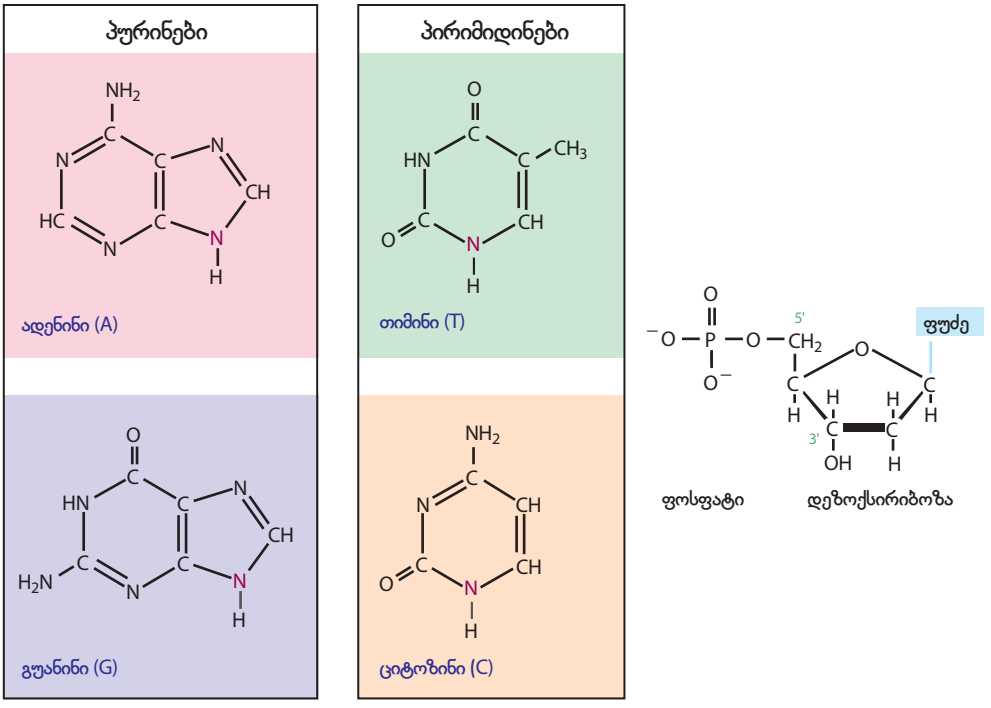
ადამიანის გენომში ბირთვულ გენომთან ერთად არსებობს ადამიანის გენომის მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი ნაწილი, რომელიც მიტოქონდრიაში, ციტოპლაზმაში არსებობს (იხ. სურ. 2-1). მიტოქონდრიული ქრომოსომა, როგორც ამას ამავე თავში ქვემოთ განვიხილავთ, მთელი რიგი უჩვეულო თვისებების მატარებელია, რაც მას ადამიანის გენომის დანარჩენი ნაწილისგან გამოარჩევს.

დნმ-ის სტრუქტურა: მოკლე მიმოხილვა

ვიდრე ადამიანის გენომის ორგანიზაციის და მისი ქრომოსომების დეტალურ განხილვას შევუდგებოდეთ, საჭიროდ მიგვაჩნია მიმოვიხილოთ დნმ-ის, როგორც გენომის შემადგე-



სურ. 2-1 ბირთვულ და მიტოქონდრიულ ქრომოსომებში კოდირებული ადამიანის გენომი.



სურ. 2-2 **დნმ-ის 4 აზოტოვანი ფუძე და ნუკლეოტიდის ზოგადი სტრუქტურა.** დეზოქსირიბოზას უკავშირდება თითოეული ფუძე ქიმიური ბმით (აზოტის საშუალებით, ნაჩვენებია წითლად) და ფოსფატური ჯგუფი, რის შედეგადაც წარმოიქმნება შესაბამისი ნუკლეოტიდი.

ადამიანის გენომის გენები

რა არის გენი? რამდენი გენი გვაქვს ჩვენ? ამ კითხვებზე პასუხის გაცემა უფრო ძნელია, ვიდრე ერთი შეხედვით ჩანს.

დაახლოებით 150 წლის წინ მენდელმა შემოიღო ტერმინი "ერთეული ნიშანი", სიტყვა გენი კი, რომელიც პირველად 1908 წელს დანერგეს, სხვადასხვა კონტექსტში გამოიყენებოდა. ექიმებისთვის (ისევე, როგორც მენდელისთვის და იმ დროის გენეტიკოსებისთვის); გენის მნიშვნელობა შეიძლება განისაზღვროს, როგორც ორგანიზმზე თვალსაჩინო გავლენის მქონე სტრუქტურა, რომელსაც თაობიდან თაობაში სტატისტიკურად განსაზღვრული გადაცემის უნარი გააჩნია. ექიმი-გენეტიკოსებისთვის ტერმინი გენი კლინიკურად აღიარებულია კონტექსტში კონკრეტული ვარიანტისთვის, რაც დაავადების გამომწვევი მიზეზი ხდება; დღეისათვის ცნობილია დაახლოებით 5000 ასეთი დაავადება (იხ. თავი 7).

ადამიანის გენომის პროექტის განხორციელების შედეგად შესაძლებელი გახდა ადამიანის გენების უფრო სისტემური განსაზღვრა, რაც ეფუძნება დნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზს და არა მხოლოდ კლინიკურ მონაცემებს ან ოჯახის ისტორიის შესწავლას; მართლაც, ეს იყო 1980-იან წლებში წამოწყებული პროექტის ერთ-ერთი ყველაზე მყარი საფუძველი. თუმცა 2003 წელსაც კი, პროექტის დასრულების შემდეგ, ჯერ კიდევ უცნობია, თუ რამდენად შეესაბამება თავისი მახასიათებლებით ჩვენს მიერ ნანახი თანამიმდევრობები გენის არსებობას.

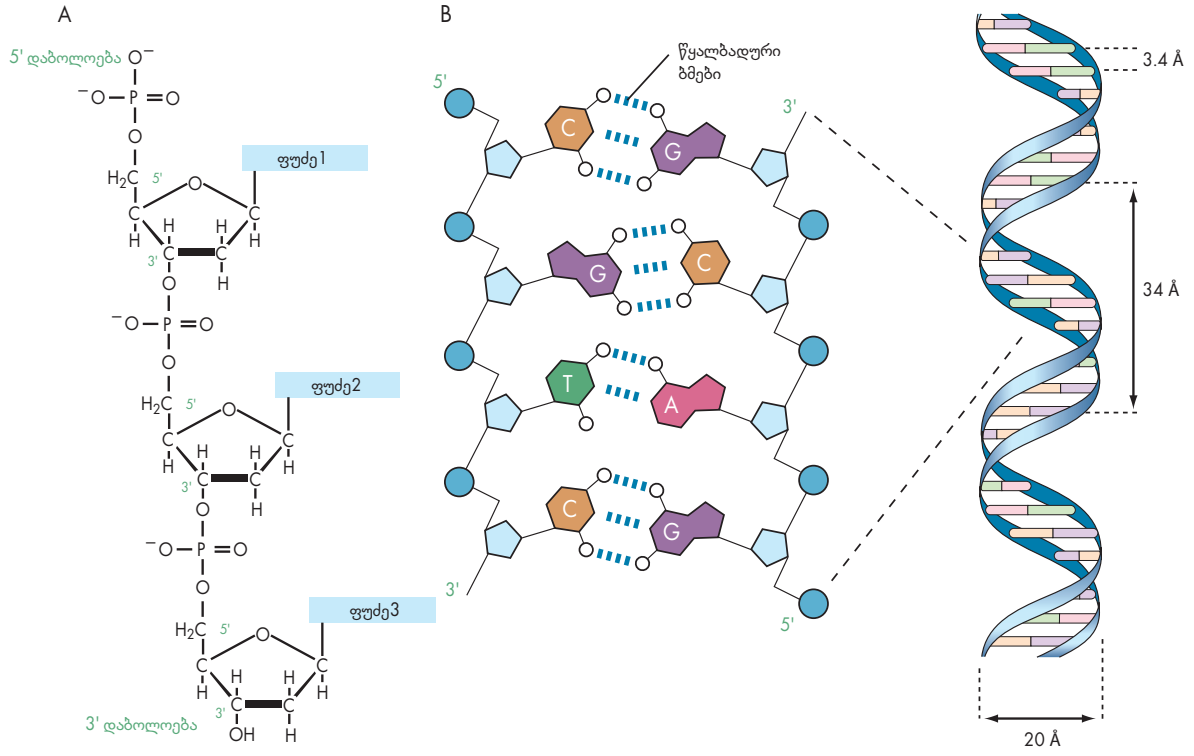
მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანის გენების სრულყოფილი კატალოგის შექმნა ჯერ კიდევ შორსაა, ჩვენ გენების ორ ძირითად ტიპს ვაღიარებთ: პირველი, რომლებიც წარმოქმნიან ცილას და მეორე, რომელთა პროდუქტი არის ფუნქციური რნმ.

- ცილის მაკოდირებელი გენების რაოდენობა, რომელთაც განსაკუთრებული თვისებები გააჩნიათ და განხილულია მე-3 თავში, არის დაახლოებით 20,000-დან 25,000-მდე. მოცემულ წიგნში ჩვენ ვამბობთ, რომ ეს რიცხვი არის 20,000, თუმცა მკითხველი უნდა აცნობიერებდეს, რომ ეს რიცხვი ზუსტი არაა.
- უფრო მეტიც, უკანასკნელი ათწლეულების მანძილზე ნათელი გახდა, რომ ზოგიერთი გენის საბოლოო პროდუქტი სრულიადაც არაა ცილა, არამედ დნმ-დან ტრანსკრიბირებული რნმ. არსებობს ასეთი რნმ-ის მრავალი ტიპი (ხშირად მათ **არამაკოდირებელ გენებს უწოდებენ**, რათა განასხვავონ ცილის მაკოდირებელი გენებისგან); დღეისათვის ვარაუდობენ, რომ ადამიანის გენომში არსებობს დამატებით 20,000-25,000 არამაკოდირებელი რნმ-ის გენები.

საერთო ჯამში, ტერმინის განსხვავებული განსაზღვრებიდან გამომდინარე, ადამიანის გენომში გენების საერთო რაოდენობა 20,000-დან 50,000-მდეა. თუმცა მკითხველმა უნდა იცოდეს, რომ ეს რიცხვი ცვალებადია და დამოკიდებულია მის მუდამ ცვლად განსაზღვრაზე, ტექნოლოგიური საშუალებებისა და ანალიტიკური პროცესების, ინფორმატიკის და ციფრული მედიცინის სწრაფ განვითარებაზე და გენომის უფრო სრულყოფილ განსაზღვრაზე.

ნელი მოლეკულის ბუნება. დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ) პოლიმერული ნუკლეინის მჟავის მაკრომოლეკულაა, რომელიც სამ კომპონენტს შეიცავს: ხუთნახშირბადიან შაქარს, დეზოქსირიბოზას; აზოტშემცველ ფუძეს და ფოსფატურ ჯგუფს (სურ. 2-2). ფუძეები ორი ტიპისაა, **პურინები** და **პირიმიდინები**. დნმ-ის მოლეკულაში არის პურინის ორი – **ადენინისა (A)** და **გუანინის (G)**, და პირიმიდინის ორი – **თიმინისა (T)** და **ციტოზინის (C)** აზოტოვანი ფუძე. ნუკლეოტიდები, რომლებიც ფუძის, ფოსფატისა და შაქრის კომპონენტებისაგან შედგება, პოლიმერიზდება გრძელ პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვებად: მეზობელი დეზოქსირიბოზას მოლეკულები 5′-3′ ფოსფოდიეთერული ბმებით უკავშირდებიან ერთმანეთს (სურ. 2-3A). ადამიანის გენომში ეს პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვები ორმაგი სპირალის სახით არსებობს (სურ. 2-3B), რომელთა რაოდენობა ადამიანის ყველაზე დიდ ქრომოსომებში ასობით მილიონი ნუკლეოტიდია.

დნმ-ის სტრუქტურა შეიცავს ქიმიურ ინფორმაციას, რომელიც საშუალებას იძლევა გენეტიკური ინფორმაცია უჯრედიდან



სურ. 2-3 დნმ-ის სტრუქტურა. A. დნმ-ის პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის ნაწილი. ნაჩვენებია 3′-5′ ფოსფოდიეთერული ბმები, რომლებიც მეზობელ ნუკლეოტიდებს აკავშირებს ერთმანეთთან. **B**. უოტსონის და კრიკის მიერ მოწოდებული დნმ-ის ორმაგსპირალიანი მოდელი. ყურადღება მიაქციეთ, რომ ძაფები მიმართულია ანტიპარალელურად. ჰორიზონტალური "ხიდაკები" აღნიშნავს დაწყვილებულ ფუძეებს. მიიჩნევენ, რომ სპირალი არის მარჯვნივმხვევი, რადგან ჯაჭვი, რომელიც მიემართება მარცხენა ქვედა მხრიდან მარჯვენა ზედა მხარეს, გადაკვეთს საპირისპირო ჯაჭვს. სურათის უფრო დეტალური ნაწილი აღნიშნავს დნმ-ის ორ კომპლემენტურ ჯაჭვს, სადაც ნაჩვენებია AT და GC ფუძეთა წყვილები. ყურადღება მიაქციეთ, რომ ორივე ჯაჭვი ანტიპარალელურია. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*.

შვილეულ უჯრედს და თაობიდან მომდევნო თაობას ზუსტად გადაეცეს. ამავე დროს, დნმ-ის პირველადი სტრუქტურა განსაზღვრავს ცილებში ამინომჟავების თანამიმდევრობას. დნმ-ის განსაკუთრებული მახასიათებლები მის თვისებებს განაპირობებს. 1953 წელს ჯეიმს უოტსონმა და ფრენსის კრიკმა გაშიფრეს დნმ-ის მოლეკულის ბუნებრივი სტრუქტურა (სურ. 2-3B). ის ორმაგი, მარჯვნივ მხვევი სპირალია, რომლის ორ ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მიმართულ პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვს ერთმანეთის პირისპირ ფუძეთა წყვილებს შორის წარმოქმნილი წყალბადური ბმები ამაგრებს: ერთი ჯაჭვის A უკავშირდება მეორე ჯაჭვის T-ს, ხოლო G - C-ს (იხ. სურ. 2-4). ადამიანის გენომში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაცია C-, A-, G-სა და T-ების თანამიმდევრობებშია განთავსებული, როგორც ბირთვული, ისე მიტოქონდრიული ქრომოსომის გასწვრივ დნმ-ის ორ ძაფში (იხ. სურ. 2-1). დნმ-ის ორი ძაფის კომპლემენტური ბუნებიდან გამომდინარე, ერთი ნუკლეოტიდური ჯაჭვის თანამიმდევრობის ცოდნა საშუალებას გვაძლევს გამოვიცნოთ მეორე ჯაჭვში ფუძეთა მიმდევრობა. დნმ-ის მოლეკულის ორძაფიანი სტრუქტურა განაპირობებს მისი ზუსტი რეპლიკაციის შესაძლებლობას, რაც ორი ჯაჭვის დაცალკევების და საწყისი მატრიცული ძაფის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობების შესაბამისი ახალი კომპლემენტური ძაფის სინთეზის გზით მიიღწევა (სურ. 2-5). ამის მსგავსად, აზოტოვანი ფუძეების კომპლემენტარობა, საჭიროების შემთხვევაში, ერთი ჯაჭვის დაზიანებული ნაწილის შეუცდომლად, ზუსტად და ეფექტიანად აღდგენის საშუალებას იძლევა.

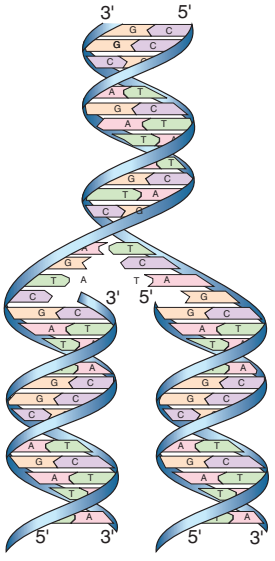
ადამიანის ქრომოსომების სტრუქტურა

ადამიანის გენომში გენების შედგენილობა და ექსპრესია ბირთვის 46 ქრომოსომასა და მიტოქონდრიულ ქრომოსომაში წარმოდგენილი დნმ-ით განისაზღვრება. როგორც უკვე ვნახეთ ზემოთ, *ადამიანის ყოველი ქრომოსომა ერთი უწყვეტი ორსპირალიანი დნმ-საგან შედგება*, ანუ ყოველი ქრომოსომა გრძელი, ხაზოვანი, ორძაფიანი დნმ-ის მოლეკულაა და ბირთვის გენომი შესაბამისად შეიცავს დნმ-ის 46 მოლეკულას, სულ 6 მილიარდ ნუკლეოტიდურ წყვილზე მეტს (იხ. სურ. 2-1).

ამასთანავე, ქრომოსომა არ არის მხოლოდ "შიშველი" დნმ-ის ორმაგი სპირალი. გენომი ყოველ უჯრედში **ქრომატინის** სახით არსებობს, რომელშიც გენომური დნმ რამდენიმე კლასის ქრომოსომულ ცილასთან არის ასოცირებული. ზოგიერთი ცილა ქრომოსომის სტრუქტურის შექმნაში მონაწილეობს, სხვები – ინდივიდუალური გენების ექსპრესიას არეგულირებს. ინტერფაზის პერიოდში ქრომატინი მთელ ბირთვშია განაწილებული და მიკროსკოპის ქვეშ შედარებით ჰომოგენურ მასად მოჩანს. უჯრედის გაყოფის დროს ბირთვის მასალა კონდენსირდება, ქრომოსომების სახეს იღებს და მიკროსკოპში ხილული ხდება. ამრიგად, ქრომოსომა, როგორც ცალკეული ხილვადი სტრუქტურა, მხოლოდ უჯრედის გაყოფის

დროს არსებობს, ხოლო გაყოფებს შორის პერიოდში, ანუ ინტერფაზაში, მისი დანახვა შეუძლებელია.

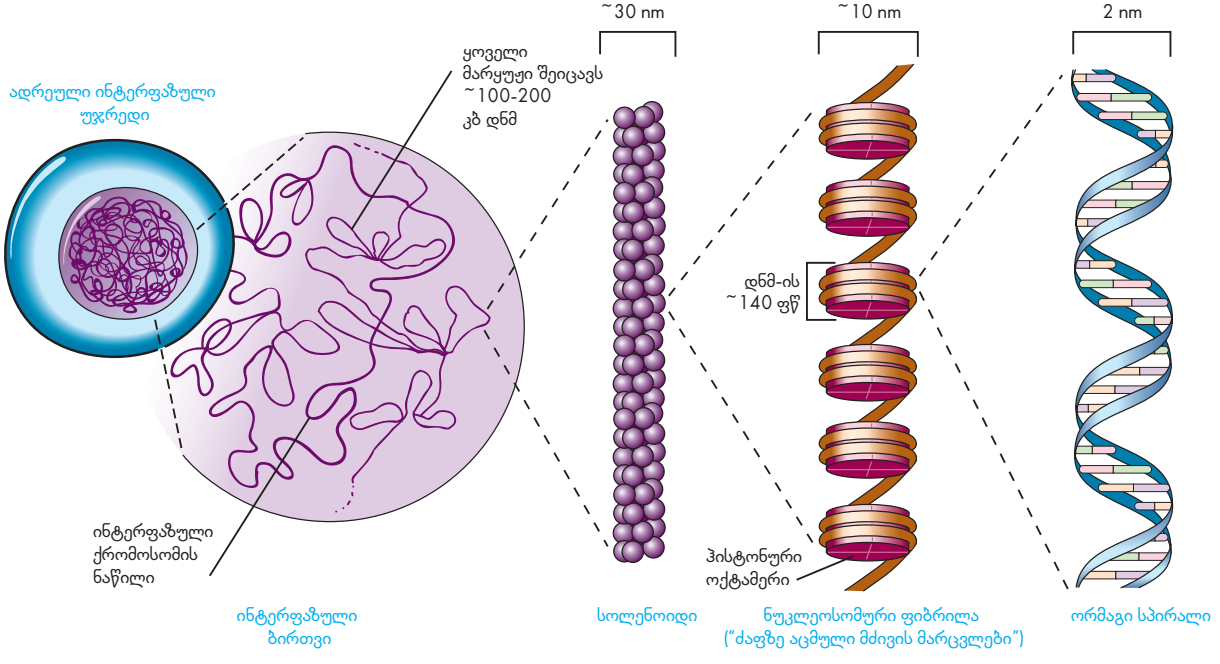
ქრომოსომის დნმ-ის მოლეკულა ქმნის კომპლექსს ქრომოსომულ ფუძე ცილებთან, რომლებსაც *ჰისტონებს* უწოდებენ და ჰეტეროგენურ არაჰისტონურ მჟავე ცილებთან, რომლებიც გაცილებით ნაკლებადაა შესწავლილი, მაგრამ, სავარაუდოდ, მათ განსაკუთრებული როლი უნდა ჰქონდეთ ქრომოსომათა ნორმალური ქცევისა და გენების ექსპრესიისათვის სათანადო გარემოს შექმნის საქმეში.



სურ. 2-4 დნმ-ის ორმაგი სპირალის რეპლიკაცია, რომლის შედეგად წარმოიქმნება დნმ-ის ორი იდენტური შვილეული მოლეკულა, თითოეული მათგანი შედგება ერთი ძველი და ერთი ახლად სინთეზირებული ძაფისაგან.

არსებობს ჰისტონების ხუთი ძირითადი ტიპი, რომელთაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ ქრომატინული ძაფების სწორ "ჩალაგებაში". ოთხი ჰისტონური H2A, H2B, H3, H4 წყვილი ქმნის ოქტამერს, რომელზეც დნმ-ის სეგმენტი ისეა დახვეული, როგორც ძაფი გორგალზე (სურ. 2-5). თითოეულ ჰისტონურ ოქტამერზე (ე.წ. გულზე) დაახლოებით 140 ფუძეთა წყვილის სიგრძის დნმ დაეხვევა. ის თითქმის ორ ბრუნს აკეთებს გულის გარშემო. მცირე ინტერვალის შემდეგ, რომელიც დნმ-ის 20-დან 60-მდე ფუძეთა წყვილის სიგრძის "სპეისერულ" (დაუხვეველ) სეგმენტს მოიცავს, ფორმირდება მომდევნო დნმ-ჰისტონური გულის კომპლექსი და ა.შ., რაც ქრომატინს ძაფზე ასხმული მძივის შესახედაობას ანიჭებს. დნმ-ისა და ჰისტონების გულის კომპლექსს **ნუკლეოსომა ეწოდება** (იხ სურ. 2-5), რომელიც ქრომატინის სტრუქტურული ერთეულია. მეხუთე ჰისტონი – H1, დნმ-ს უკავშირდება თითოეული ნუკლეოსომის კიდეზე, ინტერნუკლეოსომურ სპეისერულ უბანში. ნუკლეოსომის ბირთვთან ასოცირებული დნმ-ის მოცულობა, სპეისერულ უბანთან ერთად, დაახლოებით 200 ფ.წ.-ის ტოლია.

ჰისტონების ძირითადი ტიპების გარდა დამატებით არსებობს სპეციალიზებული ჰისტონები, რომლებსაც შეუძლიათ ჩაენაცვლონ H3 და H2A ჰისტონებს და გენომურ დნმ-ს ამ ადგილებში სპეციფიკური თვისებები მიანიჭონ. ჰისტონებს ასევე შეუძლიათ ქიმიური გარდაქმნების შედეგად განიცადონ გარკვეული მოდიფიკაცია, რაც გამოიწვევს მათი შემცველი ნუკლეოსომების თვისებების შეცვლას, როგორც ეს მე-3 თავში იქნება განხილული, ძირითადი და სპეციალიზებული ჰისტონების ტიპები და მათი მოდიფიკაციები შეიძლება განსხვავდებოდეს სხვადასხვა ტიპის უჯრედში; ვარაუდობენ, რომ ეს განაპირობებს დნმ-ის ისე დახვევას და მის ხელმისაწვდომობას სხვადასხვა რეგულატორული მოლეკულისათვის, რაც განსაზღვრავს გენის ექსპრესიას და გენომის სხვა ფუნქციებს.



სურ. 2-5 ქრომატინის სტრუქტურის (ჩალაგების) იერარქიული დონეები ადამიანის ქრომოსომაში.

უჯრედული ციკლის განმავლობაში, როგორც ამას ამავე თავში ვნახავთ ქვემოთ, ქრომოსომები გადიან კონდენსაციისა და დეკონდენსაციის სტადიებს. თუმცა მაშინაც კი, როდესაც ისინი მაქსიმალურად დეკონდენსირებულ მდგომარეობაში იმყოფებიან, უჯრედული ციკლის **ინტერფაზის** სტადიაზე, ქრომატინის კონდენსაციის ხარისხი მაინც ბევრად აღემატება ბუნებრივ, ჰისტონებისაგან თავისუფალი ან ჰისტონების გარეშე დნმ-ის ორმაგი სპირალის კონდენსაციის მაჩვენებელს. შემდგომში გრძელი ნუკლეოსომური ძაფები კიდევ განიცდიან კომპაქტიზაციას და ყალიბდება მეორადი სპირალური ქრომატინული სტრუქტურა, რომელიც ელექტრონულ მიკროსკოპში მსხვილი, 30 ნმ დიამეტრის (ნუკლეოსომურ ძაფებზე თითქმის სამჯერ მსხვილ) ძაფებად მოჩანს (იხ. სურ. მე-2-5). ეს ცილინდრული "სოლენოიდის" ძაფი (სახელწოდება წარმოდგება ბერძნული სიტყვისაგან *solenoeides* "მილის ფორმის") ქრომატინის ორგანიზაციის ძირითადი ერთეულია. თავის მხრივ, სოლენოიდები **მარყუჟებად** ანუ დომენებად "ჩაეწყობა" და მიემაგრება არაჰისტონური **ცილების ღერძს**, ანუ მატრიქსს დაახლოებით 100 000 ფუძეთა წყვილის (რაც 100 კილობასი წყვილის ეკვივალენტია ანუ 100 კბ, რადგან 1 კბ=1000 ფუძეთა წყვილს) ინტერვალებით. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ მარყუჟი, ფაქტობრივად, არის დნმ-ის რეპლიკაციის ან გენის ტრანსკრიფციის ფუნქციური ერთეული, ან ორივესი ერთად. ამასთანავე, თითოეული მარყუჟის მიმაგრების წერტილები ფიქსირებულია ქრომოსომული დნმ-ის გასწვრივ. ამრიგად, გენის ექსპრესიის კონტროლის ერთ-ერთი დონე შესაძლოა დამოკიდებული იყოს იმაზე, თუ როგორაა დნმ და გენები "ჩაწყობილი" ქრომოსომებში და როგორია ამ "ჩაწყობის" პროცესში მათი კავშირი ქრომატინის ცილებთან.

ქრომოსომაში "ჩალაგებული" დნმ-ის უზარმაზარი მოცულობის სათანადო აღქმა ხდება მაშინ, როდესაც ქრომოსომას სპეციალურად დაამუშავებენ ქრომატინული ცილების მოცილების მიზნით და აკვირდებიან ცილის ღერძს (სურ. 2-1). როდესაც ამგვარი წესით დამუშავებული ქრომოსომიდან გამოათავისუფლებენ დნმ-ს, მასზე კარგად ჩანს გრძელი მარყუჟები; მოჩანს ასევე ღერძის ნაშთი, რომელიც ტიპური ქრომოსომის კონტურებს იმეორებს.

მიტოქონდრიული ქრომოსომა

როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, ადამიანის გენომში შემავალი გენების მცირე, მაგრამ უჯრედისთვის მნიშვნელოვანი ნაწილი ციტოპლაზმაში, კერძოდ, მიტოქონდრიებშიც გვხვდება (იხ. სურ. 2-1). ამ გენების მემკვიდრული გადაცემა მხოლოდ და მხოლოდ დედის ხაზით ხდება (იხ. მე-7 თავი). ადამიანის უჯრედებში 100-დან 1000-მდე მიტოქონდრიაა და ყოველი მათგანი მცირე ზომის რგოლური მოლეკულის ასლების გარკვეულ რაოდენობას, მიტოქონდრიულ ქრომოსომას, შეიცავს. მიტოქონდრიული დნმ-ის მოლეკულის სიგრძე მხოლოდ 16 კბ-ია (ყველაზე პატარა ზომის ბირთვული ქრომოსომის სიგრძის უმცირესი ნაწილი) და მხოლოდ 37 მაკოდირებელ გენს შეიცავს, ამ გენთა პროდუქტები მიტოქონდრიებში ფუნქციონირებენ, მაგრამ მიტოქონდრიული ცილების უდიდესი ნაწილი მაინც ბირთვული გენების პროდუქტია. ნაჩვენებია რამდენიმე მიტოქონდრიული გენის მუტაციით გამოწვეული, დედისაგან მემკვიდრეობით მიღებული დაავადება და ზოგიერთი სპორადული ფორმა (შემთხვევა 33) (იხ. მე-7 და მე-12 თავი).

ადამიანის გენომის თანამიმდევრობა

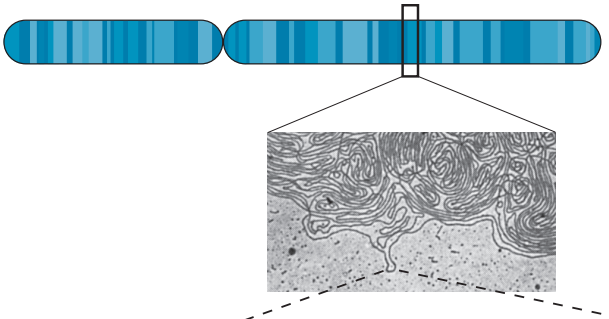
ქრომოსომების და მათზე განლაგებული გენების სტრუქტურისა და კლინიკური მნიშვნელობის შესწავლის შემდეგ მეცნიერების კვლევის საგანი სპეციფიკური გენების და გენომში მათი მდებარეობის იდენტიფიკაცია გახდა. ამ მცდელობის შედეგად განხორციელდა **ადამიანის გენომის პროექტი**,რომლის მეშვეობით მთელი მსოფლიოს ასობით ლაბორატორიის საერთაშორისო კონსორციუმის მიერ დადგინდა და განისაზღვრა ადამიანის 24 ტიპის ქრომოსომაში შემავალი დნმ-ის 3.3 მილიარდი ფუძეთა წყვილის თანამიმდევრობა.

დაახლოებით თხუთმეტი წლის შემდეგ, დნმ-ის სექვენირების მძლავრი ტექნოლოგიების განვითარების საფუძველზე მოხდა სექვენირების განმახორციელებელი უდიდესი ცენტრების კოლაბორაცია და შესაძლებელი გახდა თითოეული ქრომოსომის თანამიმდევრობის დადგენა. სექვენირებული გენომები, სხვადასხვა ადამიანს ეკუთვნოდა და მსგავსი თანამიმდევრობების ერთობლიობას მოიცავდა. 2003 წელს დასრულებული ადამიანის გენომის პროექტის მთავარი შემაჯამებელი შედეგი იყო ე.წ. "რეფერენსული" (ეტალონური) თანამიმდევრობის დადგენა, რომელიც შემდგომში გამოიყენება ინდივიდუალურ გენომურ თანამიმდევრობებთან შესადარებლად.

მოწოდებული "რეფერენსული" თანამიმდევრობა წარმოადგენს ხელმისაწვდომ მონაცემთა ბაზას, რომელიც ხელს უწყობს სამეცნიერო აღმოჩენებს და მის გამოყენებას მედიცინაში. გენომის თანამიმდევრობები, როგორც წესი, განლაგებულია ორმაგი სპირალის მხოლოდ ერთ 5′-3′ მიმართულების ძაფზე; დნმ-ის კომპლემენტარობის პრინციპიდან გამომდინარე, თუ ცნობილია ერთი ძაფის თანამიმდევრობა, მეორე ძაფის თანამიმდევრობის გაგებაც ადვილადაა შესაძლებელი (სურ. 2-6).

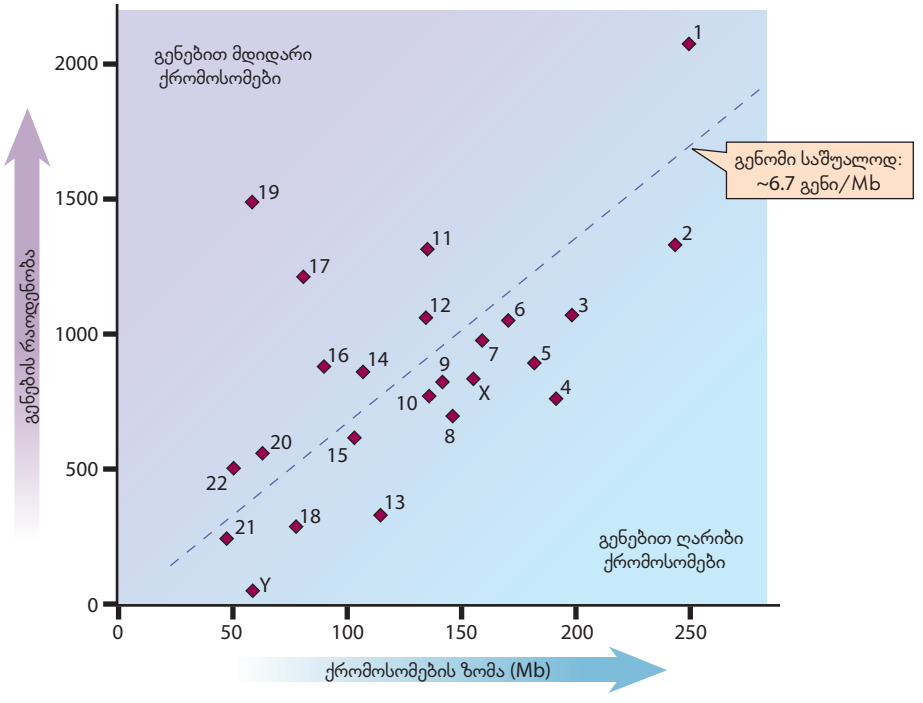
ადამიანის გენომის ორგანიზაცია

ქრომოსომა არ წარმოადგენს მხოლოდ და მხოლოდ გენების და დნმ-ის სხვა თანამიმდევრობათა შემთხვევით დაჯგუფებას. მსგავსი მახასიათებლების მქონე ქრომოსომის უბნები ხშირად ერთმანეთთან ახლოს კლასტერებადაა განლაგებული; გენომის ფუნქციური ორგანიზაცია ასახავს მის სტრუქტურულ ორგანიზაციას და თანამიმდევრობას. ზოგიერთი ქრომოსომული უბანი და თვით მთლიანი ქრომოსომაც კი, მდიდარია გენებით ("გენებით მდიდარი" უბნები), მაშინ, როცა სხვები მცირე რაოდენობით გენებს შეიცავს ("გენებით ღარიბი" უბნები) (იხ. სურ. 2-7). გენომის სტრუქტურის დარღვევათა კლინიკური შედეგები შეცვლილი გენებისა და თანამიმდევრობების სპეციფიკურ ბუნებას ასახავს. ამრიგად, მოსალოდნელია, რომ დარღვევები გენებით მდიდარ ქრომოსომებში ან ქრომოსომულ უბნებში კლინიკურად გაცილებით უფრო მძიმე იქნება, ვიდრე გენომის ანალოგიური დეფექტები გენებით ღარიბ რეგიონებში. ნებისმიერი გენომის მილიარდობით ფუძეთა წყვილიდან 1.5%-ზე ნაკლები კოდირებს ცილებს. მიიჩნევდნენ, რომ რეგულატორული ელემენტები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ან განსაზღვრავენ გენის ექსპრესიას განვითარების დროს ან სხვადასხვა პროცესში, შეადგენდნენ



ორმაგი სპირალი	5´ ... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ... 3´
	3´ ... C C T A A A G A T C C A T T G A G T C A G C T ... 5´
რეფერენსული თანამიმდევრობა	... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...
ინდივიდი 1	... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...
ინდივიდი 2	... G G A T T T C **C** A G G T A A C T C A G T C G A ...
ინდივიდი 3	... G G A T T T C **C** A G G T A A C T C A G T C G A ...
ინდივიდი 4	... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T **A** G A ...
ინდივიდი 5	... G G A T **-** **-** C T A G G T A A C T C A G T C G A ...

სურ. 2-6 ადამიანის გენომის აღნიშნული თანამიმდევრობის მონაკვეთი. კონვენციის თანახმად, დნმ-ის მხოლოდ ერთი ძაფის თანამიმდევრობაა წარმოდგენილი, რადგან მეორე ძაფის თანამიმდევრობის გაგება შესაძლებელია დნმ-ის ორმაგსპირალური ბუნებიდან გამომდინარე (ნაჩვენებია რეფერენსული თანამიმდევრობის ზემოთ). სხვა ადამიანების თანამიმდევრობებიც მსგავსია, თუმცა არა იდენტური; ზოგიერთ ინდივიდს აქვს ცვლილებები ერთეული ნუკლეოტიდში, ზოგს კი მცირე ზომის დელეცია.



სურ. 2-7 ადამიანის 24 ქრომოსომის ზომა და გენების შემცველობა. წყვეტილი დიაგონალური ხაზი აღნიშნავს გენების საერთო სიმჭიდროვეს გენომში, დაახლოებით 6.7 ცილის მაკოდირებელი გენია ერთ მეგაბასში. გენებით შედარებით მდიდარი ქრომოსომები განლაგებულია დიაგონალის ზემოთ და ტენდენცია აქვს ზევით მარცხენივ. გენებით შედარებით ღარიბი ქრომოსომები განლაგებულია დიაგონალის ქვემოთ და ტენდენცია აქვს ქვევით მარჯვნივ. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები..*

მხოლოდ 5%-ს; თუმცა ქრომატინის მახასიათებლების შესწავლისკენ მიმართული უკანასკნელი კვლევებით დადგინდა, რომ გენომის გაცილებით უფრო დიდი ნაწილი წარმოქმნის სიგნალებს, რომლებიც განაპირობებენ გენომის ფუნქციონირებას. მთლიანი ხაზოვანი გენომის დაახლოებით ნახევარი შედგება ე.წ. **ერთ ცალად** წარმოდგენილი **უნიკალური დნმ-საგან**, ანუ დნმ-საგან რომლის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა მხოლოდ ერთ (ან რამდენიმე) ცალადაა წარმოდგენილი მთლიან გენომში.ეს ერთგვარად მოულოდნელიც არის, რამდენადაც დნმ შედგება მხოლოდ ოთხი განსხვავებული ნუკლეოტიდისგან. მაგრამ წარმოიდგინეთ გენომის უმცირესი მონაკვეთი, რომელიც შედგება მხოლოდ 10 ფუძისგან; არსებული ოთხი ფუძის კომბინაციით შესაძლებელია მილიონზე მეტი განსხვავებული თანამიმდევრობის მიღება; და, მიუხედავად იმისა, რომ ფუძეების თანამიმდევრობა არ არის მთლიანად შემთხვევითი, სავარაუდოა, რომ ნებისმიერი 16 ფუძის შემცველი თანამიმდევრობა მხოლოდ ერთხელ იქნება წარმოდგენილი მოცემულ გენომში. გენომის დანარჩენი ნაწილი შედგება **განმეორებადი დნმ-ის** რამდენიმე კლასისაგან და მოიცავს დნმ-ს, რომლის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა ზუსტად ან უმნიშვნელოდ სახეცვლილი, მრავალჯერ მეორდება გენომში – დაწყებული ასიდან მილიონით დამთავრებული. გენომში არსებული დაახლოებით 20,000 ცილის მაკოდირებელი გენიდან (იხ. ჩარჩო, რომელიც ამ თავის დასაწყისშია მოცემული) უმეტესობა (მაგრამ არა ყველა) ერთ ცალად არის წარმოდგენილი. მაშინ როდესაც, განმეორებადი დნმ-ის თანამიმდევრობები უზრუნველყოფენ ქრომოსომული სტრუქტურის დაცვას და სხვადასხვა ინდივიდებს შორის ვარიაციების უმნიშვნელოვანეს წყაროს წარმოადგენენ. ამ ვარიაციებიდან ზოგიერთს შეუძლია განაპირობოს პათოლოგიური შემთხვევები გენომში, რომლებსაც ჩვენ მე-5 და მე-6 თავში ვნახავთ.

ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ-ის თანამიმდევრობები

მიუხედავად იმისა, რომ დნმ-ის ერთ ცალად წარმოდგენილი თანამიმდევრობები გენომური დნმ-ის, სულ მცირე, ნახევარს შეადგენს, მათი ფუნქციების უმრავლესობა საიდუმლოებით მოცული რჩება, ვინაიდან, როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, თანამიმდევრობები, რომლებიც ნამდვილად კოდირებს ცილებს (მაკოდირებელი გენები) შეადგენს ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ-ის მთლიანი მოცულობის ძალზე მცირე ნაწილს. ასეთი ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ-ის უმეტესობა ნანახია მოკლე ფრაგმენტების სახით (რამდენიმე კბ ან ნაკლები) და ინტერსპერსულადაა ჩართული სხვადასხვა სახის განმეორებადი დნმ-ის ოჯახების წევრებს შორის. გენებში დნმ-ის ერთ ცალად წარმოდგენილი თანამიმდევრობების ორგანიზაციას უფრო ღრმად მე-3 თავში განვიხილავთ.

განმეორებადი დნმ-ის თანამიმდევრობები

განმეორებადი დნმ-ის რამდენიმე კატეგორიაა აღმოჩენილი. მათი ურთიერთგანსხვავებისათვის მოსახერხებელია განისაზღვროს, თუ როგორ არიან განმეორებადი თანამიმდევრობები ("განმეორებადობები") განაწილებული: ერთ ან რამდენიმე ადგილას ლოკალიზებულ კლასტერებად თუ დისპერსულად მთელ გენომში, სადაც ისინი მონაცვლეობენ ერთ ცალად წარმოდგენილ თანამიმდევრობებთან. განმეორებად თანამიმდევრობათა კლასტერები გენომის 10-15%-ს შეადგენს და შედგება ტანდემურად, "თავი-კუდის" პრინციპით განლაგებული მოკლე განმეორებადობებისაგან. ასეთი ტანდემური განმეორებადობების სხვადასხვა ტიპს აქვთ კრებითი სახელწოდება - სატელიტური დნმ. ეს სახელწოდება უკავშირდება მრავალი ტანდემურად განმეორებადი ოჯახის თვისებას, სიმკვრივის გრადიენტში ცენტრიფუგირებისას გამოეყოს გენომის მთელ დანარჩენ ნაწილს, როგორც დნმ-ის "სატელიტი" ფრაქციები.

ტანდემური განმეორებადობების ოჯახები განსხვავდება გენომში მათი ლოკალიზაციის, ტანდემური მწკრივების საერთო სიგრძის და ცალკეული განმეორებადი ელემენტების სიგრძის მიხედვით. ზოგადად, სატელიტური განმეორებადობები შეიძლება რამდენიმე მილიონ ფუძეთა წყვილს მოიცავდეს და ადამიანის ინდივიდუალური ქრომოსომის დნმ-ის მოცულობის რამდენიმე პროცენტს შეადგენდეს. ზოგიერთი მათგანი მნიშვნელოვანი მოლეკულური იარაღია, რომლებიც გამოიყენება ციტოგენეტიკური ანალიზების დროს (იხ. მე-5 თავი). ხუთნუკლეოტიდიანი მოკლე თანამიმდევრობების განმეორებათა გრძელი მწკრივები გამოვლენილია პირველი, მე-9 და მე-16 ქრომოსომების გრძელი მხრის პროქსიმალური უბნის ჰეტეროქრომატინულ უბნებში და Y ქრომოსომის თითქმის მთლიან გრძელ მხარში (იხ. თავი 6). სხვა, ტანდემურად განმეორებად თანამიმდევრობათა ოჯახები შედარებით გრძელ ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებს შეიცავს, მაგალითად, დნმ-ის α-სატელიტური ოჯახი დაახლოებით 171ფწ შემცველი ერთეულების ტანდემური მწკრივებისაგან შედგება და ის გამოვლენილია ადამიანის ყველა ქრომოსომის **ცენტრომერულ** უბანში და მნიშვნელოვანია გაყოფის თითისტარას მიკრომილაკების მიერთებისთვის უჯრედის გაყოფის დროს.

ტანდემურად განმეორებადი დნმ-ის გარდა, გენომი შეიცავს განმეორებადი დნმ-ის კიდევ ერთ ძირითად კლასს, რომლის თანამიმდევრობებს არა აქვთ გარკვეული ლოკალიზაციის ადგილი და დისპერსულად არიან განაწილებული მთელ გენომში. ეს განსაზღვრება დნმ-ის ბევრ მცირე ოჯახს მიესადაგება, მაგრამ მათგან განსაკუთრებით უნდა გამოიყოს ორი ოჯახი, რომლებთანაც ასოცირდება გენეტიკური დაავადებების განვითარება. ყველაზე კარგად შესწავლილი დისპერსული განმეორებადი ელემენტები ე.წ. **ALU ოჯახში** ერთიანდება. ამ ოჯახის წევრები სიგრძით 300 ფუძეთა წყვილს შეადგენს და ერთმანეთის მსგავსი, თუმცა არაიდენტურია. მთლიანობაში ადამიანის გენომი მილიონამდე ALU ოჯახის წევრს მოიცავს, რაც შეადგენს ადამიანის დნმ-ის, სულ მცირე, 10%-ს. დისპერსულად განმეორებადი დნმ-ის მეორე დიდი ოჯახია გრძელი, ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტების (**LINE**, ხანდახან შემოკლებით **L1**-ს უწოდებენ) ოჯახი. მათი სიგრძე 6 კბ-მდე აღწევს, გენომში 850 000-მდე ასლითაა წარმოდგენილი და გენომის დაახლოებით 20% შეადგენს. გენომის გარკვეულ უბნებში ორივე ოჯახის წარმომადგენელი ზოგჯერ ხშირად ზოგჯერ კი იშვიათად გვხვდება; როგორც წესი, CG ნუკლეოტიდებით მდიდარ უბნებში უფრო ხშირია ALU ელემენტები და მათში ნაკლებადაა წარმოდგენილი LINE თანამიმიმდევრობები, მაშინ როდესაც საპირისპირო შეიძლება ითქვას AT-მდიდარ უბნებზე.

განმეორებადი დნმ და დაავადებები. როგორც ALU, ისე LINE თანამიმდევრობები გავლენას ახდენს მუტაციის ინდუქციაზე, რაც იწვევს მემკვიდრულ დაავადებებს. LINE და ALU ოჯახების, სულ მცირე, რამდენიმე ასლი წარმოქმნის საკუთარ ასლებს, რომელთაც შეუძლიათ გენომის ნებისმიერ ადგილას ინტეგრირება და ინსერციის ადგილას გარკვეული გენების ინაქტივაცია. ზოგჯერ ინაქტივირებული გენი ძალზე მნიშვნელოვანია სამედიცინო თვალსაზრისით. ასეთ შემთხვევათა სიხშირე, რომელიც ადამიანში გენეტიკურ დაავადებას იწვევს, ამჟამად ზუსტად არ არის დადგენილი, მაგრამ განსაზღვრულია მისი წილი მუტაციათა საერთო რაოდენობაში – 1:500. გარდა ამისა, LINE და ALU-ს სხვადასხვა ასლს შორის არასწორი რეკომბინაცია შეიძლება გენეტიკური დაავადების გამომწვევი მუტაციის მიზეზი გახდეს (იხ. თავი 12).

განმეორებადი დნმ-ის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი დამატებითი კლასი დუპლიცირებულ თანამიმდევრობებს შეიცავს. ისინი ხშირად თანამიმდევრობათა უჩვეულოდ მაღალი კონსერვაციის ხარისხით გამოირჩევიან და გენომის სხვადასხვა უბანში ლოკალიზდებიან. დუპლიკაციებს, რომლებიც ქრომოსომის მნიშვნელოვან სეგმენტებს მოიცავს, **სეგმენტურ დუპლიკაციებს** უწოდებენ. ისინი ასობით ათას ფუძეთა წყვილზეა "გადაჭიმული" და მთელი გენომის დაახლოებით 5%-ს შეადგენს. თუ დუპლიცირებული უბნები გენებს შეიცავს, ასეთი თანამიმდევრობების მომცველი დუპლიცირებული უბნების გენომური რეარანჟირებების შედეგი შესაძლოა იყოს ასლებს შორის უბნის (და გენების) დელეცია და დაავადებათა განვითარება (იხ.თავი 5 და 6).

ადამიანის გენომის ვარიაბელობა

ადამიანის გენომის რეფერენსული თანამიმდევრობის გაშიფრვის დასრულების შემდეგ უფრო მეტი ყურადღება დაეთმო თანამიმდევრობათა ცვლილებების აღმოჩენას და კატალოგების შედგენას სხვადასხვა ინდივიდში (როგორც ჯანმრთელ, ისე დაავადებულ ადამიანებში) და განსხვავებულ პოპულაციებში. როგორც ამას შემდგომში უფრო დეტალურად განვიხილავთ მე-4 თავში, არსებობს ათობით მილიონი ფართოდ გავრცელებული თანამიმდევრობის ვარიანტი, რომელიც ხშირად გვხვდება ერთ ან რამდენიმე პოპულაციაში; ნებისმიერი ინდივიდი ატარებს, სულ მცირე, 5 მილიონ ამგვარი თანამიმდევრობის ვარიანტს. ამასთან, არსებობს უამრავი ძალიან იშვიათი ვარიანტი, რომელიც ნანახია მხოლოდ ერთ ან რამდენიმე ადამიანში. მართლაც, იმის გათვალისწინებით, თუ რამდენი ინდივიდია ჩვენს სახეობაში, *ადამიანის გენომის ნებისმიერი ფუძეთა წყვილი შეიძლება იყოს განსხვავებული ჩვენი პლანეტის მაცხოვრებელ ნებისმიერ ადამიანში.* ამიტომაა, რომ ადამიანის გენომის თავდაპირველი თანამიმდევრობა ჩვენი სახეობის "რეფერენსულ" თანამიმდევრობდ არის მიჩნეული, თუმცა იგი არც ერთი ადამიანის გენომის იდენტური არ არის.

ადრე მიაჩნდათ, რომ ნებისმიერი ორი, შემთხვევითად შერჩეული, ადამიანის თანამიმდევრობები 99.9% იდენტური იყო; ანუ, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ინდივიდუალური გენომი ატარებს ადამიანის გენომის თანამიმდევრობის ორ განსხვავებულ ვერსიას (ალელს). განსხვავებები წარმოდგენილია დაახლოებით 3-დან 5 მილიონამდე პოზიციაში, სადაც ამ კონკრეტული თანამიმდევრობის ადგილმდებარეობა დედისეულ და მამისეულ ასლებში ფუძეებით განსხვავებული იქნება (მაგ. T ან G). მრავალი ასეთი ალელური განსხვავება მხოლოდ ერთ ნუკლეოტიდს მოიცავს, თუმცა ვარიაციების უმეტესობა მოიცავს (როგორც წესი) მოკლე თანამიმდევრობათა ინსერციებს ან დელეციებს, განმეორებადი ელემენტების (მათ შორის გენების) ასლების რიცხვის ვარიანტებს ან მოცემულ ლოკუსში გენომის თანამიმდევრობის ინვერსიებს (იხ. თავი 4).

ამჟამად ცნობილია, რომ გენომის სრული მოცულობა, რომელიც მოიცავს ამგვარ განსხვავებებს, გაცილებით მეტია, ვიდრე ეს ადრე მიაჩნდათ; ორ შემთხვევითად შერჩეულ ადამიანს შორის ეს განსხვავება დაახლოებით 0.5%-ს შეადგენს. როგორც ეს შემდგომ თავებში იქნება განხილული, ამგვარი ცვლილების ნებისმიერ ტიპს შეიძლება გავლენა ჰქონდეს ბიოლოგიურ ფუნქციებზე და, შესაბამისად, გათვალისწინებული უნდა იყოს, როდესაც ადამიანის ჯანმრთელობაში გენეტიკის წვლილზე ვსაუბრობთ.

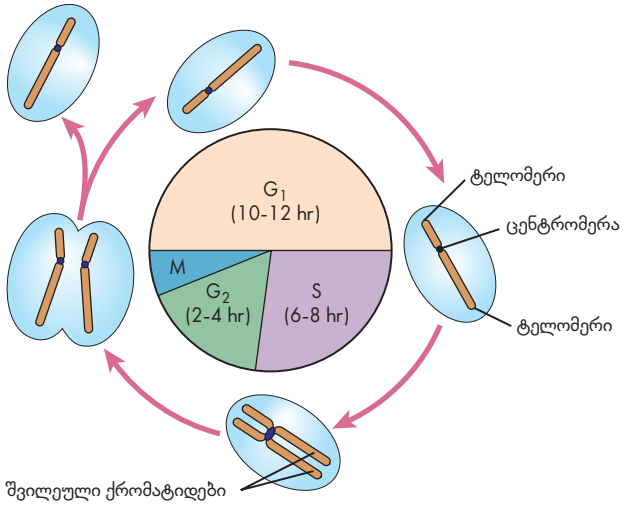
გენომის გადაცემა

მემკვიდრეობის ქრომოსომული საფუძველი იმაში მდგომარეობს, რომ უნდა წარმოიქმნას გენომის ასლები, რომელიც ტიპური უჯრედული ციკლის დროს უჯრედიდან უჯრედს გადაეცემა, ხოლო გამრავლების დროს ერთი თაობიდან მეორეს, როცა თითოეული მშობლის გენომის ერთი ასლი გაერთიანდება მეორესთან ახალ ემბრიონში.

იმისათვის, რომ მიღწეულ იქნას გენომის მემკვიდრეობის ამგვარი მსგავსი, მაგრამ ამავდროულად განსხვავებული ფორმები, არსებობს უჯრედის გაყოფის ორი ძირითადი ფორმა: მიტოზი და მეიოზი. **მიტოზი** სომატური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი გაყოფაა, რომელიც საფუძვლად უდევს სხეულის ზრდას, დიფერენცირებას და ქსოვილების რეგენერაციას. მიტოზური გაყოფის შედეგად ერთი მშობლიური უჯრედიდან მიიღება ორი შვილეული უჯრედი და თითოეული მათგანი საწყისი უჯრედის იდენტურ ქრომოსომებსა და გენებს შეიცავს. სომატურმა უჯრედებმა, შესაძლოა, ათობით და ასობით "წარმატებული" მიტოზური გაყოფა განიცადოს. მიტოზისაგან განსხვავებით, **მეიოზი** მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებში ხდება, რის შედეგადაც წარმოიქმნება სასქესო უჯრედები **(გამეტები)**. თითოეულ გამეტას 23 ქრომოსომა აქვს: ყოველი ტიპის აუტოსომიდან თითო და ერთი – სასქესო ქრომოსომა, X ან Y. ამრიგად, სომატური უჯრედები შეიცავს ქრომოსომების **დიპლოიდურ** (ბერძნ. *diploos*– გაორმაგებული) ანუ 2n კომპლექტს (ე. ი. 46 ქრომოსომას), ხოლო გამეტები – **ჰაპლოიდურ** (ბერძნ. *haploos*– ერთეული), ანუ n კომპლექტს (ე.ი. 23 ქრომოსომას). ქრომოსომების რიცხვისა და სტრუქტურის ცვლილებებს ხშირად კლინიკურად მნიშვნელოვანი გამოვლინება აქვს, რასაც სწორედ სომატური ან გერმინაციული უჯრედების დაყოფის დროს დაშვებული შეცდომები განაპირობებს.

უჯრედული ციკლი

ადამიანის განვითარება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან **(ზიგოტიდან)** იწყება. დიპლოიდური უჯრედის რამდენიმე ათეული და ასეული მიტოზური დაყოფის შედეგად ადამიანის ორგანიზმის ყველა (დაახლოებით 100 ტრილიონი) უჯრედი წარმოიქმნება. მიუხედავად იმისა, რომ მიტოზს



სურ. 2-8 ტექსტში აღწერილი ტიპური მიტოზური უჯრედული ციკლი. ნაჩვენებია ტელომერები, ცენტრომერა და შვილეული ქრომატიდები.

გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ორგანიზმის ზრდისა და დიფერენცირების პროცესში, უჯრედის სასიცოცხლო ციკლში მისი წილი შედარებით მცირეა. უჯრედის ციკლის პერიოდს ორ სრულ მიტოზურ გაყოფას შორის ეწოდება **ინტერფაზა**, მდგომარეობა, რომელშიც უჯრედი სასიცოცხლო ციკლის უმეტეს ნაწილს ატარებს.

მიტოზის დასრულებისთანავე უჯრედი შედის ფაზაში, რომელსაც G_1-ით აღნიშნავენ. ამ ფაზაში დნმ-ის სინთეზი არ მიმდინარეობს (სურათი 2-8). ზოგიერთი უჯრედი ხანგრძლივად ყოვნდება G_1 ფაზაში დღეების, თვეების ან წლების განმავლობაში, ზოგიერთი კი – მხოლოდ რამდენიმე საათს. ფაქტობრივად, ზოგიერთი ტიპის უჯრედი, როგორიცაა ნეირონები და სისხლის წითელი უჯრედები, სრულად დიფერენცირების შემდეგ არ იყოფიან; ისინი მუდმივად იმყოფებიან G_1 სტადიის არადაყოფად G_0 ფაზაში ("G ნული"). სხვა უჯრედები, როგორიცაა ღვიძლის უჯრედები, შედიან G_0 ფაზაში, მაგრამ ორგანოს დაზიანების შემთხვევაში შეუძლიათ დაუბრუნდნენ G_1 ფაზას და ხელახლა ჩაერთონ უჯრედულ ციკლში.

უჯრედის ციკლი იმართება რიგი **საკონტროლო მექანიზმებით**, რომლებიც მიტოზის ცალკეული ფაზის ხანგრძლივობას განსაზღვრავს. საკონტროლო მექანიზმები თვალყურს ადევნებენ და აკონტროლებენ როგორც დნმ-ის სინთეზის სიზუსტეს, ისე სპეციალური მიკრომილაკების ქსელის აწყობას და დაკავშირებას ქრომოსომებთან. მიკრომილაკები უზრუნველყოფს ქრომოსომათა მოძრაობას. უჯრედის გენომის დაზიანების შემთხვევაში მიტოზის საკონტროლო მექანიზმები აჩერებენ უჯრედის ციკლის მიმდინარეობას მანამდე, სანამ დარღვევა არ გასწორდება. თუ დაზიანება სერიოზულია და მისი გამოსწორება შეუძლებელია, მაშინ მიტოზის საკონტროლო მექანიზმები უჯრედის კვდომის ბრძანებას იძლევიან, რაც უჯრედის დაპროგრამებული კვდომით მთავრდება (ამ პროცესს **აპოპტოზი** ეწოდება).

G_1 ფაზის განმავლობაში თითოეული უჯრედი გენომის ერთ დიპლოიდურ ასლს შეიცავს. G_1 ფაზის შემდეგ უჯრედი **S ფაზაში** ანუ დნმ-ის სინთეზის ფაზაში გადადის. ამ ფაზაში ყოველი ქრომოსომა, რომელიც G_1 ფაზაში დნმ-ის ერთი მოლეკულისაგან შედგებოდა (მის სტრუქტურას მე-3 თავში განვიხილავთ), განიცდის რეპლიკაციას (ორმაგდება) და ორი **შვილეული ქრომატიდისაგან** იქმნება ქრომოსომა (იხ. სურ. 2-8). ორი შვილეული ქრომატიდა ფიზიკურად ერთმანეთთან **ცენტრომერის** საშუალებით არის დაკავშირებული. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს დნმ-ის უბანს, რომელთანაც მრავალი სპეციფიკური ცილაა დაკავშირებული და წარმოქმნის **კინეტოქორს**. ეს რთული სტრუქტურა მიტოზური თითისტარის მიკრომილაკებთან თითოეული ქრომოსომის მიმაგრებას ემსახურება და მიტოზის დროს ქრომოსომების მოძრაობას წარმართავს. S ფაზის განმავლობაში დნმ-ის სინთეზი ასინქრონულად მიმდინარეობს, როგორც ქრომოსომულ ნაკრებში, ისე ცალკეულ ქრომოსომაში. უფრო მეტიც, თითოეული ქრომოსომის გასწვრივ ასობით და ათასობითა საიტია, სადაც დნმ-ის სინთეზი იწყება. მათ **დნმ-ის რეპლიკაციის დაწყების საიტებს** უწოდებენ. ინდივიდუალური ქრომოსომების სეგმენტებს მათთვის დამახასიათებელი რეპლიკაციის დრო აქვთ, რომლის ხანგრძლივობა S ფაზაში 6-8 საათით განისაზღვრება. ყოველი ქრომოსომის (ან ქრომატიდის) ბოლოებს **ტელომერები** ეწოდება; ისინი შეიცავენ დნმ-ის სპეციფიკურ განმეორებად თანამიმდევრობას, რომელიც უჯრედის გაყოფის დროს ქრომოსომის მთლიანობის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. ქრომოსომების დაბოლოებათა სათანადოდ შენარჩუნებისათვის საჭიროა სპეციალური ფერმენტის – **ტელომერაზას** არსებობა, რომელიც თითოეული ქრომოსომის დაბოლოების რეპლიკაციას უზრუნველყოფს.

ქრომოსომების სტრუქტურისა და ფუნქციის ანომალიების და ვარიაციების კლინიკური მნიშვნელობა

უჯრედის გაყოფის დროს ქრომოსომის შემადგენელი ელემენტების სტრუქტურული და ფუნქციური დარღვევები იწვევს შემდეგ სამედიცინო მნიშვნელობის მდგომარეობებს:

- ბავშვთა მრავალი თანდაყოლილი ანომალია გამოწვეულია იმ გენების მემკვიდრული დეფექტებით, რომლებიც კინეტოქორთან მიტოზური თითისტარას საკონტროლო მექანიზმის ძირითად კომპონენტებს კოდირებს.
- **თანდაყოლილი დეფექტების და განვითარების დარღვევების** რიგი გამოწვეულია ქრომოსომათა ანომალური სეგრეგაციით მრავლობით ან დაკარგულ ცენტრომერებთან (იხ. მე-6 თავი).
- კიბოს სხვადასხვა ტიპი უკავშირდება S ფაზაში გენომის სპეციფიური უბნების ზერეპლიკაციას (ამპლიფიკაციას) ან რეპლიკაციის დროის შეცვლას (იხ. მე-15 თავი).
- **რობერტსის სინდრომი**, რომელსაც ახასიათებს ბავშვებში ზრდის შეფერხება, მოკლე კიდურები და მიკროცეფალია, განპირობებულია იმ გენის დეფექტით, რომელიც პასუხისმგებელია შვილეული ქრომატიდების სწორ განლაგებაზე და შეჭიდულობაზე S ფაზის დროს
- **საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი მოშლა**, რაც ქალებში უშვილობის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს, გამოწვეულია იმ გენის მუტაციით, რომელიც მეიოზის დროს ექსპრესირებს და პასუხისმგებელია შვილეული ქრომატიდების სათანადო შეჭიდულობაზე.
- ე. წ. **ტელომერის სინდრომი**, იწვევს მთელ რიგ დაავადებებს, რომლებიც შეიძლება გამოვლინდეს ბავშვობაში და თან სდევდეს ადამიანს ზრდასრულ ასაკამდე. ასეთ პაციენტებს აღენიშნებათ ტელომერების ანომალური დამოკლება, რაც განპირობებულია ტელომერაზას დეფექტური კომპონენტებით.
- მეორე მხრივ, გენის გავრცელებული ვარიანტები კორელაციაშია ტელომერებში განმეორებათა ასლების რიცხვსა და **სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან**.

ქრომოსომების სტრუქტურული ელემენტების ბუნება და მათი როლი გენომის მთლიანობის შენარჩუნებაში კარგად ჩანს რიგი კლინიკური მდგომარეობის მაგალითზე, რომლებიც ვითარდება ტელომერების, კინეტოქორების, უჯრედის ციკლის მექანიზმის ან თუნდაც გენომის უმცირესი ნაწილის რეპლიკაციის დარღვევების გამო (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ზოგიერთი ეს დაავადება შემდგომ თავებში უფრო დეტალურად იქნება განხილული.

S ფაზის ბოლოსათვის უჯრედში არსებული დნმ-ის რაოდენობა გაორმაგებულია და ყოველი უჯრედი ახლა დიპლოიდური გენომის ორ ასლს შეიცავს. S ფაზის შემდეგ უჯრედი მომდევნო, შედარებით ხანმოკლე G_2 ფაზაში გადადის. უჯრედი ზომაში თანდათან მატულობს და მომდევნო მიტოზის წინ მისი მასა გაორმაგებულია. G_2 ფაზის დამთავრებისთანავე იწყება მიტოზი, რომლის დროსაც ინდივიდუალური ქრომოსომები კონდენსირებას იწყებენ და შესაძლებელი ხდება მიკროსკოპში მათი დანახვა წვრილი, გრძელი ძაფების სახით. მიტოზის პროცესი დეტალურად შემდეგ ქვეთავშია განხილული.

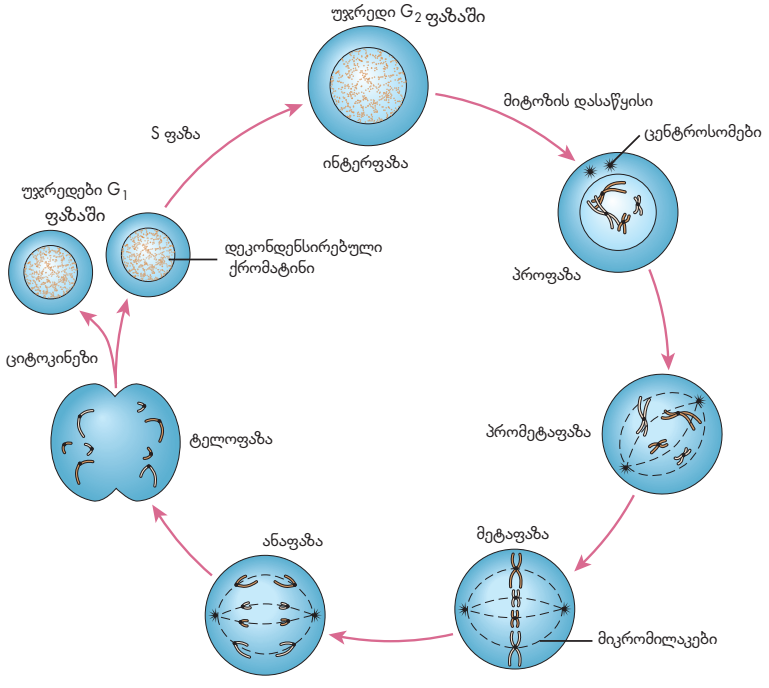
უჯრედის ციკლის G_1, S და G_2 ფაზები ერთად შეადგენს ინტერფაზას. ადამიანის ტიპური დაყოფადი უჯრედების ციკლში ამ სამივე ფაზის ჯამური ხანგრძლივობა 16-24 საათია, მაშინ როდესაც მიტოზი მხოლოდ 1-2 საათს გრძელდება (იხ. სურ. 2-8). აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა ტიპის უჯრედში უჯრედული ციკლის ხანგრძლივობა დიდ ფარგლებში მერყეობს. იმ უჯრედებში, რომლებსაც სწრაფი გამრავლება ახასიათებს (კანის დერმისა და ნაწლავის ლორწოვანი ეპითელიუმის უჯრედებში), მისი ხანგრძლივობა რამდენიმე საათია, ხოლო სხვა ტიპის უჯრედებში – რამდენიმე თვე.

მიტოზი

მიტოზი სომატური უჯრედების არაპირდაპირი გაყოფაა, რომლის დროსაც თითოეული შვილეული უჯრედი მშობელი უჯრედისაგან გენეტიკური ინფორმაციის სრულ კომპლექტს მიიღებს, ეს შედეგი კი ყოველი ქრომოსომის ერთი ქრომატიდის თითოეულ შვილეულ უჯრედში განაწილების გზით მიიღწევა (სურ. 2-9). ყოველი ქრომოსომის თითო ასლის გადასვლას ცალკეულ შვილეულ უჯრედში **ქრომოსომების სეგრეგაცია** ეწოდება. უჯრედების ნორმალური ზრდისთვის ამ პროცესს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, რასაც ადასტურებს ის ფაქტი, რომ მრავალი სიმსივნური უჯრედისათვის დამახასიათებელია გენეტიკური ბალანსის დარღვევა, რაც მიტოზის პროცესში ქრომოსომების შვილეულ უჯრედებში ქრომოსომების არასწორი გადანაწილების შედეგია.

მიტოზი უწყვეტი პროცესია, მაგრამ მასში განირჩევა ხუთი სტადია: პროფაზა, პრომეტაფაზა, მეტაფაზა, ანაფაზა და ტელოფაზა.

- **პროფაზა**. ამ ფაზის დროს ქრომოსომების თანდათანობით კონდენსირება, მიტოზური თითისტარის ჩამოყალიბება და წყვილი ცენტროსომების წარმოქმნა ხდება (საიდანაც სხივურად გამოდის მიკრომილაკები), რომლებიც საბოლოოდ უჯრედის პოლუსებზე განლაგდებიან.
- **პრომეტაფაზა**. ამ ფაზაში ბირთვის მემბრანა ირღვევა, რაც ქრომოსომებს უჯრედის ციტოპლაზმაში თავისუფლად განლაგების საშუალებას აძლევს. ქრომოსომები მიტოზური თითისტარის მიკრომილაკებს კინეტოქორების საშუალებით უკავშირდებიან.
- **მეტაფაზა**. ამ ფაზაში ქრომოსომები მაქსიმალურ კონდენსაციას აღწევენ და უჯრედის ეკვატორულ სიბრტყეში განლაგდებიან.
- **ანაფაზა.** ქრომოსომები იყოფა ცენტრომერის უბანში და თითოეული ქრომოსომის შვილეული ქრომატიდები უკვე დამოუკიდებელ შვილეულ ქრომოსომებად გადაიქცევა, რომლებიც უჯრედის საპირისპირო პოლუსებისაკენ მიემართება.
- **ტელოფაზა**. ტელოფაზაში მაქსიმალურად კომპაქტიზებული ქრომოსომები დეკონდენსირებას იწყებენ. თითოეული



სურ. 2-9 მიტოზი. სურათზე გამოსახულია მხოლოდ ორი ქრომოსომული წყვილი. დეტალები იხილეთ ტექსტში.

სურ. 2-10 ლიმფოციტური კულტურიდან მიღებული ქრომოსომული განბნევა; ქრომოსომები შეღებილია გიმზა-ბენდირების (G-ბენდირების) მეთოდით. სურათზე ქრომოსომების ქვევით მოჩანს სხვა ინტერფაზული უჯრედის მუქად შეღებილი ბირთვი დიფუზური ქრომოსომული მასალით. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

შვილეული ბირთვის გარშემო ხელახლა ფორმირდება ბირთვული მემბრანა და თითოეული ბირთვი თანდათან იბრუნებს იმ პირვანდელ სახეს, რომელიც ინტერფაზაში ჰქონდა. უჯრედის გაყოფა მთავრდება ციტოპლაზმის გაყოფით და ამ პროცესს **ციტოკინეზს** უწოდებენ.

მიტოზში შესული უჯრედი მნიშვნელოვნად განსხვავდება იმ უჯრედისაგან, რომელიც მიტოზის დამთავრების შემდეგ წარმოიქმნება. G_2 ფაზაში მყოფი უჯრედის გენომი სრულადაა რეპლიცირებული (მაგ., დნმ-ის 4n კომპლემენტი) და ყოველი ქრომოსომა შედგება შვილეული ქრომატიდების წყვილისაგან. საპირისპიროდ, მიტოზის შემდეგ თითოეული შვილეული უჯრედის ქრომოსომები გენომის მხოლოდ ერთ ასლს შეიცავენ. ამ ასლის გაორმაგება არ მოხდება მანამ, სანამ შვილეული უჯრედი, თავის მხრივ, შემდგომი ციკლის S ფაზას არ მიაღწევს (იხ. სურ. 2-8). ამრიგად, მიტოზის ერთიანი პროცესი უჯრედის სწორად წარმართული გაყოფის შემთხვევაში გენომის მოწესრიგებულ გაორმაგებასა და განაწილებას უზრუნველყოფს.

ადამიანის კარიოტიპი

ადამიანის უჯრედის კონდენსირებული ქრომოსომების ანალიზი ყველაზე მოსახერხებელია მიტოზის მეტაფაზაში ან პრომეტაფაზაში. ამ დროს ქრომოსომები მიკროსკოპში ხილული ხდება და მოჩანს, როგორც ე.წ. ***ქრომოსომული განბნევა***. თითოეული მათგანი ცენტრომერით ერთმანეთთან დაკავშირებული შვილეული ქრომატიდებისაგან შედგება.

როგორც უკვე ვთქვით, არსებობს ქრომოსომების 24 ტიპი; ისინი ერთმანეთისაგან ციტოლოგიურად სიგრძით, ცენტრომერის ადგილმდებარეობით და თანამიმდევრობის შემცველობით განსხვავდება, რომელთა ნახვაც შეღებვის სხვადასხვა მეთოდით არის შესაძლებელი. ცენტრომერა შვილეული ქრომატიდების შემაკავშირებელი უბანია და პირველადი ჭიმის სახით ჩანს, ის ქრომოსომას ორ – მოკლე და გრძელ – მხრებად ყოფს და ციტოგენეტიკურ მარკერად გამოიყენება. ქრომოსომის მოკლე მხარი "p" (petit) ასოთი აღინიშნება, ხოლო გრძელი – "q" ასოთი.

სურ. 2-10-ზე ნაჩვენებია პრომეტაფაზური უჯრედი, რომლის ქრომოსომები შეღებილია გიმზის (G-ბენდირების) მეთოდით (იხ. აგრეთვე მე-5 თავი). თითოეული ქრომოსომული წყვილი დამახასიათებელი ღია და მუქ ზოლებად (G-ბენდებად) იღებება, რომლებიც, უხეშად თუ ვიტყვით, ამ ზოლის შესაბამისი დნმ-ის თანამიმდევრობათა ისეთი თავისებურებით განისაზღვრება, როგორიცაა ფუძეების შემცველობა (ანუ ფუძეთა წყვილების – GC და AT-ს პროცენტული თანაფარდობა) და განმეორებადი დნმ-ის ელემენტების განაწილება. ამ და სხვა ე.წ. ბენდირების მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელი ხდება ინდივიდუალური ქრომოსომების ამოცნობა. გარდა ამისა, ადვილად შეიძლება დადგინდეს ქრომოსომების სტრუქტურული და რიცხობრივი ანომალიები, რომლებსაც დეტალურად მე-5 და მე-6 თავებში განვიხილავთ.

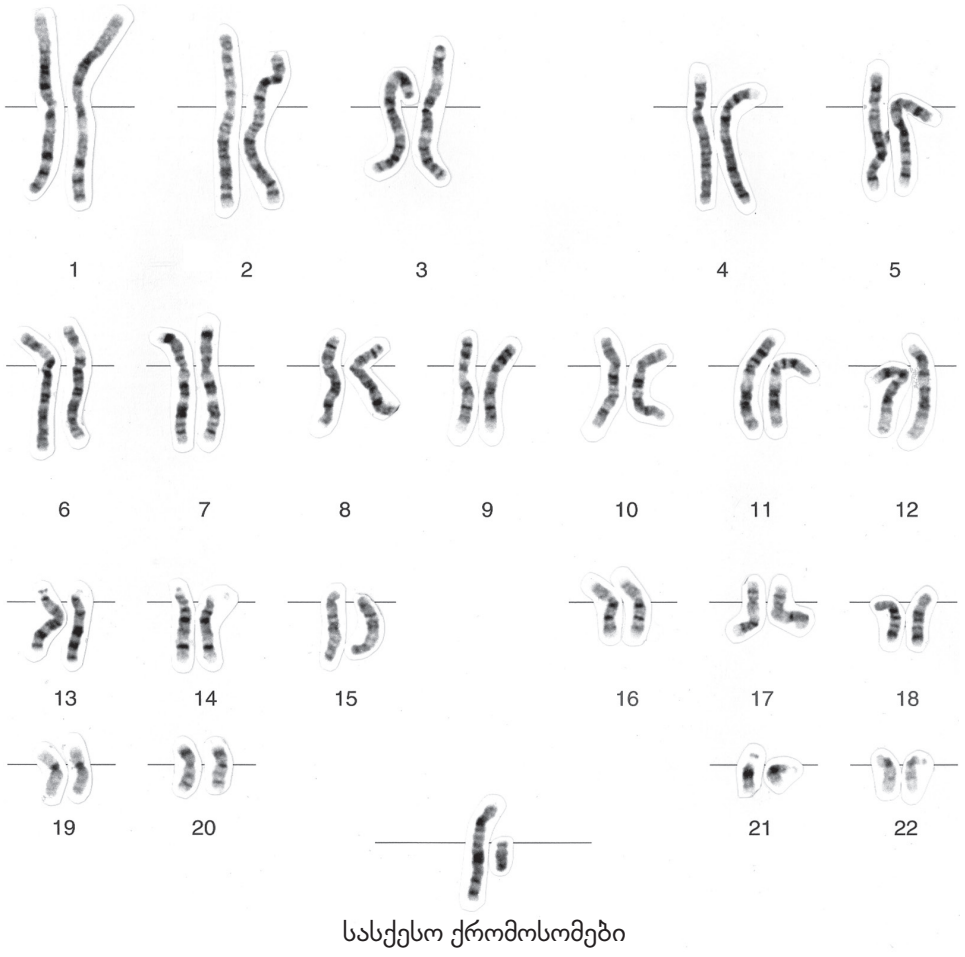
მიუხედავად იმისა, რომ სპეციალისტების მიერ მეტაფაზური ქრომოსომების ანალიზი უშუალოდ მიკროსკოპის ქვეშ წარმოებს, ასევე მიღებულია ქრომოსომების ამოჭრა მიკროფოტოსურათიდან და მათი წყვილებად დალაგება კლასიფიკაციის სტანდარტული წესით, როგორც ეს სურ. 2-11-ზე არის ნაჩვენები. ასეთ სურათს კარიოტიპი ეწოდება. ცნება "კარიოტიპს" კიდევ იყენებენ ინდივიდუალური ან სახეობრივი ქრომოსომული ნაკრების აღსანიშნავად (მაგ., "მამაკაცის ნორმალური კარიოტიპი" ან "ადამიანის კარიოტიპი"), "კარიოტიპირებას" კი ხმარობენ, როგორც ზემოაღწერილი სურათის მისაღები პროცესის ამსახველ ცნებას.

იმ ქრომოსომებისაგან განსხვავებით, რომლებიც მიკროსკოპში, შეღებილ პრეპარატებზე, ან ფოტოსურათებზე ჩანს, ცოცხალი უჯრედის ქრომოსომები ბლანტი და დინამიკური სტრუქტურებია. მიტოზის მიმდინარეობის დროს თითოეული ინტერფაზული ქრომოსომის ქრომატინი შესამჩნევად კონდენსირდება (სურ. 2-12). მეტაფაზაში, მაქსიმალური კონდენსაციის პირობებში, ქრომოსომების დნმ-ის სიგრძე გაჭიმულ მდგომარეობაში მისი საწყისი სიგრძის 1/10000-ს შეადგენს. როდესაც ქრომოსომებს ზოლების გამოვლენის მიზნით ღებავენ (იხ. სურ. 2-10 და 2-11), მიღებულ პრეპარატზე (ყველა ქრომოსომაზე გადაანგარიშებით) ჯამში 1000 და მეტი ზოლის (ბენდის) გარჩევა შეიძლება. შესაბამისად, თითოეული ციტოგენეტიკური ზოლი 50 ან მეტ გენს შეიცავს.

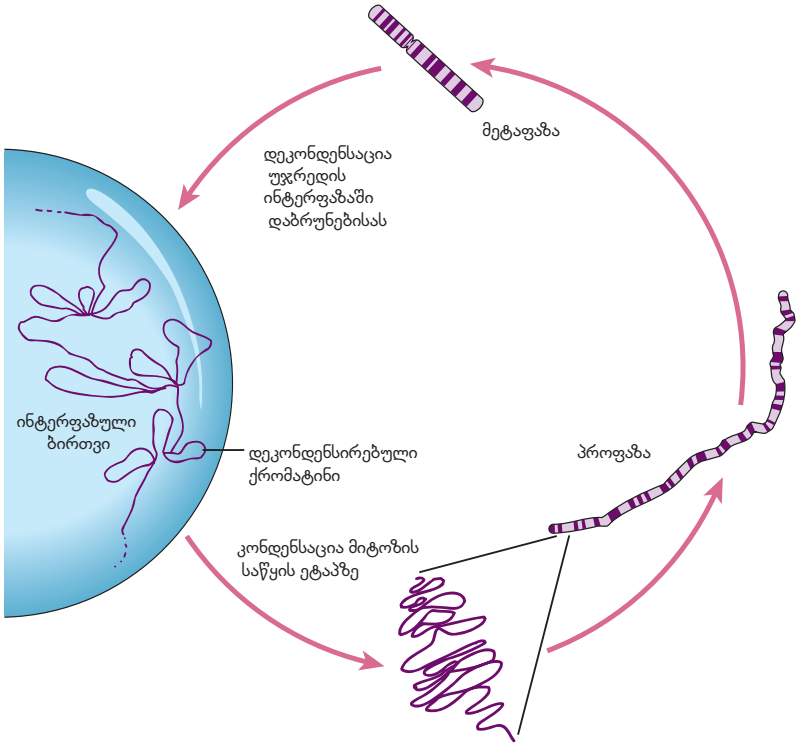
მეიოზი

მეიოზი არის უჯრედის დაყოფის პროცესი, რომლის შედეგადაც დიპლოიდური უჯრედები დასაბამს აძლევენ ჰაპლოიდურ გამეტებს, ის უჯრედის გაყოფის უნიკალურ ტიპს წარმოადგენს, რომელიც მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებს ახასიათებს. მიტოზისგან განსხვავებით მეიოზს წინ უსწრებს დნმ-ის სინთეზის ერთი ციკლი, რასაც მოსდევს ქრომოსომების სეგრეგაციის და უჯრედის გაყოფის ორი ციკლი (იხ. მეიოზი I და II სურ. 2-13). როგორც აქ და აგრეთვე სურ. 2-14-ზე ვხედავთ, ქალის და მამაკაცის მეიოზის ეტაპები ერთნაირია; თუმცა, როგორც ამას ამ თავში მოგვიანებით ვნახავთ, ისინი ხანგრძლივობით ძალიან განსხვავდება ერთმანეთისაგან.

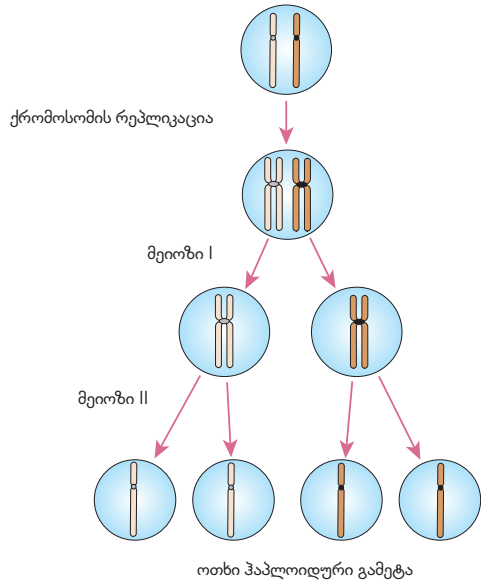
I მეიოზი ცნობილია **რედუქციული გაყოფის** სახელწო-



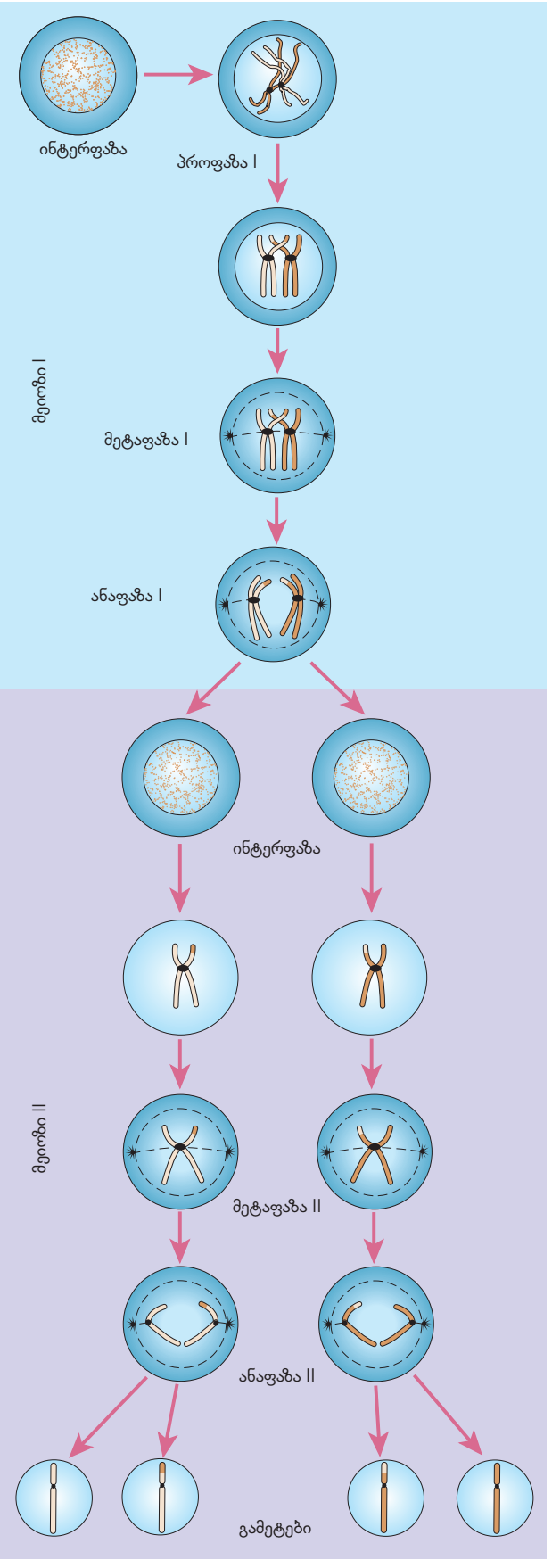
სურ. 2-11 გიმზით (G-ბენდირების მეთოდით) შეღებილი მამაკაცის კარიოტიპი. ქრომოსომები მიტოზის პრომეტაფაზურ სტადიაზეა და დალაგებულია სტანდარტული კლასიფიკაციით სიგრძის მიხედვით 1-დან 22-მდე; X და Yქრომოსომები ცალკეა ნაჩვენები. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები..*



სურ. 2-12 ქრომოსომის კონდესაცია-დეკონდესაცია უჯრედული ციკლის სხვადასხვა სტადიაზე.



სურ. 2-13 მეიოზის ძირითადი ეტაპების გამარტივებული სქემა. მოიცავს დნმ-ის რეპლიკაციის ერთ ციკლს და ქრომოსომების სეგრეგაციის ორ ციკლს, I მეიოზს და II მეიოზს.



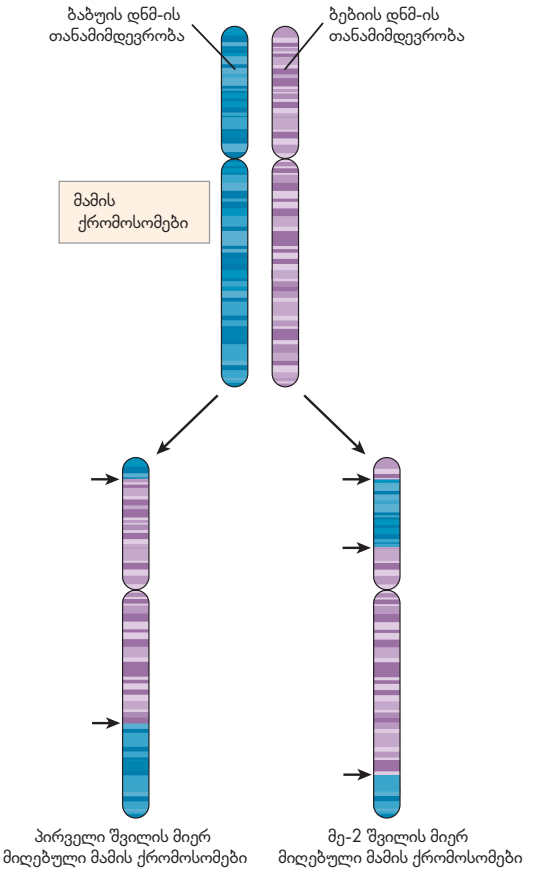
სურ. 2-14 მეიოზი და მისი შედეგები. გამოსახულია ერთი ქრომოსომული წყვილი და ერთი კროსინგოვერი, რაც ოთხი განსხვავებული გამეტის წარმოქმნით მთავრდება. ქრომოსომების რეპლიკაცია ინტერფაზის განმავლობაში ხდება და I მეიოზურ პროფაზაში უჯრედის შესვლისთანავე იწყებს კონდესაციას. I მეიოზის დროს ქრომოსომები წარმოქმნის სინაფსურ კავშირებს და რეკომბინირებს. კროსინგოვერი ჩანს I მეტაფაზის დროს, ჰომოლოგების ცენტრომერები ორიენტირებულია ურთიერთ-საპირისპირო პოლუსებისაკენ. I ანაფაზაში კარგად ჩანს ჰომოლოგებს შორის ურთიერთგაცვლილი დნმ-ის ფრაგმენტები. ჰომოლოგები საპირისპირო პოლუსებისაკენ მიემართება. I მეიოზისა და ციტოკინეზის დამთავრების შემდეგ იწყება II მეიოზი, რომელიც მიტოზური გაყოფის მსგავსად მიმდინარეობს. II ანაფაზაში შვილეული კინეტოქორები დაცალკევდება და მიემართება საპირისპირო პოლუსებისაკენ. წარმოიქმნება ოთხი ჰაპლოიდური გამეტა.

დებით, I მეიოზის პროფაზაში ჰომოლოგების დაწყვილების და ანაფაზის დასრულებისას შვილეულ უჯრედებში მათი სეგრეგაციის გამო, ქრომოსომების რიცხვი დიპლოიდურიდან ჰაპლოიდუ-რამდე მცირდება. I მეიოზი იმითაც არის საინტერესო, რომ ამ სტადიაში მიმდინარეობს გენეტიკური რეკომბინაცია (მას **მეიოზურ კროსინგოვერს** უწოდებენ). ამ პროცესის დროს, როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 2-14-ში ქრომოსომათა ერთი წყვილის მაგალითზე, ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის არაშვილეულ ქრომატიდებს შორის ხდება დნმ-ის ჰომოლოგიური უბნების გაცვლა, რაც მეიოზის შედეგად მხოლოდ და მხოლოდ არაიდენტური გამეტების წარმოქმნას უზრუნველყოფს. ამ ქვეთავის შემდეგ დასკვნებში მოყვანილია რეკომბინაციის კონცეპტუალური და პრაქტიკული შედეგები ადამიანის გენეტიკასა და გენომიკაში.

მეიოზის პროფაზა მიტოზური პროფაზისაგან მთელი რიგი თავისებურებებით და გენეტიკური შედეგებით განსხვავდება, რადგან ამ დროს უნდა მოხდეს ჰომოლოგიური ქრომოსომების დაწყვილება და მათ შორის გენეტიკური ინფორმაციის გაცვლა. I მეიოზის ყველაზე მნიშვნელოვან ადრეულ სტადიას **ზიგოტენა** ეწოდება, როდესაც ჰომოლოგიური ქრომოსომები სიგრძივად წყვილდებიან. დაწყვილების ეს პროცესი ანუ **სინაფსისი**, ჩვეულებრივ, ძალიან ზუსტია და უზრუნველყოფს შესაბამისი

დნმ-ის თანამიმდევრობების სათანადო ურთიერთგანლაგებას ქრომოსომათა წყვილის მთელი სიგრძის გასწვრივ. დაწყვილებული ჰომოლოგები, რომელთაც ახლა **ბივალენტები** ეწოდებათ, უკავშირდებიან ერთმანეთს ლენტისებური ცილის შემცველი სტრუქტურის - **სინაფტონემური კომპლექსის** მეშვეობით. სინაფსისის დასრულების შემდეგ, **პაქიტენას** დროს ადგილი აქვს მეიოზურ კროსინგოვერს, რის შემდეგაც სინაფტონემური კომპლექსი ირღვევა.

I მეტაფაზა მიტოზის მსგავსად ბირთვული მემბრანის დარღვევის შემდეგ იწყება. თითისტარა ფორმირდება და ქრომოსომული წყვილები ეკვატორულ სიბრტყეში დამწკრივდებიან ისე, რომ მათი ცენტრომერები სხვადასხვა პოლუსებისკენაა ორიენტირებული (იხ. სურ 2-14).



სურ. 2-15 მეიოზის ჰომოლოგიური რეკომბინაციის ეფექტი. მოცემულ მაგალითზე ნაჩვენებია ჩვეულებრივი დიდი ზომის ქრომოსომის თანამიმდევრობათა მემკვიდრეობა; ნათლად ჩანს, რომ ინდივიდს ერთი ჰომოლოგი მიღებული აქვს მამისგან (*ლურჯი*) და მეორე – დედისგან (*იასამნისფერი*). სპერმატოგენეზის მეიოზის შემდეგ იგი ამ ქრომოსომის ერთ მთლიან ასლს მის ორ შვილს გადასცემს. თუმცა კროსინგოვერის გამო (*ისრები*), ასლი, რომელიც მან თითოეულ შვილს გადასცა, შედგება ბებია-ბაბუის თანამიმდევრობათა სხვადასხვა სეგმენტებისაგან. პირველმა შვილმა მიიღო ორი კროსინგოვერის შემცველი ასლი, მე-2 შვილმა კი – სამი კროსინგოვერის შემცველი ასლი.

I მეიოზის ანაფაზაც განსხვავდება მიტოზის ანაფაზისაგან. ამ დროს ერთმანეთს შორდება არა შვილეული ქრომატიდები, არამედ ყოველი ბივალენტური სტრუქტურის ორი წევრი (შეადარეთ ერთმანეთს სურ. 2-14 და სურ. 2-9). ჰომოლოგიური ცენტრომერები (მათთან მიმაგრებული შვილეულ ქრომატიდებთან ერთად) მიემართებიან უჯრედის საპირისპირო პოლუსებისაკენ. ამ პროცესს **გათიშვა** ეწოდება. ამრიგად, ქრომოსომების რიცხვი ნახევრდება და I მეიოზის შედეგად წარმოქმნილ თითოეულ უჯრედს ქრომოსომების ჰაპლოიდური რაოდენობა ექნება. ჰომოლოგიური ქრომოსომების 23 წყვილი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად დაჯგუფდება და, აქედან გამომდინარე, საწყისი მამისეული და დედისეული ქრომოსომული კომპლექტები შემთხვევითი კომბინაციების საფუძველზე "დახარისხდება". 23 ქრომოსომული წყვილის შესაძლო კომბინაციათა რიცხვი, რომელიც გამეტებში ხვდება არის 2^{23} (8 მილიონზე მეტი). თუმცა, კროსინგოვერის პროცესის გამო, გენეტიკური მასალის შესაძლო ვარიაციების რაოდენობა, რომელიც მშობლებიდან შვილს გადაეცემა, მნიშვნელოვნად ჭარბობს ამ რიცხვს. ზემოაღწერილი პროცესების შედეგად, თითოეული ქრომატიდა შეიცავს სეგმენტებს, რომლებსაც

ჰომოლოგიური რეკომბინაციის გენეტიკური შედეგები და მისი სამედიცინო მნიშვნელობა

ამ თავიდან მიღებული მთავარი გაკვეთილი მარტივია: **ყოველი გამეტის გენეტიკური შემადგენლობა უნიკალურია** მშობლისეული ქრომოსომების შემთხვევითად გადანაწილების გამო, რათა აირიოს თანამიმდევრობათა ვარიანტების კომბინაციები *ქრომოსომებს შორის* და ჰომოლოგიური რეკომბინაციის გამო, რათა აირიოს თანამიმდევრობათა ვარიანტების კომბინაციები თავად *ყოველი ქრომოსომის ფარგლებში*. ამას უდიდესი მნიშვნელობა აქვს როგორც გენომური მრავალფეროვნებისთვის სხვადასხვა პოპულაციებს შორის და ერთი პოპულაციის ფარგლებში, ისე მრავალი, კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე, ფართოდ გავრცელებული დაავადების დიაგნოზისა და კონსულტირებისთვის (იხ. მე-8 და მე-10 თავები).

მეიოზური რეკომბინაციის რაოდენობა და ფორმა განისაზღვრება კონკრეტულ გენებში და "ცხელ წერტილებში" არსებულ თანამიმდევრობათა ვარიანტებით და განსხვავებულია სხვადასხვა ადამიანში, სხვადასხვა სქესის წარმომადგენლებში და სხვადასხვა პოპულაციაში (იხ. მე-10თავი).

I მეიოზში, რეკომბინაციის დროს, ხდება ორი ჰომოლოგიური ქრომოსომის ურთიერთჩახვევა გარკვეულ წერტილებში, რასაც განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს რეკომბინანტული ქრომოსომების სწორი სეგრეგაციისათვის. არასწორი რეკომბინაცია მეიოზის დროს იწვევს ქრომოსომების სეგრეგაციის დარღვევას, რაც ხშირად სხვადასხვა ქრომოსომული ანომალიის (მაგალითად, დაუნის სინდრომის) მიზეზად გვევლინება (იხ. მე-5 და მე-6 თავები).

მრავალი კვლევა, რომელიც **სხვადასხვა დავადების გამომწვევი გენების და მათი ვარიანტების იდენტიფიკაციას** ეხება, ეყრდნობა იმას, რომ შეისწავლონ მილიონობით თანამიმდევრობათა მემკვიდრული წარმომავლობა ოჯახებში ან დაადგინონ ერთნაირი დაავადების მქონე ერთმანეთთან არანათესაურ კავშირში მყოფ ინდივიდებში იდენტური თანამიმდევრობების არსებობა. ამგვარი მიდგომის სარგებელი, რომლის მეშვეობითაც დღემდე ნანახი და აღმოჩენილია ათასობით დაავადების გამომწვევი გენი, დამოკიდებულია მეიოზის ჰომოლოგიურ რეკომბინაციაზე (იხ. თავი 10).

როგორც წესი, ჰომოლოგიური რეკომბინაცია საკმაოდ ზუსტი პროცესია. თუმცა განმეორებადი დნმ-ის შემცველი უბნები გენომში და გენები ცვალებადი ასლის რიცხვით მიდრეკილნი არიან არათანაბარი კროსინგოვერისკენ, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს კლინიკურად მნიშვნელოვანი ნიშან-თვისებათა სხვაობები, როგორიცაა წამალზე საპასუხო რეაქცია, გავრცელებული დაავადებები, როგორიცაა თალასემია ან აუტიზმი, ან სქესობრივი დიფერენციაციის ანომალიები (იხ. მე-6, მე-8 და მე-11 თავები).

ჰომოლოგიური რეკომბინაცია მეიოზის ნორმალურ და განუყოფელ ნაწილს წარმოადგენს, თუმცა იშვიათად იგი შესაძლებელია მოხდეს სომატურ უჯრედებშიც. სომატური რეკომბინაციის ანომალიები სიმსივნის დროს გენომური არასტაბილურობის ერთ-ერთი მიზეზია (იხ. მე-15 თავი).

მიიღებს მშობლიური ქრომოსომული წყვილის თითოეული წევრისაგან, როგორც ეს სქემატურადაა გამოსახული სურ. 2-14-ზე. მაგალითად, ამ სტადიაში ტიპური პირველი ქრომოსომა შედგება მამისეული და დედისეული წარმომავლობის სამიხუთი სეგმენტისაგან, რომლებიც თანამონაცვლეობენ (სურ 2-15).

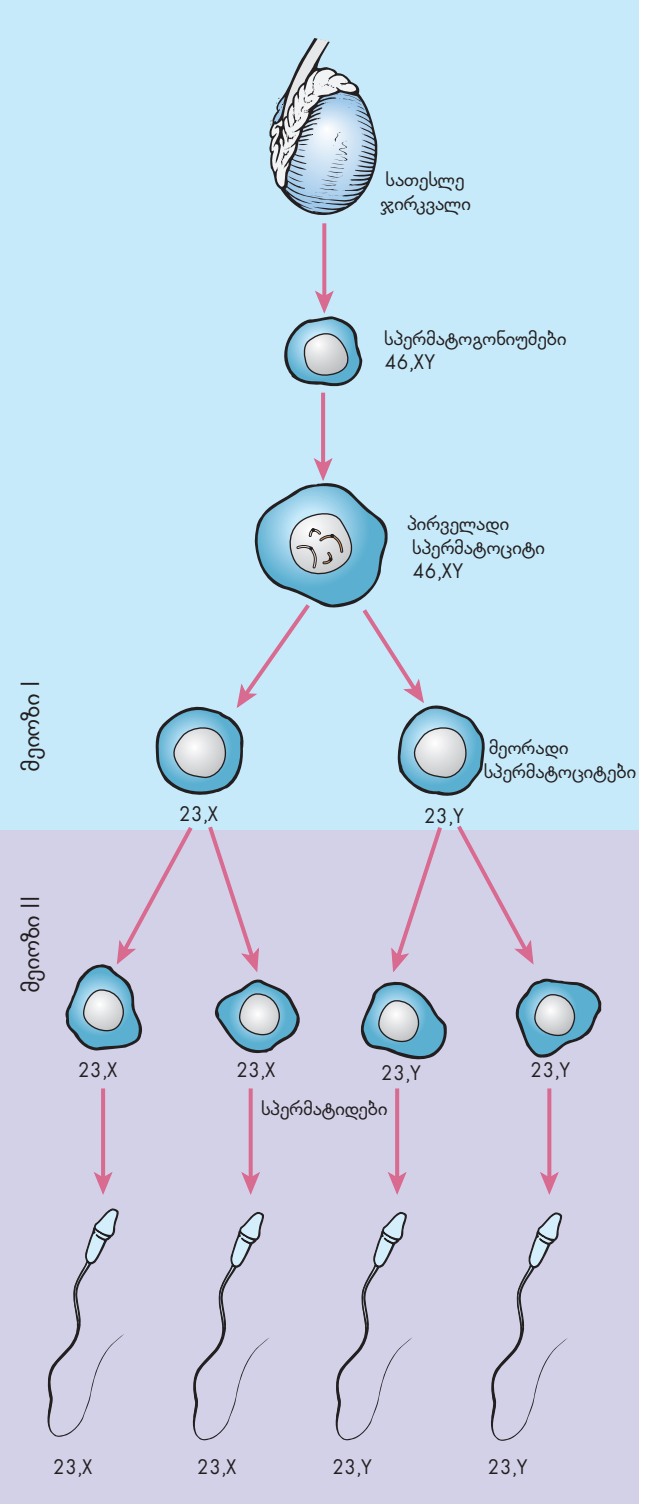
I მეიოზის ტელოფაზის შემდეგ ორი ჰაპლოიდური შვილეული უჯრედი მეორე მეიოზურ ინტერფაზაში გადადის. მიტოზისგან განსხვავებით, ეს ინტერფაზა ხანმოკლეა, რის შემდეგაც იწყება II მეიოზი. მნიშვნელოვანი სხვაობა მიტოზურ და მეიოზურ ინტერფაზებს შორის ის არის, რომ პირველ და მეორე მეიოზურ გაყოფებს შორის არ არის S ფაზა (ე.ი. არ ხდება დნმ-ის სინთეზი და გენომის დუპლიკაცია).

II მეიოზი ჰგავს მიტოზს, იმ განსხვავებით, რომ ამჯერად ქრომოსომათა რიცხვი 46-ის ნაცვლად არის 23; 23 ქრომოსომის თითოეული ქრომატიდი შორდება ერთმანეთს და ყოველ შვილეულ უჯრედს გადაეცემა თითოეული ქრომოსომის თითო ქრომატიდი (იხ. სურ 2-14). თუმცა, როგორც ადრე ითქვა, იმის გამო რომ I მეიოზში ხდება კროსინგოვერი, მიღებული გამეტების ქრომოსომები იდენტური არაა (იხ. სურ. 2-15).

ადამიანის გამეტოგენეზი და განაყოფიერება

გერმინაციული უჯრედები, რომლებიც მეიოზს განიცდიან პირველადი სპერმატოციტები ან პირველადი ოოციტები მეიოზის დაწყებამდე მიტოზების მრავლობითი სერიების გავლის შედეგად ზიგოტიდან წარმოიქმნებიან. მამაკაცისა და ქალის გამეტების წარმოქმნას სხვადასხვა ისტორია აქვს, რაც განპირობებულია გენის ექსპრესიის სხვადასხვა ტიპით XYან XX ემბრიონებში. ადამიანის პრიმორდიული გერმინაციული უჯრედების გარჩევა ყვითრის პარკის ენტოდერმაში მეოთხე კვირიდან არის შესაძლებელი. მეექვსე კვირის განმავლობაში უჯრედები გენიტალური ბორცვისაკენ მიემართებიან, უკავშირდებიან სომატურ უჯრედებს და ყალიბდება პრიმიტიული გონადები, რომლებიც მალევე დიფერენცირდებიან სათესლეებად ან საკვერცხეებად, რაც, თავის მხრივ, დამოკიდებულია უჯრედებში სასქესო ქრომოსომების (XYან XX) შემცველობაზე. დაწვრილებით ამ საკითხებს მე-6 თავში შევეხებით. სპერმატოგენეზიც და ოოგენეზიც მოიცავს მეიოზურ გაყოფებს, თუმცა მათ შორის არსებობს მნიშვნელოვანი განსხვავებები, რომლებიც შეეხება მეიოზის დეტალებს და ხანგრძლივობას, რასაც შთამომავლობისათვის შესაძლოა სერიოზული კლინიკური და გენეტიკური შედეგები მოჰყვეს. ქალებში მეიოზის ინიციაცია მხოლოდ ერთხელ ხდება, ნაყოფის განვითარების ადრეულ სტადიაზე იწყება და უჯრედების შეზღუდული რაოდენობის წარმოქმნით მთავრდება. მამაკაცებში კი მეიოზის პროცესი განსხვავებულად მიმდინარეობს. მისი ინიციაცია განუწყვეტლივ ხდება დაყოფადი უჯრედული პოპულაციის მრავალ უჯრედში და გრძელდება ზრდასრული ასაკის განმავლობაში.

ქალებში მეიოზის თანამიმდევრული სტადიები რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში ხდება ჩანასახის საკვერცხეში მდედრობითი სქესის ინდივიდის დაბადებამდე, სქესობრივად



სურ. 2-16 ადამიანის სპერმატოგენეზის ამსახველი სქემა ორი მეიოზური გაყოფით. განვითარების პროცესი იწყება სქესობრივი მომწიფების ასაკში და გრძელდება დაახლოებით 64 დღეს. ნაჩვენებია ქრომოსომათა რიცხვი (46 ან 23) და სასქესო ქრომოსომების (X და Y) შემცველობა თითოეულ უჯრედში

მომწიფებული ქალის ოოციტში ოვულაციის წინა პერიოდში და კვერცხუჯრედის განაყოფიერების შემდეგ. მიუხედავად იმისა, რომ განაყოფიერების შემდგომი სტადიების შესწავლა *in vitro* შეიძლება, საწყისი სტადიების შესწავლა შეზღუდულია. მამაკაცებში მეიოზის შესწავლისათვის საჭირო მასალის სათესლიდან მიღება არც ისე რთულია, რადგან სათესლის ბიოფსია გამოკვლევის იმ მეთოდების ჩამონათვალში შედის, რომლებსაც სპეციალიზებულ კლინიკაში მამაკაცის უშვილობის მიზეზის დასადგენად მიმართავენ. ბევრი რამ ჯერ კიდევ გასარკვევი რჩება იმ ციტოგენეტიკური, ბიოქიმიური და მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომლებიც მეიოზის ნორმალურ მსვლელობას წარმართავს და პასუხისმგებელია მეიოზური დარღვევების მიზეზებსა და შედეგებზე.

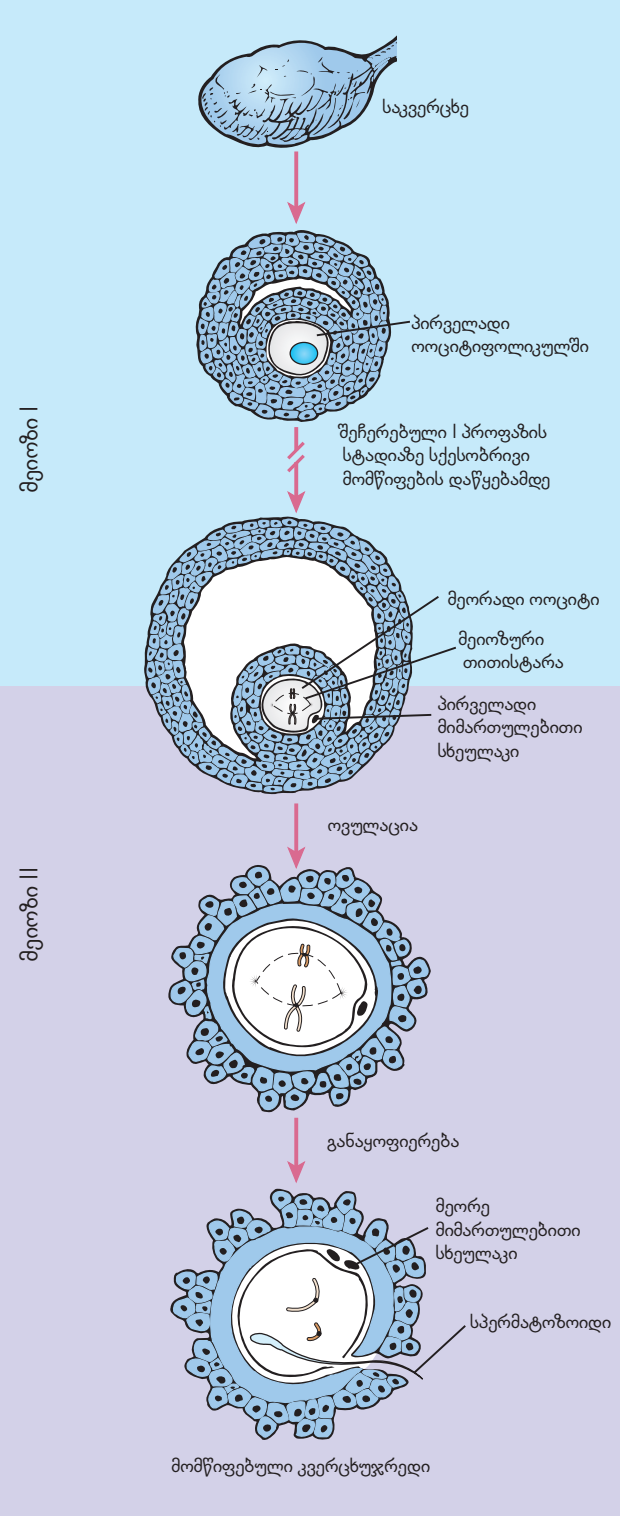
სპერმატოგენეზი

სპერმატოგენეზის სტადიები გამოსახულია მე-2-16 სურათზე. სათესლეების თესლგამომტანი მილები ამოფენილია **სპერმატოგონიუმებით**, რომლებიც პრიმორდიული გერმინაციული უჯრედებიდან მრავალჯერადი მიტოზური დაყოფის შედეგად ვითარდებიან და დიფერენციაციის სხვადასხვა სტადიაზე იმყოფებიან. **სპერმატოზოიდები** ფორმირდება მხოლოდ სქესობრივი მომწიფების მიღწევის შემდეგ. განვითარების თანამიმდევრობაში უჯრედის ბოლო ტიპს **პირველადი სპერმატოციტი** ეწოდება; იგი წარმოადგენს დიპლოიდურ გერმინაციულ უჯრედს, რომელიც გადის I მეიოზს, რათა შემდგომში ჩამოყალიბდეს **მეორადი სპერმატოციტები**. ისინი სწრაფად გაივლიან მეორე მეიოზურ დაყოფას და თითოეულიდან ორი **სპერმატიდა** ფორმირდება, რომლებიც შემდგომი დაყოფის გარეშე დიფერენცირდებიან. ადამიანებში მთლიანად ამ პროცესს 64 დღე სჭირდება. ხდება მრავალრიცხოვანი სპერმატოზოიდების წარმოქმნა. ეაკულატი 200 მილიონამდე სპერმატოზოიდს შეიცავს. გამოთვლილია, რომ მამაკაცი თავის სიცოცხლის განმავლობაში დაახლოებით 10^{12} სპერმატოზოიდს წარმოქმნის, რასაც რამდენიმე ასეული მიტოზური დაყოფა სჭირდება.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნორმალური მეიოზის დროს ხდება ჰომოლოგიური ქრომოსომების დაწყვილება და რეკომბინაცია. ამ მხრივ აუტოსომები და ქალებში X ქრომოსომები განსაკუთრებულ სირთულეს არ წარმოადგენს; თუმცა სპერმატოგენეზის დროს საქმე სხვაგვარადაა X და Y ქრომოსომებში. მიუხედავად იმისა, რომ X და Y ქრომოსომები განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან და არ არიან ჰომოლოგიური ამ სიტყვის სრული მნიშვნელობით, მათ გააჩნიათ იდენტური უბნები შესაბამისი ქრომოსომის მოკლე (Xp და Yp) და გრძელ (Xq და Yq) მხრებზე(იხ. თავი 6). I მეიოზის დროს დაწყვილება და კროსინგოვერი ორივე უბანში ხდება. ამ ჰომოლოგიურ უბნებს **ფსევდოაუტოსომური** ეწოდება, რადგან, ისინიც აუტოსომების მსგავსად დაწყვილებას და რეკომბინაციას განიცდიან, მიუხედავად იმისა, რომ სხვადასხვა სასქესო ქრომოსომებზე მდებარეობენ.

ოოგენეზი

სპერმატოგენეზისაგან განსხვავებით, რომელიც მხოლოდ პუბერტულ ასაკში ინიცირდება, ოოგენეზი პრენატალური განვითარების პერიოდში იწყება (იხ. სურ. 2-17). კვერცხუჯ–



სურ. 2-17 ადამიანის ოოგენეზის (ორი მეიოზური გაყოფით) და განაყოფიერების სქემა. პირველადი ოოციტები ფორმირდება პრენატალურ პერიოდში და წლობით შეჩერდება I მეიოზური დაყოფის პროფაზაში სქესობრივი მომწიფების დაწყებამდე. ფოლიკულის მომწიფებისას ოოციტი დაასრულებს I მეიოზს. შედეგად მიიღება მეორადი ოოციტი და პირველი მიმართულებითი სხეულაკი. ოვულაციის შემდეგ თითოეული ოოციტი დაასრულებს II მეიოზის მეტაფაზას. II მეიოზი დასრულდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მოხდება განაყოფიერება. განაყოფიერების შედეგად მიიღება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი და მეორე მიმართულებითი სხეულაკი.

რედების განვითარება ხდება **ოოგონიუმებიდან**. ოოგონიუმები საკვერცხის ქერქოვანი შრის უჯრედებია, რომლებიც პრიმორდიული გერმინაციული უჯრედებიდან 20-მდე მიტოზური გაყოფის შედეგად მიიღება. თითოეული ოოგონიუმი განვითარებადი ფოლიკულის ცენტრალურ უჯრედს წარმოადგენს. პრენატალური განვითარების დაახლოებით მე-3 თვისათვის ემბრიონის ოოგონიუმებისაგან ვითარდება **პირველადი ოოციტები**, რომელთა უმრავლესობა უკვე შესულია I მეიოზის პროფაზაში. ოოგენეზის პროცესი ასინქრონულად მიმდინარეობს და ნაყოფის საკვერცხეში თანაარსებობს ადრეული და გვიანი სტადიები. მიუხედავად იმისა, რომ დაბადების მომენტისათვის საკვერცხეებში რამდენიმე მილიონი ოოციტია, მათი უმრავლესობა დეგენერაციას განიცდის, ხოლო დარჩენილი ოოციტები ათწლეულების მანძილზე I პროფაზის სტადიაში იმყოფებიან (იხ. სურ. 2-14). საბოლოო ჯამში დაახლოებით მხოლოდ 400 მათგანი მომწიფდება და განიცდის ოვულაციას, როგორც ქალის მენსტრუალი ციკლის ნაწილი.

ქალის სქესობრივი მომწიფების ასაკიდან იწყება ინდივიდუალური ფოლიკულების მომწიფება და რამდენიმე მათგანი (დაახლოებით ერთი ყოველ თვე) განიცდის ოვულაციას. ოვულაციამდე ოოციტი სწრაფად ამთავრებს I მეიოზს და ისე იყოფა, რომ მიღებული ორი უჯრედიდან ერთი გადაიქცევა მეორად ოოციტად (ანუ კვერცხუჯრედად), რომელიც პირველადი ოოციტიდან ციტოპლაზმის უდიდეს ნაწილს და ორგანოიდებს მიიღებს, ხოლო მეორე უჯრედი პირველად მიმართულებით სხეულაკს წარმოქმნის (იხ. სურ. 2-17). ამის შემდეგ მაშინვე დაიწყება II მეიოზი, ოვულაციის განმავლობაში უჯრედი გადადის მეტაფაზის სტადიაში, სადაც ის ისევ შეყოვნდება და მისი დასრულება მხოლოდ განაყოფიერების შემდეგ მოხდება.

განაყოფიერება

კვერცხუჯრედის განაყოფიერება, ჩვეულებრივ, ფალოპის მილში, ოვულაციის მომენტიდან ერთ ან რამდენიმე დღეში შეიძლება მოხდეს. სპერმატოზოიდების აურაცხელი რაოდენობის მიუხედავად, ერთი სპერმატოზოიდის კვერცხუჯრედში შეღწევის შემდეგ იწყება ბიოქიმიურ ცვლილებათა მთელი სერია, რაც ხელს უშლის სხვა სპერმატოზოიდების უჯრედში შეჭრას.

განაყოფიერების შემდეგ II მეიოზი მეორეული მიმართულებითი სხეულაკის ფორმირებით დასრულდება (იხ. სურ. 2-17). განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი, მასში მოხვედრილი სპერმატოზოიდის ქრომოსომებით, წარმოქმნის **პრონუკლეუსს**, რომელიც ბირთვული მემბრანითაა შემოსაზღვრული. განაყოფიერების შემდეგ მხოლოდ მშობლისეული გენომების რეპლიკაციისას ორი ჰაპლოიდური გენომი ხდება ერთი დიპლოიდური გენომი საერთო ბირთვით. დიპლოიდური **ზიგოტა** იყოფა მიტოზურად და წარმოქმნის ორი შვილეულ დიპლოიდურ უჯრედს. ამ მიტოზური დაყოფით იწყება უჯრედების დაყოფის სერიები და ემბრიონული განვითარების ინიციაცია (იხ. თავი 14).

მიუხედავად იმისა, რომ განვითარება ჩასახვიდან ზიგოტის ფორმირებით იწყება, კლინიკურ მედიცინაში ორსულობის სტადიებს და ხანგრძლივობას, ჩვეულებრივ, ე.წ. "მენსტრუალური ასაკით" განსაზღვრავენ, რომელიც ქალის ბოლო მენსტრუალური პერიოდიდან (ჩასახვამდე დაახლოებით 14 დღით ადრე) აითვლება.

მიტოზისა და მეიოზის სამედიცინო მნიშვნელობა

მიტოზისა და მეიოზის ბიოლოგიური მნიშვნელობა იმაში მდგომარეობს, რომ უზრუნველყოს ქრომოსომების რიცხვის მუდმივობა უჯრედისა და ორგანიზმის თაობებში. ამ პროცესების სამედიცინო მნიშვნელობას განსაზღვრავს შეცდომები, რომლებიც უჯრედის დაყოფის ერთ ან მეორე მექანიზმში ხდება და ქრომოსომათა ანომალიური რიცხვის მატარებელი ინდივიდების ან უჯრედული ხაზების განვითარებას განაპირობებს. მეიოზური გაუთიშველობა, განსაკუთრებით ოოგენეზში, როგორც ამას დეტალურად განვიხილავთ მე-5 თავში ადამიანში ყველაზე უფრო გავრცელებული მუტაციური მექანიზმია, რომელიც იწვევს ქრომოსომული ანომალიის მატარებელი ნაყოფების განვითარებას. ორსულობათა იმ შემთხვევებს შორის, რომლებიც დროული მშობიარობით მთავრდება, ქრომოსომული ანომალიები ახალშობილებში თანდაყოლილი დეფექტების, ზრდა-განვითარების შეფერხებისა და გონებრივი უნარშეზღუდულობის უმთავრესი მიზეზია.

გენეტიკური დაავადების მიზეზი შეიძლება მიტოზური გაუთიშველობაც იყოს. განაყოფიერების შემდეგ მიტოზურმა გაუთიშველობამ როგორც განვითარებად ემბრიონში, ისე ექსტრაემბრიონულ ქსოვილებში, კერძოდ, პლაცენტაში, შეიძლება ქრომოსომული მოზაიციზმი გამოიწვიოს, რაც საფუძვლად უდევს, მაგალითად, დაუნის სინდრომის მოზაიკური ფორმის განვითარებას. გარდა ამისა, ქრომოსომების არასათანადო სეგრეგაცია სწრაფად დაყოფად ქსოვილებში, როგორიცაა მსხვილი ნაწლავის უჯრედები, ხშირად ქრომოსომული დარღვევების მატარებელი სიმსივნეების წარმოშობის ერთ-ერთი მიზეზია. შესაბამისად, მრავალი სიმსივნის შემთხვევაში ქრომოსომების ბალანსის შეფასება მნიშვნელოვან სადიაგნოსტიკო და საპროგნოზო ტესტად ითვლება.

ძირითადი ლიტერატურა

Green ED, Guyer MS, National Human Genome Research Institute: Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside, *Nature* 470:204–213, 2011.

Lander ES: Initial impact of the sequencing of the human genome, *Nature* 470:187–197, 2011.

Moore KL, Presaud TVN, Torchia MG: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 9, Philadelphia, 2013, WB Saunders.

სპეციალური ლიტერატურა თემის ირგვლივ

Deininger P: Alu elements: know the SINES, *Genome Biol* 12:236, 2011.

Frazer KA: Decoding the human genome, *Genome Res* 22:1599–1601, 2012.

International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature* 409:860–921, 2001.

International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome, *Nature* 431:931–945, 2004.

Venter J, Adams M, Myers E, et al: The sequence of the human genome, *Science* 291:1304–1351, 2001.

პრობლემები

1.გარკვეულ ლოკუსში ადამიანს აქვს ორი ალელი, A და a.
ა)როგორია ამ ადამიანის გამეტების გენოტიპი?
ბ) როდის ხდება A და a სეგრეგაცია: (1) თუ ქრომოსომის ლოკუსსა და ცენტრომერს შორის არ ხდება კროსინგოვერი; (2) თუ ქრომოსომის ლოკუსსა და ცენტრომერს შორის ხდება ერთი კროსინგოვერი.

2. რა არის ადამიანში ქრომოსომათა რაოდენობრივი დარღვევების მთავარი მიზეზი?

3. რა იწვევს გენეტიკური მრავალფეროვნების გაზრდას, თუ გამოვრიცხავთ კროსინგოვერს; შეაფასეთ, როგორი იქნება ალბათობა, თუ თქვენ ყველა ქრომოსომა მიღებული გაქვთ მამის დედისაგან ან დედის დედისაგან. როგორი იქნებოდა თქვენი სქესი, მდედრობითი თუ მამრობითი?

4. მეიოზის დროს ქრომოსომა შედგება ორი ქრომატიდისაგან და თითოეული მათგანი დნმ-ის ერთ მოლეკულას შეიცავს.
ა) რამდენი ქრომოსომა და რამდენი ქრომატიდა იქნება ადამიანის თითოეულ უჯრედში I მეიოზის ბოლოს?
ბ) რამდენი ქრომოსომა და რამდენი ქრომატიდა იქნება თითოეულ უჯრედში II მეიოზის ბოლოს?
გ) როდის აღდგება ქრომოსომათა დიპლოიდური ნაკრები? როდის აღდგება ტიპური მეტაფაზური ქრომოსომის ორქრომატიდიანი სტრუქტურა?

5. იხელმძღვანელეთ მე-2-7 სურათით და გამოთვალეთ, რამდენ გენს შეიძლება მოიცავდეს მილიონამდე ფუძეთა წყვილი პირველ, მე-13, მე-18, მე-19, 21-ე და 22-ე ქრომოსომებში. რომელ ქრომოსომაში მომხდარ თანაბარი ზომის ქრომოსომულ დარღვევებს ექნება მეტი კლინიკური ეფექტი, მე-18 თუ მე-19 ქრომოსომაში? 21-ე თუ 22-ე ქრომოსომაში?

თავი 3

ადამიანის გენომი: გენების სტრუქტურა და ფუნქცია

უკანასკნელი ოცდაათი წლის განმავლობაში მნიშვნელოვნად გაღრმავდა ჩვენი ცოდნა გენებისა და ქრომოსომების სტრუქტურის და ფუნქციის შესახებ. ეს, მიღწევები მეტწილად განაპირობა კლინიკაში მოლეკულური გენეტიკის და გენომიკის დანერგვამ, რითაც საფუძველი ჩაეყარა სამედიცინო გენეტიკისადმი ახალ, განსხვავებულ მიდგომას. ამ თავში წარმოდგენილია **ადამიანის გენომის** ორგანიზაციისა და მოლეკულური გენეტიკის ძირითადი ასპექტების მიმოხილვა, რაც საშუალებას მოგვცემს მედიცინას გენეტიკისა და გენომიკის კუთხით შევხედოთ. აქ მოწოდებული ინფორმაცია მოლეკულური გენეტიკის უახლესი ექსპერიმენტული მონაცემებით შემდგომ თავში შეივსება, რასაც განსაკუთრებული პრაქტიკული მნიშვნელობა ექნება და დაგვეხმარება უკეთ გავერკვეთ ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის საკითხებში.

გენებზე და გენომის ორგანიზაციაზე დაგროვილმა ცოდნამ უაღრესად დიდი გავლენა მოახდინა მედიცინაზე და დაგვეხმარა უკეთ გაგვეგო ადამიანის ფიზიოლოგია. როგორც 1980 წლის ნობელის პრემიის ლაურეატი პოლ ბერგი აღნიშნავდა მედიცინის ამ ახალი დარგის შესახებ:

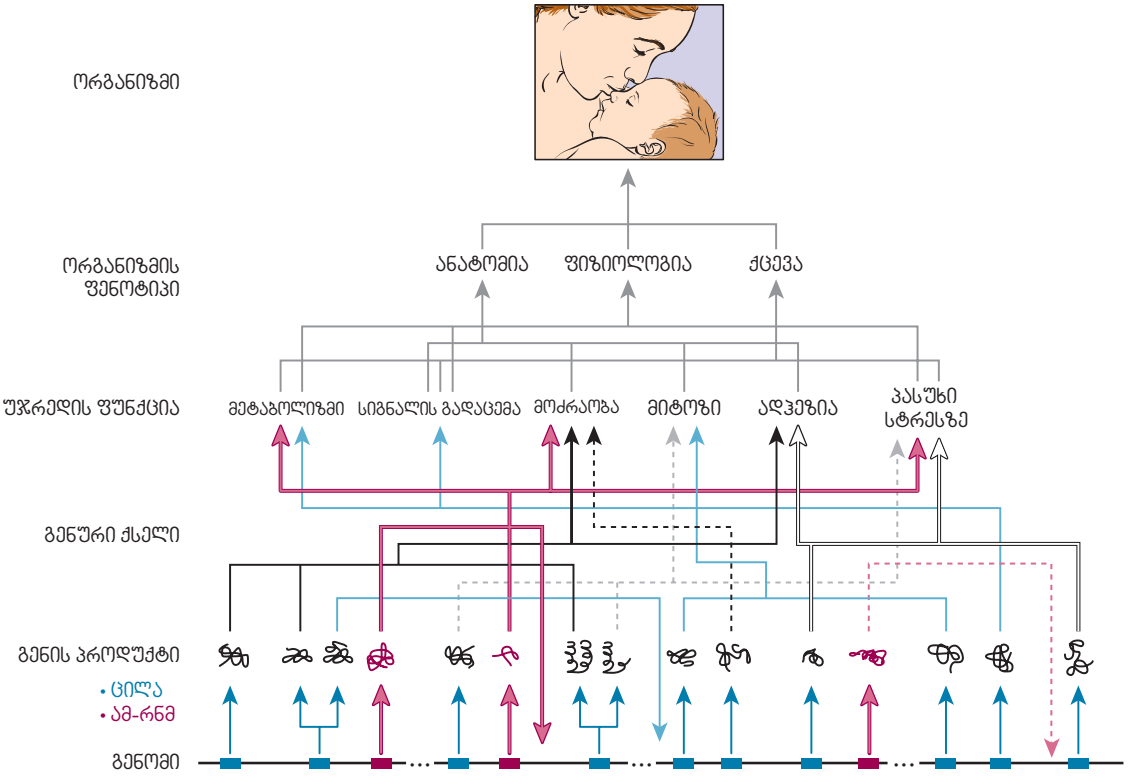
"დღეისათვის ჩვენი სამედიცინო ცოდნა და პრაქტიკული მედიცინა ადამიანის ანატომიის, ფიზიოლოგიის და ბიოქიმიის კვალიფიციურ ცოდნას ეყრდნობა. მაგრამ მომავალში, დაავადებებთან ბრძოლისათვის ჩვენ დაგვჭირდება ადამიანის გენომის მოლეკულური ანატომიის, ფიზიოლოგიისა და ბიოქიმიის დეტალური ცოდნა და უფრო ღრმა გააზრება იმისა, თუ როგორ არის ორგანიზებული ადამიანის გენები და როგორ რეგულირდება მათი ფუნქციები. ამავე დროს ექიმები ისევე გათვითცნობიერებულნი უნდა იყვნენ ქრომოსომების და გენების მოლეკულურ ანატომიასა და ფიზიოლოგიაში, როგორც კარდიოქირურგი - გულის აღნაგობასა და ფუნქციებში."

ადამიანის გენომის ინფორმაციული მოცულობა

საინტერესოა, როგორ ახერხებს ადამიანის გენომის 3 მილიარდნიშნიანი ციფრული კოდი მისი ანატომიის, ფიზიოლოგიისა და ბიოქიმიის ურთულესი მექანიზმების მართვას, რაზეც ბერგი მიანიშნებდა? ამ კითხვაზე პასუხი ინფორმაციული მოცულობის მასშტაბურ ამპლიფიკაციაში და ინტეგრაციაში მდგომარეობს, რომელიც გენომში მიმდინარეობს გენებიდან მათი უჯრედული პროდუქტების წარმოქმნამდე და ამ გენეტიკური ინფორმაციის თვალსაჩინო ექსპრესიამდე უჯრედული, მორფოლოგიური, კლინიკური ან ბიოქიმიური ნიშან-თვისებების სახით რასაც ინდივიდის **ფენოტიპი** ეწოდება. ინფორმაციის ამგვარი იერარქიული დინება გენომიდან ფენოტიპამდე მოიცავს როგორც რნმ-ის მრავალ სტრუქტურულ-რეგულატორულ პროდუქტს, ისე ცილოვან პროდუქტებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ როგორც უჯრედების, ორგანოების და მთლიანი ორგანიზმის შეთანხმებულ ფუნქციონირებას, ისევე, გარემოსთან ურთიერთქმედებასაც. მიუხედავად იმისა, რომ დღესდღეობით გაშიფრულია ადამიანის მთლიანი გენომის თანამიმდევრობა, ჩვენ ჯერ მაინც ზუსტად არ ვიცით გენომში არსებული გენების რიცხვი. ამჟამად ცნობილია, რომ გენომი შეიცავს დაახლოებით 20,000 ცილის მაკოდირებელ გენს (იხ. ცხრილი მე-2 თავში), თუმცა ეს ციფრი მხოლოდ სირთულის იმ დონეზე მიგვანიშნებს, რომელიც ამ ციფრული ინფორმაციის გაშიფრვისას წარმოიქმნება (სურ. 3-1).

როგორც მე-2 თავში მოკლედ განვიხილეთ, ცილების მაკოდირებელი გენების პროდუქტს ცილა წარმოადგენს, რომლის სტრუქტურა საბოლოოდ განსაზღვრავს მის სპეციფიკურ ფუნქციას უჯრედში. თუმცა გენებსა და ცილებს შორის მარტივი რაოდენობრივი შესაბამისობა "ერთი-ერთთან" რომ ყოფილიყო, მაშინ ცილების რაოდენობაც დაახლოებით 20,000 იქნებოდა. ეს რიცხვი კი ნამდვილად არასაკმარისია ყველა იმ ფუნქციის განსახორციელებლად, რომელსაც ადგილი აქვს უჯრედში ადამიანის სიცოცხლის მანძილზე. პასუხს ამ დილემაზე გვაძლევს გენის სტრუქტურისა და ფუნქციის ორი თავისებურება. პირველი, ბევრ გენს აქვს უნარი წარმოქმნას არა ერთი, არამედ მრავალი განსხვავებული პროდუქტი (იხ. სურ. 3-1). ეს პროცესი, რომელსაც მოგვიანებით ამ თავში განვიხილავთ, გენებში არსებული ალტერნატიული მაკოდირებელი სეგმენტების გამოყენებით და კოდირებული ცილების ბიოქიმიური მოდიფიკაციის გზით ხორციელდება. კომპლექსური გენომების ამ ორი თავისებურების შედეგია ინფორმაციული მოცულობის არსებითი გაძლიერება. მართლაც, გამოთვლილია, რომ ადამიანის 20,000 გენი კოდირებს ასობით ათას განსხვავებულ ცილას, რომელთა ზოგადი სახელია **პროტეომი**. მეორე, ინდივიდუალური ცილები თავისთავად არ ფუნქციონირებენ. ისინი რთულ ქსელურ კავშირებს ქმნიან, სადაც აგრეთვე ჩართულია ბევრი სხვადასხვა ცილა და რეგულატორული რნმ, რომლებიც კოორდინირებულად რეაგირებენ მრავალ გენეტიკურ, განვითარების მასტიმულირებელ ან გარემო სიგნალზე. ცილების მოქმედების ასეთი რთული ურთიერთკავშირი უჯრედული ფუნქციების კიდევ უფრო მეტ მრავალფეროვნებას განაპირობებს.

გენები მთელ გენომშია ლოკალიზებული, თუმცა ხშირად ისინი კლასტერების სახით არიან დაჯგუფებული გარკვეული ქრომოსომების გარკვეულ უბნებში, ხოლო სხვა უბნებში და სხვა ქრომოსომებზე მათი რაოდენობა უფრო მცირეა. მაგალითად, მე-11 ქრომოსომა, რომელიც შედგება დაახლოებით 135 მილიონი ნუკლეოტიდური წყვილისგან როგორც ეს მე-2



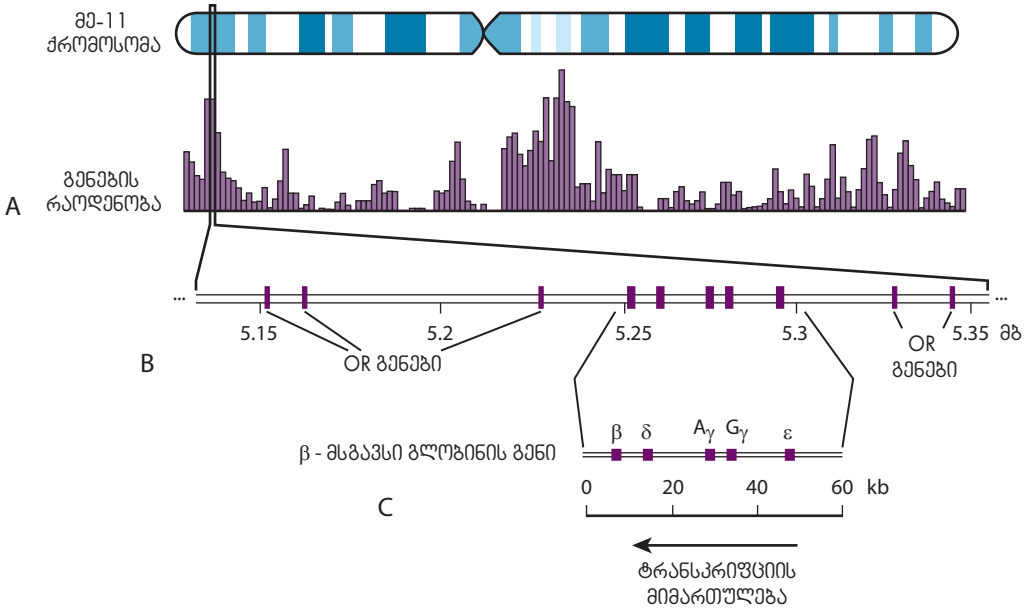
სურ. 3-1. გენეტიკური ინფორმაციის ამპლიფიკაცია გენომიდან გენის პროდუქტებზე, გენურ ქსელზე და საბოლოოდ – უჯრედულ ფუნქციებსა და ფენოტიპზე. გენომი შეიცავს როგორც ცილის მაკოდირებელ გენებს (*ლურჯი*), ისე არამაკოდირებელი რნმ-ის (ამ-რნმ) გენებს (*წითელი*). გენომის მრავალი გენი მრავალი განსხვავებული პროდუქტის წარმოსაქმნელად ალტერნატიული კოდირების ინფორმაციას იყენებს. გენის რეგულაციაში როგორც მცირე, ისე დიდი ზომის ამ-რნმ-ები მონაწილეობენ. ბევრი ცილა მონაწილეობას იღებს მულტიგენურ ქსელებში, რომლებიც შეთანხმებულად და ერთობლივად პასუხობენ უჯრედულ სიგნალებს; ეს შემდგომში უჯრედული ფუნქციების სპექტრს აფართოებს, რაც ორგანიზმის ფენოტიპს განსაზღვრავს.

თავში ვნახეთ, შედარებით მდიდარია გენებით, მათ შორის 1300-მდე ცილის მაკოდირებელი გენით (იხ. სურ. 2-7). ეს გენები შემთხვევითად არ არიან განაწილებული ქრომოსომის გასწვრივ, არამედ თავმოყრილი არიან ქრომოსომის ორ გარკვეულ უბანში, სადაც გენების სიმჭიდროვე იმდენად მაღალია, რომ ყოველ 10კბ-ზე ერთი გენი მოდის (სურ. 3-2). ზოგიერთი გენი მონათესავე გენებთან ერთად ქმნის ოჯახებს, რასაც უფრო სრულად ქვემოთ, ამავე თავში განვიხილავთ. სხვა უბნები ღარიბია ცილის მაკოდირებელი გენებით და ისინი მილიონი და მეტი ფუძეთა წყვილის მომცველ, ე.წ. "გენურ უდაბნოებს" წარმოადგენენ. აქვე აუცილებლად უნდა აღინიშნოს ორი საკითხი: პირველი, გენის იდენტიფიკაციის და გენომის ანოტაციის პროცესი საკმაოდ რთული და შრომატევადი გამოწვევაა; მიუხედავად უახლესი აღმოჩენებისა და კვლევებისა, ნათელია, რომ არსებობს გენები, მათ შორის კლინიკურად მნიშვნელოვანი გენებიც, რომლებიც ჯერ არ აღმოუჩენიათ ანდა მათი მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ამჟამად არაა ცნობილი. და მეორე, როგორც მე- 2 თავში ვახსენეთ, მრავალი გენი არაა ცილის მაკოდირებელი გენი; მათი საბოლოო პროდუქტები ფუნქციური რნმ-ის მოლეკულებს (არამაკოდირებელ რნმ-ს ან ამ-რნმ-ს) წარმოადგენენ (იხ. სურ. 3-1), რომლებიც სხვადასხვა ფუნქციას ასრულებენ უჯრედში და ასეთი გენების უმეტესობა სულ ახლახან აღმოაჩინეს.

აუტოსომური გენები ორ ცალად არის წარმოდგენილი: ერთი ასლი მოთავსებულია დედისგან მემკვიდრეობით მიღებულ ქრომოსომაში და მეორე მამისგან მიღებულ ქრომოსომაში. აუტოსომური გენების უმეტესობათა ორივე წყვილი ექსპრესირდება და წარმოქმნის პროდუქტს. თუმცა ბოლო პერიოდში სულ უფრო მეტი გენი გახდა ცნობილი, რომელთა მოქმედებაც ამ კანონს არ ექვემდებარება; ასეთი გენები სხვადასხვა დონეზე ექსპრესირებენ გენთა წყვილის სხვადასხვა ასლიდან და უკიდურეს შემთხვევაში ჰომოლოგებიდან შეიძლება მხოლოდ ერთი გენი ექსპრესირებდეს. **ალელური დისბალანსის** ამგვარი მაგალითები უფრო დეტალურად ქვემოთ არის განხილული ამავე თავში, აგრეთვე მე-6 და მე-7 თავებში.

ცენტრალური დოგმა: დნმ ▸ რნმ ▸ ცილა

როგორ განსაზღვრავს გენომი ფუნქციურ მრავალფეროვნებას, რასაც სურ.3-1-ზე ვხედავთ? როგორც წინა თავში ვნახეთ, ეუკარიოტულ უჯრედებში გენეტიკური ინფორმაცია არის დნმ-ში, დნმ მოთავსებულია ქრომოსომებში, ქრომოსომები – ბირთვში. თუმცა ცილების სინთეზი, პროცესი, რომლის საშუალებით, ფაქტობრივად ხდება გენომში კოდირებული ინფორმაციის უჯრედული ფუნქციების განსაზღვრისათვის გამოყენება, ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს. ზემოაღნიშნული კომპარტმენტიზაცია ასახავს იმ ფაქტს, რომ ადამიანი **ეუკარიოტული** ორგანიზმია, რაც გულისხმობს, რომ ადამიანის უჯრედებს აქვთ გენომის შემცველი ბირთვი, რომელიც მემბრანით არის გამოყოფილი ციტოპლაზმისაგან. ეუკარიოტებისაგან განსხვავებით,



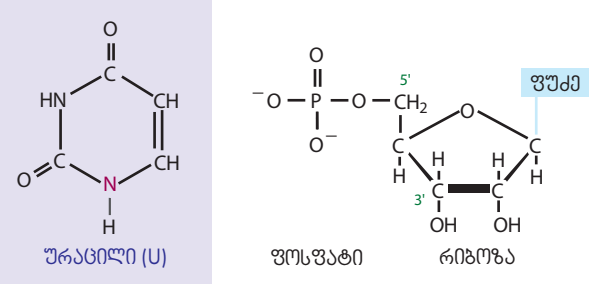
სურ. 3-2. მე-11 ქრომოსომის გენური შენება, რომელიც 135 მბ დნმ-ისაგან შედგება. A. ნაჩვენებია გენების განაწილება ქრომოსომის გასწვრივ; გენები თავმოყრილია ქრომოსომის ორ უბანში და მცირე რაოდენობითაა სხვა უბნებში. **B.** 5.1-5.3 მბ-ის ზომის უბანი გადიდებული სახით (აზომილია მოკლე მხრის ტელომერიდან), რომელიც 10 ცნობილ ცილის მაკოდირებელ გენს შეიცავს; მათგან ხუთი ყნოსვის რეცეპტორული გენების ოჯახს (OR) ეკუთვნის, ხუთი კი – გლობინის გენების ოჯახს. **C.** ხუთი β-მსგავსი გლობინის გენი (უფრო მეტად გადიდებული გამოსახულება). *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

პროკარიოტების (მაგალითად, ნაწლავის ბაქტერია Escherechia coli - ს) დნმ არ არის გამოყოფილი ბირთვული მემბრანით. ეუკარიოტული უჯრედების კომპარტმენტიზაციის გამო ბირთვიდან ციტოპლაზმაში გენეტიკური ინფორმაციის გადატანა რთული და კომპლექსური პროცესია, რაც მოლეკულური და უჯრედული ბიოლოგიის კვლევის უმთავრეს საგანს წარმოადგენს.

მოლეკულურ კავშირს ორ ურთიერთ დაკავშირებულ ინფორმაციულ ტიპს შორის (გენების კოდი დნმ-ია, ხოლო ამინომჟავა - ცილების) უზრუნველყოფს **რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ)**. რნმ-ის ქიმიური სტრუქტურა დნმ-ის მსგავსია, თუმცა მასში დეზოქსირიბოზა ჩანაცვლებულია რიბოზით, თიმინის (T) ნაცვლად კი პირიმიდინის ფუძე ურაცილი (U) გვხვდება (სურ. 3-3). გარდა ამისა, კიდევ ერთი განსხვავება დნმ-სა და რნმ-ს შორის ისაა, რომ უმეტეს ორგანიზმებში რნმ-ის მოლეკულა ერთჯაჭვიანია, დნმ-ის მოლეკულა კი - ორჯაჭვიანი.

ინფორმაციული კავშირები დნმ-ს, რნმ-სა და ცილას შორის ურთიერთდამოკიდებულია: დნმ განსაზღვრავს რნმ-ის სინთეზსა და მის ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობას, რნმ კი პოლიპეპტიდის სინთეზს და ამინომჟავების თანამიმდევრობას, ხოლო სპეციფიკური ცილები მონაწილეობენ დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზსა და მეტაბოლიზმში. ინფორმაციის ამ მიმართულებით წარმართვას მოლეკულურ ბიოლოგიაში ცენტრალურ დოგმას უწოდებენ.

დნმ-ში გენეტიკური ინფორმაცია **გენეტიკური კოდის** სახით ინახება, სადაც ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობა განსაზღვრავს პოლიპეპტიდში ამინომჟავების თანამიმდევრობას. თავდაპირველად ხდება დნმ-ის მატრიციდან რნმ-ის სინთეზი, ანუ **ტრანსკრიფცია**. ამ რნმ-ს ეწოდება **ინფორმაციული რნმ (ი-რნმ)**. ი-რნმ-ს ინფორმაცია ბირთვიდან ციტოპლაზმაში გადააქვს, სადაც მისი თანამიმდევრობა დეკოდირდება, ანუ



სურ.3–3. პირიმიდინის ფუძე ურაცილი და რნმ-ში შემავალი ნუკლეოტიდის სტრუქტურა. შენიშნეთ, რომ დნმ-ის შაქარი დეზოქსირიბოზა ჩანაცვლებულია შაქრით რიბოზა. შეადარეთ სურ. მე-2-2-ს.

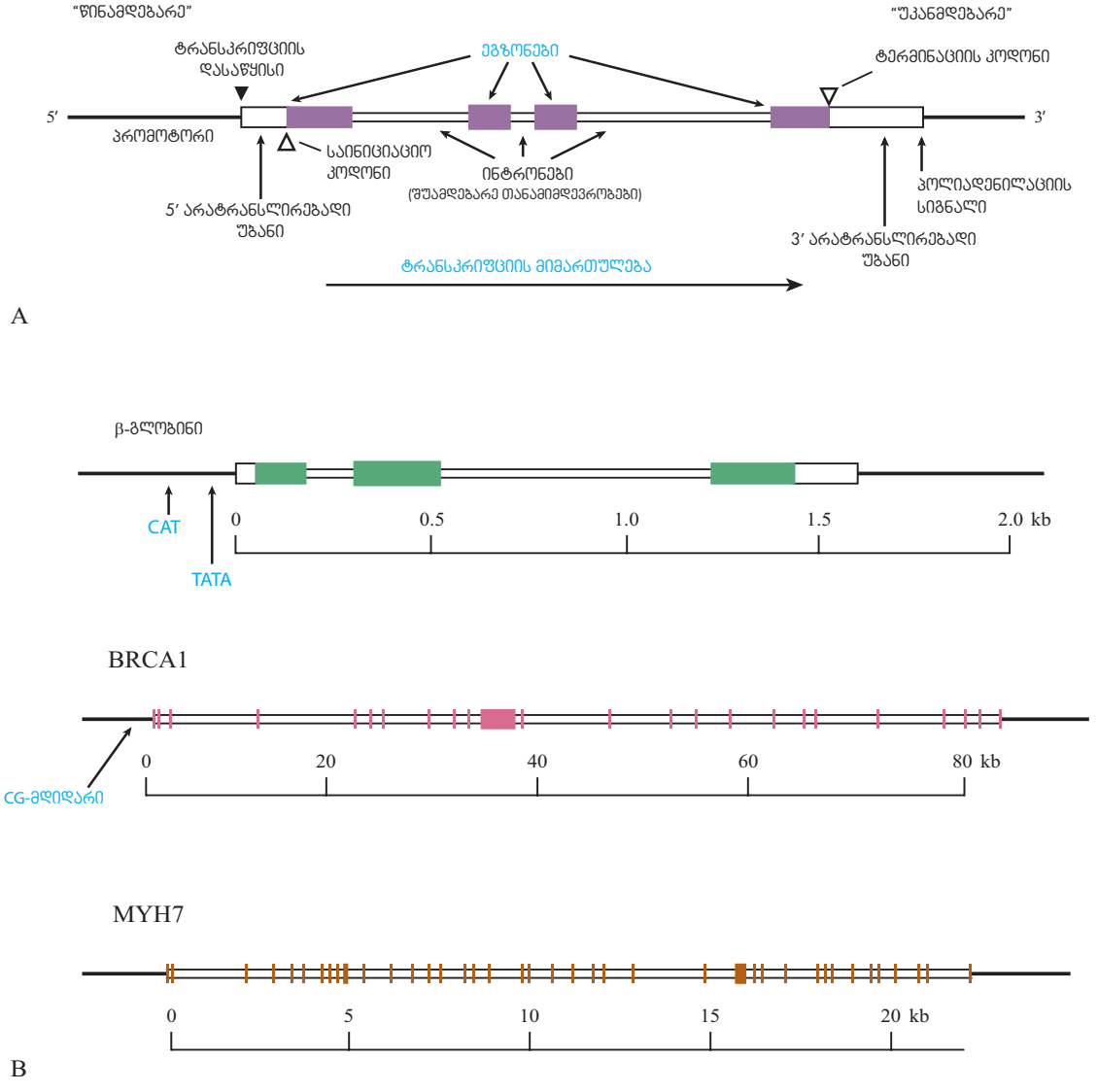
განიცდის **ტრანსლაციას** და განსაზღვრავს სინთეზირებულ ცილაში ამინომჟავების თანამიმდევრობას. ტრანსლაცია **რიბოსომებზე** მიმდინარეობს. ისინი ციტოპლაზმური ორგანოიდებია, რომლებსაც აქვთ სპეციალური დასაკავშირებელი ადგილები ცილის სინთეზში მონაწილე ყველა ურთიერთმოქმედი მოლეკულისათვის, მათ შორის ი-რნმ-სათვის. რიბოსომა, თავის მხრივ, შედგება მრავალი სხვადასხვა სახის სტრუქტურული ცილისაგან და მასთან ასოცირებული სპეციალიზებული რნმ-საგან, რომელიც **რიბოსომული რნმ-ის (რ-რნმ)** სახელითაა ცნობილი. ტრანსლაციაში მონაწილეობს მესამე ტიპის რნმ-ც, **ტრანსპორტული რნმ (ტ-რნმ)**, რომელიც უზრუნველყოფს მოლეკულურ კავშირს ი-რნმ-ის თითოეული ფუძეთა თანამიმდევრობაში ჩაწერილ კოდს და ი-რნმ-ის მიერ კოდირებული ცილის ამინომჟავურ თანამიმდევრობას შორის.

ცენტრალური დოგმის თანახმად, მის კომპონენტებზეა დამოკიდებული ინფორმაციის გადატანა. შესაბამისად, მოლეკულურ გენეტიკაში გენის ექსპრესიის საკითხებზე მსჯელობა მიზანშეწონილია ქვემოთჩამოთვლილი სამი ინფორმაციული დონიდან ერთ-ერთით - დნმ-ის, რნმ-ის ან

ცილის განხილვით დავიწყოთ. პირველად განვიხილავთ გენომური გენების სტრუქტურას, რაც გენეტიკური კოდის, ტრანსკრიფციის და ტრანსლაციის საფუძველია.

გენის სტრუქტურა და ორგანიზაცია

ყველაზე მარტივი ფორმით ცილის მაკოდირებელი გენი წარმოგვიდგება, როგორც დნმ-ის მოლეკულის სეგმენტი, რომელიც შეიცავს, ერთი მხრივ, კოდს ცილის სტრუქტურაში ამინომჟავათა თანამიმდევრობის შესახებ და, მეორე მხრივ, გენის ექსპრესიისათვის საჭირო რეგულატორულ თანამიმდევრობებს. ეს არ არის ადამიანის გენომში (ფაქტობრივად, მცირე გამონაკლისის გარდა, სხვა ეუკარიოტების გენომშიც) შემავალი გენების სრულყოფილი განმარტება, რადგან მცირერიცხოვანია ისეთი გენები, რომლებიც უწყვეტი მაკოდირებელი უბნებითაა წარმოდგენილი(სურ. 3-4). გენების დიდი უმრავლესობა წყვეტილია, მათ შორის ჩართულია ("შეჭრილი") ერთი ან მეტი არამაკოდირებელი თანამიმდევრობა, რომელთაც **ინტრონებს** უწოდებენ. თავდაპირველად ინტრონები ბირთვში რნმ-ის სახით ტრანსკრიბირდებიან, მაგრამ ტრანსკრიფტი ამ ფორმით არ რჩება მომწიფებულ რნმ-ში, რომელიც ციტოპლაზმაში გვხვდება, რადგან ხდება მათი მოშორება (ანუ "ამოჭრა") ამ თავში მოგვიანებით განხილული პროცესის შედეგად. ამრიგად, ნორმაში, ინფორმაცია ინტრონული თანამიმდევრობების შესახებ ცილის საბოლოო პროდუქტში არ არის წარმოდგენილი. ინტრონებთან მონაცვლეობენ მაკოდირებელი თანამიმდევრობები, ანუ **ეგზონები**, რომლებიც კოდირებენ ამინომჟავათა თანამიმდევრობას ცილის მოლეკულაში. გარდა ამისა, ნებისმიერ გენში ეგზონების ნაკრები შემოსაზღვრულია დამატებითი



სურ. 3-4 A, ადამიანის ტიპური გენის ზოგადი სტრუქტურა. ინდივიდუალური თავისებურებები განხილულია ტექსტში. **B**, სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი სამი გენის ნიმუში. სხვადასხვა მუტაცია β-გლობინის გენში, რომელსაც სამი ეგზონი აქვს, მნიშვნელოვან ჰემოგლობინოპათიებს იწვევს (შემთხვევა 42 და 44). მუტაციები *BRCA1* გენში (24 ეგზონი) ძუძუს მემკვიდრული ან საკვერცხის კიბოს მრავალ ფორმას იწვევს (შემთხვევა 7). მუტაციები β-მიოზინის მძიმე ჯაჭვის (*MYH7*) გენში (40 ეგზონი) იწვევს მემკვიდრულ ჰიპერტროფიულ კარდიომიოპათიას.

თანამიმდევრობებით, რომლებიც ტრანსკრიბირდება, მაგრამ არ ტრანსლირდება და ეწოდებათ 5′ და 3′ არატრანსლირებადი უბნები.(სურ. 3-4). ადამიანის გენომის მხოლოდ რამდენიმე გენს არ გააჩნია ინტრონი, მათი უმრავლესობა კი ერთ ან, უფრო ხშირად, რამდენიმე ინტრონს შეიცავს. გასაოცარია, მაგრამ ბევრ გენში ინტრონების საერთო სიგრძე გაცილებით აღემატება ეგზონების სიგრძეს. ზოგიერთი გენი რამდენიმე კილობასი (კბ) სიგრძისაა, მაშინ როცა სხვები ასეული კბ-საგან შედგება. ასევე გრძელია X ქრომოსომასთან შეჭიდული დისტროფინის გენი, რომლის მუტაცია დიუშენის კუნთოვან დისტროფიას იწვევს (შემთხვევა 14). ეს გენი 2 მეგაბასს აღწევს და აღსანიშნავია, რომ მისი მხოლოდ 1%-ზე ნაკლები შედგება მაკოდირებელი ეგზონებისგან.

ადამიანის ტიპური გენის სტრუქტურული თავისებურებანი

ადამიანის გენებს მთელი რიგი თავისებურებები ახასიათებს (იხ. სურ. 3-4). პირველ და მე-2 თავებში ჩვენ მოკლედ და ზოგადად განვსაზღვრეთ *გენი*. აქ შევეცდებით მისი მოლეკულური განსაზღვრება მოგაწოდოთ. ტიპურ გარემოში *გენი წარმოადგენს გენომური დნმ-ის თანამიმდევრობას, რომელიც ფუნქციური პროდუქტის მისაღებად არის საჭირო*, იქნება ეს პოლიპეპტიდი, თუ ფუნქციური რნმ-ის მოლეკულა. გენი შეიცავს არა მარტო მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს, არამედ გენის ექსპრესიისათვის მნიშვნელოვან ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებსაც, რომლებიც განვითარების ან უჯრედული ციკლის პროცესში განაპირობებენ ი-რნმ-ის წარმოქმნას სათანადო ოდენობით, სათანადო ადგილას და სათანადო დროს.

მომიჯნავე ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობები უზრუნველყოფენ გენიდან ი-რნმ-ის ტრანსკრიფციის "დაწყება"-"დამთავრების" მოლეკულურ სიგნალებს, რადგანაც პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტი სინთეზდება 5′-დან 3′-ის მიმართულებით, ტრანსკრიფციის დასაწყისად მიიჩნევა გენის ტრანსკრიბირებადი ნაწილის 5′ ბოლო (იხ. სურ. 3-4). შესაბამისად, გენომურ დნმ-ს, რომელიც წინ უსწრებს ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტს 5′ ბოლოში, გენის "წინამდებარე" თანამიმდევრობა, ხოლო დნმ-ის თანამიმდევრობას, რომელიც 3′ მიმართულებით გენის თანამიმდევრობის ბოლოში მდებარეობს - "უკანმდებარე" თანამიმდევრობა ეწოდება. ყოველი გენის 5′ ბოლოზე მდებარეობს **პრომოტორული** უბანი. ის შეიცავს ტრანსკრიფციის დაწყებაზე პასუხისმგებელ თანამიმდევრობებს. ამ უბანში დნმ-ის რამდენიმე ელემენტია, რომელთა თანამიმდევრობა ხშირად "კონსერვირებულია" ბევრ სხვადასხვა გენში. გენის ექსპრესიის ფუნქციური კვლევის შედეგების თანახმად, ამგვარი კონსერვაცია იმაზე მიუთითებს, რომ ეს თანამიმდევრობები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ გენის რეგულაციაში. გენების მხოლოდ მცირე ნაწილი ექსპრესირებს მხოლოდ ერთ რომელიმე ქსოვილში ან განვითარების პროცესის მხოლოდ გარკვეულ პერიოდში. ადამიანის გენომში აღმოჩენილია პრომოტორების რამდენიმე ტიპი განსხვავებული რეგულატორული თვისებებით, რომლებიც სხვადასხვა ქსოვილში გარკვეული გენების ექსპრესიის დონეებს და სქემებს განსაზღვრავენ, როგორც განვითარების სხვადასხვა ეტაპის დროს, ისე მთელი სიცოცხლის მანძილზე. ზოგი ასეთი თვისება კოდირებულია გენომში, სხვები კი იმ თანამიმდევრობებთან დაკავშირებული ქრომატინის თავისებურებებით განისაზღვრება, რომელთაც დეტალურად ამავე თავში ქვემოთ განვიხილავთ. პრომოტორები და სხვა **რეგულატორული ელემენტები**, რომლებიც გენის 5′ ან 3′ დაბოლოებაზე ან გენის ინტრონებშია ლოკალიზებული, შესაძლოა გენეტიკური დაავადებების დროს მუტაციის საიტებს წარმოადგენდნენ. ამ საიტებს შეუძლიათ გენის ნორმალური ექსპრესია შეაფერხონ. რეგულატორულ ელემენტებს: **ენჰანსერებს, საილენსერებს, იზოლატორებს (insulators)** და **ლოკუსის მაკონტროლებელ უბნებს** მოგვიანებით უფრო დაწვრილებით განვიხილავთ. ამ ელემენტებიდან ზოგიერთი საკმაოდ დაშორებულია გენის მაკოდირებელი უბნიდან, რაც განამტკიცებს მოსაზრებას, რომ ის გენომური გარემო, რომელშიც გენი არსებობს, მისი ევოლუციისა და რეგულაციის განმსაზღვრელი მნიშვნელოვანი ფაქტორია.

გენის 3′ ბოლოზე მოთავსებულია არატრანსლირებადი უბანი, რომლის ფუნქციაა სიგნალი მიაწოდოს მომწიფებული ი-რნმ-ს ბოლოზე ადენოზინის ნაშთების თანამიმდევრობების (ე.წ. პოლი-A კუდის) დამატების შესახებ. მიუხედავად იმისა, რომ გენის ახლომდებარე რეგულატორული თანამიმდევრობებიც ამ გენის ნაწილად არის მიჩნეული, ცალკეული გენის ზუსტი ზომა მაინც გაურკვეველი რჩება მანამდე, ვიდრე ბოლომდე არ გაირკვევა შედარებით დაშორებულ თანამიმდევრობათა ფუნქციები.

გენური ოჯახები

მრავალი გენი გენურ ოჯახებშია გაერთიანებული დნმ-ის თანამიმდევრობათა მსგავსების ან შესაბამის კოდირებულ პოლიპეპტიდში ამინომჟავათა თანამიმდევრობის მსგავსი განლაგების გამო.

ასეთი ორი გენური ოჯახის წევრები ლოკალიზებული არიან მე-11 ქრომოსომის მცირე უბანში (იხ. სურ. 3-2) და ზოგადად გენური ოჯახებისათვის დამახასიათებელ საერთო ნიშნებს ატარებენ. ერთი მცირე, მაგრამ სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი გენის ოჯახი ჰემოგლობინის მოლეკულის ცილის ჯაჭვების მაკოდირებელ გენებს აერთიანებს. α- და β-გლობინების გენური კლასტერები, შესაბამისად, მე-16 და მე-11 ქრომოსომებზეა ლოკალიზებული. მიიჩნევენ, რომ ისინი მარტივი წინამორბედი გენიდან დუპლიკაციის შედეგად დაახლოებით 500 მილიონი წლის წინ წარმოიშვა. ეს ორი კლასტერი შეიცავს გენებს, რომლებიც გლობინის მსგავს ჯაჭვებს კოდირებენ განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ემბრიონულიდან ზრდასრულ ასაკამდე. ვარაუდობენ, რომ გასული 100 მილიონი წლის განმავლობაში თითოეული კლასტერი ევოლუციურად ჩამოყალიბდა გენის დუპლიკაციათა მიმდევრული სერიების გზით. როგორც ჩანს, გლობინის გენების ეგზონ-ინტრონული სტრუქტურა ევოლუციის პერიოდში დიდად არ შეცვლილა; თითოეული გლობინის ფუნქციური გენი შეიცავს ორ ინტრონს მსგავსი ლოკალიზაციით (იხ. მე-3-4 სურათზე გამოსახული β-გლობინის გენი). თუმცა დროთა განმავლობაში ინტრონებში შემავალ ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებში აკუმულირებულია ბევრად მეტი აზოტოვანი ფუძის ცვლილება ვიდრე თითოეული გენის მაკოდირებელ თანამიმდევრობებში. სხვადასხვა გლობინის გენის ექსპრესიის კონტროლი ნორმალურ მდგომარეობაში და მემკვიდრული ჰემოგლობინოპათიების სხვადასხვა ფორმების

დროს დეტალურად იქნება განხილული ქვემოთ, ამავე და მე -11 თავებში.

მეორე გენური ოჯახი, რომელიც ნაჩვენებია მე-3-2 სურათზე, არის ყნოსვის რეცეპტორის (OR) გენების ოჯახი. გენომში ცნობილია დაახლოებით 1000 OR გენი, ეს გენები პასუხისმგებელია ჩვენ ფაქიზ ყნოსვით შეგრძნებებზე, რომლებიც გვანიჭებს უნარს ამოვიცნოთ და ერთმანეთისგან განვასხვავოთ სტრუქტურულად ერთმანეთისაგან განსხვავებული ათასობით ქიმიური ნივთიერება. OR გენები მთელ გენომშია გაბნეული და თითქმის ყველა ქრომოსომაში გვხვდება, თუმცა მათი ნახევარზე მეტი აღმოჩენილია მე-11 ქრომოსომაში, სადაც ისინი ერთეული სახით ან ოჯახებად არიან განლაგებული β-გლობინის კლასტერის სიახლოვეს.

ფსევდოგენები

β-გლობინის და OR გენების ოჯახებს აქვთ თანამიმდევრობები, რომლებიც ფუნქციური გლობინის და OR გენების მსგავსია, მაგრამ რნმ-ს ან ცილოვან პროდუქტებს არ წარმოქმნიან. დნმ-ის თანამიმდევრობებს, რომლებიც ძალიან ჰგვანან ცნობილ გენებს, მაგრამ არ ფუნქციონირებენ, **ფსევდოგენებს** უწოდებენ. ათასობით ფსევდოგენი ავლენს ერთგვარ მსგავსებას სხვადასხვა გენებისა და გენური ოჯახების მიმართ. ფსევდოგენები მრავლად გვხვდება გენომში. ისინი ძირითადად ორი ტიპისაა პროცესირებული და არაპროცესირებული. **არაპროცესირებული ფსევდოგენები**, სავარაუდოდ, ევოლუციის შედეგია, ისინი წარმოადგენენ "მკვდარ" გენებს, რომლებიც ადრე ფუნქციონირებდნენ, მაგრამ ახლა რუდიმენტებად შემორჩნენ, რადგან მაკოდირებელ ან მარეგულირებელ თანამიმდევრობებში წარმოშობილი მუტაციების გამო ინაქტივაცია განიცადეს. არაპროცესირებული ფსევდოგენების საპირისპიროდ, **პროცესირებული ფსევდოგენების** ფორმირება გამოიწვია არა მუტაციებმა, არამედ პროცესმა, რომელსაც **რეტროტრანსპოზიციას** უწოდებენ, რაც გულისხმობს ტრანსკრიფციას, ი-რნმ-დან დნმ-ის ასლის წარმოქმნას (ე.წ. კ-დნმ, cDNA) უკუტრანსკრიფციის გზით და დნმ-ის ამგვარი ასლების საბოლოო ინტეგრაციას ისევ გენომში, იმ ადგილას, რომელიც საკმაოდ დაშორებულია საწყისი გენიდან. ვინაიდან ასეთი ფსევდოგენები პროცესირებული ი-რნმ - ისგან დნმ-ის ასლის რეტროტრანსპოზიციის შედეგად წარმოიშვნენ, მათ არ გააჩნიათ ინტრონები და არ არის აუცილებელი დარჩნენ იმავე ქრომოსომაში (ან ქრომოსომულ უბანში), სადაც მათი წინამორბედი გენები იყო ლოკალიზებული. ბევრი გენური ოჯახი იმდენივე ან იმაზე მეტ ფსევდოგენს შეიცავს, რამდენსაც ფუნქციურ გენს.

არამაკოდირებელი რნმ-ის გენები

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ცილას მრავალი გენი კოდირებს, რომლებიც ჯერ ტრანსკრიბირდება რნმ-ების სახით, შემდგომ კი ხდება მათი ტრანსლაცია შესაბამისი ცილის წარმოსაქმნელად; ამ გენების პროდუქტები ფერმენტები, რეცეპტორები, სტრუქტურული და რეგულატორული ცილები ნანახია ადამიანის მრავალ ქსოვილში და უჯრედში. თუმცა, როგორც მოკლედ იყო განხილული მე-2 თავში, არსებობენ ისეთი გენებიც, რომელთა საბოლოო პროდუქტს თავად რნმ წარმოადგენს (იხ. სურ. 3-1). ამ ე.წ. **არამაკოდირებელ რნმ-ებს (ამ-რნმ, ncRNA)** გარკვეული ფუნქცია აქვთ უჯრედში, მაგრამ მრავალი მათგანის დანიშნულება ჯერ კიდევ უცნობია. ამჟამად ვარაუდობენ, რომ გარდა 20,000 ცილის მაკოდირებელი გენისა, რომლებზეც ჩვენ უკვე ვისაუბრეთ, არსებობს კიდევ დაახლოებით 20,000-25,000 ამ-რნმ გენი. ამრიგად, ამ-რნმ-ები ამჟამად იდენტიფიცირებული გენების დაახლოებით ნახევარს წარმოადგენს. მაგალითად, მე-11 ქრომოსომა, გარდა მასში არსებული 1300 ცილის მაკოდირებელი გენისა, კიდევ დაახლოებით 1000 ამ-რნმ-ის გენს შეიცავს.

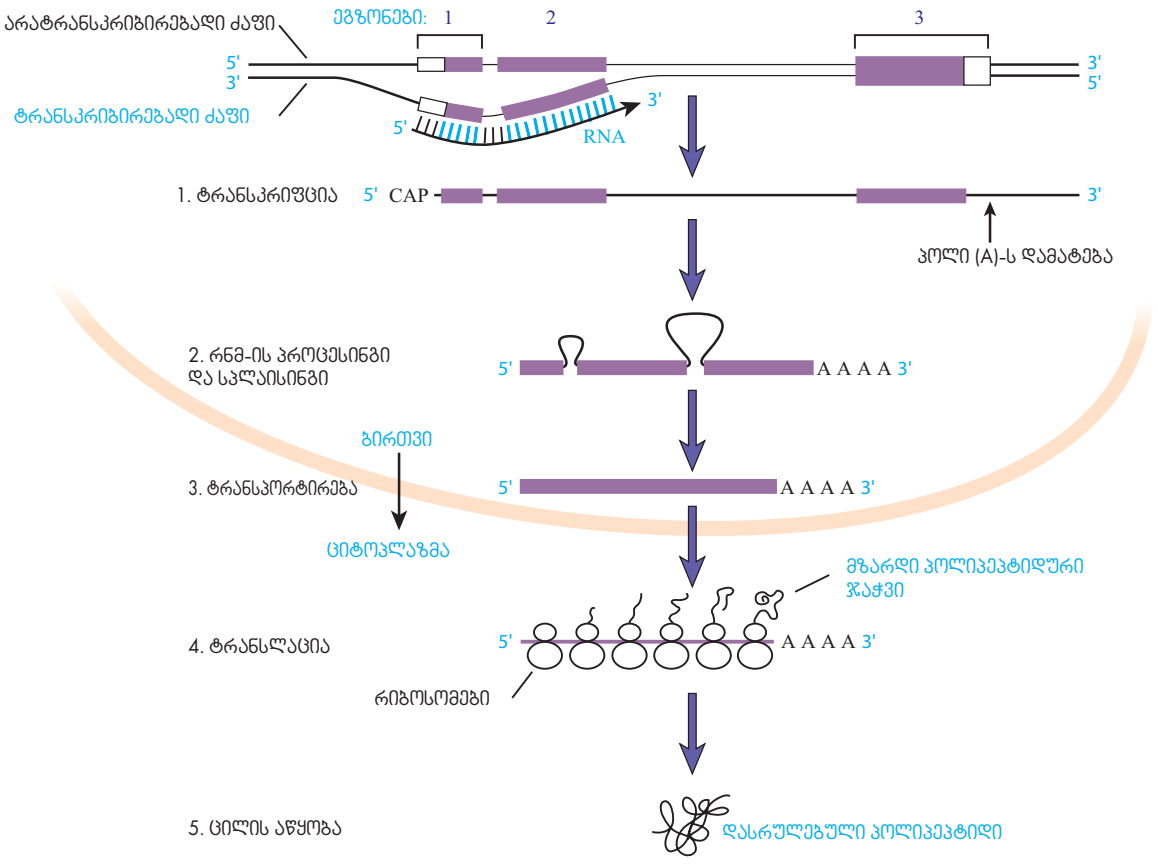
ამ-რნმ-ის ზოგიერთი სახეობა მეტწილად სხვადასხვა როლს ასრულებს. ისინი მონაწილეობენ უჯრედულ ინფრასტრუქტურაში, მათ შორის: ტ-რნმ-ის და რ-რნმ-ის წარმოქმნასა და რიბოსომებზე ი-რნმ-ს ტრანსლაციაში, სხვა რნმ-ები– რნმ-ის სპლაისინგის კონტროლში, ხოლო **პატარა ბირთვაკული რნმ-ები (პბ-რნმ) (snoRNA)** რ-რნმ-ების მოდიფიკაციაში. დანარჩენი **ამ-რნმ-ები** შესაძლოა ძალიან გრძელი იყოს (მათ ხშირად მოიხსენიებენ, როგორც გრძელ ამ-რნმ-ებს, ანუ **გამ-რნმ) (lncRNA)**, რომლებიც მონაწილეობენ გენის რეგულაციაში, გენის გაჩუმებაში და ადამიანის დაავადებების განვითარებაში, რასაც ქვემოთ ამ თავში განვიხილავთ.

არამაკოდირებელი, მცირე ზომის რნმ-ების გამორჩეული კლასია **მიკრო-რნმ-ები, (მი-რნმ) (miRNA)**, რომელთა სიგრძე დაახლოებით 22 ფუძეა და რომლებიც სამიზნე გენების ტრანსლაციის სუპრესიას იწვევენ, როდესაც ისინი შესაბამის ი-რნმ-ებს უკავშირდებიან და სამიზნე ტრანსკრიფტ(ებ)იდან ცილის წარმოქმნას არეგულირებენ. ადამიანის გენომში აღმოჩენილია 1000-ზე მეტი მი-რნმ; ზოგიერთი მათგანი ევოლუციურად დაკონსერვებულია, მაშინ, როდესაც სხვები ევოლუციის პროცესში საკმაოდ ახალი წარმოშობისაა. ნანახი

არამაკოდირებელი რნმ-ები და დაავადებები

მედიცინაში სხვადახვა სახის ამ-რნმ-ის მნიშვნელობა განისაზღვრება მათი უნარით, გამოიწვიონ ადამიანის როგორც ადრეული განვითარების სინდრომები, ისე ზრდასრული ასაკის დარღვევები.

- მი-რნმ-ის გენების კლასტერის დელეცია მე-13 ქრომოსომაზე იწვევს ჩონჩხის და ზრდის დეფექტებს - **ფეინგოლდის სინდრომს**, რომელიც წარმოადგენს განვითარების სინდრომს, რაც გამოიხატება მიკროცეფალიით, ტანმორჩილობით და თითების ანომალიებით.
- მი-რნმ *MIR96* გენის მუტაციებმა, სამიზნე ი-რნმ(ებ)-ის ამოცნობაზე პასუხისმგებელ უბანში, შესაძლოა მოზრდილებში **სმენის პროგრესული დაქვეითება** გამოიწვიოს.
- გარკვეული კლასის მი-რნმ-ების დონეების ნორმიდან გადახრა (აბერანტული დონეები) ნანახია სხვადასხვა სიმსივნის, ცენტრალური ნერვული სისტემის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს (იხ. თავი 15).
- მე-15 ქრომოსომაზე მდებარე პბ-რნმ გენების კლასტერების დელეცია იწვევს **პრადერ-ვილის სინდრომს**, დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს სიმსუქნე, ჰიპოგონადიზმი და კოგნიტური დარღვევები (იხ. თავი 6).
- მე-12 ქრომოსომაზე მდებარე სპეციფიკური გამ-რნმ გენების ანომალური ექსპრესია აღმოჩენილია პაციენტებში, რომლებსაც ორსულობასთან დაკავშირებული **HELLP სინდრომი** აღენიშნებათ.
- გენის ექსპრესიისა და გენომის ფუნქციონირების გრძელვადიან რეგულაციაში მონაწილე სხვადასხვა ამ-რნმ გენების დელეცია, ანომალური ექსპრესია და/ან სტრუქტურული ანომალიები საფუძვლად უდევს მრავალ დაავადებას, რომლებიც დაკავშირებულია ტელომერების სიგრძის შენარჩუნებასთან, გენომის სპეციფიკურ უბნებში გენების მონოალელურ ექსპრესიასთან და X ქრომოსომის დოზირებასთან (იხ. თავი 6).



სურ.3-5. ინფორმაციის ნაკადი დნმ-დან რნმ-სკენ და ცილისკენ ჰიპოთეზურ გენში, რომელსაც აქვს სამი ეგზონი და ორი ინტრონი. ეგზონების ფარგლებში იასამნისფერი აღნიშნავს მაკოდირებელ უბანს. საფეხურები მოიცავს ტრანსკრიფციას, რნმ-ის პროცესინგს და სპლაისინგს, რნმ-ის ტრანსპორტირებას ბირთვიდან ციტოპლაზმაში და ტრანსლაციას.

იქნა, რომ ზოგი მი-რნმ სხვადასხვა ქსოვილში სამიზნე რნმ-ებთან სხვადასხვა კომბინაციით თითოეული აქვეითებს ასობით ი-რნმ-ის რეგულაციას; ასე რომ, სავარაუდოდ, მი-რნმ-ები გენომის ცილის მაკოდირებელი გენების დაახლოებით 30%-ის აქტივობას აკონტროლებენ.

მიუხედავად იმისა, რომ ამ-რნმ-ების შესწავლა გენომური ბიოლოგიის საკმაოდ ახალი დარგია უკვე დადგენილია ზოგიერთი ამ-რნმ-ის გენის მუტაციების კავშირი ადამიანის დაავადებებთან, მათ შორის სიმსივნესთან, განვითარების დარღვევებთან და ბავშვთა და მოზრდილთა მრავალ დაავადებასთან (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

გენის ექსპრესიის საფუძვლები

ცილების მაკოდირებელი გენების შემთხვევაში, გენიდან პოლიპეპტიდის მოლეკულამდე ინფორმაციის ნაკადის გადაცემა რამდენიმე ეტაპს მოიცავს (სურ. 3-5).გენის ტრანსკრიფციის ინიციაციაზე გავლენას ახდენენ როგორც პრომოტორები და სხვა რეგულატორული ელემენტები, ისე სპეციფიკური ცილები, ე.წ. **ტრანსკრიფციის ფაქტორები**, რომლებიც ამ უბნების სპეციფიკურ თანამიმდევრობებთან ურთიერთქმედებენ და გენის ექსპრესიის სივრცულ და დროით სქემას განსაზღვრავენ. გენის ტრანსკრიფცია იწყება ტრანსკრიფციული "სასტარტო" საიტიდან, უშუალოდ ქრომოსომული დნმ-ის მაკოდირებელი თანამიმდევრობების წინ, 5′ტრანსკრიბირებადი, მაგრამ არატრანსლირებადი (რომელსაც 5′ UTR-ს უწოდებენ) უბნიდან, გრძელდება ქრომოსომის გასწვრივ რამდენიმე ასეულიდან მილიონ ფუძეთა წყვილამდე სიგრძის მონაკვეთზე, მოიცავს ინტრონებსა და ეგზონებს და სცილდება მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს. პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტის 5′ და 3′ ბოლოების მოდიფიკაციის შემდეგ მისგან ამოიჭრება ის ნაწილი, რომელიც შეესაბამება ინტრონს, ეგზონები კი შეერთდება. ამ პროცესს **რნმ-ის სპლაისინგი** ეწოდება. სპლაისინგის შემდეგ წარმოქმნილი მომწიფებული ი-რნმ, (რომელიც უკვე გენის მხოლოდ კოდური ნაწილის კოლინეარულია), გადადის ბირთვიდან ციტოპლაზმაში, სადაც ი-რნმ საბოლოოდ ტრანსლირდება შესაბამისი კოდირებული პოლიპეპტიდის ამინომჟავათა თანამიმდევრობად. ამ პროცესის თითოეულ საფეხურზე შეიძლება მოხდეს შეცდომები და მუტაციები, რაც მთელი რიგი თანდაყოლილი გენეტიკური დაავადებების სახით გამოვლინდება (იხ. თავები 11 და 12).

ტრანსკრიფცია

ცილის მაკოდირებელი გენების ტრანსკრიფცია რნმ-პოლიმერაზა II-ის (რნმ-პოლიმერაზების ერთ-ერთი კლასის) მიერ იწყება 5′UTR-ის ტრანსკრიფციული სასტარტო საიტიდან. ეს ადგილი საბოლოო რნმ-პროდუქტის 5′დაბოლოებას შეესაბამება (იხ. სურ. 3-4 და 3-5). პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტის სინთეზი 5′-3′ მიმართულებით ხდება, მაშინ, როდესაც მატრიცად გამოყენებული ტრანკრიბირებადი გენის წაკითხვა 3′-5′ მიმართულებით მიმდინარეობს, დეზოქსირიბოზის

ფოსფოდიეთერული ღერძის გასწვრივ (იხ. სურ. 2-3). ვინაიდან სინთეზირებული ი-რნმ როგორც პოლარობით, ისე ფუძეთა მიმდევრობით შეესაბამება დნმ-ის 5′- 3′ ძაფს (ერთი განსხვავებით, რომ თიმინი აქ ჩანაცვლებულია ურაცილით), ამ არატრანსკრიბირებად ძაფს ზოგჯერ "*მაკოდირებელს*", ან **დნმ-ის "სენს ძაფს" ("შინაარსიან ძაფს")** უწოდებენ, ხოლო დნმ-ის 3′-5′ მიმართულების ტრანსკრიბირებად ძაფს, რომელიც მატრიცის როლს ასრულებს – "*არამაკოდირებელ*" ან **დნმ-ის "ანტისენს ძაფს" ("უშინაარსო ძაფს")**. ტრანსკრიფცია გრძელდება მანამ, სანამ არ გადაიწერება როგორც ინტრონები, ისე ეგზონები და სრულდება ქრომოსომის უბანში, რომელიც საბოლოო ჯამში მომწიფებული ი-რნმ-ის 3′დაბოლოებას შეესაბამება. ჯერჯერობით უცნობია, მთავ-რდება თუ არა ტრანსკრიფცია წინასწარ განსაზღვრულ 3′ ტერმინაციის წერტილში.

პირველად რნმ-ტრანსკრიფტს 5′ ბოლოზე ქიმიური "კეპი" ემატება (ამ მოვლენას "კეპირება" ეწოდება) და მაკოდირებელი სეგმენტის შემდეგ მდებარე სპეციფიკურ წერტილში, 3′ დაბოლოებასთან ხდება გაწყვეტა. გაწყვეტას მოსდევს "პოლი A" კუდის დამატება რნმ - 3′ ბოლოზე, რაც, როგორც ჩანს, პოლიადენილირებულ რნმ-ს სტაბილურობას მატებს. პოლიადენილაციის წერტილი ნაწილობრივ განისაზღვრება AAUAAA თანამიმდევრობით, რომელიც რნმ-ის არატრანსლირებადი უბნის 3′-ბოლოშია მოთავსებული. ასეთი მოდიფიკაცია, ისევე როგორც რნმ-ის სპლაისინგი, ბირთვში მიმდინარეობს. მომწიფებული რნმ დასრულებული სახით (ამ მომენტიდან მას უკვე ი-რნმ ეწოდება) ციტოპლაზმაში გადაინაცვლებს, სადაც მისი ტრანსლაცია იწყება (იხ. სურ. 3-8).

ტრანსლაცია და გენეტიკური კოდი

ციტოპლაზმაში ინფორმაციული რნმ-ის ტრანსლაცია მიმდინარეობს სხვადასხვა სახის მოკლე რნმ-ის მოლეკულების, ტ-რნმ-ების მონაწილეობით, რომელთაგან თითოეული გარკვეული ამინომჟავას მიმართ არის სპეციფიკური. ტ-რნმ არის 70-100 ნუკლეოტიდისაგან შედგენილი მოლეკულა, რომლის ფუნქციაა მიიტანოს შესაბამისი ამინომჟავა ი-რნმ-ის მატრიცის სათანადო უბანთან, სადაც ეს ამინომჟავა მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ჩაერთვება. ცილის სინთეზი რიბოსომებზე, მაკრომოლეკულურ კომპლექსებზე, მიმდინარეობს, რომლებიც 18S და 28S რ-რნმ გენებით კოდირებული რიბოსომული რნმ-ის და რამდენიმე ათეული რიბოსომული ცილისაგან შედგება (იხ. სურ. 3-8).

ტრანსლაციის "გასაღები" არის კოდი, რომელიც ი-რნმ-ის გასწვრივ სამი ნუკლეოტიდის კომბინაციის სპეციფიკურ ამინომჟავასთან შესაბამისობას გულისხმობს. ყოველი სამი ნუკლეოტიდის ერთობლიობას **კოდონი** ეწოდება, რომელიც სპეციფიკურ ამინომჟავას კოდირებს (ცხრილი 3-1). თეორიულად, რადგან დნმ-ში ოთხი სახის ნუკლეოტიდური ფუძეა (A, T, G და C), მათი სამ-სამად დაჯგუფების შემთხვევაში არსებობს 4^3 ანუ 64 შესაძლო ტრიპლეტური კომბინაცია. სწორედ ეს 64 კოდონი ქმნის **გენეტიკურ კოდს**.

ცხრილი 3-1 **გენეტიკური კოდი**

	მეორე ფუძე								
პირველი ფუძე	U		C		A		G		მესამე ფუძე
U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
	UUC	phe	UCC	ser	UAC	tyr	UGC	cys	C
	UUA	leu	UCA	ser	UAA	stop	UGA	stop	A
	UUG	leu	UCG	ser	UAG	stop	UGG	trp	G
C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
	CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C
	CUA	leu	CCA	pro	CAA	gln	CGA	arg	A
	CUG	leu	CCG	pro	CAG	gln	CGG	arg	G
A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
	AUC	ile	ACC	thr	AAC	asn	AGC	ser	C
	AUA	ile	ACA	thr	AAA	lys	AGA	arg	A
	AUG	met	ACG	thr	AAG	lys	AGG	arg	G
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
	GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC	gly	C
	GUA	val	GCA	ala	GAA	glu	GGA	gly	A
	GUG	val	GCG	ala	GAG	glu	GGG	gly	G

ამინომჟავათა აბრევიატურები

ala (A)	ალანინი	leu (L)	ლეიცინი
arg (R)	არგინინი	lys (K)	ლიზინი
asn (N)	ასპარაგინი	met (M)	მეთიონინი
asp (D)	ასპარაგინი მჟავა	phe (F)	ფენილალანინი
cys (C)	ცისტეინი	pro (P)	პროლინი
gln (Q)	გლუტამინი	ser (S)	სერინი
glu (E)	გლუტამის მჟავა.	thr (T)	ტრეონინი
his (H)	გლიცინი	trp (W)	ტრიპტოფანი
gly (G)	ჰისტიდინი	tyr (Y)	თიროზინი
ile (I)	იზოლეიცინი	val (V)	ვალინი

Stop ტერმინაციული კოდონი.

წარმოდგენილია ი-რნმ-ის კოდონები, რომლებიც შესაბამისი დნმ-ის კოდონების კომპლემენტურია.

ვინაიდან მხოლოდ 20 ამინომჟავა და 64 შესაძლო კოდონი არსებობს, ამინომჟავათა უმეტესობა ერთზე მეტი კოდონით კოდირდება. აქედან გამომდინარე, ამბობენ, რომ კოდი **გადაგვარებულია** (ნაკლებად სპეციფიკურია), მაგ. ტრიპლეტის მე-3 პოზიციაში შესაძლოა იყოს პურინის (A ან G)ან პირიმიდინის (T ან C) ფუძეები. ზოგიერთ შემთხვევაში ამ ოთხი ფუძიდან ერთი შეიძლება ჩანაცვლდეს სხვა ფუძით, ისე, რომ არ შეიცვალოს კოდირებული ინფორმაცია (იხ. ცხრილი 3-1). ლეიცინი და არგინინი კოდირდება 6 კოდონით. ერთადერთი, უნიკალური კოდონით კოდირდება მხოლოდ მეთიონინი და ტრიფტოფანი. სამი კოდონი ტრანსლაციის შემაჩერებელი ე.წ. **"სტოპ"-კოდონებია.** მათ **უაზრო კოდონებს** უწოდებენ, რადგან ისინი ი-რნმ-ის ტრანსლაციის დასრულებას იწვევენ.

აღსანიშნავია, რომ რნმ-ის ტრანსლაცია ყოველთვის იწყება მეთიონინის მაკოდირებელი კოდონით. ამრიგად, მეთიონინი ყველა პოლიპეპტიდური ჯაჭვის საწყისი ამინომჟავაა, თუმცა, ჩვეულებრივ, ის პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს ცილის სინთეზის პროცესის დასრულებამდე ჩამოსცილდება ხოლმე. ცილის სინთეზის საინიციაციო ("სტარტ") კოდონი არის მეთიონინის შესაბამისი AUG კოდონი, რომელიც ი-რნმ-ის "**წაკითხვის ჩარჩოს**"დაადგენს; ყოველი მომდევნო კოდონი რიგითობის დაცვით წაიკითხება და ცილის მოლეკულაში ამინომჟავათა თანამიმდევრობას განსაზღვრავს.

მოლეკულურ კავშირებს კოდონსა და ამინომჟავას შორის სპეციფიკური ტ-რნმ-ის მოლეკულები უზრუნველყოფენ. თითოეული ტ-რნმ-ის სპეციფიკურ საიტზე წარმოიქმნება სამი ფუძისაგან შემდგარი **ანტიკოდონი**, რომელიც ი-რნმ-ის სპეციფიკური კოდონის კომპლემენტურია. კოდონისა და ანტიკოდონის ურთიერთდაკავშირების შემთხვევაში შესაბამისი ამინომჟავა დაიკავებს პოზიციას რიბოსომაზე, რათა პეპტიდური ბმით დაუკავშირდეს მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის კარბოქსილიან მხარეს. რიბოსომა ი-რნმ-ის გასწვრივ ზუსტად სამი ფუძის მომცველ მონაკვეთზე გასრიალდება და ფუნქციურ ცენტრში მოხვდება ახალი კოდონი მომდევნო ტ-რნმ-ის ამოსაცნობად, რომელსაც მომდევნო ამინომჟავა მოაქვს. ამრიგად, ცილა სინთეზდება NH_2 - ბოლოდან COOH ბოლოსაკენ, რაც ი-რნმ-ის 5′-3′ მიმართულებით ტრანსლაციას შეესაბამება.

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, ტრანსლაცია დამთავრდება მაშინ, როდესაც ერთ-ერთი სტოპ-კოდონი (UAG, UGA ან UAA) იმავე წაკითხვის ჩარჩოში მოხვდება, რომელშიც საინიციაციო კოდონი. დასრულებული პოლიპეპტიდი სცილდება რიბოსომას, რომელიც მზადაა სხვა ცილის სინთეზის დასაწყებად.

მიტოქონდრიული გენომის ტრანსკრიფცია

წინა ქვეთავებში აღვწერეთ ბირთვულ გენომში შემავალი გენების ექსპრესიის საფუძვლები. მიტოქონდრიულ გენომს ტრანსკრიფციის და ცილის სინთეზის საკუთარი სისტემა აქვს. 16 კბ სიდიდის მიტოქონდრიული გენომის ტრანსკრიფციისათვის გამოიყენება სპეციალიზებული რნმ-პოლიმერაზა, რომელიც ბირთვში სინთეზდება. მიტოქონდრიული გენომი შეიცავს ორ მონათესავე პრომოტორულ თანამიმდევრობას, თითო-თითოს რგოლოვანი გენომის ცალკეული ძაფისათვის. თითოეული ძაფი მთლიანად ტრანსკრიბირდება, ხოლო მიტოქონდრიული ტრანსკრიფტები პროცესირების შემდეგ სხვადასხვა ინდივიდუალურ მიტოქონდრიულ ი-რნმ-ების, ტ-რნმ-ების და რ-რნმ-ების მოლეკულებს წარმოქმნიან.

ცილების ზრდადი ფუნქციური მრავალფეროვნება

მრავალი ცილა განიცდის არსებით პოსტტრანსლაციურ შეფუთვას და გადამუშავებას მათი საბოლოო ფუნქციური მდგომარეობის მისაღებად (იხ. მე-12 თავი). პოლიპეპტიდური ჯაჭვი, რომელიც პირველადი ტრანსლაციის პროდუქტია, იხვევა, წარმოქმნის შიდამოლეკულურ ქიმიურ ბმებს და სპეციფიკურ სამგანზომილებიან სტრუქტურად ყალიბდება, რასაც, თავის მხრივ, ამინომჟავების თანამიმდევრობა განაპირობებს. ორი ან მეტი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი - ერთი და იგივე ან სხვადასხვა გენის პროდუქტი - შეიძლება გაერთიანდეს და ერთიანი, მულტიცილოვანი კომპლექსი შექმნას. მაგალითად, 2α- და 2β-გლობინის ჯაჭვი შესაძლოა არაკოვალენტური ბმებით დაუკავშირდეს ერთმანეთს და ჰემოგლობინის ტეტრამერული მოლეკულა წარმოქმნას (იხ. თავი 11). ცილოვანი პროდუქტები შეიძლება ქიმიურადაც იყოს მოდიფიცირებული, მაგალითად, სპეციფიკურ საიტებზე მეთილის ჯგუფების, ფოსფატების ან ნახშირწყლების დამატებით. ამ მოდიფიკაციებმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიონ სახეცვლილი ცილის ფუნქციაზე ან რაოდენობაზე. შესაძლებელია სხვა სახეცვლილებაც, მაგალითად, ცილის მოლეკულის გახლეჩა ან სპეციფიკური ამინო-ტერმინალური თანამიმდევრობების ჩამოშორება მას შემდეგ, რაც ისინი დაკისრებულ ფუნქციას შეასრულებენ, რათა "მიუთითონ" ცილებს მათი სწორი ლოკალიზაცია უჯრედში (მაგ., მიტოქონდრიული ცილების შემთხვევაში); ან შესაძლოა მოხდეს მოლეკულის დაწყვეტა მცირე პოლიპეპტიდურ ჯაჭვებად. მაგალითად, ინსულინის მომწიფებული მოლეკულა შედგება ორი ჯაჭვისაგან – 21 და 30 ამინომჟავას სიგრძის ჯაჭვებისაგან. ინსულინის გენის ტრანსლაციის პირველადი პროდუქტი კი 82 ამინომჟავისაგან შედგენილი ჯაჭვია,რომელსაც პროინსულინს უწოდებენ.

გენის ექსპრესიის მექანიზმი

ზემოთ განხილული ინფორმაციის ნაკადის "დინება" ყველაზე უკეთ ჩანს კონკრეტული, კარგად შესწავლილი გენის, β გლობინის გენის მაგალითზე. β გლობინის ჯაჭვი 146 ამინმჟავისაგან შედგენილი პოლიპეპტიდია. მისი განმსაზღვრელი გენი 1,6 კბ სიგრძისაა და მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარზე მდებარეობს. გენს აქვს 3 ეგზონი და 2 ინტრონი (იხ.სურ. 3-4). β-გლობინის გენი, β-გლობინის კლასტერის დანარჩენი გენების მსგავსად (იხ. სურ. 3-7), ტრანსკრიბირდება ცენტრომერიდან ტელომერის მიმართულებით. თუმცა ეს ორიენტაცია სხვადასხვა გენისათვის განსხვავებულია და დამოკიდებულია იმაზე, ქრომოსომის ორმაგი სპირალიდან ამ გენისათვის რომელია მაკოდირებელი ძაფი.

დნმ-ის ნუკლეოტიდების თანამიმდევრობები, რომლებიც საჭიროა β-გლობინის გენის ტრანსკრიფციის ზუსტი ინიციაციისათვის, მოთავსებულია პრომოტორში, ტრანსკრიპციის სასტარტო უბნამდე დაახლოებით 200 ფუძეთა წყვილის მანძილით. β-გლობინის გენის ამ უბნის ორჯაჭვიანი დნმ-ის შესაბამისი რნმ-ის და პირველი 10 ამინომჟავას ტრანსლირებული თანამიმდევრობები სქემატურად გამოსახულია მე-3- 6 სურათზე, რაც ნათლად წარმოაჩენს ამ სამი ინფორმაციული დონის ურთიერთდამოკიდებულებას. როგორც ადრე აღვნიშნეთ, დნმ-ის 3′-5′ ძაფი ასრულებს მატრიცის როლს და რეალურად ტრანსკრიბირდება, დნმ-ის 5′-3′-ის თანამიმდევრობა კი უშუალოდ შეესაბამება ი-რნმ-ის 5′-3′ თანამიმდევრობას (ფაქტობრივად, მისი იდენტურია, თუ არ ჩავთვლით, რომ T აქ ჩანაცვლებულია U-თი) და სწორედ გენის ეს 5′-3′ დნმ-ის ძაფი (ანუ ძაფი, რომელიც არ

სურ. 3-6. მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარზე მდებარე ადამიანის β-გლობინის გენის 5' ბოლოს სტრუქტურა და ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა. 3′-5′- (ქვემოთ) ძაფის ტრანსკრიფცია ისრით მონიშნული "სასტარტო"საიტიდან იწყება β-გლობინის ი-რნმ-ის წარმოსაქმნელად. სატრანსლაციო წაკითხვის ჩარჩოსგან საზღვრავს AUG საინიციაციო კოდონი (***); მომდევნო კოდონები, რომლებიც განსაზღვრავენ ამინომჟავებს, ლურჯი ფერისაა. დანარჩენი ორი პოტენციური ჩარჩო არ არის გამოყენებული.

ტრანსკრიბირდება) არის შეტანილი სამეცნიერო ლიტერატურაში და მონაცემთა ბაზებში.

სწორედ ამ კონვენციის (მონაცემთა ბაზების შესახებ) შესაბამისად არის მე-3-7 სურათზე გამოსახული მე-11 ქრომოსომის 2კბ-ის სიგრძის β-გლობინის გენის შემცველი მონაკვეთის სრული თანამიმდევრობა (ცნობისათვის, ადამიანის მთლიანი გენომის ასეთი მასშტაბით ამოსაბეჭდად საჭირო იქნებოდა ამ სახელმძღვანელოს ზომის 300-ზე მეტი ეგზემპლარის ამობეჭდვა!). ეს 2კბ მონაკვეთი გენის ექსპრესიისათვის საჭირო მარეგულირებელი და მაკოდირებელი ელემენტების უმეტესობას შეიცავს, ოღონდ ყველას არა. მე-3-7 სურათზე მოცემულია β-გლობინის გენის მრავალი სტრუქტურული მახასიათებელი, მათ შორის, კონსერვირებული პრომოტორული ელემენტები, ინტრონ-ეგზონის საზღვრები, 5′ და 3′ არატრანსლირებადი თანამიმდევრობები, რნმ-ის სპლაისინგის საიტები, სასტარტო და ტერმინაციული კოდონები და პოლიადენილაციის სიგნალი. ცნობილია, რომ თითოეული მათგანის მუტაცია β-გლობინის გენის სხვადასხვა მემკვიდრულ პათოლოგიას იწვევს (იხ. თავი 11).

ტრანსკრიფციის ინიციაცია

β-გლობინის პრომოტორი, სხვა გენთა პრომოტორების მსგავსად, შედგება შედარებით მოკლე ფუნქციური ელემენტებისაგან, რომლებიც ურთიერთქმედებენ ტრანსკრიფციის მარეგულირებელ სპეციფიკურ ცილებთან (ზოგადად მათ **ტრანსკრიფციის ფაქტორებს** უწოდებენ). აღნიშნული ცილები, რომლებიც არეგულირებენ სხვადასხვა გენების, მათ შორის გლობინის გენების ტრანსკრიფციას, ზღუდავენ ამ გენების ექსპრესიას ერითროციტებში, სადაც ჰემოგლობინი წარმოიქმნება. გენომში დნმ-ის სპეციფიკურ თანამიმდევრობასთან დაკავშირებული, ათასზე მეტი ტრანსკრიფციული ფაქტორია, რომელთაგან ზოგიერთი ყოველთვის ექსპრესირებს, სხვები კი უჯრედული ტიპის და ქსოვილსპეციფიკური ფაქტორებია.

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრომოტორული თანამიმდევრობა, რომელიც ბევრ, მაგრამ არა ყველა, გენშია აღმოჩენილი, არის ადენინით და თიმინით მდიდარი კონსერვირებული უბანი **"TATA" ბოქსი**. ის ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტის წინ მდებარეობს და მისგან 25-30 ფუძე წყვილით არის დაცილებული (იხ. სურ. 3 - 4 და 3 - 7). როგორც ირკვევა, "TATA" ბოქსი მნიშვნელოვანია ტრანსკრიფციის სასტარტო ადგილის განსაზღვრისათვის, რაც β-გლობინის გენის შემთხვევაში 50-მდე ფუძე წყვილით არის დაშორებული ტრანსლაციის საინიციაციო საიტიდან (იხ. სურ. 3-6). ამრიგად, აღნიშნულ გენში 50-მდე ფუძე წყვილის მიმდევრობა ტრანსკრიბირდება, მაგრამ მისი ტრანსლაცია არ ხდება. სხვა გენებში ასეთი 5′ტრანსკრიბირებული, მაგრამ არატრანსლირებული უბანი (მას 5'UTR-ს უწოდებენ) შეიძლება გაცილებით გრძელი იყოს და მასში ჩართული იყოს ერთი ან რამდენიმე ინტრონი. კიდევ ერთი კონსერვირებული და არანაკლებ მნიშვნელოვანი თანამიმდევრობაა ე.წ. "CAT" ბოქსი (სინამდვილეში, CCAAT), რომელიც ტრანსკრიფციის დაწყების ადგილიდან რამდენიმე ათეული ფუძეთა წყვილით არის დაშორებული (იხ. სურ. 3-7). ამ თანამიმდევრობების ელემენტებში ან სხვა მარეგულირებელ თანამიმდევრობებში როგორც სპონტანური, ისე ექსპერიმენტულად ინდუცირებული მუტაცია, ტრანსკრიფციის დონის მკვეთრ დაქვეითებას იწვევს, რაც გენის ნორმალურ ექსპრესიაზე ამ ელემენტთა განსაკუთრებულ როლზე მიანიშნებს. ჰემოგლობინოპათიის ერთ-ერთი ფორმით, β-თალასემიით, დაავადებულ პაციენტებში აღნიშნული რეგულატორული ელემენტების მრავალი მუტაცია განისაზღვრა (იხ. თავი 11).

ყველა გენის პრომოტორი არ შეიცავს ზემოაღნიშნულ ორ სპეციფიკურ თანამიმდევრობას. კერძოდ, გენები, რომლებიც უმრავლეს ან ყველა ქსოვილში განუწყვეტლივ ექსპრესირებენ (ე.წ. "საოჯახო მეურნეობის" გენები – "housekeeping genes"), ხშირად მოკლებულნი არიან "CAT" და "TATA" ბოქსებს, რომლებიც უფრო ტიპურია ქსოვილსპეციფიკური გენებისათვის. ბევრი "საოჯახო მეურნეობის" გენის პრომოტორი დიდი ოდენობით შეიცავს ციტოზინს და გუანინს (იხ. სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის გენის, BRCA1გენის, პრომოტორი მე-3-4 სურათზე). CG-ით მდიდარი პრომოტორები ხშირად ლოკალიზებულია გენომის უბნებში, რომლებსაც **CpG კუნძულები** ეწოდება 5'–CG–3'–დინუკლეოტიდის უჩვეულოდ მაღალი შემცველობის გამო (p აღნიშნავს ფოსფატურ ჯგუფს ორ მომიჯნავე ფუძეს შორის; იხ. სურ. 2-3), რაც მკაფიოდ გამოყოფს მათ AT-თი მდიდარი გენომური ლანდშაფტიდან. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნულ პრომოტორებში გამოვლენილი ზოგიერთი ასეთი CG-ით მდიდარი თანამიმდევრობის ელემენტი სპეციფიკური ტრასკრიფციის ფაქტორების დამაკავშირებელი საიტების როლს ასრულებს. CpG კუნძულები მნიშვნელოვანია იმითაც, რომ ისინი დნმ-ის **მეთილირების** სამიზნეები არიან. CpG კუნძულებზე დნმ-ის ინტენსიური მეთილირება, ჩვეულებრივ, გენის ტრანსკრიფციის დათრგუნვას უკავშირდება, რასაც უფრო დაწვრილებით

```
                5'....agccacaccctagggttggccaatctactcccaggagcagggagggcaggagccagggctgggcataaaa
                                                                                        ***
            gtcagggcagagccatctattgcttACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATG

            ValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAspGluValGlyGlyGlu
ეგზონი 1    GTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAG

            AlaLeuGlyAr-
            GCCCTGGGCAGgttggtatcaaggttacaagacaggtttaaggagaccaatagaaactgggcatgtggagacagagaag

                                                                        -gLeuLeuValValTyr
ინტრონი 1   actcttgggtttctgataggcactgactctctctgcctattggtctattttcccacccttagGCTGCTGGTGGTCTAC

            ProTrpThrGlnArgPhePheGluSerPheGlyAspLeuSerThrProAspAlaValMetGlyAsnProLysValLys
            CCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAG

ეგზონი 2    AlaHisGlyLysLysValLeuGlyAlaPheSerAspGlyLeuAlaHisLeuAspAsnLeuLysGlyThrPheAlaThr
            GCTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTTGCCACA

            LeuSerGluLeuHisCysAspLysLeuHisValAspProGluAsnPheArg
            CTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGgtgagtctatgggacccttgatgtttt

            ctttccccttcttttctatggttaagttcatgtcataggaaggggagaagtaacagggtacagtttagaatgggaaac
            agacgaatgattgcatcagtgtggaagtctcaggatcgttttagtttcttttatttgctgttcataacaattgttttc
            ttttgtttaattcttgctttctttttttttcttctccgcaatttttactattatacttaatgccttaacattgtgtat
ინტრონი 2   aacaaaaggaaatatctctgagatacattaagtaacttaaaaaaaaactttacacagtctgcctagtacattactatt
            tggaatatatgtgtgcttatttgcatattcataatgtccctactttattttcttttatttttaattgatacataatca
            ttatacatatttatgggttaaagtgtaatgttttaatatgtgtacacatattgaccaaatcagggtaattttgcatt
            tgtaattttaaaaaatgctttcttcttttaatatactttttgtttatcttatttctaatactttccctaatctcttt
            ctttcagggcaataatgatacaatgtatcatgcctctttgcaccattctaaagaataacagtgataatttctgggtta
            aggcaatagcaatatttctgcatataaatatttctgcatataaattgtaactgatgtaagaggtttcatattgctaa
            tagcagctacaatccagctaccattctgcttttattttatggttgggataaggctggattattctgagtccaagctag

                                                        LeuLeuGlyAsnValLeuValCysValLeuAla
            gccctttgctaatcatgttcatacctcttatcttcctcccacagCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCC

            HisHisPheGlyLysGluPheThrProProValGlnAlaAlaTryGlnLysValValAlaGlyValAlaAsnAlaLeu
            CATCACTTTGGCAAAGAATTCACCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTG

ეგზონი 3    AlaHisLysTyrHisTer
            GCCCACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTAC

            TAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCaatgat
            gtatttaaattatttctgaatattttactaaaaagggaatgtgggaggtcagtgcatttaaaacataaagaaatgatg
            agctgttcaaaccttgggaaaatacactatatcttaaactccatgaaagaaggtgaggctgcaaccagctaatgcaca
            ttggcaacagcccctgatgcctatgccttattcatccctcagaaaaggattcttgtagaggcttga....   3'
```

სურ. 3-7.ადამიანის β-გლობინის გენის სრული ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა. გამოსახულია გენის 5' – 3' ძაფის თანამიმდევრობა. ღია ყავისფერუბნებში დიდი ასოებით აღნიშნავენ ეგზონურ თანმიმდევრობებს, რომლებიც შეესაბამება მომწიფებულ ი-რნმ-ს. პატარა ასოებით აღნიშნულია ინტრონები და ფლანკირებული (მოსაზღვრე) თანამიმდევრობები. CAT და TATA ბოქსის თანამიმდევრობები 5' ფლანკირებულ უბანში ნაჩვენებია მუქი ყავისფერით, ასევეა მონიშნული რნმ-ის სპლაისინგისათვის მნიშვნელოვანი GT და AG დინუკლეოტიდები ინტრონ-ეგზონის შეერთების ადგილას და პოლი-A კუდის მიმაგრებისთვის მნიშვნელოვანი AATAAA. ATGსაინიციაციო კოდონი (AUG ი-რნმ-ში) და TAA სტოპ-კოდონი (UAA ი-რნმ-ში) გამოსახულია წითელი ასოებით. β-გლობინის ამინომჟავური თანამიმდევრობა ნაჩვენებია მაკოდირებელი თანამიმდევრობების ზემოთ; აქ გამოყენებულია მე-3-1 ცხრილის სამასოიანი აბრევიატურა. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები*

ქვემოთ განვიხილავთ, როდესაც ვისაუბრებთ ქრომატინზე და მის როლზე გენის ექსპრესიის კონტროლში.

ტრანსკრიფცია, რომელიც ხორციელდება რნმ-პოლიმერაზა II-ით (RNA pol II) რეგულირდება მრავალ, მათ შორის პრომოტორთან დაკავშირების, ტრანსკრიფციის ინიციაციის, დნმ-ის ორმაგი სპირალის გახსნისას მატრიცული ძაფის გამოვლენის, და ელონგაციის დონეზე, როდესაც რნმ პოლიმერაზა II დნმ-ის გასწვრივ გადაადგილდება.ზოგიერთი გაჩუმებული გენი, მოცემული ტიპის უჯრედში მათი ტრანსკრიფციის უუნარობის გამო, მოკლებულია რნმ პოლიმერაზა II-თან დაკავშირების უნარს, თუმცა სხვა გენებში რნმ პოლიმერაზა II უკავშირდება ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტს და მოქმედებს ორმხრივი მიმართულებით, რათა ნატიფი ტრანსკრიფცია განახორციელოს გარკვეული უჯრედული სიგნალების საპასუხოდ.

გარდა საკუთრივ პრომოტორული თანამიმდევრობებისა, არსებობს თანამიმემდევრობათა სხვა ისეთი ელემენტებიც, რომლებსაც საგრძნობლად შეუძლიათ შეცვალონ ტრანსკრიფციის

ეფექტურობა. ამ "გამააქტივებელი" თანამიმდევრობებიდან ყველაზე უკეთ შესწავლილია **ენჰანსერები**. ისინი თანამიმდევრობათა ისეთი ელემენტებია, რომლებსაც გენიდან გარკვეული მანძილის დაშორებითაც შეუძლიათ მოქმედება ტრანსკრიფციის სტიმულაციისთვის (ხშირად ისინი გენს რამდენიმე ან ასეულობით კბ - ითაც კი არიან დაშორებული). პრომოტორებისაგან განსხვავებით, ენჰანსერების მოქმედების ეფექტი არ არის დამოკიდებული არც მდებარეობაზე და არც ორიენტაციაზე: ისინი შეიძლება ლოკალიზებული იყოს ტრანსკრიფციის სასტარტო წერტილიდან 5′ ან 3′ მხარეს. სპეციფიკური ენჰანსერული ელემენტები ფუნქციონირებენ მხოლოდ გარკვეული ტიპის უჯრედებში და, როგორც ირკვევა, ერთ ან რამდენიმე ტრანსკრიფციის ფაქტორთან ერთად განსაზღვრავენ ქსოვილსპეციფიკურობას ან მრავალი გენის ექსპრესიის ხარისხს. β-გლობინის გენის შემთხვევაში, თვით გენში და მის მოსაზღვრე (ფლანკირებულ) უბნებშიც რამდენიმე ქსოვილსპეციფიკური ენჰანსერი გვხვდება. ენჰანსერების ურთიერთქმედება სპეციფიკურ მარეგულირებელ ცილებთან ხელს უწყობს ტრანსკრიფციის დონის გაზრდას.

განვითარების პროცესში β-გლობინის გენის ნორმალური ექსპრესია უფრო დაშორებული თანამიმდევრობების, ე.წ. **ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნის (LCR-ის)**, არსებობასაც საჭიროებს, რომელიც β-გლობინის გენის წინ მდებარეობს (სურ. 3-2). **LCR** აუცილებელია ქრომატინის სათანადო მდგომარეობაში მოსაყვანად, რაც ექსპრესიის მაღალ დონეს უზრუნველყოფს. შესაბამისად, მუტაცია, რომელიც ენჰანსერის ან LCR-ის თანამიმდევრობების რღვევას ან დელეციას გამოიწვევს, ხელს უშლის ან სრულიად აჩერებს β-გლობინის გენის ექსპრესიას (იხ. მე-11 თავი).

რნმ-სპლაისინგი

β-გლობინის გენის პირველადი რნმ-ტრანსკრიფტი შეიცავს ორ, დაახლოებით 100 და 850 ფუძეთა წყვილის სიგრძის ინტრონს, რომლებიც უნდა ამოიჭრას და დარჩენილი რნმ-ის სეგმენტები ერთმანეთს დაუკავშირდებიან მომწიფებული ი-რნმ-ის წარმოსაქმნელად. **რნმ-სპლაისინგის** პროცესი, რომელიც ზემოთ ზოგადად აღვწერეთ, ჩვეულებრივ, უდიდესი სიზუსტითა და მაღალეფექტურობით გამოირჩევა; იმისათვის, რათა წარმოიქმნას ფუნქციურად აქტიური ი-რნმ, საჭიროა, რომ β-გლობინის ტრანსკრიფტების, სულ მცირე, 95% სათანადოდ იყოს ურთიერთდაკავშირებული. სპლაისინგის პროცესზე პასუხისმგებელია პირველადი რნმ-ტრანსკრიფტის ინტრონების ორივე მხარეს (3′ და 5′ დაბოლოებებზე) არსებული სპეციფიკური თანამიმდევრობები. 5′- თანამიმდევრობა 9 ნუკლეოტიდისაგან შედგება, რომელთაგან ორი (ინტრონში, სპლაისინგის საიტის მიჯნაზე მდებარე **GT**- დინუკლეოტიდი [GU რნმ-ის ტრანსკრიფტში]) ფაქტობრივად, უცვლელი სახით გვხვდება სხვადასხვა გენის სპლაის საიტებში (იხ. სურ. მე-3-7). 3′-თანამიმდევრობა კი ათამდე ნუკლეოტიდისაგან შედგება, რომელთაგან ასევე ორი, **AG**, უშუალოდ 5′ ინტრონ/ეგზონის საზღვარზე მდებარეობს და აუცილებელია ნორმალური სპლაისინგისათვის. შეერთების საიტები, თავის მხრივ, არ არის დამოკიდებული ინდივიდუალური ი-რნმ-ის წაკითხვის ჩარჩოზე. რიგ შემთხვევაში ინტრონი "ხლეჩს" სპეციფიკურ კოდონს, როგორც ეს β გლობინის გენის ინტრონის შემთხვევაშიც გვხვდება (იხ. სურ. 3-7).

რნმ-ის სპლაისინგის სამედიცინო მნიშვნელობა იმ ფაქტიდანაც ჩანს, რომ მუტაციები ინტრონ-ეგზონის საზღვრის მიმდებარე კონსერვირებულ თანამიმდევრობებში, ჩვეულებრივ, აფერხებს სპლაისინგის პროცესს, რაც, თავის მხრივ, ამცირებს β-გლობინის ნორმალური, მომწიფებული ი-რნმ-ის მოცულობას; ზემოთ ნახსენები მუტაციები GT ან AT დინუკლეოტიდებში ყოველთვის არღვევს მუტაციის შემცველი ინტრონის ნორმალურ სპლაისინგს. შეერთების საიტებთან დაკავშირებულ ზოგიერთ მუტაციას, რომელიც β-თალასემიით დაავადებულებში გვხვდება, დეტალურად მე-11 თავში განვიხილავთ..

ალტერნატიული სპლაისინგი

როგორც ზემოთ უკვე განვიხილეთ, პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტიდან ინტრონების ამოჭრის შემდეგ, რაც რნმ-სპლაისინგის მექანიზმით ხორციელდება, დარჩენილი ეგზონები ერთმანეთს "გადაებმებიან" და საბოლოო, მომწიფებულ რნმ-ის მოლეკულას წარმოქმნიან. ბევრი გენის პირველადი ტრანსკრიფტი მრავლობითი ალტერნატული სპლაისინგის გზებიდან ერთ-ერთს დაადგება, რაც, საბოლოო ჯამში, იწვევს მონათესავე, მაგრამ განსხვავებული ი-რნმ-ების სინთეზს. თითოეულ მათგანი შემდეგ განიცდის ტრანსლაციას და წარმოქმნის განსხვავებულ ცილოვან პროდუქტებს (იხ. სურ. 3-1).ალტერნატიული სპლაისინგი ხშირად ქსოვილ- ან უჯრედსპეციფიკურია, ხოლო იმის გათვალისწინებით, რომ ეს მოვლენა განპირობებულია პირველადი თანამიმდევრობით, ისინი სხვადასხვა ინდივიდების ალელური სახესხვაობების საფუძველს ქმნიან. ადამიანის თითქმის ყველა გენი გარკვეულწილად ალტერნატიულ სპლაისინგს განიცდის და, როგორც გამოთვლები გვიჩვენებს, ადამიანის გენომის თითოეულ გენზე შეიძლება ორი ან სამი ალტერნატული ტრანსკრიფტი მოდიოდეს. აქედან გამომდინარე, ადამიანის გენომში შემავალი ინფორმაცია გაცილებით აღემატება ადამიანის 20,000 ცილის მაკოდირებელ გენში წარმოდგენილი ინფორმაციის მოცულობას. ალტერნატიული სპლაისინგის რეგულაცია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ნეირონების ჩამოყალიბების დროს, როდესაც წარმოიქნმება ფუნქციურად მრავალფეროვანი ტრანსკრიფტები, რაც აუცილებელია ნერვული სისტემის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. აღსანიშნავია, რომ რიგი ნეიროფსიქიატრიული დაავადებებისა დაკავშირებულია ალტერნატიული სპლაისინგის ნორმალური პროცესის დარღვევებთან.

პოლიადენილაცია

β-გლობინის მომწიფებული ი-რნმ 3′-არატრანსლირებადი თანამიმდევრობების (3'UTR) დაახლოებით 130 ფუძეთა წყვილს შეიცავს, რომელიც ტერმინაციის ("სტოპ") კოდონსა და "პოლი-A" კუდს შორის მდებარეობს (იხ. სურ. 3-7). სხვა გენების მსგავსად, ი-რნმ-ის 3′ ბოლოს მოწყვეტა და "პოლი-A" კუდის დამატება, ნაწილობრივ მაინც, AAUAAA თანამიმდევრობით კონტროლდება. ეს უკანასკნელი პოლიადენილაციის

უბნის წინ მდებარეობს და 20 ფუძეთა წყვილითაა მისგან დაცილებული. β-თალასემიით დაავადებულებში გვხვდება პოლიადენილაციის სიგნალის მუტაცია, რაც 3′ დაბოლოების სწორად გაწყვეტის და სათანადო პოლიადენილაციის პროცესში აღნიშნული სიგნალის განსაკუთრებულ მნიშვნელობაზე მიუთითებს (იხ. მე-11 თავი). ზოგიერთი გენის 3′ არატრანსლირებადი უბანი შეიძლება რამდენიმე კილობასს აღემატებოდეს. სხვა გენებს პოლიადენილაციის რამდენიმე ალტერნატული საიტი აქვთ, რომელთაც შეიძლება განსხვავებულად იმოქმედოს ი-რნმ-ის სტაბილურობის ხარისხზე.

რნმ-ის რედაქტირება და რნმ-ის და დნმ-ის თანამიმდევრობათა განსხვავებები

უახლესი მონაცემები ცხადყოფს, რომ მოლეკულური ბიოლოგიის ცენტრალური დოგმის უმთავრესი ცნება, რომლის მიხედვითაც გენომური თანამიმდევრობა განსაზღვრავს რნმ-ის და ცილის ამინომჟავურ თანამიმდევრობას, შეიძლება ყოველთვის არ იყოს მართებული. გარკვეულ ორგანიზმებში, მათ შორის ადამიანებშიც, ნანახია, რომ რნმ-ის რედაქტირებით შეიძლება მოხდეს ი-რნმ-ის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის შეცვლა. ეს პროცესი მოიცავს ადენოზინის დეზამინირებას გარკვეულ უბნებში, რის შედეგადაც დნმ-ის თანამიმდევრობაში არსებული ადენინი (A) იცვლება ინოზინით შესაბამის რნმ-ში; შემდგომში კი ტრანსლაციის მექანიზმის მეშვეობით ის იკითხება გუანინად, რაც თავის მხრივ იწვევს გენის ექსპრესის და ცილის ფუნქციის ცვლილებებს, განსაკუთრებით ნერვულ სისტემაში. ცნობილი გახდა აგრეთვე, რომ დნმ და რნმ ერთმანეთისგან სხვა ფუძეებითაც განსხვავდებიან (შესაბამისად, განსხვავებულია მათ მიერ კოდირებული ამინომჟავათა თანამიმდევრობა) ამა თუ იმ ინდივიდში. მიუხედავად იმისა, რომ ამგვარი მოვლენების მექანიზმ(ებ)ი და კლინიკური აქტუალობა ურთიერთსაწინააღმდეგოა, ისინი ადასტურებენ რიგი პროცესების არსებობას, რომელთაც უნარი შესწევთ, გაზარდონ ტრანსკრიფტის და პროტეომის მრავალფეროვნება.

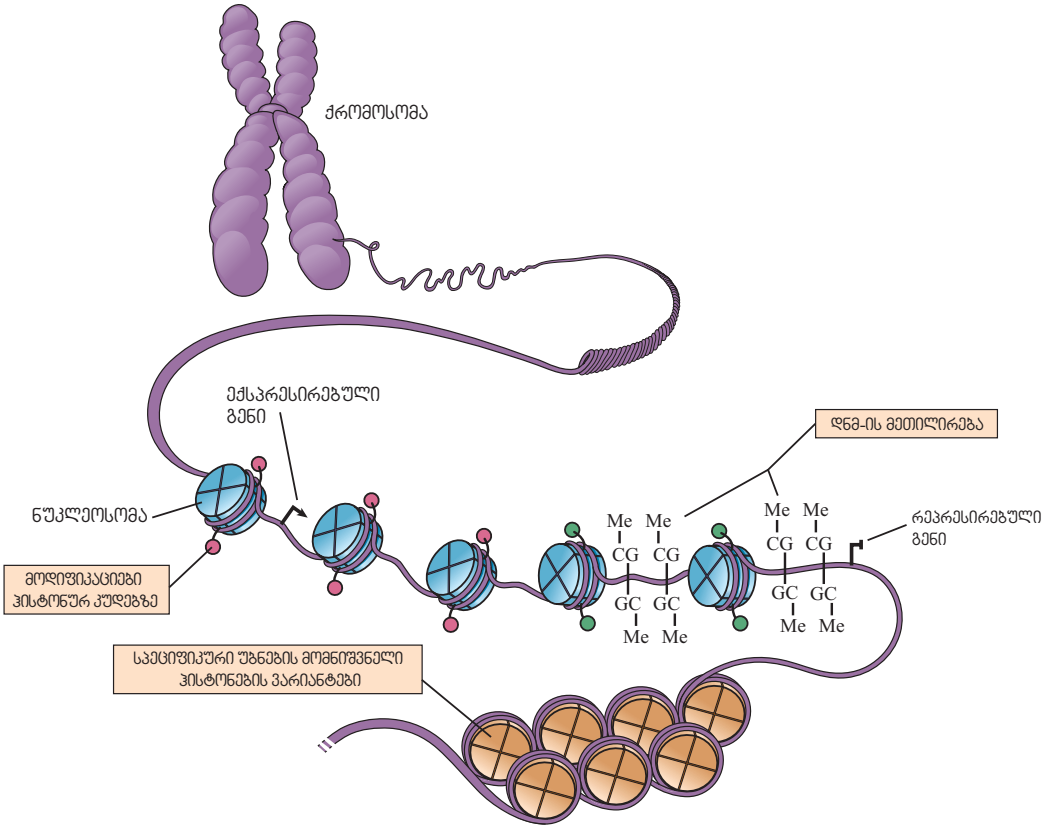
გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური და ეპიგენომური ასპექტები

ნებისმიერი ორგანიზმის სხვადასხვა უჯრედი თავისი არსებობის განმავლობაში განიცდის ფუნქციურ ცვლილებებს და ნათელია, რომ გენომის ყველა გენი ყოველთვის აქტიურად არ ექსპრესირებს ყველა უჯრედში. რამდენადაც მნიშვნელოვანი იყო ადამიანის გენომის პროექტის დასრულება, რამაც დიდი წვლილი შეიტანა ადამიანის ბიოლოგიისა და დაავადებების შემეცნებაში, იმდენად რთულ ამოცანად რჩება გენომური თანამიმდევრობების და თავისებურებების გამოვლენა, რომელთა მეშვეობითაც იმართება გენის ექსპრესიის ასპექტები სივრცესა და დროში. როგორც წიგნის წინა ნაწილში ვნახეთ, მოლეკულურ ბიოლოგიაში ათწლეულების მანძილზე გაკეთებული აღმოჩენების მეშვეობით დადგინდა მრავალი გენის კრიტიკული რეგულატორული ელემენტები; ამჟამად მთავარი ყურადღება მიმართულია მთელი გენომის მასშტაბით მსგავსი კვლევების ჩატარებისაკენ.

მე-2 თავში ჩვენ გავეცანით ქრომატინის ძირითად ასპექტებს, რომელთა საშუალებით გენომის და მისი გენების კომპაქტიზაცია ხდება უჯრედში. ამ თავში ჩვენ განვიხილავთ ქრომატინის კონკრეტულ მახასიათებლებს, რომლებიც აქტიურ და არააქტიურ გენებს უკავშირდება და ეს წინგადადგმული ნაბიჯია ადამიანის გენომის ექსპრესიის მარეგულირებელი კოდის იდენტიფიცირებისთვის. მსგავსი კვლევები მიმართულია არა საკუთრივ გენომის თანამიმდევრობის ცვლილებების იდენტიფიკაციისაკენ, არამედ ქრომატინის ლანდშაფტში არსებული შექცევადი ცვლილებების აღმოსაჩენად, რომლებიც განსაზღვრავენ გენის ფუნქციას და სწორედ ამიტომაც ეწოდება მათ *ეპიგენეტიკური* ან *ეპიგენომური* (როდესაც საუბარი გვაქვს სრულ გენომზე) მექანიზმები (ბერძნულად *ეპი-*,ზე ან ზედა).

ეპიგენეტიკა მეცნიერების სწრაფად განვითარებადი დარგია და მიზნად ისახავს გენის ექსპრესიის და უჯრედული ფუნქციების მემკვიდრული ცვლილებების შესწავლას, რომლის გადაცემაც ხდება უჯრედიდან უჯრედში (და თაობიდან თაობაში) ქრომატინთან დაკავშირებული მოლეკულური სიგნალების მეშვეობით (სურ. 3-8). რთული ეპიგენეტიკური მდგომარეობის შექმნა, შენარჩუნება და გადაცემა ხორციელდება სხვადასხვა მექანიზმით: დნმ-ის მოდიფიკაციით, როგორიცაა **დნმ-ის მეთილირება**; მრავალრიცხოვანი **ჰისტონური მოდიფიკაციებით**, რომლებიც გავლენას ახდენენ ქრომატინის სტრუქტურაზე და მის მისაწვდომობაზე; და სპეციალიზებული **ჰისტონური ვარიანტების** ჩანაცვლებით, რომლებიც გენომის გარკვეულ თანამიმდევრობებთან ან უბნებთან დაკავშირებულ ქრომატინს მონიშნავენ. ქრომატინის მსგავსი ცვლილებები შეიძლება საკმაოდ დინამიკური და გარდამავალი იყოს და ისინი სწრაფად და მგრძნობიარედ პასუხობენ უჯრედის მოთხოვნებს, ანდა შესაძლოა იყოს მდგრადი და ხანგრძლივი და შესაბამისად, დაყოფის დროს მოხდეს მათი გადაცემა უჯრედიდან უჯრედში ან თაობიდან თაობაშიც კი. ნებისმიერ შემთხვევაში, მთავარი კონცეფცია ის არის, რომ ეპიგენეტიკური მექანიზმები არ იწვევს ცვლილებებს დნმ-ის თანამიმდევრობაში, რაც პრინციპულად განასხვავებს მათ გენეტიკური მექანიზმებისაგან, რომლის დროსაც ცვლილებები თავად დნმ-ის თანამიმდევრობაში ხდება. ასე რომ, ეპიგენეტიკური მექანიზმები და დნმ-ის თანამიმდევრობა ერთობლივად წარმოქმნიან სიგნალების ქსელს, რომლებიც წარმართავს გენომის გენების ექსპრესიას სათანადო დროს, სათანადო ადგილას და სათანადო რაოდენობით.

მრავალი კვლევით დადგინდა ეპიგენეტიკური ცვლილებების როლი სხვადასხვა დაავადების დროს, რომლებიც გარემო პირობების და ცხოვრების წესის ზეგავლენის საპასუხოდ ვითარდება. ეპიგენეტიკური ცვლილებების დინამიკური და შექცევადი ბუნება განაპირობებს გენომის ადაპტაციის უნარს და მოქნილობას, რაც გაცილებით აჭარბებს მხოლოდ დნმ-ის თანამიმდევრობათა შესაძლებლობებს და უმნიშვნელოვანესია დაავადების წარმოშობის მიზეზის და მკურნალობის თვალსაზ-რისით. ამჟამად დაიწყო ადამიანის გენომის პროექტის მსგავსი ფართომასშტაბიანი ეპიგენომური პროექტები, რაც საშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ დნმ-ის მეთილირების უბნები (ე. წ. მეთილომა) მთლიანი გენომის მასშტაბით, შევაფასოთ CpG კუნძულები მთელ გენომში, აღმოვაჩინოთ

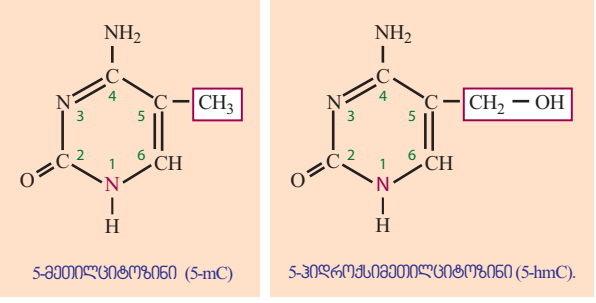


სურ. 3-8. ქრომატინის და სამი ძირითადი ეპიგენეტიკური მექანიზმის სქემატური გამოსახულება: დნმ-ის მეთილირება CpG დინუკლეოტიდებზე, რომელიც უკავშირდება გენის რეპრესიას; ჰისტონურ კუდებზე მდებარე სხვადასხვა მოდიფიკატორები (აღნიშნულია სხვადასხვა ფერით), რომლებიც დაკავშირებულია გენის ექსპრესიათან ან მის რეპრესიასთან; სხვადასხვა ჰისტონური ვარიანტები, რომლებიც მონიშნავენ გენომის სპეციფიკურ უბნებს და დაკავშირებულია ქრომოსომის სტაბილურობის ან გენომის ერთიანობის შენარჩუნებისათვის საჭირო სპეციფიკურ ფუნქციებთან. მასშტაბი არაა დაცული.

ახალი ჰისტონური ვარიანტები და მათი მოდიფიკაციის მექანიზმები სხვადასხვა ქსოვილში, დავადგინოთ ნუკლეოსომების პოზიცია სხვადასხვა ტიპის უჯრედში და აგრეთვე ასიმპტომურ და სიმსივნის ან სხვა დაავადების მქონე ინდივიდებში. ეს კვლევები დიდი პროექტის, ENCODE Project-ის (ENCODE აღნიშნავს *E*ncyclopedia *o*f *D*NA *E*lements) ნაწილს წარმოადგენენ გენომში ქრომატინის ეპიგენეტიკური მექანიზმების აღმოსაჩენად, რაც საშუალებას მოგვცემს უკეთ გავიგოთ სხვადასხვა ქსოვილში ან სხვადასხვა დაავადების დროს გენის ექსპრესიის კონტროლის თავისებურებები.

დნმ-ის მეთილირება

დნმ-ის მეთილირება მოიცავს პირიმიდინის რგოლის მეხუთე პოზიციაში მდებარე ნახშირბადის მეთილირების გზით ციტოზინის ფუძეების მოდიფიკაციას (სურ. 3-9). დნმ-ის ვრცელი მეთილირება რეპრესირებული გენების მარკერს წარმოადგენს და ფართოდ გავრცელებული მექანიზმია, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედის დიფერენციაციის და განვითარების დროს გენის ექსპრესიის სპეციფიკური პროგრამების ჩამოყალიბებასთან. როგორც წესი, დნმ-ის მეთილირება CpG დინუკლეოტიდების ციტოზინზე ხდება (იხ. სურ. 3-8) და თრგუნავს გენის ექსპრესიას სპეციფიკური მეთილ - CpG-დამაკავშირებელი ცილების მოზიდვის გ ზით, რომლებიც, თავის მხრივ, ქრომატინის მოდიფიკატორ ფერმენტებს



სურ.3-9. **დნმ-ის მოდიფიცირებული ფუძეები, 5-მეთილციტოზინი და 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინი.** შეადარეთ ციტოზინის სტრუქტურას სურ. 2-2-ზე. დამატებული მეთილის და ჰიდროქსიმეთილის ჯგუფები მოქცეულია იასამნისფერ ჩარჩოში. მე-5-ნახშირბადის აღსანიშნავად პირიმიდინის რგოლებში მდებარე ატომები დანომრილია 1-დან 6-მდე.

უკავშირდებიან ტრანსკრიფციის დასაქვეითებლად. 5-მეთილციტოზინის (5-mC) არსებობა მდგრად ეპიგენეტიკურ მარკერს წარმოადგენს, რომელიც გადაეცემა უჯრედის დაყოფის დროს; თუმცა ხშირად სიმსივნეების შემთხვევაში მეთილირების დონეები შეცვლილია; ამ დროს დიდი გენომური სეგმენტების ჰიპომეთილირება ან რეგიონული ჰიპერმეთილირება (განსაკუთრებით კი CpG კუნძულებზე) შეინიშნება (იხ. მე-15 თავი).

გერმინაციული უჯრედების განვითარების და ემბრიონული განვითარების ადრეული ეტაპების დროს ვრცელი

დემეთილირება ხდება, რაც კორელაციაშია ქრომატინული გარემოს "გადატვირთვის" საჭიროებასთან და ზიგოტის და სხვადასხვა ღეროვანი უჯრედების პოპულაციების ტოტიპოტენტურობის და პლურიპოტენტურობის აღდგენასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ბევრი დეტალი ჯერ კიდევ უცნობია, გადაპროგრამების აღწერილი საფეხურები 5-mC-ის 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინად ფერმენტულ გარდაქმნას იწვევს (5-hmC; იხ. სურ. 3-9), რაც, სავარაუდოდ, დნმ-ის დემეთილირების შუალედური პროდუქტია. ზოგადად, 5-mC-ის დონეები მოზრდილი ადამიანის ქსოვილებში სტაბილურია (ციტოზინების სრული ოდენობის 5%), მაშინ, როცა 5-hmC-ს დონე ბევრად უფრო დაბალია და ცვალებადი (ციტოზინების სრული ოდენობის 0,1%-1%). ასევე, საინტერესოა, რომ 5-hmC ფართოდაა გავრცელებული გენომში, მისი ყველაზე მაღალი დონეები აღმოჩენილია ცნობილ მარეგულირებელ უბნებში, რაც სპეციფიკური პრომოტორების და ენჰანსერების რეგულაციაში მის შესაძლო მონაწილეობაზე მიუთითებს.

ჰისტონური მოდიფიკაციები

ეპიგენეტიკური სიგნალების მეორე კლასი ძირითადი ჰისტონური ტიპების, H2A, H2B, H3 და H4 ნებისმიერი მრავალი მოდიფიკაციისაგან შედგება (იხ. მე-2 თავი). ამგვარი მოდიფიკაციების რიცხვში შედის ჰისტონური მეთილირება, ფოსფორილირება, აცეტილირება და სხვა მოდიფიკაციები ამინომჟავების სპეციფიკურ ნაშთებზე, რომლებიც ძირითადად ჰისტონების N-ტერმინალის "კუდებზე" და ნუკლეოსომის "გულის"გარეთა მხარეზე მდებარეობენ (იხ. სურ. 3-8). ეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, სავარაუდოდ, გავლენას ახდენენ გენის ექსპრესიაზე, ქრომატინის კომპაქტიზაციაზე ან ხელმისაწვდომობაზე ზემოქმედების გზით და სხვადასხვა ცილის კომპლექსისთვის სიგნალების გადაცემის საშუალებით, რაც სიგნალის ბუნებიდან გამომდინარე ააქტივებს ან თრგუნავს გენის ექსპრესიას მოცემულ უბანში. ათეულობით მოდიფიცირებული საიტი არსებობს, რომელთა ნახვა ექსპერიმენტულად შესაძლებელია იმ ანტისხეულების გამოყენებით, რომლებიც სპეციფიკურ მოდიფიცირებულ საიტებს ამოიცნობენ; მაგალითად, ჰისტონი H3, რომელიც მეთილირებულია ლიზინის მე-9 პოზიციაში (H3K9 მეთილირება; ლიზინის ერთ ასოიანი შემოკლებული აღნიშვნა არის K; იხ. ცხრილი 3-1); ან ჰისტონი H3, აცეტილირებული ლიზინის 27-ე პოზიციაში (H3K27 აცეტილირება). პირველი - გენომის ჩუმ უბნებთან დაკავშირებული რეპრესიული მარკერია, მეორე კი - მარეგულირებელი უბნების აქტივობის მარკერი.

სხვადასხვა ჰისტონური მოდიფიკაციების სპეციფიკური მექანიზმები დაკავშირებულია სხვადასხვა ქსოვილის ან უჯრედის ტიპის პრომოტორებთან, ენჰანსერებთან ან გენებთან. ENCODE პროექტის ფარგლებში, რომელზეც უკვე ვისაუბრეთ, განხილულია 12 ყველაზე ხშირი მოდიფიკაცია 50-მდე სხვადასხვა ტიპის უჯრედში და ინტეგრირებულია ინდივიდუალური ქრომატინის პროფილები ადამიანის გენომის ნახევარზე მეტში მათი სავარაუდო ფუნქციური მახასიათებლების განსაზღვრის მიზნით. ამ კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ გენომის კიდევ უფრო დიდი ნაწილი პირდაპირ თუ არაპირდაპირ მონაწილეობს გენის ექსპრესიის ტიპის განსაზღვრაში, ადრინდელი წარმოდგენისაგან განსხვავებით, რომლის თანახმად გენომის მხოლოდ დაახლოებით 2% არის "მაკოდირებელი".

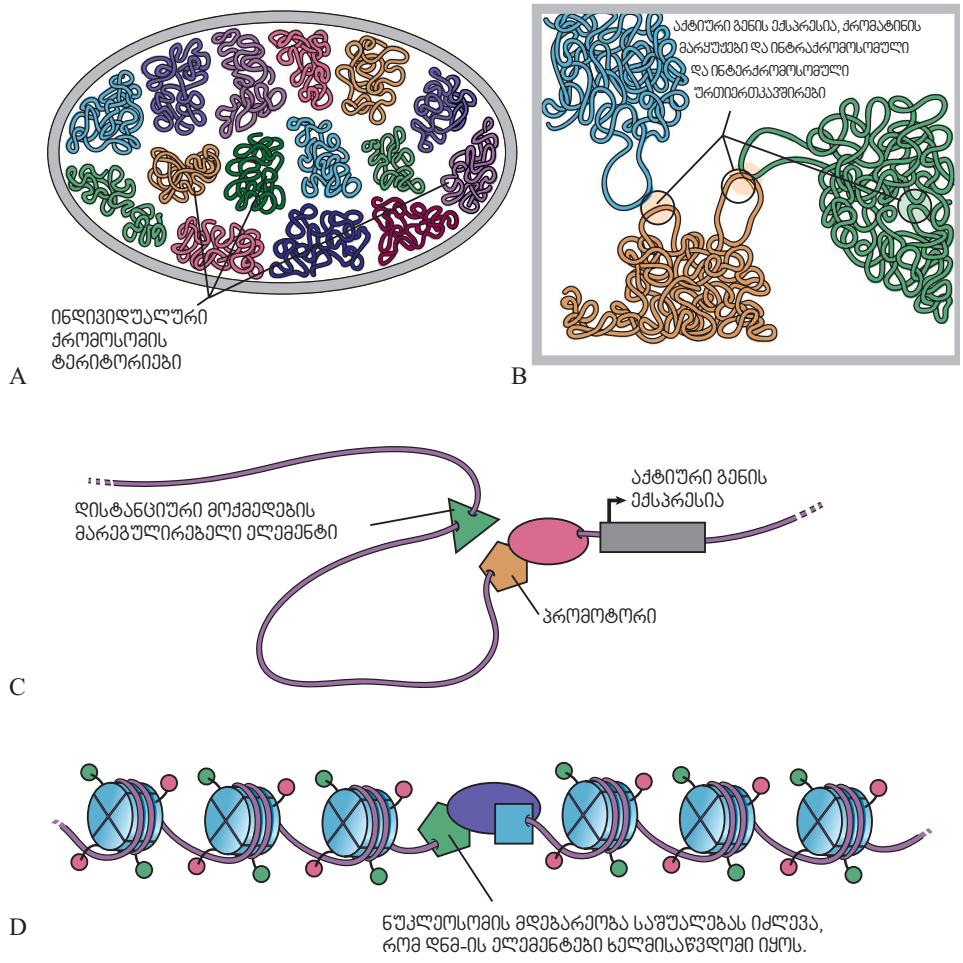
ჰისტონის ვარიანტები

ზემოთ აღწერილი ჰისტონური მოდიფიკაციები მოიცავს მხოლოდ ძირითადი ჰისტონების მოდიფიკაციებს, რომლებიც კოდირებულია გენომის რამდენიმე ადგილას მდებარე მულტიგენური კლასტერებით. ამის საპირისპიროდ, ათეულობით სხვა ჰისტონური ცილა გენომში გაბნეული სრულიად სხვა გენების პროდუქტია და მათი ამინომჟავური თანამიმდევრობა განსხვავებულია, თუმცა კავშირშია კანონიკურ ჰისტონებთან.

განსხვავებულ ჰისტონურ ვარიანტებს განსხვავებული ფუნქციები აქვთ; ისინი ტიპურ ნუკლეოსომაში შემავალ ძირითად ჰისტონებს სრულად ან ნაწილობრივ ჩაანაცვლებენ და ქრომატინის სპეციალიზებულ სტრუქტურებს ქმნიან (იხ. სურ. 3-8). ზოგიერთი ვარიანტი მონიშნავს გენომის სპეციფიკურ უბნებს ან ლოკუსებს, რომელთაც განსაკუთრებული ფუნქციები აქვთ; მაგალითად, CENP-A ჰისტონი ჰისტონ H3-ის მონათესავე ვარიანტს წარმოადგენს, რომელიც აღმოჩენილია მხოლოდ გენომის ფუნქციურ ცენტრომერებში და ცენტრომერული ქრომატინის ძირითად თვისებებს განაპირობებს, რაც განსაზღვრავს კინეტოქორების მდებარეობას ქრომოსომის ძაფის გასწვრივ. სხვა ვარიანტები უფრო გარდამავალია და მონიშნავენ გენომის იმ უბნებს, რომელთაც ცალკეული ფუნქციები აქვთ; მაგალითად, H2A.X H2A ჰისტონის სახესხვაობაა, რომელიც დნმ-ის დაზიანების შემთხვევაში გენომის იმ უბნების მონიშვნაში მონაწილეობს, სადაც საჭიროა დნმ-ის აღდგენა.

ქრომატინის შენება

იმ შეხედულების საპირისპიროდ, რომ გენომი არის თანამიმდევრობის ხაზოვანი ჯაჭვი (იხ. სურ. 3-7). უნდა აღვნიშნოთ, რომ ბირთვში გენომს კარგად მოწესრიგებული და დინამიკური მდებარეობა აქვს, რომელიც შეესაბამება და სავარაუდოდ, იმართება ახლახან აღწერილი ეპიგენეტიკური და ეპიგენომური სიგნალებით. ამ სამგანზომილებიანი სტრუქტურის ლანდშაფტი წინასწარ განსაზღვრავს ნებისმიერი ტიპის უჯრედის ექსპრესირებული თანამიმდევრობების რუკას **(ტრანსკრიფტომას)** და სხვადასხვა დონეზე ქრომატინის შენების დინამიკურ ცვლილებებს ასახავს (სურ. 3-10). ჯერ ერთი, დიდი ზომის ქრომოსომულ დომენებს (სიდიდით მილიონამდე ფუძეთა წყვილი) შეუძლიათ გამოავლინონ გენების ექსპრესიის შეთანხმებული მექანიზმები ქრომოსომულ დონეზე, რაც მოიცავს სხვადასხვა ინტერქრომოსომული და ინტრაქრომოსომული საკონტაქტო წერტილების დინამიკურ ურთიერთქმედებას ბირთვში. თანამედროვე ნატიფი ტექნიკური საშუალებების განვითარებამ, რომელთა მეშვეობითაც შესაძლებელია რუკების შედგენა და სამგანზომილებიან სივრცეში თანამიმდევრობათა საკონტაქტო წერტილების ნახვა, აჩვენა, რომ ქრომატინში, რომელიც მოწესრიგებული მარყუჟებისაგან შედგება, გენები ისეა განლაგებული, რომ კრიტიკული მარეგულირებელი უბნები მისაწვდომია ან, პირიქით, მიუწვდომელია რნმ-პოლიმერაზა



სურ. 3-10. გენომის სამგანზომილებიანი არქიტექტურა და მისი დინამიკური კომპაქტიზაცია, რომელზეც გამოსახულია მისი მზარდი დონეები. A. ინტერფაზულ ბირთვში ყოველი ქრომოსომა იკავებს მისთვის განკუთვნილ ტერიტორიას, რაც აღნიშნულია სხვადასხვა ფერით; **B**. ქრომატინი ორგანიზებულია დიდი ზომის სუბქრომოსომულ დომენებად თითოეულ ტერიტორიაში; გარკვეული თანამიმდევრობები და გენები მარყუჟების საშუალებით ერთმანეთთან ახლოსაა განლაგებული თვალსაჩინო ინტერქრომოსომული და ინტრაქრომოსომული ურთიერთკავშირების მეშვეობით; **C**. მარყუჟები დისტანციური მოქმედების მარეგულირებელ ელემენტებს (მაგ, ენჰანსერებს ან ლოკუსის მაკონტროლებელ უბნებს) პრომოტორებთან აკავშირებს, რაც იწვევს აქტიურ ტრანსკრიფციას და გენის ექსპრესიას; **D*.** ქრომატინის ძაფების გასწვრივ ნუკლეოსომების მდებარეობა უზრუნველყოფს დნმ-ის გარკვეული თანამიმდევრობების ხელმისაწვდომობას ტრანსკრიფციის ფაქტორების და სხვა მარეგულირებელი ცილების შესაკავშირებლად..

II თვის, ტრანსკრიფციის ფაქტორების და სხვა რეგულატორებისთვის. და ბოლოს, ნუკლეოსომის მდებარეობის სპეციფიკური და დინამიკური მექანიზმები სხვადასხვა უჯრედში და ქსოვილში განსხვავებულია, რაზეც გავლენას ახდენს გარემოს და განვითარების პროცესის ცვლილებები (იხ. სურ. 3-10). გენომის ბიოფიზიკური, ეპიგენომური და/ან გენომური თვისებები, რომლებიც ზომის შემცირების გარეშე ხელს უწყობს ან განსაზღვრავს უჯრედის ციკლის მიმდინარეობისას თითოეული ქრომოსომის ორგანიზებულ და დინამიკურ კომპაქტიზაციას, ლანდშაფტური შენების საოცრებად რჩება.

გენის ექსპრესია, როგორც გენომური და ეპიგენომური სიგნალების ინტეგრაცია

უჯრედის გენის ექსპრესიის პროგრამა მოიცავს გენომის დაახლოებით 20,000 ცილის მაკოდირებელი გენის სპეციფიკურ ქვეჯგუფს, რომლებიც აქტიური ტრანსკრიფციისა და ტრანსლაციის შედეგად შესაბამის ფუნქციურ პროდუქტებს წარმოქმნიან, 20,000-დან 25,000-მდე არამაკოდირებელი რნმ-ის ტრანსკრიბირებადი (ამ-რნმ) გენის ქვეჯგუფს და გარკვეულ თანამიმდევრობებს (ალელებს) თავიანთი პროდუქტებით. მოცემული ინდივიდის ნებისმიერი უჯრედის გენის ექსპრესიის პროფილი დროის მოცემულ მონაკვეთში (უჯრედის ციკლის, ადრეული განვითარების ან ინდივიდის მთელი სიცოცხლის განმავლობაში) და მოცემულ პირობებში (იქნება ეს გარემო ფაქტორების ზეგავლენა, ცხოვრების ნირი თუ დაავადება) წარმოადგენს რამდენიმე განსხვავებული, მაგრამ ერთმანეთთან დაკავშირებული ეფექტის ჯამს, მათ შორის:

- გენების პირველადი თანამიმდევრობა, მათი ალელური ვარიანტები და მათ მიერ კოდირებული პროდუქტები
- მარეგულირებელი თანამიმდევრობები და მათი ეპიგენეტიკური მდებარეობა ქრომატინში
- ტრანსკრიფციის, სპლაისინგის, ტრანსლაციის კონტროლში და პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციაში მონაწილე ათასობით ტრანსკრიფციის ფაქტორის, ამ-რნმ-ის და სხვა ცილების ურთიერთქმედება.

გენომის ეპიგენეტიკური ლანდშაფტი და მედიცინა

- სხვადასხვა ქრომოსომებს და ქრომოსომულ უბნებს ბირთვში განკუთვნილი ტერიტორიები უკავიათ. მათი ფიზიკური ადგილმდებარეობის შეცვლა შეიძლება გარკვეული ქრომოსომული ანომალიების მიზეზი გახდეს (იხ. თავი 5 და 6).
- გენომი ორგანიზებულია მეგაბასის სიდიდის დომენებისაგან მსგავსი ლოკალური მახასიათებლებით, როგორიცაა ფუძეთა წყვილების შედგენილობა (მაგ.,GC მდიდარი და AT მდიდარი უბნები), გენების სიმჭიდროვე, რეპლიკაციის დრო S ფაზაში და გარკვეული ჰისტონური მოდიფიკაციების არსებობა (იხ. თავი 5).
- კოექსპრესირებადი გენების მოდულები განსხვავებულ ანატომიურ სტრუქტურას ან განვითარების ეტაპს შეესაბამება, მაგალითად, ადამიანის ტვინის ან სისხლმბად უჯრედულ ხაზში. მსგავსი კოექსპრესული ქსელები ვლინდება ერთობლივი მარეგულირებელი კავშირებით და ეპიგენეტიკური სიგნალებით, რომლებიც გენომურ დომენებში კლასტერებადაა წარმოდგენილი, და ამასთან ერთად, სხვადასხვა დაავადების დროს მოქმედებს გენის ალტერნატიული ექსპრესიის ერთობლივი მექანიზმებით (მექანიზმების გადაფარვა).
- მიუხედავად იმისა, რომ მონოზიგოტურ ტყუპებს პრაქტიკულად იდენტური გენომები აქვთ, მათ შეიძლება განსაზღვრული ნიშან-თვისებები განსხვავებული ჰქონდეთ, გავრცელებული დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის ჩათვლით. ასეთ ტყუპებში მთელი სიცოცხლის განმავლობაში დნმ-ის მეთილირების დონე მნიშვნელოვნად განსხვავებულია, რაც გენების ექსპრესიის ეპიგენეტიკური რეგულაციის, როგორც მრავალფეროვნების წყაროს, არსებობაზე მიუთითებს.
- ეპიგენეტიკურ ლანდშაფტს შეუძლია გენომურ და გარემო ფაქტორებით ან ინტეგრირებით დაავადება განაპირობოს. მაგალითად, დნმ-ის მეთილირების განსხვავებული დონეები გენომში სპეციფიკური ლოკუსების თანამიმდევრობათა ვარიაციებთან კორელირებს, რაც რევმატოიდული არტრიტის შემთხვევაში გენეტიკური რისკის მოდულაციას იწვევს.

• გენომის ორგანიზაცია სუბქრომოსომულ დომენებად
• გენომის სხვადასხვა უბნის დაპროგრამებული ურთიერთ-კავშირი
• ქრომატინის დინამიკური სამგანზომილებიანი კომპაქტიზაცია ბირთვში

ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა კომპონენტი ეფექტური, იერარქიული და მაღალორგანიზებული სახით შეთანხმებულად მოქმედებს. ნებისმიერი კომპონენტის მწყობრიდან გამოსვლა გენეტიკური ვარიაციის, ეპიგენეტიკური ცვლილების და/ან დაავადებასთან დაკავშირებული პროცესის შედეგად უჯრედული პროგრამის ცვლილებებს და მისი ფუნქციების დარღვევას გამოიწვევს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

გენის ექსპრესიის ალელური დისბალანსი

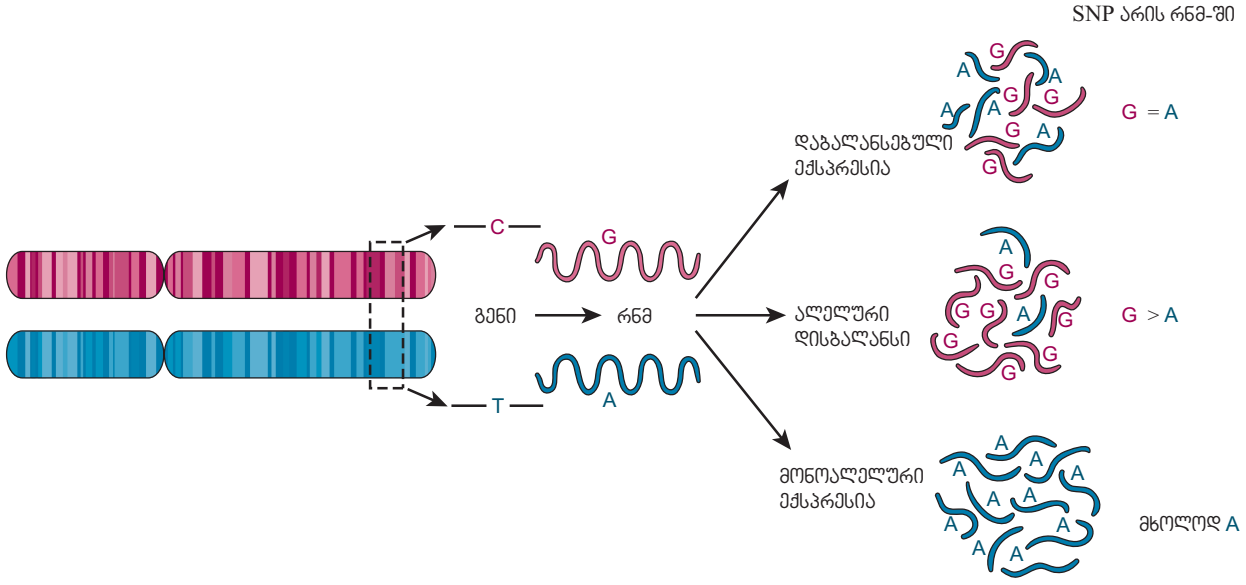
ადრე ვარაუდობდნენ, რომ გენომში ორივე ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში არსებული გენების ორივე ასლი თანაბრად ექსპრესირებს. თუმცა აღმოჩნდა, რომ ალელებს შორის შესაძლოა არსებობდეს მკვეთრი დისბალანსი, რაც განპირობებულია როგორც გენომის თანამიმდევრობათა ვარიაციების განსხვა-ვებული რაოდენობით, ისე ამ თანამიმდევრობათა და ეპიგენეტიკური მექანიზმების ურთიერთქმედებით, რაზეც ზემოთ ვისაუბრეთ.

მე-2 თავში ზოგადად დავასკვენით, რომ ნებისმიერი ინდივიდუალური გენომი ატარებს ორ განსხვავებულ ალელს და ეს განსხვავება მოიცავს გენომის მინიმუმ 3-დან 5 მილიონამდე პოზიციას. ასე რომ, დედისგან და მამისგან მემკვიდრეობით მიღებული ასლები თანამიმდებრობის მიხედვით განსხვავებულია (იხ. სურ. 2-6). აქ ჩვენ განვიხილავთ იმ გზებს, რომლის საშუალებითაც ეს განსხვავებული თანამიმდევრობები გენის ექსპრესიის დროს ალელურ დისბალანსს ავლენენ ქალებში, როგორც აუტოსომური, ისე X ქრომოსომასთან შეჭიდული ლოკუსების შემთხვევაში.

უჯრედების პოპულაციაში მთელი რნმ-ის თანამიმდევრობების, ანუ ტრანსკრიფტომის, განსაზღვრით ჩვენ შეგვიძლია ტრანსკრიფციულად აქტიური ყველა გენის (როგორც ცილის მაკოდირებელი, ისე არამაკოდირებელი) ტრანსკრიფციის რაოდენობრივი დონე შევაფასოთ. მაგალითისთვის განვიხილოთ ცილის მაკოდირებელი გენების ერთობლიობა. მიუხედავად იმისა, რომ საშუალოდ უჯრედი შეიძლება შეიცავდეს მთლიანი ი-რნმ-ის დაახლოებით 300,000 ასლს, სპეციფიური ი-რნმ-ების რაოდენობა შეიძლება მკვეთრად განსხვავდებოდეს; აქტიური გენების უმეტესობა ექსპრესირებს დაბალ დონეებზე (საშუალოდ, უჯრედში ამ გენის რნმ-ის ასლების რაოდენობა ათზე ნაკლებია), თუმცა ზოგიერთ მათგანს ახასიათებს ტრანსკრიფციის საკმაოდ მაღალი დონე (უჯრედში ამ გენების რნმ-ის ასლების რაოდენობა რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასეულამდეა). გარკვეული გენები ძალიან მაღალ დონეზე (ათეულ ათასობით ასლი) მხოლოდ მაღალსპეციფიკურ უჯრედებში ექსპრესირებენ, რაც ამ უჯრედების მთლიანი ი-რნმ-ის მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენს. ახლა განვიხილოთ ისეთი თანამიმდევრობის მქონე ექსპრესირებული გენი, რომელიც საშუალებას გვაძლევს, ერთმანეთისგან განვასხვავოთ ორი ალელის თითოეული ასლიდან წარმოებული რნმ-ის პროდუქტები (ი-რნმ ან ამ-რნმ), სადაც ერთი ალელი შეიცავს **T**-ს, რომელიც ტრანსკრიფციის შედეგად გვაძლევს რნმ-ს **A**-ით და მეორე ალელი, რომელიც შეიცავს **C**-ს და ტრანსკრიფციის შედეგად გვაძლევს რნმ-ს **G**–ით (სურ. 3-11). რნმ-ის თითოეული მოლეკულის სექვენირების და მათი **A** ან **G** ფუძეების შემცველი თანამიმდევრობის რაოდენობის შეფასების შედეგად შეგვიძლია დავადგინოთ ორივე ალელიდან წარმოებული ტრანსკრიფტების შეფარდება ამ ნიმუშში. მიუხედავად იმისა, რომ გენების უმეტესობას თანაბარი ბიალელური ექსპრესია ახასიათებს, უახლესი კვლევებით დადგინდა, რომ გენომში აუტოსომური გენების დაახლოებით 5-20% ექსპრესიის არათანაბარ დონეს ავლენს (ცხრილი 3-2). ასეთი გენების უმეტესობისათვის დამახასიათებელია ის, რომ წყვილიდან ერთი გენი მეორეზე ორჯერ ან უფრო ნაკლები რაოდენობით ექსპრესირებს, თუმცა ნანახია ისეთი გენებიც, სადაც დისბალანსის დონე 10-ჯერ განსხვავდება ერთიმეორისაგან. მსგავსი ალელური დისბალანსი შესაძლოა გენომის თანამიმდევრობასა და გენის რეგულაციას შორის ურთიერთქმედებას ასახავდეს; მაგალითად, თანამიმდევრობებში მომხდარმა ცვლილებებმა შესაძლოა შეცვალონ ამ ორ ალელთან ტრანსკრიფციის სხვადასხვა ფაქტორის ან ტრანსკრიფციის რეგულატორების დაკავშირების უნარი, ან მათი დნმ-ის მეთილირების ხარისხი (იხ. ცხრილი 3-2).

გენის მონოალელური ექსპრესია

ზოგიერთ გენს გაცილებით უფრო დიდი ალელური დისბალანსი ახასიათებს, რაც მონოალელურ ექსპრესიას იწვევს (იხ. სურ. 3-11). აღმოჩენილია ამგვარი ალელური დისბალანსის რამდენიმე განსხვავებული მექანიზმი, რომელიც დამახასიათებელია გენომის გარკვეული ჯგუფის გენებისათვის:



სურ. 3-11. ალელური ექსპრესიის ნიმუშები იმ გენის თანამიმდევრობისთვის, რომელიც დნმ-ის ვარიანტიდან ტრანსკრიბირდება (აქ, C ან T), რომელიც საშუალებას გვაძლევს განვასხვავოთ ალელები. როგორც ტექსტშია აღწერილი, ორი ალელიდან წარმოებული რნმ-ის ტრანსკრიფტების რაოდენობა (ამ შემთხვევაში G ან A შემცველი ტრანსკრიფტები) ასახავენ გენის დაბალანსებულ (*ზემოთ*), დაუბალანსებელ (*შუაში*) და ექსკლუზიურად მონოალელურ ექსპრესიას (*ქვემოთ*). ცხრილში 3-2 მოცემულია ალელური დისბალანსის სხვადასხვა მექანიზმები. SNP, Single nucleotide polymorphism – ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი.

ცხრილი 3-2. გენის ექსპრესიის ალელური დისბალანსი

ტიპი	მახასიათებლები	გენები, რომლებშიც მოხდა ცვლილებები	ბაზისური მექანიზმი	განვითარების სტადია
დაუბალანსებელი ექსპრესია	დნმ-ის ცვლილებები და მასთან ასოცირებული ეპიგენეტიკური ცვლილებებით გამოწვეული რნმ-ის არასათანადო სიჭარბე ორი ალელიდან; ჩვეულებრივ, ექსპრესიის დონე < ორჯერ განსხვავებულია	აუტოსომური გენების 5%-10%	თანამიმდევრობის ცვლილებები განაპირობებს ორი ალელის ექსპრესიის სხვადასხვა დონეს.	ადრეული ემბრიოგენეზი
მონოალელური ექსპრესია				
• სომატური გადაწყობა	ცვლილებები დნმ-ის ორგანიზაციაში წარმოქმნის ფუნქციურ გენს მხოლოდ ერთ ალელში, და არა მეორეში.	იმუნოგლობულინის გენები, T-უჯრედების რეცეპტორის გენები	ერთი ალელის შემთხვევითი შერჩევა	B და T უჯრედული ხაზები
• შემთხვევითი ალელური გაჩუმება ან აქტივაცია	ექსპრესია ლოკუსის მხოლოდ ერთი ალელიდან, რომელიც გამოწვეულია ლოკუსზე განსხვავებული ეპიგენეტიკური შეფუთვით.	ყნოსვის რეცეპტორის გენები სენსორულ ნეირონებში; სხვა ქიმიოსენსორული ან იმუნური სისტემის გენები; მოიცავს სხვა ტიპის უჯრედების ყველა გენის 10%-ზე მეტს	ერთი ალელის შემთხვევითი შერჩევა	სპეციფიკური უჯრედების ტიპები
• გენომური იმპრინტინგი	იმპრინტირებულ უბანში ალელ(ებ)ის ეპიგენეტიკური გაჩუმება	განვითარების პროცესში მონაწილე >100 გენი	ეპიგენეტიკურად მონიშნული იმპრინტირებული უბანი, რომელიც დამოკიდებულია მშობლისეულ წარმოშობაზე	მშობლის გერმინაციული უჯრედები
• X ქრომოსომის ინაქტივაცია	ქალებში ერთ X ქრომოსომაზე ალელების ეპიგენეტიკური გაჩუმება	X-შეჭიდული გენების უმეტესობა ქალებში	ერთ-ერთი X ქრომოსომის შემთხვევითი შერჩევა	ადრეული ემბრიოგენეზი

დნმ-ის რეარანჟირება, შემთხვევითი მონოალელური ექსპრესია, მშობლისეული იმპრინტინგი და X ქრომოსომის ინაქტივაცია ქალებში X ქრომოსომასთან შეჭიდული გენებისათვის. მათი განმასხვავებელი მახასიათებლები მოყვანილია ცხრილში 3-2.

სომატური რეარანჟირება

გენის მონოალელური ექსპრესიის მაღალსპეციალიზებული ფორმა ნანახია **იმუნოგლობულინების** და **T-უჯრედების** რეცეპტორების მაკოდირებელ გენებში, რომლებიც შესაბამისად B-უჯრედებში და T-უჯრედებში ექსპრესირდება, რაც

იმუნური პასუხის ნაწილს წარმოადგენს. ანტისხეულები გერმინაციულ უჯრედებში შედარებით მცირე ოდენობის გენების მიერ კოდირდება, რომლებიც B-უჯრედების განვითარების დროს სომატური რეარანჟირების უნიკალურ პროცესს განიცდიან; ეს პროცესი მოიცავს დნმ-ის თანამიმდევრობების ამოჭრას და ჩასმას ლიმფოციტების პრეკურსორ უჯრედებში (მაგრამ არა რომელიმე სხვა უჯრედულ ხაზში), რაც იწვევს სომატურ უჯრედებში გენების რეარანჟირებას (გადაჯგუფებას) ანტისხეულების დიდი მრავალფეროვნების წარმოსაქმნელად. დნმ-ის მაღალორგანიზებული რეარანჟირება მოიცავს ორიდან მხოლოდ ერთ-ერთ ალელში მდებარე ასობით კილობასს, რომლის შერჩევა ნებისმიერ მოცემულ B უჯრედში სრულიად შემთხვევითად ხდება (იხ. ცხრილი 3-2). შესაბამისად, მომწიფებული ი-რნმ-ის ექსპრესია იმუნოგლობულინის მძიმე ან მსუბუქი ჯაჭვების სუბერთეულებში მხოლოდ მონოალე–ლურია.

სომატური რეარანჟირების და გენის შემთხვევითი მონოალელური ექსპრესიის მექანიზმი ნანახია აგრეთვე T-უჯრედების ხაზის უჯრედული რეცეპტორის გენებში. თუმცა მსგავსი ფენომენი გენის ოჯახების მხოლოდ ამ ტიპს და ამ უჯრედებს ახასიათებს; დანარჩენი გენომი საკმაოდ სტაბილურია განვითარების და დიფერენციაციის დროს.

შემთხვევითი მონოალელური ექსპრესია

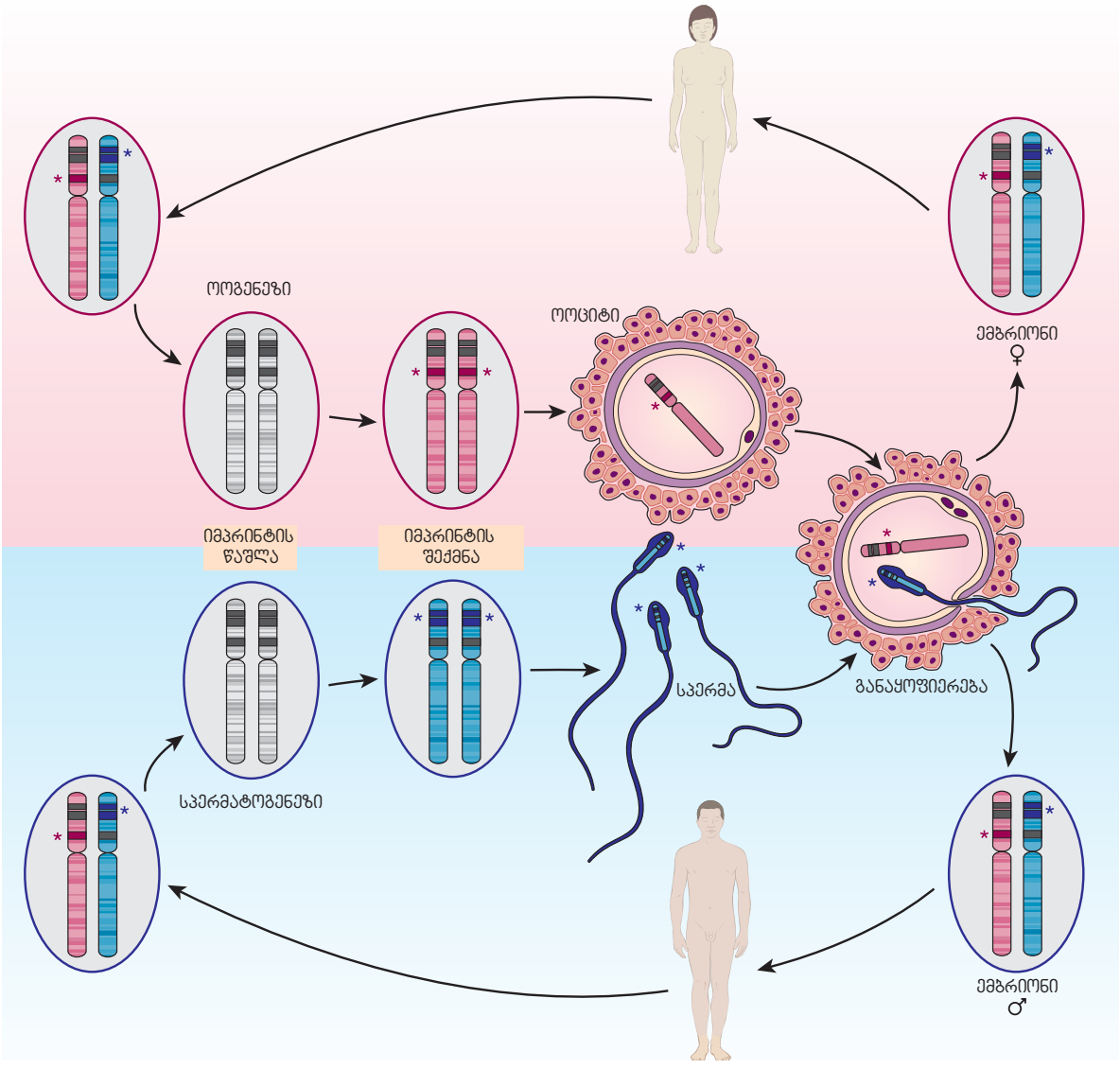
დნმ-ის რეარანჟირების ზემოთ აღწერილი მაღალსპეციფიკური ფორმისგან განსხვავებით, მონოალელური ექსპრესია, როგორც წესი, ამ ორი ალელის განსხვავებული ეპიგენეტიკური რეგულაციის შედეგია. ამის ერთ-ერთი კარგად შესწავლილი მაგალითია უკვე განხილული OR გენების ოჯახი (იხ. სურ. 3-2). ამ დროს ყოველ ყნოსვით სენსორულ ნეირონში ექსპრესირდება OR გენის მხოლოდ ერთი ალელი, ხოლო OR ოჯახის ასეულობით სხვა ასლი რჩება რეპრესირებულ მდგომარეობაში. სხვა ქიმიოსენსორულ და იმუნურ სისტემაში არსებობენ გენები, რომლებიც ასევე ამჟღავნებენ შემთხვევით მონოალელურ ექსპრესიას, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ შესაძლოა ეს ის ზოგადი მექანიზმია, რომელიც გარემომცველ სამყაროზე უჯრედული პასუხების მრავალფეროვნებას ზრდის. თუმცა ამ მექანიზმით მხოლოდ იმუნური და სენსორული სისტემები არ ხასიათდება, რადგან ადამიანის გენების გარკვეული ნაწილი (დაახლოებით 5%-10% სხვადასხვა უჯრედში) განიცდის შემთხვევით ალელურ საილენსინგს (გაჩუმებას); ასეთი გენები ფართოდაა გავრცელებული ყველა აუტოსომაზე, ფუნქციების ფართო სპექტრი აქვთ და განსხვავდებიან სხვადასხვა ტიპის უჯრედში და ქსოვილში, სადაც აღწერილია მონოალელური ექსპრესია.

მშობლისეული იმპრინტინგი

ზემოთ განხილული მაგალითის აღწერისას, ალბათობა იმისა, თუ რომელი ალელი იქნება ექსპრესირებული, არ არის დამოკიდებული მშობლის წარმომავლობაზე; სხვადასხვა უჯრედში და მათ კლონებში ექსპრესირდება დედისეული ან მამისეული ასლი. ამით განსხვავდება *შემთხვევითი* მონოალელური ექსპრესია **გენომური იმპრინტინგისაგან,** რომლის დროსაც ექსპრესირებული ალელი *არაშემთხვევითად* შეირჩევა და კონკრეტულად მშობლისეული წარმომავლობით განისაზღვრება. იმპრინტინგი ნორმალური პროცესია, რომელიც გულისხმობს ეპიგენეტიკური მარკერებით მონიშვნას (იხ. სურ. 3-8) მხოლოდ ერთი მშობლის, მაგრამ არა მეორის, გერმინაციული უჯრედების გენომის გარკვეულ უბნებში. ეს კი განაპირობებს გენის ან, ზოგიერთ შემთხვევაში, რამდენიმე გენის მონოალელურ ექსპრესიას იმპრინტირებულ უბანში.

იმპრინტინგი გვხვდება გამეტოგენეზში განაყოფიერებამდე და მონიშნავს დედისეულ, ან მამისეულ განსაზღვრულ გენებს (სურ. 3-12). ჩასახვის შემდეგ მშობლისეული იმპრინტი შენარჩუნებულია ემბრიონის სომატური ქსოვილების ნაწილში ან ყველა ქსოვილში და თრგუნავს იმპრინტირებულ უბანში ლოკალიზებული ალელ(ებ)ის ექსპრესიას. საინტერესოა, რომ ზოგიერთი იმპრინტირებული გენი მონოალელურად ექსპრესირდება მთლიან ემბრიონში, ხოლო სხვები ხასიათდებიან ქსოვილსპეციფიკური იმპრინტინგით, განსაკუთრებით პლაცენტაში, როცა ბიალელურად ექსპრესირდებიან სხვა ქსოვილში. ეს პროცესი პოსტნატალური პერიოდიდან ზრდასრულ ასაკამდეც კი გრძელდება და ასობით უჯრედულ გაყოფას მოიცავს; და მაინც, იმპრინტინგი შექცევადი უნდა იყოს: იმპრინტირებული მამისეული წარმოშობის ალელი, რომელსაც მემკვიდრეობით მიიღებს მდედრობითი სქესის ინდივიდი, მის გერმინაციულ უჯრედებში ისე უნდა გარდაიქმნას, რომ ქალმა შემდეგი თაობისათვის ამ ალელის გადაცემა შეძლოს დედისეულ "იმპრინტთან" ერთად. ამის მსგავსად, იმპრინტირებული დედისეული წარმოშობის ალელი, რომელსაც მემკვიდრეობით მიიღებს მამრობითი სქესის ინდივიდი, მის გერმინაციულ უჯრედებში ისე უნდა გარდაიქმნას, რომ მამაკაცმა შეძლოს შემდეგი თაობისათვის მისი, როგორც მამისეული იმპრინტირებული ალელის გადაცემა (სურ. 3-12). როგორც ჩანს, გარდაქმნის ამ პროცესზე კონტროლს წარმართავს დნმ-ის სპეციფიკური ელემენტები, ე.წ. **იმპრინტინგის კონტროლის უბნები ანუ იმპრინტინგის ცენტრები**, რომლებიც განლაგებულია გენომის იმპრინტირებულ უბნებში; მიუხედავად იმისა, რომ არ არის ცნობილი მათი მოქმედების ზუსტი მექანიზმი, სავარაუდოდ, აქ ჩართულია ამ-რნმ-ები, რომელიც ქრომატინის ეპიგენეტიკურ ცვლილებას იწვევს, რაც შემდგომ გასცდება იმპრინტირებულ უბანს და ქრომოსომის გასწვრივ გავრცელდება. მიუხედავად იმისა, რომ იმპრინტირებული უბანი შეიძლება ერთზე მეტ გენს მოიცავდეს, ამ ფორმის მონოალელური ექსპრესია გენომური სეგმენტების მხოლოდ მცირე ნაწილით შემოიფარგლება, საერთო ზომით რამდენიმე ასეული კილობასიდან რამდენიმე მეგაბასამდე. ეს განასხვავებს გენომურ იმპრინტინგს როგორც შემთხვევითი მონოალელური ექსპრესიისგან (რომელიც მოიცავს ლოკუს-სპეციფიკური კონტროლის ქვეშ მყოფ ინდივიდუალურ გენებს), ისე შემდეგ ქვეთავში განხილული X ქრომოსომის ინაქტივაციისგან (რომელიც მოიცავს მთლიანი ქრომოსომის გასწვრივ მდებარე გენებს).

ამჟამად ნანახია აუტოსომებზე ლოკალიზებული დაახლოებით 100 იმპრინტირებული გენი. თუ რა გავლენა აქვს გენომურ იმპრინტინგს საგვარტომოში მემკვიდრეობის ტიპზე ისეთი კლინიკური მდგომარეობების დროს, როგორიცაა **პრადერ-ვილის სინდრომი** (შემთხვევა 38) და **ბექვით-ვიდემანის სინდრომი** (შემთხვევა 6), აღწერილია მე-7 თავში.

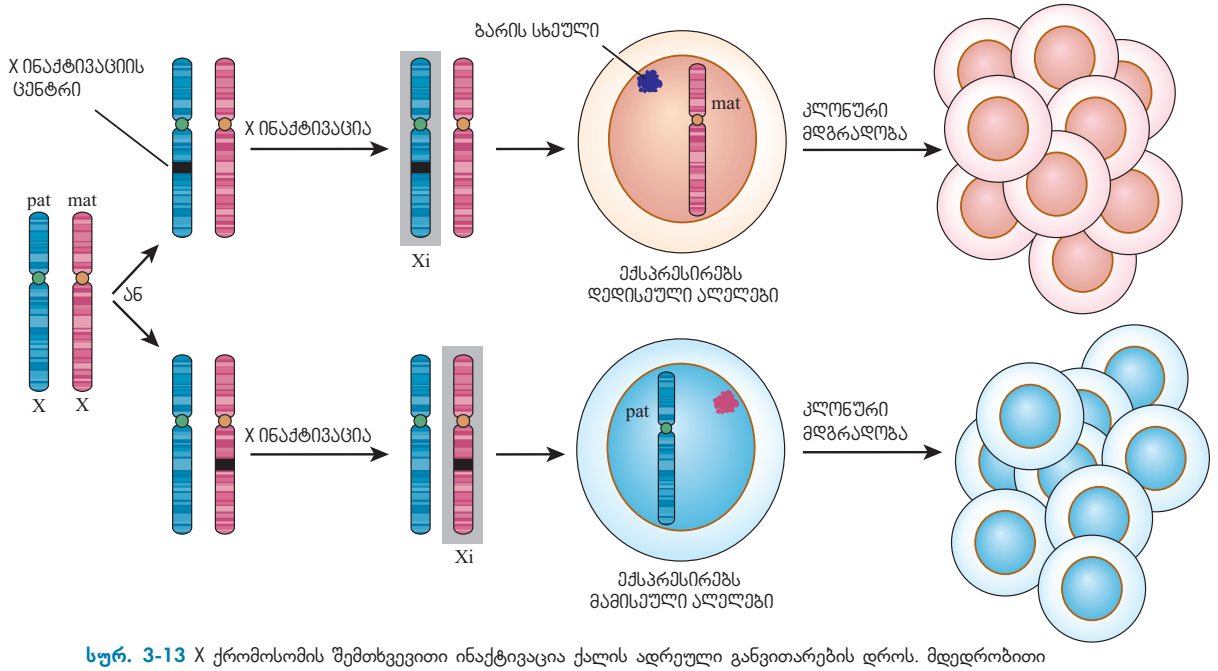


სურ. 3-12. გენომური იმპრინტინგი და დედისეული და მამისეული იმპრინტების გადაწყობა ქალის ან მამაკაცის გამეტოგენეზში გადაცემის დროს. ჰომოლოგიურ ქრომოსომებზე მდებარე ჰიპოთეზურ იმპრინტი-რებულ უბანში მდებარე მამისეული იმპრინტირებული გენები აღნიშნულია *ლურჯი* ფერით, ხოლო დედისეული იმპრინტირებული გენი აღნიშნულია წითელი ფერით. განაყოფიერების შემდეგ, როგორც მდედრობითი, ისე მამრობითი სქესის ემბრიონი შეიცავს ერთ მამისეული იმპრინტის მატარებელ ქრომოსომას და ერთ დედისეული იმპრინტის მატარებელ ქრომოსომას. ოოგენეზის (*ზემოთ*) და სპერტმატოგენეზის დროს (*ქვემოთ*) იმპრინტები წაიშლება, რადგან მოშორდება ეპიგენეტიკური მარკერები, ხოლო იმპრინტირებულ უბანში შეიქმნება მშობლის სქესით განსაზღვრული ახალი იმპრინტები. შესაბამისად, გამეტები შეიცავენ მშობლისეული წარმომავლობით განსაზღვრულ მონოალელურ იმპრინტებს, მაშინ როდესაც ორივე სქესის წარმომადგენლების სომატური უჯრედები შეიცავენ თითოეული იმპრინტის მატარებელ ერთ ქრომოსომას.

X ქრომოსომის ინაქტივაცია

სქესის განსაზღვრის ქრომოსომული საფუძველი, რომელიც აღწერილია მე-2 თავში და უფრო დეტალურად განხილულია მე-6 თავში, განაპირობებს X ქრომოსომასთან შეჭიდული გენების დოზის სხვაობას ქალებში და მამაკაცებში. აქ ჩვენ განვიხილავთ X ქრომოსომის ინაქტივაციის ქრომოსომულ და მოლეკულურ მექანიზმებს, რომელიც წარმოადგენს გენომში ყველაზე ფართომასშტაბური შემთხვევითი მონოალელური ექსპრესიის მაგალითს, და დოზის კომპენსაციის მექანიზმს, რაც ქალებში ორიდან ერთ-ერთი X ქრომოსომის გენების უმეტესობის ეპიგენეტიკურ გაჩუმებას იწვევს.

ქალის ნორმალურ უჯრედებში არჩევანი, თუ რომელი X ქრომოსომა უნდა ინაქტივირდეს შემთხვევითია, რაც ამ უჯრედის ყველა კლონურ ხაზში შენარჩუნდება. შესაბამისად, ქალები X-შეჭიდული გენის ექსპრესიის თვალსაზრისით მოზაიკურები არიან; ზოგიერთ უჯრედში ექსპრესირებს მამისეული X ქრომოსომის ალელები და არა დედისეული X-სა, მაშინ როდესაც სხვა უჯრედებში აღინიშნება შებრუნებული სურათი (სურ. 3-13). გენების ექსპრესიის ეს მოზაიკური მექანიზმი X-შეჭიდული გენების უმეტესობას განასხვავებს იმპრინტული გენებისაგან, რომელთა ექსპრესიაც, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მკაცრად განისაზღვრება მშობლისეული წარმოშობით.



სურ. 3-13 X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაცია ქალის ადრეული განვითარების დროს. მდედრობითი სქესის ემბრიონის ჩასახვიდან ძალიან მალე ხდება მამისეული და დედისეული X ქრომოსომების გააქტივება. ემბრიოგენეზის პირველივე კვირაში შემთხვევით "შეირჩევა" ერთი ან მეორე X ქრომოსომა, რომელიც შემდგომში X ინაქტივაციის ცენტრის მონაწილეობით გაივლის გარდაქმნების სერიას და ინაქტივირ¬დება (*შავი კვადრატები*). შემდგომში ეს X ქრომოსომა ინაქტიური X გახდება (Xi, აღნიშნულია დაჩრდილვით) ამავე უჯრედში და მის შთამომავლობაში და წარმოქმნის ბარის სხეულაკს ინტერფაზულ ბირთვში.ამრიგად,მდედრობითი სქესის ემბრიონი არის ორი ეპიგენეტიკურად განსაზღვრული უჯრედების ტიპის კლონური მოზაიკა: ერთი ექსპრესირებს ალელებს დედისეული X ქრომოსომიდან (ვარდისფერი უჯრედები), ხოლო მეორე ექსპრესირებს ალელებს მამისეული X ქრომოსომიდან (*ლურჯი უჯრედები*). ორი ტიპის უჯრედების თანაფარდობა შემთხვევითია, თუმცა მათი რაოდენობა განსხვავდება ნორმალურ ქალებში და იმ ქალებში, რომლებიც X-შეჭიდული დაავადებების განმსაზღვრელი ალელების მატარებლები არიან (იხ. მე-6 და მე-7 თავები).

იმის მიუხედავად, რომ პირველად ინაქტიური X ქრომოსომის ციტოლოგიური იდენტიფიცირება ინტერფაზურ უჯრედებში ჰეტეროქრომატინული მასის (ე.წ. ბარის სხეულაკის) აღმოჩენით მოხდა, არსებობს მთელი რიგი ეპიგენეტიკური მახასიათე-ბლები, რომელთა მეშვეობით შესაძლებელია აქტიური და ინაქტიური X ქრომოსომების ერთმანეთისაგან გარჩევა, მათ შორის, დნმ-ის მეთილირებით, ჰისტონური მოდიფიკაციით და სპეციფიკური ჰისტონური ვარიანტით – მაკრო-H2A, რომლითაც განსაკუთრებით მდიდარია ინაქტიური X ქრომო-სომა. ეს მონაცემები, ერთი მხრივ, გვეხმარება X-ინაქტივაციის ნატიფი მექანიზმების გაგებაში და, მეორე მხრივ, წარმატებით გამოიყენება სადიაგნოსტიკოდ კლინიკურ მასალაში ინაქტივირებული X ქრომოსომის იდენტიფიკაციისათვის, როგორც ამას მე-6 თავში ვნახავთ.

X ქრომოსომის ინაქტივაცია ქრომოსომული ფენომენია, მაგრამ, როგორც ირკვევა, ამ ქრომოსომის ყველა გენი არ ავლენს მონოალელურ ექსპრესიას ქალის უჯრედებში. თითქმის ყველა X-შეჭიდული გენის ექსპრესიის დეტალური ანალიზით დადგინდა, რომ გენების, სულ მცირე, 15% ავლენს ბიალელურ ექსპრესიას და ექსპრესირებს როგორც აქტიური, ისე ინაქტივირებული X ქრომოსომიდან; ეს გენები გაცილებით მეტი რაოდენობის ი-რნმ-ს წარმოქმნიან ქალის უჯრედებში, ვიდრე მამაკაცის უჯრედებში და საინტერესო კვლევის ობიექტებია სქესობრივად დიმორფული ნიშან-თვისებების ასახსნელად.

გენების გარკვეული ნაწილი ლოკალიზებულია ფსევდო-აუტოსომურ უბნებში, რომლებიც იდენტურია X და Y ქრომოსომებში და სპერმატოგენეზის დროს რეკომბინაციას განიცდიან (იხ. თავი 2). ამ გენებს ორი ასლი აქვთ როგორც ქალებში (ორი X-შეჭიდული გენი), ისე მამაკაცებში (ერთი X შეჭიდული და ერთი Y შეჭიდული გენი) და, შესაბამისად, არ განიცდიან X ინაქტივაციას; შესაბამისად, ეს გენები, აუტოსომური გენების უმეტესობის მსგავსად, დაბალანსებულ ბიალელურ ექსპრესიას ავლენენ.

X ინაქტივაციის ცენტრი და *XIST* გენი. X ინაქტივაცია ქალის ემბრიონული განვითარების ძალიან ადრეულ სტადიაზე ხდება. იმის განსაზღვრა, თუ ემბრიონის მოცემულ უჯრედში რომელი X ქრომოსომა იქნება ინაქტიური, შემთხვევითი არჩევანია, რასაც კომპლექსური ლოკუსი აკონტროლებს, რომელსაც **X ინაქტივაციის ცენტრი** ეწოდება. ეს უბანი შეიცავს უჩვეულო, ამ-რნმ-ის *XIST* გენს, რომელიც, როგორც აღმოჩნდა, X ინაქტივაციის ძირითად მარეგულირებელ ლოკუს წარმოადგენს. *XIST* (არააქტიური X(Xi)-სპეციფიკური ტრანსკრიფტების შესაბამისი აკრონიმი) კიდევ ერთი თვისე-ბით ხასიათდება იგი მხოლოდ არააქტიურ X ქრომოსომაში არსებული ალელით ექსპრესირდება; *XIST* გენი, ტრანსკრიფციის თვალსაზრისით "გაჩუმებულია" მამაკაცისა და ქალის უჯრედების აქტიურ X ქრომოსომებში; იმის მიუხედავად, რომ *XIST* გენის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ბოლომდე არ არის გარკვეული, X ქრომოსომის ინაქტივაცია ამ გენის გარეშე არ შეიძლება მოხდეს. *XIST* გენის პროდუქტი არის გრძელი, არამაკოდირებელი რნმ, რომელიც ბირთვში რჩება და მჭიდრო კავშირშია ინაქტიურ X ქრომოსომასთან .

X ქრომოსომის ინაქტივაციის სხვა ასპექტებს და შედეგებს მე-6 თავში განვიხილავთ, იმ ინდივიდებთან მიმართებაში, რომელთაც აქვთ სტრუქტურულად ანომალური X ქრომოსომები ან X ქრომოსომების ანომალური რაოდენობა, ხოლო მავნე მუტანტური ალელების მატარებელი ქალების შემთხვევაში X ქრომოსომასთან შეჭიდულ დაავადებებზე ვისაუბრებთ მე-7 თავში.

გენის ექსპრესიის ცვლილებები და მისი კავშირი მედიცინასთან

ადამიანის ქრომოსომებში არსებული გენების რეგულირებადი ექსპრესია მოიცავს კომპლექსური ურთიერთკავშირების ნაკრებს კონტროლის სხვადასხვა დონეზე, რაც გულისხმობს გენის სათანადო დოზირებას (რომელიც ქრომოსომის რეპლიკაციის და სეგრეგაციის მექანიზმებით კონტროლდება), გენის სტრუქტურას, ქრომატინის კომპაქტიზაციას და ეპიგენეტიკურ რეგულაციას, ტრანსკრიფციას, რნმ-ის სპლაისინგს და ცილის მაკოდირებელი ლოკუსებისთვის ი-რნმ-ის სტაბილურობას, ტრანსლაციას, ცილის პროცესინგს და ცილის დეგრადაციას. ზოგიერთი გენისათვის ფუნქციური გენის პროდუქტის დონის მერყეობა განპირობებულია გენის სტრუქტურის მემკვიდრული სახეცვლილებით ან იმ ცვლილებებით, რომლებსაც იწვევს არაგენეტიკური ფაქტორები, როგორიცაა კვების რეჟიმი ან გარემო, თუმცა მათი გავლენა ნაკლებ მნიშვნელოვანია. სხვა გენებისათვის ექსპრესიის დონის სულ უმნიშვნელო ცვლილებასაც კი სერიოზული კლინიკური შედეგები მოსდევს, რომლებიც ასახავს ამ გენის პროდუქტების მნიშვნელობას გარკვეულ ბიოლოგიურ მექანიზმებში. ქრომოსომები, გენების და გენომის სტრუქტურის და ფუნქციის მემკვიდრული ცვალებადობის ბუნება და მისი გავლენა სპეციფიკური ნიშნების ექსპრესიაზე ძალზე მნიშვნელოვანია სამედიცინო და მოლეკულური გენეტიკისათვის. უფრო დეტალურად მათ მომდევნო თავებში განვიხილავთ.

ძირითადი ლიტერატურა

Brown TA: *Genomes*, ed 3, New York, 2007, Garland Science.

Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al: *Molecular cell biology*, ed 7, New York, 2012, WH Freeman.

Strachan T, Read A: *Human molecular genetics*, ed 4, New York, 2010, Garland Science.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC: Mammalian genomic imprinting, *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 3:1002592, 2011.

Beck CR, Garcia-Perez JL, Badge RM, et al: LINE-1 elements in structural variation and disease, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12:187–215, 2011.

Berg P: Dissections and reconstructions of genes and chromosomes (Nobel Prize lecture), *Science* 213:296–303, 1981.

Chess A: Mechanisms and consequences of widespread random monoallelic expression, *Nat Rev Genet* 13:421–428, 2012.

Dekker J: Gene regulation in the third dimension, *Science* 319:1793–1794, 2008.

Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al: Landscape of transcription in human cells, *Nature* 489:101–108, 2012.

ENCODE Project Consortium: An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome, *Nature* 489:57–74, 2012.

Gerstein MB, Bruce C, Rozowsky JS, et al: What is a gene, post-ENCODE? *Genome Res* 17:669–681, 2007.

Guil S, Esteller M: Cis-acting noncoding RNAs: friends and foes, *Nat Struct Mol Biol* 19:1068–1074, 2012.

Heyn H, Esteller M: DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges, *Nature Rev Genet* 13:679–692, 2012.

Hubner MR, Spector DL: Chromatin dynamics, *Annu Rev Biophys* 39:471–489, 2010.

Li M, Wang IX, Li Y, et al: Widespread RNA and DNA sequence differences in the human transcriptome, *Science* 333:53–58, 2011.

Nagano T, Fraser P: No-nonsense functions for long noncoding RNAs, *Cell* 145:178–181, 2011.

Willard HF: The human genome: a window on human genetics, biology and medicine. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier.

Zhou VW, Goren A, Bernstein BE: Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes, *Nat Rev Genet* 12:7–18, 2012.

პრობლემები

1. მოცემული ამინომჟავის თანამიმდევრობა ცილის ნაწილია. მოცემულია მისი ნორმალური თანამიმდევრობა და ოთხი მუტანტური ფორმა. ისარგებლეთ ცხრილი 3-1-ით და განსაზღვრეთ ნორმალური გენის შესაბამისი მონაკვეთის ორჯაჭვიანი თანამიმდევრობა. რომელ ჯაჭვს "კითხულობს" რნმ-პოლიმერაზა? როგორი იქნება მიღებული ი-რნმ-ის თანამიმდევრობა? როგორი სახის მუტაციას განიცდის თითოეული მუტანტური ცილა?

ნორმალური -lys-arg-his-his-tyr-leu-

პირველი მუტანტური -lys-arg-his-his-cys-leu-

მე-2 მუტანტური -lys-arg-ile-ile-ile-

მე-3 მუტანტური -lys-glu-thr-ser-leu-ser-

მე-4 მუტანტური -asn-tyr-leu-

2. ქვემოთ ჩამოთვლილი ცნებები იერარქიული ფორმით არიან დაკავშირებული ერთმანეთთან: ქრომოსომა, ფუძეთა წყვილი, ნუკლეოსომა, კბ წყვილი, ინტრონი, გენი, ეგზონი, ქრომატინი, კოდონი, ნუკლეოტიდი, პრომოტორი. როგორია ეს ურთიერთდამოკიდებულება?

3. აღწერეთ, როგორ შეიძლება მუტაციამ თითოეულ ქვემოთ ჩამოთვლილ სტრუქტურაში შეცვალოს ან შეაფერხოს ნორმალური გენის ფუნქცია და გამოიწვიოს დაავადება: პრომოტორში, საინიციაციო კოდონში, ინტრონ-ეგზონის შეერთების სპლაის-საიტებში, დელეციამ მაკოდირებელი თანამიმდევრობის ერთ ფუძე წყვილში, სტოპ-კოდონში?

4. ადამიანის გენომის უმეტესი ნაწილი ისეთი თანამიმდევრობებისაგან შედგება, რომლებიც არ ტრანსკრიბირდება და უშუალოდ არ კოდირებს გენურ პროდუქტებს. განსაჯეთ, როგორ შეუძლიათ გენომის ქვემოთ ჩამოთვლილ ელემენტებს გამოიწვიონ ადამიანის დაავადება: ინტრონები, ALU ან LINE განმეორებადი თანამიმდევრობები, ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნები, ფსევდოგენები.

5. განასხვავეთ ერთმანეთისგან რნმ-ის სპლაისინგის და სომატური რეკონსტრუირების მექანიზმები და მათი შედეგები.

6. ჩამოთვლილითაგან რომლის მუტაციებმა ან ვარიაციებმა შეიძლება ადამიანში დაავადებები გამოიწვიოს: ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, დნმ-ის მეთილირება, მი-რნმ-ის გენები და გრძელი არამაკოდირებელი რნმ-ის გენები (განიხილეთ სხვადასხვა გზები) .

7. შეადარეთ გენომური იმპრინტინგის და X ქრომოსომის ინაქტივაციის მექანიზმები და შედეგები.

თავი 4

ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება:მუტაცია და პოლიმორფიზმი

გენეტიკური და გენომური ცვალებადობის შესწავლა სამედიცინო და ადამიანის გენეტიკის ქვაკუთხედს წარმოადგენს. ევოლუციის მიმდინარეობისას ახალი ნუკლეოტიდური ვარიაციების უწყვეტმა წარმოქმნამ ხელი შეუწყო გენეტიკური მრავალფეროვნების და ინდივიდუალიზმის ჩამოყალიბებას. აღნიშნული თემა თანაბრად ვრცელდება ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის ყველა სფეროზე; გენეტიკური მრავალფეროვნება შესაძლოა გამოვლინდეს სხვადასხვა სახით, რომლის გამოხატულებაა: განსხვავებები გენომის ორგანიზაციაში, ცვლილებები გენომის ნუკლეოტიდთა თანამიმდევრობაში, ვარიაციები გენომური დნმ-ის დიდი ზომის სეგმენტების ასლების რიცხვში, ცვლილებები სხვადასხვა ქსოვილის ცილების სტრუქტურასა და რაოდენობაში ან ნებისმიერი ზემოთ ჩამოთვლილი კლინიკურ კონტექსტთან მიმართებაში.

ამ თავში განვიხილავთ ინდივიდებს შორის არსებულ გენეტიკურად განსაზღვრულ განსხვავებათა ბუნებას. ნებისმიერ ორ, არამონათესავე ადამიანს იდენტური აქვს ბირთვული დნმ-ის თანამიმდევრობათა თითქმის 99,5%; დანარჩენი მცირედ განსხვავებული ნაწილი კი უზრუნველყოფს ადამიანების გენეტიკურ მრავალფეროვნებას, რომელიც ყოველდღიურ ცხოვრებაში და კლინიკურ მედიცინაში ვლინდება. დნმ-ის თანამიმდევრობის მრავალი განსხვავება ძალიან უმნიშვნელოდ ან ზოგჯერ სრულიადაც არ აისახება ფენოტიპზე; სხვა შემთხვევებში კი სწორედ ეს განსხვავებები იწვევენ ამა თუ იმ დაავადებას. ასეთ უკიდურეს გამოვლინებებს შორის არსებობს გენეტიკურად განსაზღვრული ვარიაციული რიგი, რომლის გამოხატულებაა ადამიანის ანატომიური და ფიზიოლოგიური თავისებურებები, სხვადასხვა საკვების აუტანლობა, ინფექციებისადმი მიდრეკილება, სიმსივნური დაავადებების მიმართ წინასწარგანწყობა, წამლებზე რეაქცია ან გვერდითი მოვლენები და პიროვნული ნიშან-თვისებებიც კი, სპორტული უნარი თუ არტისტული ნიჭი.

ადამიანის და მოლეკულური გენეტიკის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კონცეფციის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ გენეტიკური განსხვავებების აშკარა და ხშირად ყველაზე უკიდურეს გამოვლინებას მემკვიდრული კომპონენტის მქონე დაავადებები წარმოადგენს. ეს ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირებული ვარიაციების ერთობლიობაა, რომელიც მოიცავს როგორც დაავადების გამომწვევ იშვიათ ვარიანტებს, ისე შედარებით გავრცელებულ ცვლილებებსაც, რომლებსაც შეუძლია დაავადების მიმართ მგრძნობელობა გაზარდონ და ბოლოს პოპულაციაში ყველაზე მეტად გავრცელებულ ვარიაციებსაც, რომელთა პათოლოგიებთან კავშირის შესახებ ცოტა რამ არის ცნობილი.

გენეტიკური ცვალებადობის ბუნება

როგორც მე-2 თავში აღვწერეთ, დნმ-ის სეგმენტს, რომელსაც გარკვეული მდებარეობა ან ადგილი უკავია ქრომოსომაში, **ლოკუსი** ეწოდება. ლოკუსი შეიძლება დიდი ზომის იყოს, როგორიცაა, მაგალითად, მრავალი გენის შემცველი დნმ-ის სეგმენტი, ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის ლოკუსი, რომელიც უცხო ნივთიერებების მიმართ იმუნურ პასუხს განაპირობებს; ლოკუსი შეიძლება იყოს ერთი გენი, როგორიცაა, მაგალითად, მე-3 თავში განხილული β გლობინის ლოკუსი. ლოკუსი შეიძლება გენომში მხოლოდ ერთი ფუძე წყვილით იყოს წარმოდგენილი, როგორც ერთეული ნუკლეოტიდის ვარიანტი (იხ. სურ. 2-6 და ეს თავი ქვემოთ). ლოკუსში დნმ-ის თანამიმდევრობის ალტერნატიულ ფორმებს **ალელებს** უწოდებენ. ბევრ გენს გააჩნია ერთი, პრევალენტური ალელი,რომელიც პოპულაციის ინდივიდთა უმეტესობაში გვხვდება და მას გენეტიკოსები **ველური ტიპის** ან გავრცელებულ ალელს უწოდებენ. (არაპროფესიულ ენაზე ასეთ ალელს ხანდახან "ნორმალურ" ალელსაც უწოდებენ. თუმცა ვინაიდან გენეტიკური ვარიაცია თავისთავად "ნორმალური" მოვლენაა, "ნორმალურ" ინდივიდებში სხვადასხვა ალელის არსებობაც ფართოდ გავრცელებული მოვლენაა. შესაბამისად, ფართოდ გავრცელებული ალელის აღსანიშნავად სჯობს ტერმინი "ნორმალური" არ გამოვიყენოთ). გენის სხვა ფორმას წარმოადგენს **ვარიანტული** (ანუ **მუტანტური**) ალელი, რომელიც ველური ტიპის ალელისგან განსხვავდება **მუტაციის** არსებობით – დნმ-ის ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობაში ან წყობაში მუდმივი ცვლილებით. გაითვალისწინეთ, რომ ტერმინები მუტაცია და მუტანტური მიესადაგება დნმ-ს და არა ადამიანებს, რომლებიც ამ მუტანტური ალელების მატარებლები არიან. ეს ტერმინები თანამიმდევრობაში მომხდარ ცვლილებას აღნიშნავს და მათ არანაირი ორაზროვანი მნიშვნელობა არ ენიჭება ამ ცვლილებით გამოწვეული ფუნქციის ან ვარგისიანობის თვალსაზრისით.

თუ პოპულაციის გარკვეულ ლოკუსში არის ორი ან მეტი შედარებით ფართოდ გავრცელებული ალელი (კონვენციის მიხედვით ალელის სიხშირე 1%-ზე მეტი უნდა იყოს), მაშინ ამბობენ, რომ ლოკუსი ამ პოპულაციაში **პოლიმორფიზმს** (სიტყვასიტყვით "მრავალფორმიანობას") ავლენს. თუმცა ვარიანტული ალელების უმეტესობა არც ისე ხშირია პოპულაციაში, რომ პოლიმორფიზმებად მივიჩნიოთ; ზოგიერთი იმდენად იშვიათია, რომ მხოლოდ ერთ ოჯახშია აღმოჩენილი და მათ "პრივატულ" ალელებს უწოდებენ.

მუტაციის კონცეფცია

ამ თავში ჩვენ ვიწყებთ **მუტაციის** ბუნების შესწავლას, რომელიც შეიძლება მოიცავდეს როგორც ერთ ნუკლეოტიდს, ისე მთელ ქრომოსომას. მის ამოსაცნობად უნდა არსებობდეს "ოქროს სტანდარტი", რომელთან შედარებისას ეს სხვაობა გამოვლინდება. როგორც მე-2 თავში ვნახეთ, არ არსებობს ისეთი ადამიანი, რომლის გენომის თანამიმდევრობა სტანდარტის როლს შეასრულებდა ყველა ადამიანისთვის, ამიტომ შესადარებლად გამოიყენება პოპულაციაში გენომის ერთი ნებისმიერი პოზიციის ყველაზე გავრცელებული თანამიმდევრობა ან წყობა ანუ ე.წ. **რეფერენსული** თანამიმდევრობა (იხ. სურ. 2-6). რადგანაც მთელ მსოფლიოში სულ უფრო მეტი ადამიანის გენომი იშიფრება (და ნახულობენ ადამიანის სახეობის დაახლოებით 7-მილიარდიან მოსახლეობაში სულ უფრო მეტ ვარიაციებს), რეფერენსული გენომი მუდმივ განახლებას და ცვლილებას განიცდის. მართლაც, მთელი რიგი საერთაშორისო თანამშრომლობა ერთმანეთს უზიარებს და აახლებს მონაცემთა ბაზას სხვადასხვა პოპულაციის დნმ-ის ცვლილებათა ბუნების და სიხშირის შესახებ, რომელსაც გენომის თანამიმდევრობათა შესადარებლად იყენებენ; მონაცემთა ეს ბაზები ხელმისაწვდომია მეცნიერებისთვის, ექიმებისთვის და სამედიცინო სფეროში მომუშავე სხვა პერსონალისთვის (ცხრილი 4-1).

მუტაციების კლასიფიკაცია შეიძლება მოხდეს შეცვლილი დნმ-ის თანამიმდევრობის ზომის ან იმ ფუნქციური ზეგავლენის მიხედვით, რასაც მუტაცია გენის ექსპრესიაზე ახდენს. მიუხედავად იმისა, რომ ზომის მიხედვით კლასიფიკაცია შეიძლება ერთგვარად დაუსაბუთებელი იყოს, ის საშუალებას გვაძლევს განვასხვავოთ მუტაციების სამი ძირითადი დონე:

- მუტაციები, რომლებიც არ აზიანებს ქრომოსომებს, მაგრამ ცვლის ქრომოსომათა რიცხვს უჯრედში (**ქრომოსომული მუტაციები**)
- მუტაციები, რომლებიც ცვლის ქრომოსომის მხოლოდ ნაწილს და შესაძლოა მოიცავდეს სუბქრომოსომული სეგმენტის ასლების რიცხვის ცვლილებას ან ერთი, ან მეტი ქრომოსომის ნაწილის სტრუქტურულ გადაჯგუფებას (**რეგიონული** ან **სუბქრომოსომული მუტაციები**)
- ცვლილებები დნმ-ის თანამიმდევრობაში, რაც გულისხმობს დნმ-ში ჩანაცვლებას, დელეციას ან ინსერციას და რომლის ზომაც შეიძლება მერყეობდეს ერთი ნუკლეოტიდიდან 100 კბ-მდე (**გენური** ან **დნმ-ის მუტაციები**)

მესამე ტიპის მუტაციების საფუძველი და შედეგები ამ თავის ძირითად ნაწილს შეადგენს, ხოლო ქრომოსომული და რეგიონული მუტაციები განხილული იქნება მე-5 და მე-6 თავებში.

დნმ-ის მუტაციების ფუნქციური შედეგები (მაშინაც კი, როდესაც იგი მხოლოდ ერთ ფუძეთა წყვილს ეხება) შეიძლება აბსოლუტურად უსიმპტომო იყოს ან მძიმე დაავადება გამოიწვიოს, რაც დამოკიდებულია მუტაციის მდებარეობაზე, ბუნებასა და ზომაზე. მაგალითად, შესაძლოა, მაკოდირებელ ეგზონში მდებარე მუტაციამაც კი გავლენა არ იქონიოს გენის ექსპრესიაზე, თუ იგი პოლიპეპტიდური პროდუქტის ამინომჟავათა თანამიმდევრობის ცვლილებას არ იწვევს; მუტაციის შედეგად ამინომჟავათა თანამიმდევრობის ცვლილებამაც შეიძლება არ შეცვალოს ცილის ფუნქცია. ამიტომ ინდივიდში ყველა მუტაცია არ გამოვლინდება.

გენეტიკური პოლიმორფიზმის კონცეფცია

მსოფლიოს ნებისმიერი ქვეყნის სხვადასხვა ინდივიდის ქრომოსომებში, გენომის მოცემული უბნის დნმ-ის თანამიმდევრობები გასაოცრად მსგავსია. ფაქტობრივად, ადამიანის დნმ-ის 1000 ფუძეთა წყვილის სიგრძის შემთხვევითად შერჩეული სეგმენტი მშობლებისაგან მემკვიდრეობით მიღებულ ორ ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში საშუალოდ მხოლოდ ერთ

ცხრილი. 4-1 **ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნების ამსახველი მონაცემთა ბაზები**

აღწერილობა	URL ინტერნეტ საიტი
ადამიანის გენომის პროექტი (The Human Genome Project), რომელიც დასრულდა 2003 წელს, იყო საერთაშორისო თანამშრომლობა ჩვენი სახეობის გენომის გასაშიფრად და რუკების შესადგენად. გენომის წინასწარი თანამიმდევრობა 2001 წელს გამოიცა, ხოლო "არსებითად სრული" რეფერენსული გენომის მონაცემთა ბაზა - უკვე 2004 წელს..	http://www.genome.gov/10001772 http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway http://www.ensembl.org/Homo–sapiens/Info/Index
ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმების მონაცემთა ბაზა (dbSNP) და სტრუქტურული ვარიანტების მონაცემთა ბაზა (dbVar) წარმოადგენს დიდი და მცირე ზომის ვარიანტების მონაცემთა ბაზას, აქ შედის ერთეული ნუკლეოტიდების ვარიანტები, მიკროსატელიტები, ინდელები და CNV-ები.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/
1000 გენომის პროექტის ფარგლებში ხდება მრავალი ადამიანის გენომის სექვენირება, ჩვენი სახეობის გენეტიკური ცვალებადობის მრავალმხრივი რესურსის შესაქმნელად. ყველა მონაცემი საჯარო და ხელმისაწვდომია.	www.1000genomes.org
ადამიანის **გენური მუტაციის მონაცემთა ბაზა** წარმოადგენს გერმინაციული მუტაციების კრებულს, რომლებიც ასოცირებულია ან იწვევს ადამიანის მემკვიდრულ დაავადებებს (ამჟამად მოიცავს 120,000-ზე მეტ მუტაციას და 4000-ზე მეტ გენს)	www.hgmd.org
გენომური ვარიანტების მონაცემთა ბაზა წარმოადგენს ადამიანის გენომის სტრუქტურული ვარიანტების კატალოგს. 2012 წლისთვის ეს მონაცემთა ბაზა შეიცავდა დაახლოებით 400,000 მონაცემს, მათ შორის 200,000 CNV-ს, 100 ინვერსიას და 34,000 ინდელს.	http://dgv.tcag.ca
იაპონიის ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმების მონაცემთა ბაზა **(JSNP მონაცემთა ბაზა)** მოიცავს SNP-ებს, რომლეთა აღმოჩენაც მოხდა გენომის ათასწლეულის პროექტის ფარგლებში (Millennium Genome Project.).	http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/

CNV, ასლის რიცხვის ვარიანტი; SNP, ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი.

Updated from Willard HF: The human genome: a window on human genetics, biology and medicine. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier.

განსხვავებულ ფუძე წყვილს შეიცავს (იგულისხმება, რომ მშობლები არ არიან სისხლით ნათესავები). თუმცა ადამიანთა ყველა პოპულაციაში ნანახი და კატალოგში შეტანილია ათობით მილიონი ერთეული ნუკლეოტიდური სხვაობები და მილიონზე მეტი კომპლექსური ვარიანტი. ნიმუშების შეზღუდული რაოდენობის გამო ეს მონაცემები სრული არ არის და, სავარაუდოდ, ადამიანის გენეტიკური მრავალ-ფეროვნება უფრო ფართო მოვლენაა. მსოფლიოს მრავალი პოპულაცია ჯერ კიდევ შესასწავლია და იმ პოპულაციებშიც კი, რომლებიც უკვე შესწავლილია, გამოკვლეული ინდივი-დების რაოდენობა იმდენად მცირეა, რომ 1-2%-ზე ნაკლები სიხშირის მქონე ალელების დადგენა შეუძლებელია. ასე რომ, რაც უფრო მეტი ინდივიდი იქნება ჩართული ვარიანტების აღმოსაჩენად განხორციელებულ პროექტებში, მით უფრო მეტი (და იშვიათი) ვარიანტი გამოვლინდება.

გარკვეული ვარიანტი ფორმალურად ითვლება თუ არა პოლიმორფიზმად მთლიანად დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა ამ ვარიანტის სიხშირე პოპულაციაში 1%-ზე მეტი და არა იმაზე, თუ რა ტიპის მუტაციამ გამოიწვია იგი, გენომის რა სიდიდის სეგმენტია ჩართული ან აქვს თუ არა მას აშკარა გავლენა ინდივიდზე. გენის მიმართ ვარიანტის მდებარეობა ასევე არ განსაზღვრავს იმას, არის თუ არა ეს ვარიანტი პოლიმორფიზმი. პოლიმორფიზმების თანამიმდევრობათა უმეტესობა ლოკალიზებულია გენებს შორის ან თავად ინტრონების შიგნით და მათ არა აქვთ გავლენა გენის ფუნქციაზე, თუმცა სხვები შესაძლოა თავად მაკოდირებელ უბანში იყოს ლოკალიზებული, რასაც შედეგად ცილის განსხვავებული ვარიანტების წარმოქმნა მოჰყვება, ეს კი, თავის მხრივ, განაპირობებს თვალსაჩინო განსხვავებებს ადამიანის პოპულაციებში. უფრო მეტიც, გარკვეული პოლიმორფიზმები ლოკალიზებულია მარეგულირებელ უბნებში და მათაც შეუძლიათ მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიონ ტრანსკრიფციასა და რნმ-ის სტაბილურობაზე.

სავარაუდოდ, იშვიათი მონოგენური დაავადებების გამო-მწვევი საზიანო მუტაციები იმდენად იშვიათია, რომ ნაკლებად მოსალოდნელია მათი სიხშირე პოპულაციაში პოლიმორ-ფიზმის სიხშირეს მიუახლოვდეს. დადგენილია, რომ უმეტესი მემკვიდრული კლინიკური მდგომარეობის გამომწვევი ალე-ლები იშვიათია. ზოგიერთი ალელი, რომლებიც დიდ გავლენას ახდენენ ჯანმრთელობაზე - წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების მაკოდირებელი გენების ალელები (მაგალითად, ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსით (HIV) დაინფიცირე-ბული ინდივიდების მგრძნობელობა აბაკავირის მიმართ) (შემთხვევა 1) ან აფრიკელებსა და აფრო-ამერიკელებში ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაციის არსებობა (იხ. მე-11 თავი) (შემთხვევა 42) საკმაოდ ხშირია. მიუხედავად ამისა, ეს მაგალითები გამონაკლისს წარმოადგენს; რაც არ უნდა დიდი რაოდენობით გენეტიკური ვარიაციის აღმოჩენა და სისტემატიზაცია მოხდეს, ნათელია, რომ გენომის გავრცე-ლებული თუ იშვიათი გენეტიკური ვარიაციების დიდი უმეტესობა, დნმ-ის თანამიმდევრობის ისეთ განსხვავებებს ავლენს, რომლებიც ჯანმრთელობას მნიშვნელოვან ზიანს არ აყენებს.

პოლიმორფიზმები ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის შესწავლის უმნიშვნელოვანესი ელემენტებია. გენის სხვადასხვა მემკვიდრული ფორმის ან გენომის სეგმენტების გარჩევის საშუალებების დაუფლება უდიდესი მონაპოვარი იქნება მათი ფართოდ დანერგვის პერსპექტივის თვალსაზრისით, როგორც კვლევაში, ისე კლინიკურ პრაქტიკაში (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

პოლიმორფიზმები და მემკვიდრული ცვალებადობა ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკაში

ოჯახებში და პოპულაციებში გენომის შესაბამისი სეგმენტის მემკვიდრეობის დასადგენად ალელური ვარიანტები "მარკერების" სახით გამოიყენება. ასეთი ვარიანტები შეგვიძლია შემდეგნაირად გამოვიყენოთ:

- როგორც მძლავრი სამეცნიერო-კვლევითი იარაღი ცალკეულ ქრომოსომულ უბანში გენების კარტირებისათვის, რისთვისაც შეჭიდულობის ანალიზის ან ალელური ასოციაციის მეთოდებით სარგებლობენ (იხ. მე-10 თავი);
- გენეტიკური დაავადებების პრენატალურ დიაგნოსტიკაში და საზიანო ალელების მატარებელი ჰეტეროზიგოტების გამოსავლენად (იხ. თავი 17), აგრეთვე სისხლის ბანკების შესაქმნელად, ტრანსფუზიებისა და ორგანოების ტრანს-პლანტაციისთვის ქსოვილების ტიპის დასადგენად;
- სასამართლო მედიცინაში, მამობის დადგენის საიდენტიფიკაციო ტესტირებისთვის, დანაშაულის მსხვერპლის ამოსაცნობად, აგრეთვე ეჭვმიტანილის დნმ-ის დანაშაულთან შესატყვისობის დასადგენად (იხ. ამავე თავში)
- გენომზე დაფუძნებული პერსონალიზებული მედიცინის (იხ. მე-18 თავი) განვითარებისთვის, სადაც, პოლიმორფული ვარიანტების მატარებლობიდან გამომდინარე, რომელიც ზრდის ან ამცირებს მოზრდილებში გავრცელებული დაავადებების (მათ შორის, გულის იშემიური დაავადების, სიმსივნის, დიაბეტის; იხ. მე-8 თავი) რისკს, წინდაწინ "გამოიჭრება ერთგვარი თარგი" ინდივიდუალური მკურნალობისთვის, რაც გავლენას ახდენს ამა თუ იმ წამლის ეფექტურობაზე ან უსაფრთხოებაზე.

მემკვიდრული ცვალებადობა და დნმ-ის პოლიმორფიზმი

ადამიანის გენომის პროექტის და ამის შემდგომ მსოფლიოში მრავალი ათასი ადამიანის გამოკვლევის შედეგად უზარმაზარი ინფორმაციაა მოპოვებული დნმ-ის თანამიმდევრობის შესახებ. ეს არსებული ინფორმაცია საშუალებას იძლევა დაიწყოს ადამიანის გენომში აღმოჩენილი პოლიმორფიზმის ტიპებისა და სიხშირეების დახასიათება და მთელი მსოფლიოს მასშტაბით ადამიანის დნმ-ის თანამიმდევრობათა მრავალფეროვნების ამსახველი კატალოგების შედგენა. დნმ-ის პოლიმორფიზმების კლასიფიკაციას საფუძვლად უდევს დნმ-ის თანამიმდევრობათა ვარიაბელობა სხვადასხვა ალელში (ცხრილი 4-2 და სურ. 4-1 და 4-2).

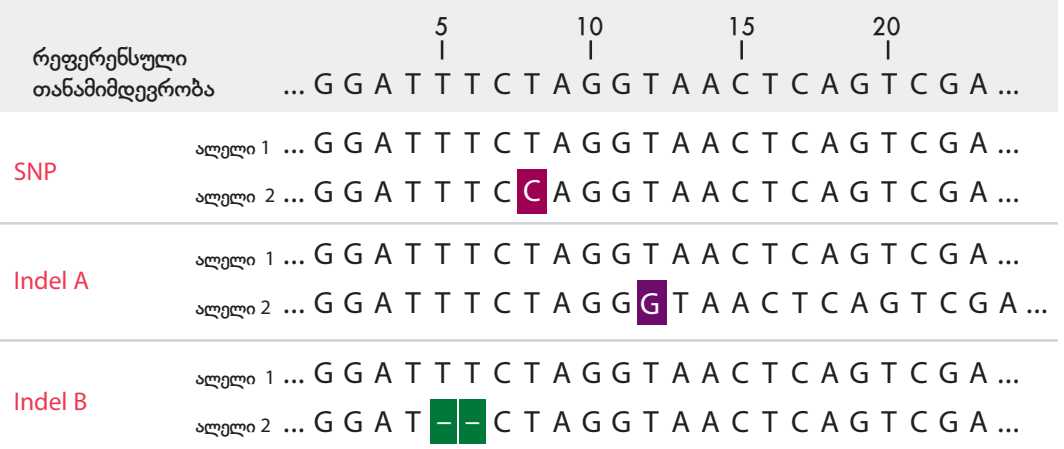
ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები

პოლიმორფიზმების ყველაზე უფრო მარტივი და გავრცე-ლებული ფორმაა ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები (SNP). ლოკუსი, რომელსაც ახასიათებს SNP, როგორც წესი, წარმოდგენილია მხოლოდ ორი ალელით, რომლებიც გენომის მოცემულ ლოკუსში მდებარე ორ სხვადასხვა ფუძეს შეესაბამება (იხ. სურ. 4-1). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, SNP ხშირია და საშუალოდ ყოველ 1000 ფუძეთა წყვილში გვხვდება. თუმცა გენომში SNP-ები არათანაბრადაა განაწილებული; მრავალი

ცხრილი. 4-2. **ადამიანის გენომის გავრცელებული ვარიაციები**

ცვალებადობის/ ვარიაციის ტიპი	ზომა (მიახლოებითი)	პოლიმორფიზმის საფუძველი	ალელების რაოდენობა
ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი	1 ფწ	გენომის მოცემულ ადგილას ერთი ფუძის ჩანაცვლება მეორეთი	როგორც წესი 2
ინსერცია/დელეციები (ინდელები)	1 ფწ > 100 ფწ.	*მარტივი:* 100-1000 ფწ სიგრძის დნმ-ის მოკლე სეგმენტის არსებობა ან არარსებობა *მიკროსატელიტი:* როგორც წესი 2, 3 ან 4 ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობისგან შემდგარი ერთეულის 5-15-ჯერ ტანდემურად განმეორება	*მარტივი: 2* *მიკროსატელიტი: როგორც წესი, 5 ან მეტი*
ასლის რიცხვის ვარიანტები	10 კბ. > 1 მბ	როგორც წესი, დნმ-ის 200 ფწ -1,5 მბ სიგრძის სეგმენტის არსებობა/არარსებობა, თუმცა 2, 3, 4 ან მეტი ასლის ტანდემური დუპლიკაციაც არის შესაძლებელი	2 ან მეტი
ინვერსიები	რამდენიმე ფწ > 1 მბ	დნმ-ის სეგმენტის ორიენტაციის შეცვლა მის ირგვლივ მდებარე დნმ-თან მიმართებაში	2

ფწ, ფუძე წყვილი; კბ, კილობასი წყვილი; მბ, მეგაბასი წყვილი.



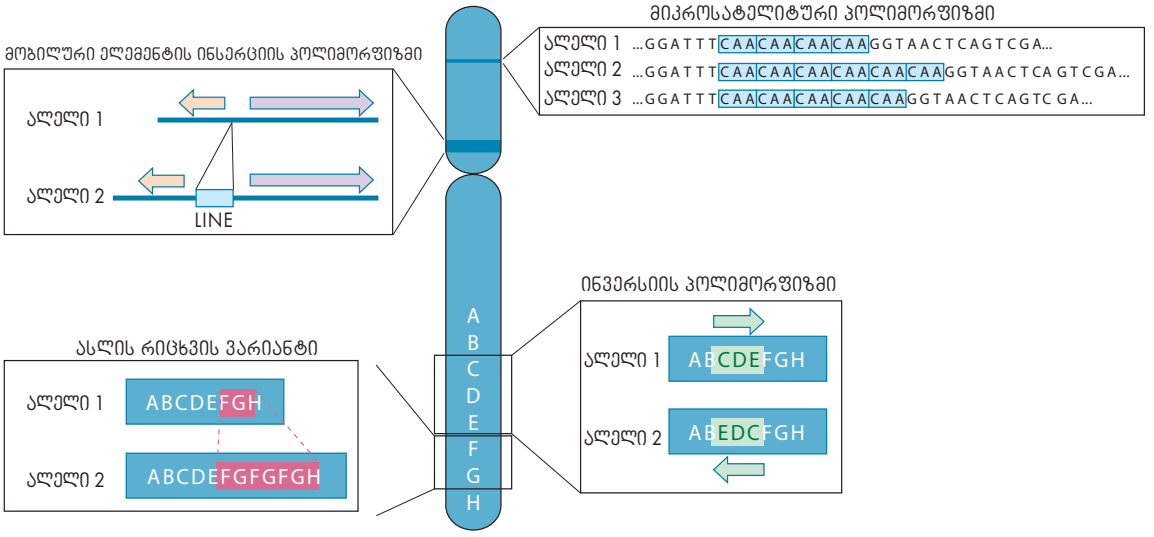
სურ. 4-1. სამი პოლიმორფიზმი გენომურ დნმ-ში, ადამიანის გენომის რეფერენსული ნაკრების სეგმენტიდან, რომელიც ნაჩვენებია ზედა ხაზზე (იხ. აგრეთვე სურ. 2-6). ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმს (SNP) მე-8 პოზიციაში გააჩნია ორი ალელი, ერთს აქვს T (რომელიც შეესაბამება რეფერენსულ თანამიმდევრობას) და მეორეს - C. ამ უბანში არის ორი ინდელი. A ინდელს მეორე ალელში აქვს G-ის ინსერცია რეფერენსული თანამიმდევრობის მე-11 და მე-12 პოზიციებს შორის (ალელი 1). B ინდელს მეორე ალელში აქვს 2 ფწ. დელეცია, რომელიც შეესაბამება მე-5 და მე-6 პოზიციებს რეფერენსულ თანამიმდევრობაში.

SNP გენომის არამაკოდირებელ უბნებში, ინტრონებში და ცნობილი გენებიდან დაშორებულ თანამიმდევრობებშია აღმოჩენილი. მიუხედავად ამისა, SNP-ების საკმაოდ დიდი ნაწილი გვხვდება თავად გენებში ან გენომის სხვა ფუნქციურ ელემენტებში. ამჟამად ცილის მაკოდირებელი გენების ნაკრებში აღრიცხულია 100,000-ზე მეტი ეგზონური SNP. ამათგან დაახლოებით ნახევარი არ იწვევს კოდირებული ცილის ამინომჟავათა წინასწარ განსაზღვრული თანამიმდევრობის ცვლილებებს და მათ **სინონიმური** SNP ეწოდება, ხოლო დანარჩენები ამინომჟავათა თანამიმდევრობას ცვლიან და მათ **არასინონიმური** SNP ეწოდება. არსებობს ისეთი SNP-ებიც, რომლებიც წარმოქმნიან ან ცვლიან სტოპ-კოდონს (იხ. ცხრილი 3-1), ან ისეთი SNP-ები, რომლებიც სპლაისინგის საიტებს ცვლიან; ასეთ SNP-ებს, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვანი ფუნქციური დატვირთვა აქვთ.

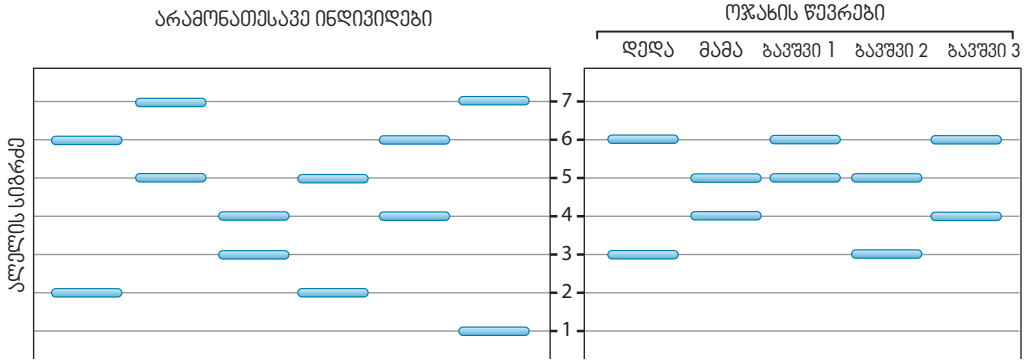
ჯანრთელობისათვის SNP-ების უმეტესობის მნიშვნელობა უცნობია და შემდგომი კვლევის საგანს წარმოადგენს. SNP-ს გავრცელება პოპულაციაში სრულიადაც არ ნიშნავს იმას, თითქოს მათ ზეგავლენა არ ჰქონდეთ ჯანმრთელობაზე ან სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. დანამდვილებით შეიძლება ითქვას, რომ გავრცელებული SNP-ების გავლენა უფრო იმაში გამოიხატება, რომ ისინი უმნიშვნელოდ ცვლიან დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, და იშვიათად იწვევენ რომელიმე სერიოზულ დაავადებას.

ინსერცია - დელეციის პოლიმორფიზმები

პოლიმორფიზმების მეორე კლასი იმ ცვალებადობის შედეგია, რომლებსაც ერთიდან 1000-მდე ფუძეთა წყვილის **ინსერცია ან დელეცია (ინდელები)** იწვევს, თუმცა აღრიცხულია უფრო დიდი ზომის ინდელებიც. ინდელების რიცხვი ნებისმიერი ინდივიდის გენომში მილიონზე მეტია. მათი რაოდენობის თითქმის ნახევარს **"მარტივი"** ინდელები შეადგენს, რადგან მათ მხოლოდ ორი ალელი აქვთ, რაც ნიშნავს დელეცირე-ბული ან ინსერცირებული სეგმენტის არსებობა-არარსებობას (იხ. სურ 4-1).



სურ. 4-2. SNP-ებზე დიდი პოლიმორფიზმების მაგალითები ადამიანის გენომში. საათის ისრის მიმართულებით ზემოდან ქვმოთ: მიკროსატელიტურ ლოკუსს გააჩნია სამი ალელი CAA ტრიპლეტის განმეორებადობის ოთხი, ხუთი და ექვსი ასლით. ინვერსიის პოლიმორფიზმს გააჩნია ორი ალელი, რომელიც შეესაბამება მწვანე ფერით აღნიშნულ გენომური სეგმენტის ორ ორიენტაციას (მითითებულია ისრით); ასეთი ინვერსიები შეიძლება მოიცავდეს მრავალი მეგაბასი დნმ-ის უბნებს. ასლის რიცხვის ვარიანტები (CNV) მოიცავს ასობით კილობასი წყვილიდან დაწყებული მეგაბასამდე სიდიდის დელეციებს და დუპლიკაციებს. მოცემულ მაგალითზე ნაჩვენებია, რომ ალელი 1 შეიცავს F და G გენების მომცველი ქრომოსომული სეგმენტის ერთ ასლს, ხოლო ალელი 2 შეიცავს ამ სეგმენტის სამ ასლს; სხვა შესაძლო ალელები ნულოვანი, ორი, სამი ან მეტი განმეორებადობით არ არის ნაჩვენები. მობილური ელემენტის შემცველ პოლიმორფიზმს გააჩნია ორი ალელი, ერთი, რომელიც შეიცავს და მეორე, რომელიც არ შეიცავს დაახლოებით 6 კბ LINE განმეორებადობის რეტროელემენტის ინსერციას; მობილური ელემენტის ინსერცია ცვლის მანძილს ორ გენს შუა და შეიძლება შეცვალოს გენის ექსპრესია ამ უბანში.



სურ. 4-3. ადამიანის დნმ-ის ჰიპოთეზური მიკროსატელიტური მარკერის სქემატური გამოსახულება. სხვადასხვა ზომის ალელები (დანომრილია 1-დან 7-მდე) მიესადაგება გენომური დნმ-ის ფრაგმენტებს, რომლებიც შეიცავს მიკროსატელიტური განმეორებადობის ასლების სხვადასხვა რაოდენობას და მათი შედარებითი სიგრძე განისაზღვრება მათი გელ-ელექტროფორეზით დაყოფით. ყველაზე მოკლე ალელი (ალელი 1) მიემართება გელის ძირისკენ, ხოლო ყველაზე გრძელი ალელი (ალელი 7) ზემოთაა მოთავსებული. მარცხნივ, ექვსი არამონათესავე ინდივიდიდან თითოეულს აქვს მოცემული მულტიალელური მიკროსატელიტის ორი განსხვავებული ალელი. მარჯვნივ, ნათლად ჩანს, თუ როგორ მემკვიდრეობს ალელები თითოეული მშობლიდან სამივე შვილში

მიკროსატელიტის პოლიმორფიზმები

სხვა ინდელები, თუმცა შეიძლება **მულტიალელური** იყოს დნმ-ის იმ სეგმენტის ცვალებადი რაოდენობის გამო, რომელიც ტანდემურად გარკვეულ ადგილზეა ინსერცირებული და მას **მიკროსატელიტს** უწოდებენ. მიკროსატელიტების შემცველი დნმ-ის მონაკვეთები შედგება ორი, სამი ან ოთხი ნუკლეოტიდისგან შემდგარი ერთეულებისგან, როგორიცაა TGTGTG, CAACAACAA, ან AAATAAATAAAT, რომლებიც გენომის გარკვეულ საიტში ერთხელ ან რამდენიმე ათეულჯერ მეორდება (იხ. სურ. 4-2). მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმის ალელებს შორის განსხვავება გამოწვეულია განმეორებადი ნუკლეოტიდური ერთეულების რაოდენობების სხვაობით, რომელსაც შეიცავს ნებისმიერი მიკროსატელიტი და, აქედან

გამომდინარე, მათ ზოგჯერ **მოკლე ტანდემური განმეორების (STRP) პოლიმორფიზმს** უწოდებენ. მიკროსატელიტური ლოკუსი ხშირად წარმოდგენილია მრავალი ალელით (განმეორებადი მონაკვეთები) და მათი გენოტიპირება ადვილად შეიძლება სტანდარტული ლაბორატორიული მეთოდებით სხვადასხვა ინდივიდის ერთმანეთისგან გასარჩევად ან მათი ნათესაური კავშირების დასადგენად (სურ. 4-3). ადამიანის გენომში ცნობილია ათობით ათასი მიკროსატელიტური პოლიმორფული ლოკუსი.

მიკროსატელიტები ინდელების განსაკუთრებით სასარგებლო ჯგუფს წარმოადგენს. ალელების განსაზღვრა მრავლობით მიკროსატელიტურ ლოკუსში დღეისათვის **დნმ-ის დაქტილოსკოპიის** ერთ-ერთი მეთოდია, რომელიც ადამიანის ვინაობის დასადგენად გამოიყენება. მაგალითად, შეერთებული შტატების გამოძიების ფედერალური ბიურო (FBI) ამჟამად 13 ასეთი ლოკუსის ნაკრებს იყენებს დნმ-ის დაქტილოსკოპიის პანელისათვის. გამორიცხულია, რომ ორ ინდივიდს (თუ არ ჩავთვლით მონოზიგოტურ ტყუპებს) 13-ვე ლოკუსში იდენტური ალელები ჰქონდეს, რისი ტესტირების საშუალებასაც აღნიშნული პანელი იძლევა და რომელიც ზუსტად განსაზღვრავს, ეკუთვნის თუ არა ორი ნიმუში ერთსა და იმავე ადამიანს. ეს ინფორმაცია ინახება გამოძიების ფედერალური ბიუროს დნმ-ის ინდექსების კომბინირებულ სისტემაში (Combined DNA Index System - CODIS), რომელიც 2014 წლის დეკემბრის მონაცემებით ინახავს 11,548,700 დამნაშავის, 1,300,000 მსჯავრდებულის და 601,600 სასამართლო/საექსპერტო (დანაშაულის ადგილიდან აღებული მასალის) პროფილებს. აშშ-ს მრავალ შტატს და თავდაცვის სამინისტროს (ისევე, როგორც სხვა ქვეყნების შესაბამის უწყებებს) აქვს დნმ-ის დაქტილოსკოპიის მსგავსი მონაცემთა ბაზები.

მობილური ელემენტების ინსერციის პოლიმორფიზმები

ადამიანის გენომის დაახლოებით ნახევარს შეადგენს განმეორებადი თანამიმდევრობის მქონე ელემენტების ოჯახები, რომლებიც გაბნეულია გენომში (იხ. მე-2 თავი). მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი ასლების უმეტესობა მდგრადია, ზოგიერთი მათგანი მობილურია და **რეტროტრანსპოზიციის** პროცესის მეშვეობით ადამიანის გენეტიკურ მრავალფეროვნებას განაპირობებს; რეტროტრანსპოზიცია არის პროცესი, როდესაც ხდება დნმ-დან რნმ-ის ტრანსკრიფცია, **უკუ-ტრანსკრიფცია** დნმ-ის თანამიმდევრობად და შემდგომში ამ თანამიმდევრობის ინსერცია (ანუ ტრანსპოზიცია) გენომის სხვა უბანში, როგორც მე-3 თავში პროცესირებული ფსევდოგენების აღწერისას წარმოვადგინეთ. ორი ყველაზე გავრცელებული მობილური ელემენტია ALU და LINE ოჯახის განმეორებადობები; სხვადასხვა პოპულაციაში აღწერილია 10,000-ზე მეტი მობილური ელემენტის ინსერციის პოლიმორფიზმი. ყოველი პოლიმორფული ლოკუსი შედგება ორი ალელისაგან, რომელთაგან ერთი შეიცავს ინსერცირებულ მობილურ ელემენტს, ხოლო მეორე - არა (იხ. სურ. 4-2). მობილური ელემენტების პოლიმორფიზმები ნანახია ადამიანის ყველა ქრომოსომაზე; მათი უმეტესობა გენომის არაგენურ უბნებში მდებარეობს, თუმცა მათი მცირე ნაწილი აღმოჩენილია გენებშიც. სულ მცირე 5000 ამგვარი პოლიმორფული ლოკუსის ინსერციის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში 10%-ს აღემატება.

ასლის რიცხვის ვარიანტები

ადამიანის პოლიმორფიზმის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ჯგუფს შეადგენს **ასლის რიცხვის ვარიანტები (copy number variants – CNV)**. CNV-ები ძალიან ჰგვანან ინდელებს და მიკროსატელიტებს, თუმცა ისინი შეიცავენ განსხვავებული რაოდენობის ასლების მქონე უფრო დიდი ზომის სეგმენტებს, რომელთა ზომა 1000 ფუძეთა წყვილიდან მრავალ ასეულ კილობას წყვილამდე მერყეობს. 500 კილობასზე დიდი ზომის ვარიანტები მთელი მოსახლეობის ინდივიდთა დაახლოებით 5-10%-შია ნანახი, ხოლო 1 მეგაბასზე დიდი ვარიანტები - 1-2%-ში. ყველაზე დიდი ზომის CNV-ები ზოგჯერ გენომის იმ უბნებში გამოვლინდება, რომელთაც ჰომოლოგიური თანამიმდევრობების განმეორებადი ბლოკები ახასიათებთ. მათ **სეგმენტურ დუპლიკაციებს** (ანუ **სეგდუპებს**) უწოდებენ. სეგდუპების მნიშვნელობაზე შესაბამისი სეგმენტების დუპლიკაციაში ან დელეციაში მე-6 თავში სხვადასხვა ქრომოსომული სინდრომის განხილვის დროს ვისაუბრებთ. ხშირად, ინდელების მსგავსად, უფრო მცირე ზომის CNV-ებს შეიძლება ჰქონდეთ მხოლოდ ორი ალელი (ე. ი. სეგმენტი ან არსებობს, ან არ არსებობს). უფრო დიდი ზომის CNV-ებს, ტანდემურად განლაგებული დნმ-ის სეგმენტის ასლების სხვადასხვა რიცხვის არსებობის გამო, როგორც წესი, მრავლობითი ალელები აქვთ (იხ. სურ. 4-2). ინდივიდებს შორის გენომური მრავალფეროვნების თვალსაზრისით, CNV-ების შემადგენლობაში ჩართული დნმ-ის რაოდენობა გაცილებით აღემატება SNP-ების რაოდენობას. *ნებისმიერი ორი ადამიანის გენომის შემადგენლობა ერთმანეთისგან შესაძლოა მთელი 50-100 მბ-ით განსხვავდებოდეს CNV-ს ლოკუსზე ასლების რაოდენობის სხვაობის გამო.*

აღსანიშნავია, რომ ბევრი CNV ლოკუსის ვარიაბელური სეგმენტი შეიძლება მოიცავდეს ერთიდან რამდენიმე ათეულამდე გენს და, შესაბამისად, ხშირად CNV-ები განსაზღვრავენ ისეთ ნიშან-თვისებებს, რომლებიც დაკავშირებულია გენის დოზის ცვლილებასთან. როდესაც CNV იმდენად ხშირია, რომ პოლიმორფული ხდება, მაშინ იგი ქმნის გავრცელებული ვარიაციების ფონს, რომლის ცოდნა აუცილებელია პაციენტებში გამოვლენილი ასლის რაოდენობის ცვლილებების სწორი ინტერპრეტაციისთვის. დნმ-ის პოლიმორფიზმის მსგავსად, განსხვავებული CNV ალელების მნიშვნელობა ჯანმრთელობისა და დაავადებებისადმი წინასწარგანწყობისთვის ინტენსიური კვლევის საგანს წარმოადგენს.

ინვერსიის პოლიმორფიზმები

პოლიმორფიზმების ბოლო განსახილველი ჯგუფია ინვერსიის პოლიმორფიზმები. მათი ზომა რამდენიმე ფუძეთა წყვილიდან გენომის დიდი ზომის უბნებამდე (რამდენიმე მეგაბასზე დიდი სეგმენტები) მერყეობს, რომლებიც სხვადასხვა ინდივიდის გენომებში შესაძლოა ნებისმიერი ორი ორიენტაციით იყოს წარმოდგენილი (იხ. სურ. 4-2). ინვერსიების უმეტესობას ინვერსირებული სეგმენტების დაბოლოებებში ახასიათებს ჰომოლოგიური თანამიმდევრობების უბნები, რაც მიუთითებს

ჰომოლოგიური რეკომბინაციის პროცესის ჩართვას ინვერსიის წარმოშობაში. ინვერსიები, მათი დაბალანსებული ფორმით, ორიენტაციის მიუხედავად, არ იწვევს დნმ-ის მატებას ან კლებას და ინვერსიის პოლიმორფიზმები (ორი ალელით, რომლებიც ორ ორიენტაციას შეესაბამება) პოპულაციაში მაღალ სიხშირეს აღწევენ. თუმცა ანომალურმა რეკომბინაციამ შეიძლება ჰომოლოგიურ უბნებს შორის მდებარე დნმ-ის დუპლიკაცია ან დელეცია გამოიწვიოს, რაც ქვემოთ, მე-5 და მე-6 თავებში, აღწერილ კლინიკურ დარღვევებს უკავშირდება.

სხვადასხვა ტიპის მუტაციის წარმოქმნა და სიხშირე

ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება წარმოდგენილია როგორც იშვიათი ვარიანტებით, ისე გავრცელებული პოლიმორფიზმებით. საინტერესოა, რომ სხვადასხვა ტიპის მუტაცია წარმოიქმნება უჯრედის გაყოფის ისეთი ძირითადი პროცესებისას, როგორიცაა დნმ-ის რეპლიკაცია, დნმ-ის რეპარაცია, დნმ-ის რეკომბინაცია და ქრომოსომების სეგრეგაცია მიტოზის და მეიოზის დროს. **მუტაციების სიხშირე თითოეულ ლოკუსში უჯრედის თითოეული გაყოფის დროს** იმის ძირითადი საზომია, თუ რამდენადაა ესა თუ ის პროცესი განწყობილი შეცდომისაკენ, რაც უმნიშვნელოვანესია გენომის ბიოლოგიისა და ევოლუციისათვის. თუმცა სამედიცინო გენეტიკოსებისთვის შესწავლის უფრო მნიშვნელოვანი საკითხია **მუტაციის სიხშირე თითოეულ თაობაში დაავადებასთან ასოცირებულ თითოეულ ლოკუსში**, ვიდრე ზოგადად მუტაციის სიხშირე მთელ გენომში უჯრედის გაყოფის ერთი ციკლის დროს. დაავადების გამომწვევი მუტაციის სიხშირის გაზომვა ადვილი არ არის, რადგან მრავალი მუტაცია ემბრიონის ადრეულ ლეტალობას იწვევს მუტაციის ნაყოფში ან ახალშობილში გამოვლენამდე; ან იმიტომ, რომ დაავადების გამომწვევი მუტაციის მქონე ადამიანებში დაავადება მხოლოდ სიცოცხლის ბოლოს მჟღავნდება ან მისი ნიშნები შეიძლება არასოდეს გამოვლინდეს. ამ შეზღუდვების მიუხედავად, ჩვენ მაინც დიდი ნაბიჯი გადავდგით ადამიანის სახეობაზე მოქმედი ყველა მუტაციის საერთო სიხშირის - სხვაგვარად, **გენეტიკური ტვირთის** განსაზღვრის საქმეში.

მუტაციის ძირითადი ტიპები, რომლებიც ზემოთ მოკლედ იყო წარმოდგენილი, გარკვეული სიხშირით გვხვდება ორგანიზმის ბევრ სხვადასხვა უჯრედში. გენეტიკის პრაქტიკაში, ჩვენ განსაკუთრებულად გვაინტერესებს გენომის მემკვიდრული ვარიაციები; თუმცა ყველა ამგვარი ვარიაცია გერმინაციულ უჯრედებში მომხდარ ახალ *(de novo)* ცვლილებას წარმოადგენს. ამ შემთხვევაში ასეთი ვარიანტი ძალიან იშვიათი იქნებოდა პოპულაციაში (ხდება მხოლოდ ერთხელ) და დროთა განმავლობაში მისი საბოლოო სიხშირე პოპულაციაში დამოკიდებულია შემთხვევითობაზე, მემკვიდრეობის ტიპზე და პოპულაციების გენეტიკაზე (იხ. მე-7 და მე-9 თავები). მიუხედავად იმისა, რომ თავდაპირველად მუტაცია მხოლოდ **გერმინაციული** ხაზის უჯრედის დნმ-ში წარმოიქმნება, ნებისმიერი ინდივიდი, რომელიც ასეთ მუტაციას მემკვიდრეობით მიიღებს, შემდეგ კონსტიტუციური მუტაციის სახით, სავარაუდოდ, მას თავისი ორგანიზმის ყველა უჯრედში შეიცავს.

ამის საპირისპიროდ, **სომატური მუტაციები** ორგანიზმის მრავალ უჯრედში ხდება, თუმცა ისინი მომავალ თაობას შთამომავლობით არ გადაეცემა. მუტაციის სიხშირის გათვალისწინებით (იხ. ქვემოთ ამ თავში), სავარაუდოა, რომ ფაქტობრივად, ადამიანის ყველა უჯრედს ერთმანეთისგან ოდნავ განსხვავებული გენომი აქვს. განსხვავება კი დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენჯერ მოხდა უჯრედის გაყოფა ჩასახვიდან მასალის აღებამდე. მაღალი პროლიფერაციის ქსოვილებში, როგორიცაა ნაწლავის ეპითელური უჯრედები ან სისხლმბადი უჯრედები, ამგვარი გენომური ჰეტეროგენობა უფრო თვალსაჩინოა. თუმცა, როგორ წესი, ასეთი მუტაციების უმეტესობის აღმოჩენა ვერ ხერხდება, რადგან კლინიკური ტესტირების დროს საკვლევ დნმ-ს მრავალი მილიონი უჯრედის შემცველი მასალიდან იღებენ; უჯრედების ამგვარ ნაკრებში გენომის ნებისმიერ პოზიციაში მდებარე ყველაზე ხშირი ფუძე იქნება ის, რომელიც ჩასახვის დროს იყო, ხოლო იშვიათი სომატური მუტაციები ძირითადად უხილავი ან დაუდგენელი რჩება. თუმცა ასეთი მუტაციები კლინიკურ მნიშვნელობას იძენენ ისეთი დარღვევების დროს, რომლებიც გამოწვეულია მუტაციებით ზოგიერთი ქსოვილის მხოლოდ უჯრედების ქვეჯგუფში, რაც სომატურ მოზაიციზმს იწვევს (იხ. თავი 7).

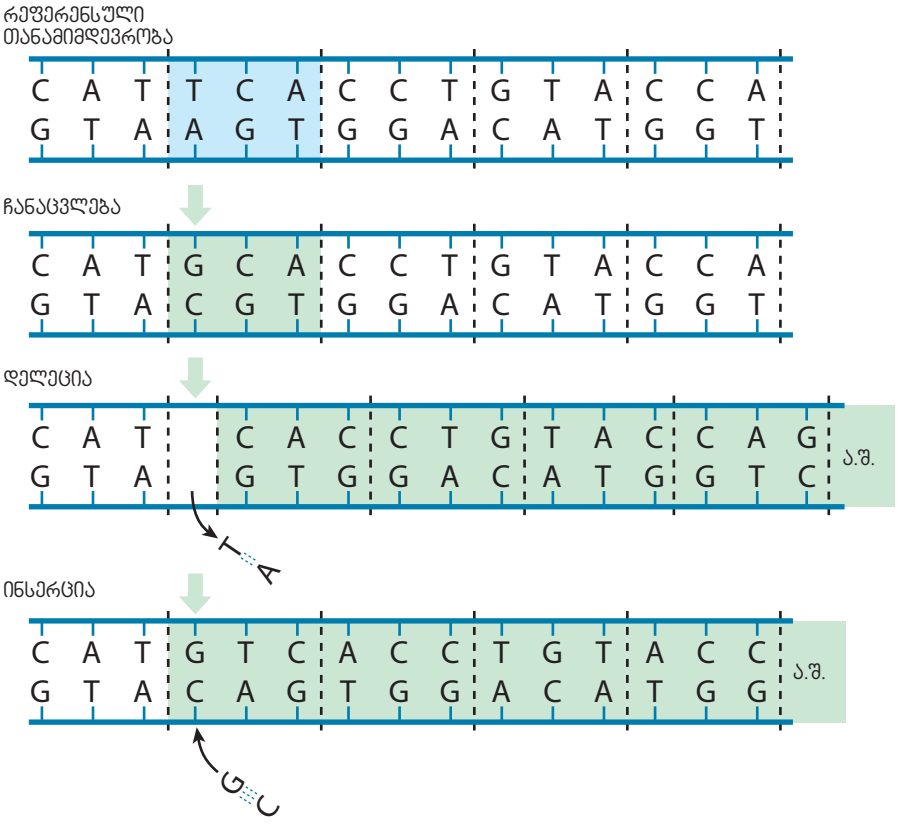
ძირითადი გამონაკლისი იმ ვარაუდიდან, რომ სომატური მუტაცია, როგორც წესი, შეუმჩნეველი რჩება ნებისმიერ მრავალი უჯრედიდან მიღებული დნმ-ის ნიმუშში, არის სიმსივნე. ვინაიდან სიმსივნის წარმოქმნის მუტაციური საფუძველი და მისი განვითარების კლონური ბუნება თითქმის ყველა სიმსივნურ უჯრედში გარკვეულ სომატურ ცვლილებებს განაპირობებს. მოზრდილთა უმეტესი სიმსივნეების გენომებში ნანახია 1000-დან 10,000-მდე სომატური მუტაცია (ზოგჯერ უფრო მეტიც), სადაც მუტაციების სიხშირე და სქემები სხვადასხვა ტიპის სიმსივნისათვის სპეციფიკურია (იხ. მე-15 თავი).

ქრომოსომული მუტაციები

მუტაციები, რომლებიც ქრომოსომების არასწორი სეგრეგაციის გამო მათი რიცხვის ცვლილებას იწვევს, ადამიანებში ყველაზე გავრცელებული მუტაციის ტიპია, რომელთა სიხშირე უჯრედის ყოველ 25-50 მეიოზურ გაყოფაზე ერთს შეადგენს. ქრომოსომულ დაავადებათა სიხშირე საკმაოდ მინიმალურია, რადგან ბევრ ასეთ შემთხვევას განვითარების ისეთი მძიმე დარღვევები მოჰყვება, რომლებიც ჩასახვიდან ძალიან მოკლე პერიოდში ნაყოფის სპონტანურ აბორტს იწვევს, ამიტომაც ხშირად მათი აღმოჩენა ვერ ხდება (იხ. მე-5 და მე-6 თავები).

რეგიონული მუტაციები

მუტაციები, რომლებიც იწვევს ქრომოსომების სტრუქტურის ან მათი უბნების ორგანიზაციის ცვლილებებს, შეიძლება რამდენიმე განსხვავებული გზით წარმოიშვას. ერთი ქრომოსომის სეგმენტის დუპლიკაციები, დელეციები და ინვერსიები უპირატესად გამოწვეულია დნმ-ის იმ სეგმენტებს შორის ჰომოლოგიური რეკომბინაციით, რომლებიც ქრომოსომის რამდენიმე უბანში მდებარე თანამიმდევრობათა მაღალი ჰომოლოგიურობით გამოირჩევიან. თუმცა ყველა რეგიონული მუტაცია არ არის გამოწვეული ჰომოლოგიური რეკომბინაციით.



სურ. 4-4. მუტაციის მაგალითები ჰიპოთეზური გენის ხუთი კოდონის მომცველ ნაწილში (გამიჯნულია წყვეტილი ხაზებით). მეორე კოდონის პირველი ფუძეთა წყვილი რეფერენსულ თანამიმდევრობაში (დაჩრდილულია ცისფრად) მუტირებულია ფუძის ჩანაცვლებით, დელეციით ან ინსერციით. ამ პოზიციაში T ფუძის ჩანაცვლება G-ით იწვევს კოდონის შეცვლას (დაჩრდილულია მწვანედ); თუ მივიჩნევთ, რომ ზედა ძაფი არის სენს ანუ მაკოდირებელი ძაფი, მაშინ ადგილი ექნება არასინონიმურ ცვლილებას, რომელიც მოიცავს კოდირებულ ცილაში სერინის ალანინით ჩანაცვლებას (იხ. გენეტიკური კოდი ცხრილში 3-1); ყველა დანარჩენი კოდონი უცვლელი დარჩება. როგორც ერთი ფუძეთა წყვილის დელეცია, ისე მისი ინსერცია იწვევს წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების მუტაციას, სადაც ტრანსლაციური წაკითხვის ჩარჩო შეცვლილია ყველა მომდევნო კოდონისთვის (დაჩრდილულია მწვანედ) ტერმინაციის კოდონის მიღწევამდე.

ქრომოსომული ტრანსლოკაციები და ზოგიერთი ინვერსია შეიძლება განვითარდეს იმ უბნებში, სადაც დნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის სპონტანური გაწყვეტა მოხდა. როდესაც გენომის ნებისმიერ უბანში დნმ-ის გაწყვეტა ორ სხვადასხვა ადგილას ხდება, ორი გაწყვეტილი ბოლო შეიძლება ერთმანეთს დაუკავშირდეს იმის მიუხედავად, შეიცავენ თუ არა ეს ბოლოები ჰომოლოგიურ თანამიმდევრობებს (პროცესი, რომელსაც *არაჰომოლოგიური ბოლოების შეერთების რეპარაცია* ეწოდება). ასეთი მუტაციების მაგალითები დეტალურად არის განხილული მე-6 თავში.

გენური მუტაციები

გენური ან დნმ-ის მუტაციები, მათ შორის ფუძეთა წყვილის ჩანაცვლებები, ინსერციები და დელეციები (სურ. 4-4), ორიდან ერთ-ერთი ძირითადი მექანიზმით არის გამოწვეული: დნმ-ის რეპლიკაციის მიმდინარეობისას წარმოშობილი შეცდომებით ან მუტაციებით, რომლებიც დაზიანების შემდეგ დნმ-ის რეპარაციის მექანიზმის მოშლის გამო ვითარდება. მრავალი ასეთი მუტაცია სპონტანურია, რომლებიც ვითარდება დნმ-ის ნორმალური (მაგრამ არა სრულყოფილი) რეპლიკაციის და რეპარაციის პროცესის შედეგად, ხოლო ზოგი ინდუცირებულია ფიზიკური ან ქიმიური აგენტებით ანუ **მუტაგენებთ**.

დნმ-ის რეპლიკაციის შეცდომები

დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესი (იხ. სურ. 2-4), ჩვეულებრივ, ძალიან მოწესრიგებულია; დნმ სწრაფად თავისუფლდება რეპლიკაციის შეცდომების უმეტესობისაგან (მაგ., არაკომპლემენტური ფუძის ინსერცია ორმაგი სპირალის მოცემულ უბანში), რომელთა გასწორებასაც დნმ-ის რეპარაციული ფერმენტების მთელი რიგი ახორციელებს. ეს ფერმენტები თავდაპირველად ახლად დასინთეზებულ ორმაგ სპირალში არასწორი ფუძის შემცველ ძაფს აღმოაჩენენ და მას სწორი კომპლემენტური ფუძით ჩაანაცვლებენ; ამ პროცესს **დნმ-ის კორექცია** ეწოდება. აუცილებელია, რომ დნმ-ის რეპლიკაცია უაღრესად ზუსტი პროცესი იყოს; სხვა შემთხვევაში ორგანიზმი ვერ გაუძლებდა მუტაციურ ტვირთს და სახეობები არსებობას შეწყვეტდნენ. ფერმენტი დნმ-პოლიმერაზა უდიდესი სიზუსტით დუპლიცირებს ორმაგი სპირალის ორივე ძაფს, რისთვისაც მკაცრად იცავს ფუძეთა დაწყვილების წესებს (**A** უკავშირდება **T**-ს, ხოლო **C** უკავშირდება **G**-ს), თუმცა ყოველ 10 მლნ ფუძეთა წყვილში ერთი შეცდომა მაინც ხდება. კორექციის დამატებითი მექანიზმი შემდეგ ასწორებს დნმ-ის რეპლიკაციაში

დაშვებული შეცდომების 99,9%-ს. შესაბამისად, რეპლიკაციის შეცდომების შედეგად წარმოქმნილი მუტაციების საერთო სიხშირე საოცრად დაბალია და ერთი გაყოფის დროს ერთ წყვილ ფუძეზე გაანგარიშებით 1 X 10^{-10}-ს შეადგენს – ეს იმაზე ნაკლებია, რაც ერთი მუტაცია თითოეულ გენომში უჯრედის თითოეულ გაყოფაზე.

დნმ-ის დაზიანების რეპარაცია

გამოთვლილია, რომ რეპლიკაციის შეცდომების გარდა, ყოველდღიურად 10,000-დან 1 მილიონამდე ნუკლეოტიდი ზიანდება ადამიანის თითოეულ უჯრედში სპონტანურად მიმდინარე ქიმიური პროცესების გამო, როგორიცაა დეპურინიზაცია, დემეთილირება ან დეზამინაცია გარემოში არსებულ ბუნებრივ თუ ხელოვნურად მიღებულ ქიმიურ მუტაგენებთან ურთიერთქმედებით, აგრეთვე ულტრაიისფერი ან მაიონიზებელი სხივების ზემოქმედების შედეგად. დაზიანებათა მხოლოდ ნაწილი, მაგრამ არა ყველა, აღდგება. მაშინაც კი, როდესაც დაზიანება გამოვლინდება და ამოიჭრება, რეპარაციის მექანიზმმა შესაძლოა ზუსტად ვერ წაიკითხოს კომპლემენტური ძაფი, რასაც მუტაციების წარმოქმნა მოჰყვება ფუძეების არასწორად ჩასმის გამო. შესაბამისად, რეპლიკაციასთან დაკავშირებული დნმ-ის ცვლილებებისაგან განსხვავებით, რომლებიც, როგორც წესი, კორექტურული მექანიზმით სწორდება, დნმ-ის დაზიანებული უბნების რეპარაციის შემდეგ სპონტანური ნუკლეოტიდური ცვლილებების ნაწილი მუდმივი მუტაციების სახით რჩება.

განსაკუთრებით ხშირ სპონტანურ მუტაციას წარმოადგენს ციტოზინის ჩანაცვლება თიმინით (ან გუანინის ჩანაცვლება ადენინით მეორე ძაფზე). ამ მოვლენის ახსნა დნმ-ის მეთილირებით შეიძლება, რომელიც ადამიანის გენომში ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციის ძირითად ფორმას წარმოადგენს (იხ. მე-3 თავი). CpG წყვილში 5-მეთილციტოზინის სპონტანური დეზამინირება თიმიდინად (შეადარეთ ციტოზინის და თიმინის სტრუქტურა ერთმანეთს სურ. 2-2.) დასაბამს აძლევს ციტოზინის თიმინით ან გუანინის ადენინით (გააჩნია რომელი ძაფის 5-მეთილციტოზინია დეზამინირებული) ჩანაცვლების მუტაციებს. მსგავსი სპონტანური მუტაციები შეიძლება ვერ ამოიცნოს დნმ-ის რეპარაციის მექანიზმმა და მაშინ გენომში დნმ-ის რეპლიკაციის მომდევნო ციკლის დროს იგი შენარჩუნდება. ყველა ერთეული ნუკლოტიდის ჩანაცვლების შემთხვევათა 30%-ზე მეტი ამ ტიპისაა და 25-ჯერ უფრო ხშირად ხდება, ვიდრე ნებისმიერი სხვა ერთი ნუკლეოტიდის მუტაცია. ამრიგად, ადამიანის გენომში CpG წყვილი მუტაციის ჭეშმარიტ "ცხელ წერტილს" წარმოადგენს.

დნმ-ის მუტაციების საერთო სიხშირე

მიუხედავად იმისა, რომ ბოლო 50 წლის მანძილზე სპეციფიკურ ლოკუსებში დნმ-ის მუტაციების სიხშირის განსაზღვრისათვის სხვადასხვა მეთოდი გამოიყენება, გენომში რეპლიკაციის და რეპარაციის შეცდომების საერთო გავლენა ახალი მუტაციების წარმოშობაზე ახლა უკვე შეიძლება უშუალოდ განისაზღვროს სამეულების (დაავადებული ბავშვი და ორივე მშობელი) **მთლიანი გენომის სექვენირებით**, როდესაც ბავშვის გენომში ისეთ მუტაციას ეძებენ, რომელიც არც ერთ მშობელს არ აქვს. ახალი მუტაციების საერთო სიხშირე დედისეულ და მამისეულ გამეტებში დაახლოებით 1.2 x 10^{-8} მუტაციაა თითოეულ ფუძეთა წყვილზე თითოეულ თაობაში. *შესაბამისად, ნებისმიერ ადამიანს აქვს ალბათობა გენომში დაახლოებით 75 ახალი მუტაცია მიიღოს რომელიმე მშობლისაგან.* თუმცა ეს მაჩვენებელი გენიდან გენში, პოპულაციიდან პოპულაციაში და ადამიანიდან ადამიანში იცვლება. ზოგადად, ეს მაჩვენებელი პოპულაციის ზრდასა და დინამიკასთან ერთად საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ შედარებით ახალი (და, შესაბამისად, ძალიან იშვიათი) მუტაციების რაოდენობა თანამედროვე მსოფლიოს 7 მილიარდიან მოსახლეობაში ძალიან დიდია.

როგორც მოსალოდნელია, ამ მუტაციათა უმეტესობა ერთეული ნუკლეოტიდის ცვლილებებია გენომის არამაკოდირებელ უბნებში და, შესაბამისად, მათ მინიმალური ან საერთოდ არანაირი ფუნქციური ზეგავლენა არ ექნებათ. მიუხედავად ამისა, გენებზე ამ ახალი მუტაციების სავარაუდო ჯამური გავლენის სამედიცინო მნიშვნელობა არ უნდა უგულებელვყოთ პოპულაციურ დონეზე. მაგალითად, ამერიკის შეერთებულ შტატებში, სადაც ყოველწლიურად დაახლოებით 4 მლნ ბავშვი იბადება, მაკოდირებელ თანამიმდევრობებში 6 მლნ-მდე ახალი მუტაცია ხდება; ასე რომ, ერთი საშუალო ზომის ცილის მაკოდირებელი გენისთვისაც კი, ჩვენი გამოთვლით, წელიწადში ამ გენის მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში ახალი მუტაციის მქონე რამდენიმე ასეული ბავშვი დაიბადება.

მსგავსი კვლევებით დადგენილია აგრეთვე მუტაციათა სიხშირე CNV-ებში, სადაც ახალი სიგრძის ვარიანტის წარმოშობა დამოკიდებულია რეკომბინაციაზე და არა დნმ-ის სინთეზის დროს შეცდომით წარმოქმნილ ახალ ფუძეთა წყვილზე. ახალი CNV-ების წარმოშობის სიხშირე გაცილებით

ცხრილი. 4-3. ადამიანის დაავადების გამომწვევი რამდენიმე გენის მუტაციის სიხშირე

დაავადება	ლოკუსი (ცილა)	მუტაციის სიხშირე*
აქონდროპლაზია (შემთხვევა 2)	*FGFR3* (ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი 3)	1.4 10^{-5}
ანირიდია	*PAX6* (Pax6)	2.9-5 10^{-6}
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (შემთხვევა 14)	*DMD* (დისტროფინი)	3.5-10.5 10^{-5}
A ჰემოფილია (შემთხვევა 21)	*F8* (ფაქტორი VIII)	3.2-5.7 10^{-5}
B ჰემოფილია (შემთხვევა 21)	*F9* (ფაქტორი IX)	2-3 10^{-6}
ნეიროფიბრომატოზი, 1 ტიპი (შემთხვევა 34)	*NF1* (ნეიროფიბრომინი)	4-10 10^{-5}
თირკმლის პოლიცისტური დაავადება, ტიპი 1 (შემთხვევა 37)	*PKD1* (პოლიცისტინი)	6.5-12 10^{-5}
რეტინობლასტომა (შემთხვევა 39)	*RB1* (Rb1)	5-12 10^{-6}

** ექსპრესირებს როგორც თითოეული ლოკუსის თითოეულ თაობაში მომხდარი მუტაციები.
Based on data in Vogel F, Motulsky AG: *Human genetics*, ed 3, Berlin, 1997, Springer-Verlag.

მაღალია (≈1.2×10^{-2} თითოეულ ლოკუსში თითოეულ თაობაზე), ვიდრე ფუძეთა ჩანაცვლებები.

დაავადების გამომწვევი გენური მუტაციების სიხშირე

ერთ ლოკუსში ერთ თაობაზე გათვლით დაავადების გამომწვევი მუტაციების სიხშირის დადგენის ყველაზე პირდაპირ გზას წარმოადგენს გენეტიკურ დაავადებათა ახალი შემთხვევების რაოდენობის დადგენა, რომლებიც არც ერთ მშობელში არ გვხვდება. ეს შემთხვევები ისეთი მდგომარეობის გამომწვევი ერთეული მუტაციის შედეგია, რომელიც ადვილად ამოიცნობა ამ მუტაციის მატარებელ ახალშობილებში. ერთ-ერთი ასეთი დაავადებაა **აქონდროპლაზია**, რომლის დროსაც ძვლების ზრდა შეფერხებულია და, შესაბამისად, ადამიანი ტანდაბალია (შემთხვევა 2). ერთ-ერთ გამოკვლევაში ერთდროულად 242257 ახლადშობილიდან აქონდროპლაზიის 7 შემთხვევა გამოვლინდა. შვიდივე ბავშვის მშობლებს ნორმალური აღნაგობა ჰქონდათ და, რადგან აქონდროპლაზია სრული პენეტრანტობით ხასიათდება, დაავადება ახლად წარმოშობილ მუტაციას მიაწერეს. ამ ლოკუსში შესაძლებელია ახალი მუტაციის სიხშირის გამოთვლა. შვიდი შემთხვევისათვის 2 x 242257 ალელზე ეს მაჩვენებელი ერთ ლოკუსზე ერთ თაობაში დაახლოებით 1.4×10^{-5} მუტაცია იქნება. მუტაციის ასეთი მაღალი სიხშირე განსაკუთრებით საყურადღებოა, რადგან ნანახია, რომ აქონდროპლაზიის თითქმის ყველა შემთხვევა გამოწვეულია იდენტური მუტაციით, G შეცვლილია A-თი და შედეგად, კოდირებულ ცილაში გლიცინი არგინინით არის ჩანაცვლებული.

გამოთვლილია მუტაციის სიხშირე მთელი რიგი სხვა დაავადებებისათვის, რომლებშიც ახალი მუტაციის წილი დაავადების ფენოტიპური გამოვლინების მიხედვით განსაზღვრეს (ცხრილი 4-3). გენის მუტაციის საშუალო სიხშირე 1000-ის ჯერად ფარგლებში იცვლება, თითოეულ ლოკუსში თითოეულ თაობაზე გათვლით 10^{-4}-დან 10^{-7}-მდე ინტერვალში. ასეთი ვარიაბელობის მიზეზი შეიძლება ქვემოთ ჩამოთვლილი მიზეზებიდან რამდენიმე ან ყველა ერთად იყოს: სხვადასხვა გენის ზომები; ყველა მუტაციის წილი მოცემულ გენში, რომელიც დაავადებას იწვევს; იმ მშობლის ასაკი და სქესი, რომელშიც მუტაცია მოხდა; მუტაციის მექანიზმი და გენში მუტაციური "ცხელი წერტილების" არსებობა ან არარსებობა. მართლაც, აქონდროპლაზიის დროს კონკრეტული საიტ-სპეციფიკური მუტაციის მაღალი სიხშირე ნაწილობრივ შეიძლება იმ ფაქტით აიხსნას, რომ მუტაცია დნმ-ის მეორე ძაფზე მოიცავს C-ის შეცვლას T-თი ზუსტად CpG მეთილირების ადგილას და ის დეზამინირებით გამოწვეული მუტაციის ცხელი წერტილია, როგორც ზემოთ იყო აღწერილი.

სხვადასხვა გენში სიხშირის ასეთი დიაპაზონის მიუხედავად, გენის მუტაციის საშუალო სიხშირე არის დაახლოებით 1×10^{-6}. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ადამიანის გენომში ცნობილია დაახლოებით 5000 გენი, რომელთა მუტაცია იწვევს გარკვეულ დაავადებას ან სხვა ნიშან-თვისებას (იხ. მე-7 თავი), იმის ალბათობა, რომ ადამიანმა რომელიმე

ცხრილი. 4-4. მუტაციის ტიპები ადამიანის გენეტიკური დაავადებების დროს

მუტაციის ტიპი	დაავადების გამომწვევი მუტაციის პროცენტული მაჩვენებელი
ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებები	
• მისენს მუტაციები (ამინომჟავას ჩანაცვლება)	50%
• ნონსენს მუტაციები (ნაადრევი stop-კოდონები)	10%
• რნმ-ის პროცესინგის მუტაციები (აზიანებს სპლაისინგის, კეპირების და პოლიადენილაციის საიტებს ან წარმოქმნის კრიპტულ საიტებს)	10%
• სპლაის-საიტის მუტაციები, რომლებიც იწვევს წაკითხვის ჩარჩოს მუტაციებს და ნაადრევ stop-კოდონებს წარმოქმნის	10%
• ფართო სპექტრის მარეგულირებელი მუტაციები	იშვიათია
დელეციები და ინსერციები	
• ფუძეთა მცირე რიცხვის დამატება ან დელეცია	25%
• უფრო დიდი ზომის გენური დელეციები, ინვერსიები, შერწყმები და დუპლიკაციები (შესაძლოა, განპირობებული იყოს დნმ-ის ძაფების თანამიმდევრობათა ჰომოლოგიით დნმ-ის ძაფის შიგნით ან დნმ-ის ძაფებს შორის)	5%
• LINE ან ALU ელემენტების ინსერციები (არღვევენ ტრანსკრიფციას ან წყვეტენ მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს)	იშვიათია
• დინამიკური მუტაციები (ტრინუკლეოტიდური განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსია)	იშვიათია

მშობლისგან ამა თუ იმ დაავადებასთან ასოცირებული გენის ახალი მუტაცია მიიღოს, 200-დან ერთის ტოლია.

სქესთა შორის განსხვავების და ასაკის გავლენა მუტაციის სიხშირეზე

ვინაიდან სპერმატოზოიდის დნმ-ს გაცილებით მეტი რეპლიკაციის ციკლი აქვს გავლილი კვერცხუჯრედის დნმ-თან შედარებით (იხ. მე-2 თავი), შეცდომების ალბათობაც უფრო მეტია; შესაბამისად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მრავალი მუტაცია ხშირად მამისეული და არა დედისეული წარმომავლობისაა. მართლაც, აღმოჩნდა, რომ გარკვეული დაავადებების (მაგ., აქონდროპლაზიის) გამომწვევი ახალი მუტაციები, როგორც წესი, მისენს მუტაციებია და თითქმის ყოველთვის მამისეულ გერმინაციულ უჯრედებში წარმოიშობა. უფრო მეტიც, რაც უფრო ასაკოვანია მამაკაცი, მით მეტი რეპლიკაციის ციკლი უსწრებდა წინ მეიოზურ გაყოფას. შესაბამისად, მამისეული ახალი მუტაციების სიხშირე სავარაუდოდ გაიზრდება მამის ასაკის შესაბამისად. მართლაც, შეინიშნება კორელაცია მამის ასაკის მატებასა და რამდენიმე დაავადების (მათ შორის, აქონდროპლაზიის) გამომწვევ გენურ მუტაციებს შორის; ასევე, CNV-ებთან დაკავშირებული რეგიონული მუტაციები, რომლებიც **აუტიზმის სპექტრის დარღვევებს** იწვევს (შემთხვევა 5) კავშირშია მამის ასაკთან. სხვა დაავადებების დროს მშობლისეულ წარმომავლობას ან ასაკს, გაურკვეველი მიზეზების გამო, მუტაციის სიხშირეზე ასეთი მკვეთრი გავლენა არა აქვს.

მუტაციის ტიპები და მათი შედეგები

ამ ქვეთავში ჩვენ გავეცნობით სხვადასხვა მუტაციის ბუნებას და მათ გავლენას გენებზე. აქ განხილული მუტაციის თითოეული ტიპი ილუსტრირებულია ერთი ან მეტი მაგალითით. საყურადღებოა, რომ სპეციფიკური მუტაცია, რომელიც აღმოჩენილია აქონდროპლაზიის თითქმის ყველა შემთხვევის დროს, გამონაკლისია და არა წესი; მუტაციათა უმრავლესობა, რომლებიც საფუძვლად უდევს მონოგენურ გენეტიკურ დაავადებებს, დაავადებული ინდივიდების ჯგუფში ხშირად ჰეტეროგენურია. შესაბამისად, უნდა აღინიშნოს, რომ კონკრეტული დაავადების სხვადასხვა შემთხვევა, ჩვეულებრივ, სხვადასხვა მუტაციითაა გამოწვეული (ცხრილი 4-4). მე-11 და მე-12 თავებში განვიხილავთ, თუ როგორ იწვევს სპეციფიკურ დაავადებათა გენებში წარმოშობილი მუტაციები შესაბამისი დაავადების განვითარებას.

ნუკლეოტიდთა ჩანაცვლებები

მისენს მუტაციები

ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებამ **(წერტილოვანმა მუტაციამ)** დნმ-ის თანამიმდევრობაში, როგორც ეს ახლახან აღწერილი იყო აქონდროპლაზიის შემთხვევაში, შეიძლება შეცვალოს კოდი ფუძეების ტრიპლეტში და გენის შესაბამის პროდუქტში გამოიწვიოს ერთი ამინომჟავას არასინონიმური ჩანაცვლება მეორე ამინომჟავათი (იხ. გენეტიკური კოდი ცხრილი 3-1-ში და მაგალითები სურ. 4-4-ზე). ასეთ მუტაციებს მისენს-მუტაციები ეწოდება, რადგან ისინი ცვლიან გენის მაკოდირებელ (ანუ "სენს") ძაფს, შესაბამისად სხვა ამინომჟავას განსაზღვრა მოხდება. მიუხედავად იმისა, რომ ყველა მისენსმუტაცია არ იწვევს ცილის ფუნქციის თვალსაჩინო ცვლილებას, განსხვავებულმა ცილამ შეიძლება სრულყოფილად ვერ იმუშაოს, არ იყოს მდგრადი და დროზე ადრე დაიშალოს, ან შეიძლება ვერ მოახერხოს ლოკალიზაცია მის უჯრედშიდა პოზიციაში. მრავალი დაავადების დროს, როგორიცაა, მაგალითად, β-თალასემია (შემთხვევა 44), მუტაციათა უმეტესობას მისენს მუტაციები წარმოადგენს (იხ. მე-11 თავი).

ნონსენს მუტაციები

დნმ-ის მიმდევრობაში წარმოშობილ წერტილოვან მუტაციებს, რომლებიც იწვევს ერთ-ერთი ამინომჟავას ნორმალური კოდონის ჩანაცვლებას სამი ტერმინაციული (ანუ "სტოპ") კოდონიდან ერთ-ერთით, **"ნონსენს" მუტაციები** ეწოდება. დნმ-ის ტრანსლაციის მექანიზმი, როგორც კი ტერმინაციულ კოდონს მიაღწევს, ჩერდება. მუტაცია, რომელიც მაკოდირებელ ეგზონს ტერმინაციის კოდონად გარდაქმნის, i-რნმ-ის ტრანსლაციის ნაწილობრივ გაჩერებას იწვევს. ნაადრევი ტერმინაციის მუტაციებს ორგვარი გამოსავალი აქვს. პირველი, i-რნმ, რომელიც ნაადრევი ტერმინაციის გამომწვევი მუტაციის მატარებელია, ხშირად სწრაფად დეგრადირდება (ამგვარ უჯრედულ პროცესს ნონსენს **მუტაციით განპირობებული i-რნმ-ის დაზიანება** ეწოდება) და ამ დროს ტრანსლაცია შეუძლებელია. და მეორე, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც i-რნმ საკმარისად სტაბილურია იმისათვის, რომ ტრანსლაცია წარიმართოს, მისი პროდუქტი – დეფექტური ცილა, როგორც წესი, ისეთი არასტაბილურია, რომ უჯრედში სწრაფად იშლება (მაგალითებისთვის იხ. მე-12 თავი).

წერტილოვან მუტაციას შეუძლია არა მარტო წარმოქმნას ნაადრევი ტერმინაციის კოდონი, არამედ არსებული ნორმალური ტერმინაციული კოდონი გაანადგუროს კიდევაც. ასეთ შემთხვევაში ტრანსლაცია იქამდე გაგრძელდება, ვიდრე მომდევნო ტერმინაციის კოდონს არ მიაღწევს. ასეთი სახის მუტაციის პროდუქტია ანომალიური ცილა, კარბოქსილიან ბოლოზე ზედმეტი ამინომჟავებით; და ასევე, ამ მუტაციამ შეიძლება დაარღვიოს ნორმალური "სტოპ" კოდონის შემდეგ მდებარე 3′ არატრანსლირებადი უბნიდან მართული მარეგულირებელი ფუნქციები.

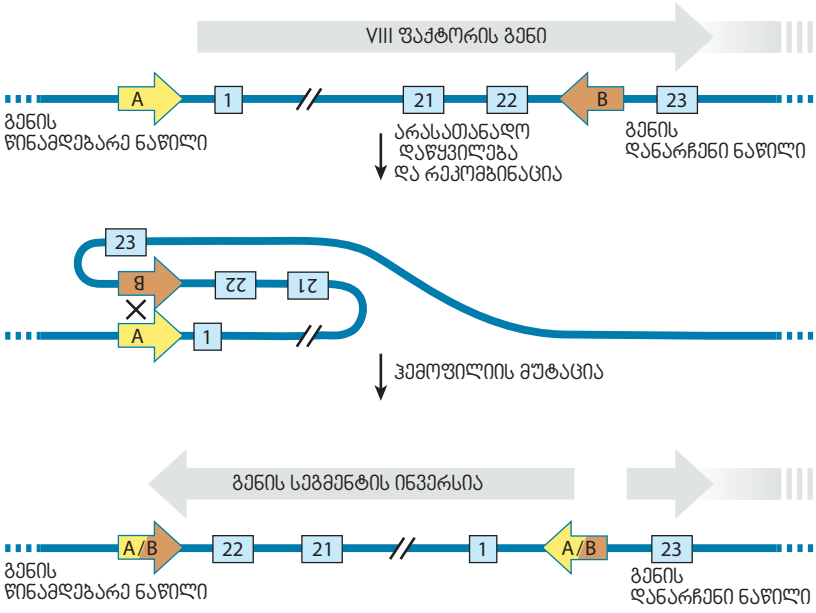
მუტაციები, რომლებიც გავლენას ახდენს ტრანსკრიფციაზე, პროცესინგზე და ტრანსლაციაზე

როგორც ეს მე-3 თავში იყო აღწერილი, ნორმალური მექანიზმი, რომელიც საწყისი რნმ-ის ტრანსკრიპტებს მომწიფებულ i-რნმ-ად (ან არამაკოდირებელი რნმ-ის საბოლოო ფორმებად) გარდაქმნის, საჭიროებს მოდიფიკაციათა მთელ სერიას, რომელიც მოიცავს 5′ – კეპირებას, პოლიადენილაციას და სპლაისინგს. რნმ-ის მომწიფების ყველა საფეხური დამოკიდებულია i-რნმ-ის სპეციფიკურ თანამიმდევრობებზე (იხ. თავი 3). აღწერილია სპლაისინგის მუტაციათა ორი ძირითადი კლასი. იმისათვის, რომ მოხდეს ინტრონების ამოჭრა პირველადი რნმ-დან და ეგზონების სპლაისინგი მომწიფებული i-რნმ-ის ფორმირებისთვის, საჭიროა გარკვეული ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობები, რომლებიც ლოკალიზებულია ეგზონ-ინტრონის (5′-დონორული საიტი) ან ინტრონ-ეგზონური (3′-აქცეპტორული საიტი) შეერთების ადგილზე ან მის სიახლოვეს. მუტაციები, რომლებიც მოქმედებს აღნიშნულ ნუკლეოტიდურ თანამიმდევრობებზე სპლაის-დონორულ ან აქცეპტორულ საიტებში, აფერხებენ (ზოგჯერ კი მთლიანად აჩერებენ) ნორმალურ რნმ-ის სპლაისინგს აღნიშნულ უბანში. სპლაის-მუტაციების მეორე კლასი გულისხმობს ინტრონის ფუძის ჩანაცვლებას, რაც გავლენას არ ახდენს დონორულ ან აქცეპტორულ თანამიმდევრობებზე. ასეთმა მუტაციებმა შესაძლოა გამოიწვიოს დონორისა და აქცეპტორის ალტერნატიული საიტების წარმოქმნა, რომლებიც კონკურენციას გაუწევენ ნორმალურ საიტებს რნმ-ის პროცესინგის მიმდინარეობისას. ამრიგად, ასეთ შემთხვევებში მომწიფებული i-რნმ-ის ან არამაკოდირებელი რნმ-ის ნაწილი მაინც შეიძლება შეიცავდეს არასწორად შეერთებულ ინტრონულ თანამიმდევრობებს. მუტაციის წარმოშობის ანალოგიური მექანიზმის მაგალითები მე-11 თავშიც იქნება განხილული.

ცილის მაკოდირებელი გენების წერტილოვანმა მუტაციებმა 5′ და 3′ არატრანსლირებად უბნებში, მაშინაც კი, როდესაც i-რნმ წარმოიქმნება და სტაბილურია, შეიძლება გამოიწვიოს დაავადება i-რნმ-ის სტაბილურობის ან ტრანსლაციის ეფექტურობის შეცვლით, რის გამოც მცირდება შესაბამისი ცილოვანი პროდუქტის რაოდენობა.

დელეციები, ინსერციები და რეარანჟირებები

მუტაციები შეიძლება, ასევე, გამოწვეული იყოს დნმ-ის თანამიმდევრობების ინსერციით, დელეციით ან რეარანჟირებით.



სურ. 4-5. ინვერტირებული ჰომოლოგიური თანამიმდევრობები A და B ლოკალიზებულია X ქრომოსომაზე ერთიმეორისგან 500 კბ-ის მოშორებით; ერთი მოთავსებულია VIII ფაქტორის გენის წინ, მეორე კი გენის 22-ე და 23-ე ინტრონებს შორის. ინტრაქრომოსომული არასათანადო დაწყვილება და რეკომბინაცია იწვევს გენის 1-დან 22-ე ეგზონების მონაკვეთის ინვერსიას; შედეგად დარღვეულია გენის სტრუქტურა, რაც მძიმე ფორმის ჰემოფილიას იწვევს.

ზოგიერთი დელეცია და ინსერცია მოიცავს მხოლოდ რამდენიმე ნუკლეოტიდს და მათი დეტექცია ადვილად შეიძლება გენომის ამ ნაწილის პირდაპირი სექვენირებით. სხვა შემთხვევებში, გენის გარკვეული სეგმენტი ან მთლიანად გენი შეიძლება იყოს დელეცირებული, ინვერტირებული, დუპლიცირებული ან ტრანსლოცირებული, რის შედეგადაც შეიქმნება გენური თანამიმდევრობის ახალი წყობა. დელეციის, ინსერციის ან რეარანჟირების ზუსტი ბუნებიდან გამომდინარე, გენომში მომხდარი ცვლილების გამოვლენა სხვადასხვა ლაბორატორიული მეთოდით არის შესაძლებელი.

ზოგიერთი დელეცია და ინსერცია მოიცავს ფუძეთა წყვილების მცირე რაოდენობას. როდესაც ამ პროცესში მონაწილე ფუძეთა რიცხვი არ არის სამის ჯერადი (ე.ი. არ არის კოდონების ინტეგრალური რიცხვი) და ეს ხდება მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში, წაკითხვის ჩარჩო წანაცვლდება და აითვლება ინსერციის ან დელეციის წერტილიდან. ამის შედეგად წარმოქმნილ მუტაციებს **"წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების"** ანუ **"ფრეიმშიფტ"**- მუტაციები ეწოდება.(იხ. სურ. 4-4). ინსერციის ან დელეციის წერტილში წარმოიქმნება რამდენიმე შეცვლილი ამინომჟავას შესაბამისი კოდონების განსხვავებული თანამიმდევრობა, რომლებსაც მოსდევს ტერმინაციის კოდონი გადაადგილებულ ჩარჩოში, რომელიც როგორც წესი, იწვევს ფუნქციურად შეცვლილი ცილის წარმოქმნას. ამის საპირისპიროდ, თუ ინსერცირებული ან დელეცირებული ფუძეთა წყვილის რაოდენობა სამის ჯერადია, წაკითხვის ჩარჩო არ გადაადგილდება და ტრანსლირებულ გენის პროდუქტში მოხდება შესაბამისი ამინომჟავას ინსერცია ან დელეცია. უფრო დიდი ზომის ინსერციებს ან დელეციებს, რომელთა ზომა მერყეობს 100- დან 1000-ზე მეტ ნუკლეოტიდთა წყვილამდე, "ინდელები" ეწოდება, როგორც ეს განხილული იყო პოლიმორფიზმების მაგალითზე. მათ შეუძლიათ გენის რამდენიმე ეგზონზე იმოქმედონ და გენის მაკოდირებელი თანამიმდევრობების მნიშვნელოვანი დარღვევები გამოიწვიონ.

ინსერციის მუტაციის ერთ-ერთი ტიპია მობილური ელემენტის ინსერცია, როგორიცაა მაგალითად განმეორებადი დნმ-ის წარმომადგენელი LINE ოჯახის ელემენტი. ნანახია, რომ ნებისმიერი ინდივიდის გენომში LINE ოჯახის ერთ-ერთი ქვეკლასის დაახლოებით 100 ასლს შეუძლია გადაადგილდეს **რეტროტრანსპოზიციის** პროცესის საშუალებით, რომელზეც ადრე უკვე გვქონდა საუბარი. მობილური ელემენტების ამგვარი გადაადგილება არა მარტო სახეობათა გენეტიკურ მრავალფეროვნებას განაპირობებს (იხ. სურ. 4-2), არამედ ინსერციული მუტაგენეზის მეშვეობით დაავადების გამოწვევაც შეუძლია. მაგალითად, ზოგიერთ პაციენტში, რომელთაც სისხლის შეუდედებლობის მძიმე დარღვევა **ჰემოფილია A** (შემთხვევა 21) აქვთ, აღმოჩენილია, რომ VIII ფაქტორის გენის მუტაცია განპირობებულია მის ეგზონში LINE თანამიმდევრობის ინსერციით, რაც იწვევს მაკოდირებელი თანამიმდევრობის შეცვლას და გენის ინაქტივაციას. ხშირია აგრეთვე LINE ელემენტის ინსერციები სწორი ნაწლავის სიმსივნის დროს, რაც სომატურ უჯრედებში რეტროტრანსპოზიციის მაჩვენებელია (იხ. მე-15 თავი).

როგორც ამ თავის დასაწყისში, პოლიმორფიზმების მაგალითზე განვიხილეთ, ერთეული ქრომოსომის უფრო დიდი ზომის სეგმენტის დუპლიკაციები, დელეციები და ინვერსიები უმეტესად ჰომოლოგიური რეკომბინაციის შედეგია დნმ-ის სეგმენტებს შორის, რომელთაც მსგავსი თანამიმდევრობები აქვთ (სურ. 4-5). სხვა შემთხვევებში მსგავსი პროცესით გამოწვეული დაავადებები შეიძლება განპირობებული იყოს ველური ტიპის გენის პროდუქტის დოზის ცვლილებით, როდესაც ჰომოლოგიური სეგმენტები გენების გარეთ მდებარეობს (იხ. მე-6 თავი). ამისგან განსხვავებით, მსგავსმა მუტაციებმა შეიძლება გამოიწვიოს თავად კოდირებული ცილის ბუნების ცვლილება, როდესაც რეკომბინაციას ადგილი აქვს ერთი ოჯახის სხვადასხვა გენს შორის (იხ. მე-11 თავი) ან სხვადასხვა ქრომოსომაზე მდებარე გენებს შორის (იხ. მე-15 თავი). დნმ-ის ერთი ძაფის საპირისპირო ორიენტაციის ორ მსგავს თანამიმდევრობას შორის ანომალიური დაწყვილება და რეკომბინაცია ინვერსიას იწვევს. მაგალითად, ჰემოფილია A-ს ყველა შემთხვევის თითქმის ნახევარი განპირობებულია რეკომბინაციით, რომელიც მიმართულებას უცვლის ზოგიერთ ეგზონს, რითაც არღვევს გენის სტრუქტურას (სურ. 4-5).

დინამიკური მუტაციები

ზოგიერთი დაავადების დროს მუტაციებს მარტივ ნუკლეოტიდურ განმეორებადობათა თანამიმდევრობების ამპლიფიკაცია განაპირობებს. მაგალითად, ეგზონის მაკოდირებელ უბანში, ეგზონის არატრანსლირებად უბანში ანდა ინტრონში მდებარე მარტივი განმეორებადობები, როგორიცაა $(CGG)_n$, $(CAG)_n$ ან $(CCTG)_n$, შეიძლება ექსპანსირდეს

ადამიანის ტიპურ გენომში აღმოჩენილი ვარიაციები

ადამიანები ერთმანეთისგან მრავალი ბიოლოგიური ფუნქციით განსხვავდებიან, რაც გარკვეულწილად განპირობებულია მათი გენომების მრავალფეროვნებით. ნებისმიერი ადამიანის გენომი შეიცავს შემდეგს:

- ≈5-10 მილიონი SNP (განსხვავებულია სხვადასხვა პოპულაციაში)
- 25,000-50,000 იშვიათი ვარიანტი პრივატული ან ადრე გამოვლენილი მუტაციები ტესტირებული ინდივიდების 0,5%-ზე ნაკლებში)
- ფუძეთა წყვილის ≈75 ახალი მუტაცია, რომელიც არც ერთი მშობლის გენომში არ არის ნანახი
- 3-7 ახალი CNV, რომელიც მოიცავს ≈500 კბ დნმ-ს
- 200,000-500,000 ინდელი (1-50 ფწ) (განსხვავდება სხვადასხვა პოპულაციაში)
- ≈150 ინდელი, რომელიც არ იწვევს წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილებას
- 1-45 კბ 500-1000 დელეცია, რომელიც ≈200 გენის ფარგლებს მოიცავს
- ≈200-250 ინდელი, რომელიც იწვევს წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილებას
- 10,000-12,000 სინონიმური SNP
- 4,000-5,000 გენში მდებარე 8,000-11,000 არასინონიმური SNP
- 175-500 იშვიათი არასინონიმური ვარიანტი
- 1 ახალი არასინონიმური მუტაცია
- ≈100 ნაადრევი stop-კოდონი
- 40-50 სპლაის-საიტის დარღვევის გამომწვევი ვარიანტი
- ფუნქციის დაკარგვის მქონე 250-300 გენის ვარიანტი
- ≈25 სრულად ინაქტივირებული გენი

გამეტოგენეზის დროს, რასაც **დინამიკური მუტაცია** ეწოდება და ხელი შეუშალოს გენის ნორმალურ ექსპრესიას ან ცილის ნორმალურ ფუნქციას. განმეორებადობების არსებობა მაკოდირებელ უბანში განაპირობებს ანომალიური ცილის წარმოშობას, მაშინ როდესაც მისმა ექსპანსიამ გენის ტრანსკრიბირებად, მაგრამ არატრანსლირებად უბნებში შესაძლოა ხელი შეუშალოს ტრანსკრიფციას, ი-რნმ-ს პროცესინგს ან ტრანსლაციას. ზუსტად არ არის დადგენილი, თუ როგორ წარმოიშობა დინამიკური მუტაციები; ისინი ძალიან ჰგვანან მიკროსატელიტურ პოლიმორფიზმებს, თუმცა მათი ექსპანსია გაცილებით უფრო დიდი ზომისაა, ვიდრე ეს ნანახია მიკროსატელიტურ ლოკუსებში.

მარტივი ნუკლეოტიდის განმეორებათა ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები უფრო დეტალურად მე-7 და მე-12 თავებშია განხილული. დინამიკური მუტაციებით გამოწვეულ დაავადებებში კარგადაა ცნობილი მშობლისეული წარმომავლობის ეფექტი, რომელიც სპეციფიკურია კონკრეტული დაავადებისათვის (იხ. მე-12 თავი). ამგვარი სხვაობები გამოწვეულია ოოგენეზის და სპერმატოგენეზის ფუნდამენტური ბიოლოგიური განსხვავებებით, თუმცა შეიძლება აგრეთვე განპირობებული

პერსონალიზებული გენომიკა და მომხმარებლის როლი

ინდივიდუალური გენომების სექვენირების მზარდმა შესაძლებლობებმა არა მარტო სამეცნიერო კვლევებს და კლინიკური ლაბორატორიების განვითარებას შეუწყო ხელი, არამედ იგი რევოლუციური აღმოჩნდა მომხმარებლისთვისაც, **პირდაპირი მომხმარებლის გენომიკის** (Direct to Consumer (DTC)) განვითარების თვალსაზრისით, როდესაც პოტენციურ მომხმარებელს პირდაპირ სთავაზობენ პოლიმორფიზმების და მთლიანი გენომის სექვენირებასაც კი; ამგვარად მომხმარებელს შეუძლია თავი აარიდოს სამედიცინო პერსონალის ჩართულობას.

ჯერ კიდევ არაა ცნობილი გენომის რა სახის კვლევა იქნება ყველაზე გამოსადეგი ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში; თუმცა, სავარაუდოდ, კონკრეტული დაავადებების შემთხვევაში ასეთი კვლევები მით უფრო სწრაფად განვითარდება, რაც უფრო გაიზრდება ჩვენი ცოდნა, მოწოდებული იქნება პროფესიული პრაქტიკული გაიდლაინები და შეიცვლება სადაზღვევო კომპანიების დამოკიდებულება. ზოგიერთმა ჯგუფმა დააყენა კონფიდენციალობის და ჯანდაცვის ინდუსტრიის რეგულირების საჭიროების საკითხი. თუმცა, ამავდროულად, სხვები მზად არიან თავიანთი გენომის სექვენირების მონაცემები (და ზოგიერთ შემთხვევაში სამედიცინო ინფორმაციაც კი) მეტნაკლებად მისაწვდომი გახდეს საზოგადოებისთვის.

პროფესიონალების და ზოგადად საზოგადოების დამოკიდებულება ამ საკითხის მიმართ ხშირად მკვეთრად განსხვავებულია, რაც დამოკიდებულია იმაზე, მიიჩნევენ თუ არა ისინი ინფორმაციას ინდივიდის გენომის თანამიმდევრობის შესახებ პრინციპულად სამედიცინო ან პერსონალური ხასიათის ინფორმაციად. ჯანდაცვის ინდუსტრიაში და სახელმწიფო სტრუქტურებში მომუშავე პირდაპირი მომხმარებლის ტესტირების კრიტიკოსები და კანონმდებლები ყურადღებას ამახვილებენ კლინიკურ სარგებელზე, რეგულაციურ სტანდარტებზე, სამედიცინო მეთვალყურეობაზე, გენეტიკური კონსულტირების შესაძლებლობაზე და კონფიდენციალობაზე. პირდაპირი მომხმარებლის ტესტირების მხარდამჭერები და თავად მომხმარებლებიც კი საუბრობენ ინფორმაციის თავისუფლებაზე, კონფიდენციალობაზე, სოციალური და პირადი ცნობიერების გაზრდაზე, საზოგადოების განათლებაზე და მომხმარებლის უფლებათა გაფართოების შესაძლებლობაზე. ინდივიდუალური გენომის ინფორმაციის შესაძლებლობა მზარდი კომერციული პროდუქტი ხდება და სინამდვილეში რეალურად პერსონალურიცაა. ამ მხრივ, მრავალი გადაუჭრელი სამეცნიერო, ეთიკური და კლინიკური საკითხების მიუხედავად ნათელია, რომ მომავალში ინდივიდუალური გენომის თანამიმდევრობათა შესწავლა თანამედროვე სტუდენტების სამედიცინო პრაქტიკის მნიშვნელოვანი ნაწილი გახდება.

იყოს გარკვეული განმეორებადობის ექსპანსიის მატარებელი გამეტების სელექციითაც.

ვარიაციები ინდივიდუალურ გენომებში

ადამიანის დიპლოიდური გენომების პირდაპირმა ანალიზმა აჩვენა, თუ რა რაოდენობის და რა ტიპის ვარიაციებია

მოსალოდნელი ნებისმიერ მოცემულ გენომში. პირველად ადამიანის (მამაკაცის) გენომის სექვენირება მოხდა 2007 წელს. ამჟამად უკვე სექვენირებულია ათობით ათასი ინდივიდუალური გენომი; მათი ნაწილი განხორციელდა საერთაშორისო კვლევითი კონსორციუმის მიერ, რომელიც შეისწავლიდა ადამიანის გენეტიკურ მრავალფეროვნებას ჯანმრთელობასა და დაავადებასთან მიმართებაში, ხოლო ნაწილი - კლინიკურ კონტექსტში, კონკრეტულ პაციენტში დაავადების გამომწვევი მიზეზის დასადგენად.

საინტერესოა, რა გამოვლინდა ასეთი კვლევების შედეგად? ადამიანის ინდივიდუალური გენომები, როგორც წესი, 5-დან 10 მილიონამდე SNP-ს შეიცავს; აქედან, იმის გათვალისწინებით თუ პოპულაციის რომელ ნაწილს იკვლევდნენ, დაახლოებით მეოთხედი ან მესამედი ახალი ვარიანტებია (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ჩვენს სახეობაში აქამდე აღწერილი SNP-ების რიცხვი ჯერ კიდევ არასრულია, თუმცა, სავარაუდოდ, ახალი SNP-ების წილი მით უფრო დაიკლებს, რაც უფრო მეტ გენომს შეისწავლიან უფრო მეტ პოპულაციაში.

ამ ვარიაციებს შორის არის ვარიანტები, რომელთაც შესწავლილი, სავარაუდო ან საეჭვო კლინიკური მნიშვნელობა აქვთ. დღემდე ჩატარებული კვლევების შედეგად ცნობილია, რომ ყოველი გენომი 50-დან 100-მდე ვარიანტს შეიცავს, რომლებიც ამა თუ იმ მემკვიდრული დაავადების განვითარებაში მონაწილეობენ. უფრო მეტიც, ყოველი გენომი ცილის მაკოდირებელ გენებში ათასობით არასინონიმურ SNP-ს შეიცავს და ზოგიერთი მათგანი, სავარაუდოდ, ცილის ფუნქციას ცვლის. ამასთან, ყოველი გენომი დაახლოებით 200-დან 300-მდე ფუნქციის დაკარგვის მუტაციას შეიცავს და ზოგიერთი მათგანი ინდივიდის გენის ორივე ალელშია წარმოდგენილი. კლინიკურ პრაქტიკაში ამ ყველაფერს დიდი მნიშვნელობა აქვს, როდესაც საქმე ეხება პაციენტის გენომის სექვენირების შედეგების ინტერპრეტაციას, განსაკუთრებით კი მაშინ, როდესაც საჭიროა ისეთი გენების მუტაციების ინტერპრეტაცია, რომელთა ფუნქცია ჯერ ზუსტად არაა ცნობილი (იხ. მე-16 თავი).

ინდივიდუალური გენომის სექვენირების საინტერესო და გაუთვალისწინებელი ასპექტი ის არის, რომ ადამიანის რეფერენსული გენომის მონაცემთა ბაზა ჯერ კიდევ არ შეიცავს დნმ-ის მნიშვნელოვან რაოდენობას, რომელიც დაუსაბუთებელია, არ არის აღწერილი და აღმოჩენილია ადამიანის თითქმის ყველა სექვენირებულ გენომში. ასეთი "ახალი" თანამიმდევრობების გამოვლენა მხოლოდ დამატებითი გენომების სექვენირებით მოხდება. შესაბამისად, ჩვენს 7-მილიარდიან მოსახლეობაში ნანახი ადამიანის ყველა სექვენირებული გენომის სრული ნაკრები, რომელიც სავარაუდოდ, 20-40 მეგაბასით დიდია რეფერენსული გენომის მონაცემთა ბაზაზე, ჯერ კიდევ შესასწავლია.

რა შთამბეჭდავიც არ უნდა იყოს ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნების თანამედროვე მიღწევები, ნათელია, რომ აღმოსაჩენი ჯერ კიდევ ბევრია; ეჭვს არ იწვევს ის ფაქტიც, რომ შესასწავლია კიდევ მილიონობით SNP და სხვა ვარიანტები, ისევე როგორც მათი გავლენა ადამიანის ჯანმრთელობასა და სხვადასხვა დაავადების განვითარებაზე

.

კლინიკური სექვენირების კვლევები

გენომური მედიცინის კონტექსტში უმთავრესი კითხვა ის არის, თუ როგორი ზეგავლენა აქვს თანამიმდევრობების გარკვეულ ვარიანტებს ან/და გენომის ექსპრესიის თავისებურებებს დაავადების განვითარებაზე, მის მიმდინარეობაზე ან/და მკურნალობაზე. როგორც უკვე განვიხილეთ, ადამიანის გენომის კონსტიტუციურ ვარიანტებს შესაძლოა პირდაპირი ან არაპირდაპირი გავლენა ჰქონდეს გენის ფუნქციაზე.

გარკვეული კლინიკური მდგომარეობის დროს მოწოდებულია მთლიანი გენომების (ე. წ. **მთლიანი გენომის სექვენირება**) ან გენომის მხოლოდ მაკოდირებელი ეგზონების (ე. წ. **მთლიანი ეგზომის სექვენირება**) სექვენირება (დეტალურად განხილულია მე-16 თავში). მთლიანი გენომის და მთლიანი ეგზომის სექვენირება გამოიყენება *დე ნოვო* მუტაციების (როგორც წერტილოვანი, ისე CNV-ები) დასადგენად, რომლებიც იწვევს მრავალ კომპლექსურ და უცნობი ეტიოლოგიის დაავადებებს, როგორიცაა, მაგალითად, ნერვული სისტემის ან ფსიქიკური განვითარების დარღვევები: აუტიზმი, შიზოფრენია, ეპილეფსია, გონებრივი უნარშეზღუდულობა და განვითარების შეფერხება.

კლინიკური სექვენირებით შესაძლებელია როგორც გერმინაციული, ისე სომატური ვარიანტების აღმოჩენა. მაგალითად, სიმსივნის დროს სხვადასხვა მეთოდს გამოიყენებენ სიმსივნურ ქსოვილში სომატური მუტაციების შესასწავლად და იმ გენების განსაზღვრისთვის, რომლებიც სავარაუდოდ, სიმსივნის განვითარებაში მონაწილეობენ (იხ. მე-15 თავი).

მუტაციის და პოლიმორფიზმის გავლენა

ნათელია, რომ პოპულაციაში არსებული ახალი საზიანო მუტაციები ან იშვიათი ვარიანტები კლინიკურად მნიშვნელოვანია, თუმცა არანაკლებად საინტერესოა *გავრცელებული* პოლიმორფული ვარიანტებიც, რომელთაც აგრეთვე შესაძლოა სამედიცინო მნიშვნელობა ჰქონდეს. პოლიმორფული ვარიანტების გარკვეული წილი საკუთრივ გენებზე მოდის, ამგვარი ლოკუსების კვლევა სხვადასხვა ალელის მიერ კოდირებული ცილების ვარიანტების შესწავლის გზით არის შესაძლებელი. ცნობილია, რომ ნებისმიერი ადამიანი შეიძლება ატარებდეს სტრუქტურულად განსხვავებული პოლიპეპტიდის წარმომქმნელ ორ განსხვავებულ ალელს ცილის მაკოდირებელ ლოკუსთა დაახლოებით 20%-ში; როდესაც ადარებენ სხვადასხვა გეოგრაფიული და ეთნიკური წამომავლობის ადამიანს, მათში პოლიმორფული ცილების რაოდენობა კიდევ უფრო მეტია. ამასთან, მაშინაც კი, როდესაც გენის პროდუქტები იდენტურია, სხვადასხვა ინდივიდში ამ პროდუქტის ექსპრესიის დონე შეიძლება საგრძნობლად განსხვავებული იყოს, რაც განპირობებულია გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ფაქტორების კომბინაციით, როგორც ეს მე-3 თავში განვიხილეთ.

ამრიგად, ადამიანის სახეობაში არსებობს ბიოქიმიური ინდივიდუალობის მნიშვნელოვანი ხარისხი, რაც განპირობებულია ფერმენტების და გენების სხვა პროდუქტების შემადგენლობთ. რადგანაც მრავალი კოდირებული ბიოქიმიური და მარეგულირებელი გზა ფუნქციურად და ფიზიოლოგიუ-

რად ურთიერთქმედებს ერთმანეთთან, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ყოველ ადამიანს, მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობის მიუხედავად, უნიკალური, გენეტიკურად განპირობებული ქიმიური შემადგენლობა აქვს და, შესაბამისად უნიკალურად პასუხობს გარემოს, კვებით და ფარმაკოლოგიურ ზეგავლენას. **ქიმიური ინდივიდუალურობის** კონცეფცია, რომელიც პირველად დაახლოებით ერთი საუკუნის წინ შემოგვთავაზა ბრიტანელმა ექიმმა გაროდმა, დღესაც აქტუალური რჩება. ადამიანის გენომზე საუბრისას დღესაც უპასუხოდ რჩება ზოგადი შეკითხვა, თუ რა არის ნორმა ადამიანის ბიოლოგიასა და კლინიკურ მედიცინასთან მიმართებაში.

ეს კონცეფცია უფრო დეტალურად იქნება განხილული შემდგომ თავებში, როდესაც ჩვენ ვისაუბრებთ ჯერ გენომურ და ქრომოსომულ მუტაციებზე (მე-5 და მე-6 თავები), ხოლო შემდეგ გენურ მუტაციებზე და პოლიმორფიზმებზე, რომლებიც განსაზღვრავენ გენეტიკური დაავადებების მემკვიდრეობას (მე-7 თავი) და გავლენა აქვთ მათ გამოვლინებაზე ოჯახებსა და პოპულაციებში (მე-8 და მე-9 თავები).

ძირითადი ლიტერატურა

Olson MV: Human genetic individuality, *Ann Rev Genomics Hum Genet* 13:1–27, 2012.

Strachan T, Read A: *Human molecular genetics*, ed 4, New York, 2010, Garland Science.

The 1000 Genomes Project Consortium: An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes, *Nature* 491:56–65, 2012.

Willard HF: The human genome: a window on human genetics, biology and medicine. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Alkan C, Coe BP, Eichler EE: Genome structural variation discovery and genotyping, *Nature Rev Genet* 12:363–376, 2011.

Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F: Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A, *Blood* 99:168–174, 2002.

Crow JF: The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation, *Nature Rev Genet* 1:40–47, 2000.

Gardner RJ: A new estimate of the achondroplasia mutation rate, *Clin Genet* 11:31–38, 1977.

Kong A, Frigge ML, Masson G, et al: Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk, *Nature* 488:471–475, 2012.

Lappalainen T, Sammeth M, Friedlander MR, et al: Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans, *Nature* 501:506–511, 2013.

MacArthur DG, Balasubramanian S, Rrankish A, et al: A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes, *Science* 335:823–828, 2012.

McBride CM, Wade CH, Kaphingst KA: Consumers' view of direct-to-consumer genetic information, *Ann Rev Genomics Hum Genet* 11:427–446, 2010.

Stewart C, Kural D, Stromberg MP, et al: A comprehensive map of mobile element insertion polymorphisms in humans, *PLoS Genet* 7:e1002236, 2011.

Sun JX, Helgason A, Masson G, et al: A direct characterization of human mutation based on microsatellites, *Nature Genet* 44:1161–1165, 2012.

პრობლემები

1. სხვადასხვა თანამიმდევრობის მქონე პოლიმორფიზმი შეიძლება გამოწვეული იყოს მრავალი მექანიზმით. აღწერეთ და შეადარეთ პოლიმორფიზმების სხვადასხვა ტიპები, რომელთაც აქვთ შემდეგი ეფექტი:

ა. გენის ან გენების დოზის ცვლილება

ბ. მრავლობითი ამინომჟავების თანამიმდევრობათა ცვლილება ცილის მაკოდირებელი გენის პროდუქტში

გ. გენის მიერ წარმოქმნილი რნმ-ის საბოლოო სტრუქტურის ცვლილება

დ. ქრომოსომის უბანში გენების თანამიმდევრობათა ცვლილება

ე. თვალსაჩინო ეფექტი არ აღინიშნება

2. ანირიდია არის თვალის დაავადება, რომელსაც თვალის ფერადი გარსის აბსოლუტური ან ნაწილობრივი არარსებობა ახასიათებს; იგი ყოველთვის განპირობებულია შესაბამის გენში მომხდარი მუტაციით. ერთ პოპულაციაში 40 წლის მანძილზე გაჩენილი 4,5 მილიონი ახალშობილიდან ანირიდიის დიაგნოზი 41 ბავშვს დაუსვეს, რომელთა მშობლებს ნორმალური მხედველობა ჰქონდათ. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ეს შემთხვევები გამოწვეული იყო ახალი მუტაციებით, როგორი იქნება მუტაციის მოსალოდნელი სიხშირე ანირიდიის ლოკუსში? რა ვარაუდებზეა დაფუძნებული ეს შეფასება და რატომ შეიძლება იყოს მისი სიხშირე ძალიან დაბალი ან ძალიან მაღალი?

3. პოლიმორფიზმის რომელი ტიპი იქნება ყველაზე ეფექტური მთელ მოსახლეობაში ორი ინდივიდის ერთმანეთისგან გასარჩევად: SNP, მარტივი ინდელი თუ მიკროსატელიტი? დაასაბუთეთ თქვენი მოსაზრება.

4. მოცემულია უჯრედების ორი ხაზი, რომლებიც ერთმანეთისაგან 100 უჯრედული გაყოფის სერიით განსხვავდება. თუ გაითვალისწინებთ სხვადასხვა ტიპის ვარიანტების მუტაციის სიხშირეს, რამდენად განსხვავებული იქნება ამ ორი ხაზის გენომები?

5. შეადარეთ ქვემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორების გავლენა ნებისმიერი გენომის მუტაციის საერთო სიხშირეზე: მშობლების ასაკი, მუტაციის ცხელი წერტილები, ინტრაქრომოსომული ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, მშობლისეული გენომების გენეტიკური ცვალებადობა.

თავი 5

კლინიკური ციტოგენეტიკის და გენომური ანალიზის პრინციპები

კლინიკური ციტოგენეტიკა არის ქრომოსომების, მათი სტრუქტურისა და მათი მემკვიდრეობის შემსწავლელი დარგი, რომელიც გამოიყენება სამედიცინო გენეტიკის პრაქტიკაში. უკვე 50 წელია, რაც ცნობილი გახდა, რომ ქრომოსომული დარღვევებით, ქრომოსომის მიკროსკოპულად ხილული სტრუქტურული ან რაოდენობრივი ცვლილებებით შეიძლება აიხსნას რიგი კლინიკური ანომალიები, რომლებიც **ქრომოსომული დაავადებების** სახელით არის ცნობილი. ქრომოსომული მასალის სრული ნაკრების შესწავლის შედეგად სამედიცინო გენეტიკაში პირველად ციტოგენეტიკოსებმა დასახეს გენომურ დონეზე კვლევის პერსპექტივები. თანამედროვე ქრომოსომული ანალიზი – ციტოლოგიურ და გენომურ დონეებზე სიზუსტითა და მაღალი რეზოლუციით გამორჩეული მეთოდი – უდიდესი მნიშვნელობის სადიაგნოსტიკო მეთოდია კლინიკური მედიცინის მრავალ დარგში. ამ თავში აღწერილია გენომის ანალიზის თანამედროვე მიდგომები, როგორიცაა ქრომოსომული მოკროარეები და **მთლიანი გენომის სექვენირება**, რომელთა შესაძლებლობები და მგრძნობელობა შთამბეჭდავად გაუმჯობესდა. ამასთანავე კვლავ აქტუალური რჩება ქრომოსომების კვლევის ძირითადი მიკროსკოპული ანალიზის მეთოდებიც (სურ. 5-1).

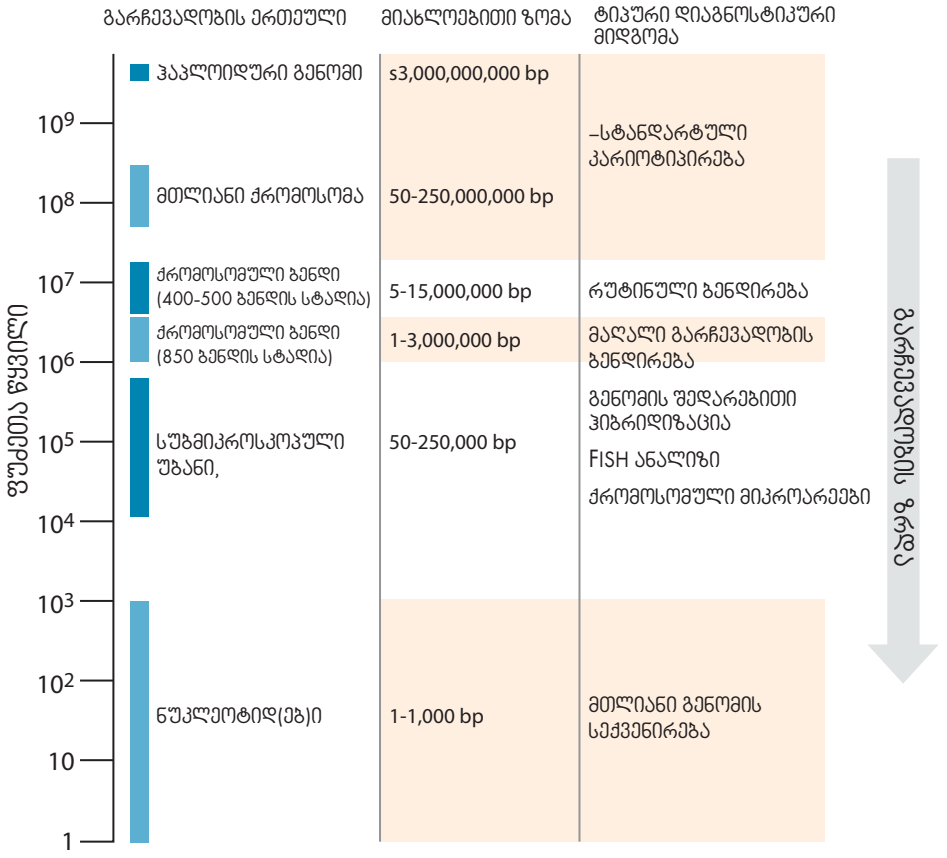
ქრომოსომული დარღვევები გენეტიკური დაავადებების უდიდეს ნაწილს განაპირობებს. ამ დარღვევებით აიხსნება რეპროდუქციის უნარის დაქვეითების, თანდაყოლილი მანკებისა და გონებრივი უნარშეზღუდულობის შემთხვევათა მნიშვნელოვანი ნაწილი; განსაკუთრებულია მათი როლი ავთვისებიანი დაავადებების პათოგენეზში. სპეციფიკური ქრომოსომული ანომალიებით არის განპირობებული ასობით სინდრომი, რომელთა იდენტიფიკაცია შესაძლებელია და რომლებიც, მთლიანობაში უფრო ხშირია, ვიდრე ყველა ერთეული გენით გამოწვეული დაავადებები ერთად აღებული. ციტოგენეტიკური დარღვევები გვხვდება ცოცხლადშობილების თითქმის 1%-ში, 35 წელს გადაცილებული იმ ქალების ორსულობათა 2%-ში, რომლებსაც ჩაუტარდათ პრენატალური დიაგნოსტირება, აგრეთვე ორსულობის პირველი ტრიმესტრის სპონტანური აბორტული ემბრიონების 50%-ში.

სამედიცინო გენეტიკის სფეროა ანალიზების დიდი სპექტრი, დაწყებული ქრომოსომების სტრუქტურისა და რაოდენობის ცვლილებებით, რომელთა აღმოჩენა მიკროსკოპულად არის შესაძლებელი, დამთავრებული გენომის სტრუქტურისა და თანამიმდევრობის ანომალიით, რომლის ნახვაც შესაძლებელია მთლიანი გენომის სექვენირებით (იხ. სურ 5-1). ამ თავში განვიხილავთ ქრომოსომის და გენომის ანალიზის პრინციპებს და გავამახვილებთ ყურადღებას **ქრომოსომულ და რეგიონულ მუტაციებზე** რომელზეც წინა თავში უკვე ვისაუბრეთ. ჩვენ მხოლოდ იმ დაავადებების განხილვით შემოვიფარგლებით, რომლებიც გამოწვეულია, როგორც ცალკეულ ქრომოსომაში აღმოჩენილი ასეულ ათასობით გენის, ასევე ქრომოსომის განსაზღვრულ უბანზე განლაგებული გენების მცირე რაოდენობის გენომური დისბალანსით. ამ პრინციპების გამოყენებას ზოგიერთი ყველაზე გავრცელებული და კარგად შესწავლილი ქრომოსომული და გენომური დარღვევის დროს მე-6 თავში განვიხილავთ.

ციტოგენეტიკის და გენომის ანალიზის შესავალი

ადამიანის ქრომოსომების მორფოლოგია და ორგანიზაცია, ისევე როგორც მათი მოლეკულური და გენომური შედგენილობა, მე-2 და მე-3 თავებში იყო აღწერილი. იმისათვის, რომ უჯრედი გამოსადეგი იყოს ქრომოსომული ანალიზისათვის, მას უნდა ჰქონდეს კულტურაში ზრდის და სწრაფი დაყოფის უნარი. ყველაზე ადვილად მოსაპოვებელი უჯრედები, რომლებიც ამ მოთხოვნებს პასუხობენ, სისხლის ლეიკოციტებია, გასაკუთრებით – T ლიმფოციტები. ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის გამოსადეგი უჯრედების მოკლევადიანი კულტურის დასამზადებლად იღებენ პერიფერიული სისხლის ნიმუშს, საიდანაც გამოყოფენ ლეიკოციტებს, ათავსებენ მათ ქსოვილური კულტურის საკვებ არეში და იწვევენ უჯრედთა დაყოფის სტიმულაციას. რამდენიმე დღის შემდეგ დაყოფად უჯრედებს აჩერებენ **მეტაფაზაში** ისეთი ქიმიური ნივთიერებების მოქმედებით, რომლებიც მიტოზური თითისტარას ინჰიბირებას იწვევს. ბირთვიდან ქრომოსომების გამოსათავისუფლებლად უჯრედებს ათავსებენ ჰიპოტონურ ხსნარში, შემდეგ ახდენენ ქრომოსომათა ფიქსაციას, გადააქვთ სასაგნე მინაზე და ერთ-ერთი იმ მეთოდით ღებავენ, რომელიც გათვალისწინებული იყო კონკრეტული დიაგნო სტიკური პროცედურისთვის. ამის შემდეგ უჯრედები მზადაა ანალიზისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ პერიფერიული სისხლის უჯრედული კულტურების შესწავლა მოსახერხებელია სწრაფი კლინიკური ანალიზისათვის, ამ ობიექტის უარყოფითი მხარე ისაა, რომ ლიმფოციტები კულტურაში ცოტა ხანს (3-4 დღეს) ცოცხლობენ. სამუდამოდ შენახვისათვის და მოლეკულური კვლევისათვის გრძელვადიანი კულტურების მიღება შესაძლებელია სხვა ქსოვილებიდან. კანის ბიოფსია, რომელიც მსუბუქი ქირურგიული პროცედურაა, იძლევა ქსოვილებს, რომლებიც კულტურაში წარმოქმნიან **ფიბრობლასტებს**; ფიბრობლასტები გამოიყენება სხვადასხვა სახის ბიოქიმიურ და მოლეკულურ გამოკვლევაში, აგრეთვე ქრომოსომული და გენომური ანალიზისათვის. ლეიკოციტები კულტურაში შეიძლება გადაიქცნენ **ლიმფობლასტოიდურ** უჯრედულ ხაზებად, რომლებიც პოტენციურად "უკვდავი" უჯრედებია.



სურ. 5-1 ქრომოსომული და გენომური ანალიზის გარჩევადობის სპექტრი. გარჩევადობის და ეფექტურობის ტიპური დიაპაზონი სხვადასხვა დიაგნოსტიკური მიდგომების დროს, რომლებიც რუტინულად გამოიყენება ქრომოსომული და გენომური ანალიზის ჩასატარებლად. უფრო დაწვრილებითი ინფორმაციისთვის და მაგალითებისთვის იხილეთ ტექსტი. FISH, ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია.

ძვლის ტვინის აღება ინვაზიური პროცედურაა და გულისხმობს **ძვლის ტვინის** ბიოფსიას. მას ის უპირატესობა აქვს, რომ შეიცავს მრავალრიცხოვან დაყოფად უჯრედებს, რომლებიც მხოლოდ ხანმოკლე კულტივირებას საჭიროებენ ან კულტივირება საერთოდ არ სჭირდებათ. ეს მეთოდი ძირითადად გამოიყენება საეჭვო ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი წარმონაქმნების დიაგნოზის გადასამოწმებლად. ამნიონური სითხიდან ან ქორიონის ხაოს ბიოფსიიდან მიღებულ **ნაყოფის უჯრედებს** (ამნიოციტებს) ასევე წარმატებულად ზრდიან კულტურაში და გამოიყენებენ ციტოგენეტიკური, გენომური, ბიოქიმიური და მოლეკულური ანალიზისათვის. ქორიონის ხაოს უჯრედების ანალიზი შეიძლება მოხდეს აღებისთანავე, კულტივირების გარეშე. აღსანიშნავია, რომ დედის პლაზმაში ნანახია მცირე რაოდენობით არაუჯრედული ფეტალური დნმ, რომლის მეშვეობითც შესაძლებელია მთლიანი გენომის სექვენირება (იხ. მე-17 თავი შემდგომი განსჯისათვის).

გენომის მოლეკულური ანალიზის ჩატარება, მათ შორის მთლიანი გენომის სექვენირება, შესაძლებელია ნებისმიერი შესაფერისი კლინიკური მასალიდან, რადგან ასეთი გამოკვლევები არ საჭიროებს დაყოფად უჯრედებს. ამდენად, კვლევების ჩატარება შესაძლებელია უშუალოდ ქსოვილების და სიმსივნის ნიმუშებზე ან პერიფერიულ სისხლზე. უშედეგო იქნება ჩვენი მცდელობა დავადგინოთ, თუ რომელი მეთოდია უფრო შესაფერისი კონკრეტული დიაგნოსტიკური ან საკვლევი მიზნებისათვის, რადგან მეთოდები განუწყვეტლივ და სწრაფად განიცდიან სრულყოფას, უმჯობესდება მათი ხარისხი, მგრძნობელობა, იზრდება ქრომოსომისა და გენომის ანალიზის შესაძლებლობები (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

ქრომოსომების იდენტიფიკაცია

ადამიანის გენომში გამოვლენილი 24 ტიპის ქრომოსომის იდენტიფიკაცია ციტოლოგიურ დონეზე ადვილადაა შესაძლებელი შეღებვის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით. ადამიანის ქრომოსომების შეღებვისათვის იყენებენ სამ ყველაზე გავრცელებულ ტექნოლოგიას. აქედან ყველაზე ხშირია 1970-იან წლებში შემოღებული გიმზით შეღებვის მეთოდი **(G-ბენდირება)**, რომელიც მთლიანი გენომის კლინიკური დიაგნოზისა და კვლევის ანალიზის პირველი, ფართოდ გამოყენებული მეთოდი იყო (იხ. სურ. 2-1 და2-10). იგი კლინიკური დიაგნოსტიკის მიზნით გენომის სტრუქტურული და რაოდენობრივი ანომალიების აღმოსაჩენად და დასახასიათებლად ოქროს სტანდარტს წარმოადგენდა, როგორც კონსტიტუციური (პოსტნატალური ან პრენატალური), ისე შეძენილი (სიმსივნე) დაავადებების დროს.

G-ბენდირება და შეღებვის სხვა მეთოდები გამოიყენება ინდივიდუალური ქრომოსომების და მათი ვარიანტების ან ანომალიების აღმოსაჩენად, ქრომოსომების კლასიფიკაციის საერთაშორისოდ მიღებული სისტემის გამოყენებით. მე-5-2 იდიოგრამაზე გამოსახულია ადამიანის ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების ბენდირების ნიმუში მეტაფაზის სტადიაზე, სადაც

ქრომოსომული და გენომური ანალიზის კლინიკური ჩვენებები

ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება, როგორც რუტინული დიაგნოსტიკური საშუალება მიზანშეწონილია კლინიკურ მედიცინაში გამოვლენილი რიგი სპეციფიკური ფენოტიპების დროს. არსებობს ზოგადი კლინიკური მდგომარეობები, როდესაც ნაჩვენებია ციტოგენეტიკური და გენომური ანალიზის ჩატარება. ესენია:

- **განვითარების პრობლემები.** ჩამორჩენა ზრდაში და განვითარებაში, დისმორფული სახე, მრავლობითი მანკები, ტანმორჩილობა, ჩამოუყალიბებელი გენიტალიები და გონებრივი უნარშეზღუდულობა ხშირად აღინიშნება ქრომოსომული დარღვევების მქონე ბავშვებში. თუ ბავშვს არა აქვს ცნობილი არაქრომოსომული დარღვევის ზუსტი დიაგნოზი და აღენიშნება რამდენიმე ზემოთ ჩამოთვლილი პრობლემა, მას უნდა ჩაუტარდეს ქრომოსომული და გენომური ანალიზი.
- **მკვდრადშობადობა და ნეონატალური სიკვდილი.** მკვდრადშობადობის შემთხვევაში ქრომოსომული დარღვევის ალბათობა გაცილებით მეტია (დაახლოებით 10%-მდე), ვიდრე ცოცხლადშობადობის დროს (დაახლოებით 0,7%). ამასთანავე, ქრომოსომული დაავადებები უფრო ხშირია ახალშობილებში, რომლებიც დაიღუპნენ ნეონატალურ პერიოდში (დაახლოებით 10%). მკვდრადშობადობის და ნეონატალური სიკვდილის შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს ქრომოსომული ანალიზი, რომლის დროსაც არაა გამორიცხული რომელიმე ქრომოსომული ანომალიის არსებობა. ასეთ შემთხვევაში კარიოტიპირების (ან გენომის სკანირების სხვა რომელიმე ფართოპროფილიანი მეთოდის) ჩატარება მნიშვნელოვანია სწორი გენეტიკური კონსულტაციისათვის და მომავალი ორსულობების შემთხვევაში, პრენატალური დიაგნოსტირებისათვის საჭირო ინფორმაციით უზრუნველყოფის მიზნით.
- **უნაყოფობასთან დაკავშირებული პრობლემები**. ქრომოსომული გამოკვლევა რეკომენდებულია ქალებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ ამენორეა ან წყვილებისთვის, რომელთაც აქვთ უშვილობის ან ხშირი თვითნებური აბორტის ისტორია. უშვილობისა და ორზე მეტი თვითნებური აბორტის დროს შემთხვევათა 3-6%- ში ნანახია რომელიმე მშობლის მიერ ქრომოსომული დარღვევის მატარებლობა.
- **ოჯახის ისტორია.** თუ პირველი რიგის ნათესავს დასმული აქვს ქრომოსომული ან გენომური დაავადების დიაგნოზი ან არსებობს ეჭვი ასეთი დაავადების მატარებლობაზე, ეს საკმარისი ჩვენებაა ქრომოსომული ან გენომური გამოკვლევის ჩასატარებლად.
- **ნეოპლაზია.** ფაქტობრივად, ყველა სიმსივნე დაკავშირებულია ერთ ან რამდენიმე ქრომოსომულ დარღვევასთან (იხ. მე-15 თავი). ქრომოსომული და გენომური ანალიზის ჩატარება თავად სიმსივნურ ქსოვილში ან ძვლის ტვინში, ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი ნეოპლაზიის შემთხვევაში, დაავადების დიაგნოზისა და პროგნოზისათვის საჭირო ინფორმაციას გვთავაზობს.
- **ორსულობა.** ხანდაზმული ორსულობა (35 წელი და ზემოთ) ქრომოსომული ანომალიების განვითარების გაზრდილი რისკ-ფაქტორია ნაყოფისათვის (იხ. მე-17 თავი). ასეთ შემთხვევებში, ჩვეულებრივ, პრენატალური სამსახურები დედას ნაყოფის ქრომოსომულ გამოკვლევას სთავაზობენ. დღესდღეობით ყველა ასაკის ქალისთვის ხელმისაწვდომია არაინვაზიური პრენატალური ტესტირება მთლიანი გენომის სექვენირების სახით, როგორც ფართოდ გავრცელებული ქრომოსომული დარღვევების სკრინინგ-ტესტი

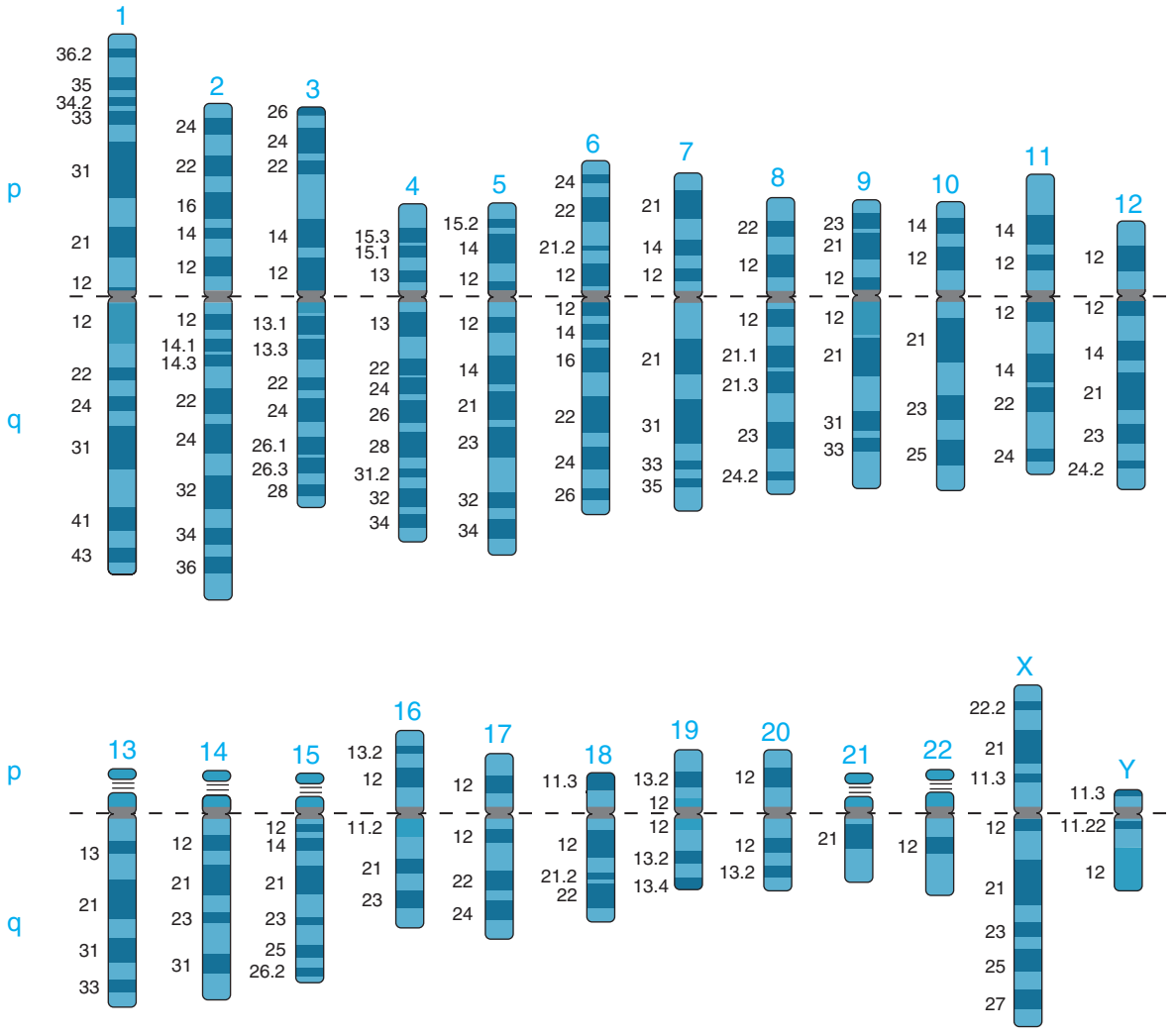
კარგად ჩანს ღია და მუქი ფერის ზოლების მონაცვლეობა. შემდეგ ქრომოსომის თითოეულ მხარზე ინომრება ცალკეული ბენდი ცენტრომერიდან ტელომერის მიმართულებით, რაც ნაჩვენებია მე-5-3 სურათზე. ამ რეგიონული დონეების იერარქიული დანომვრის სისტემის გამოყენებით შესაძლებელია ნებისმიერი ბენდის (შესაბამისად, დნმ-ის თანამიმდევრობის და მასში შემავალი გენების) ზუსტი და ერთმნიშვნელოვანი დახასიათება.

მეტაფაზაში **ცენტრომერის** მდებარეობის მიხედვით განასხვავებენ ადამიანის ქრომოსომების სამ ტიპს (იხ. სურ. 5-2): **მეტაცენტრულ** ქრომოსომას ცენტრომერი დაახლოებით შუაში აქვს და მისი ორივე მხარი თითქმის ერთნაირი სიგრძისაა. **სუბმეტაცენტრულ** ქრომოსომას ცენტრომერი შუაში არა აქვს და მისი მხრები სხვადასხვა სიგრძისაა; ხოლო **აკროცენტრული** ქრომოსომის ერთი მხარი გაცილებით გრძელია, ვიდრე მეორე და მისი ცენტრომერი ახლოსაა ერთ რომელიმე ბოლოსთან. არსებობს ქრომოსომის მეოთხე ტიპი, ტელოცენტრული ქრომოსომა, რომლის ცენტრომერი ქრომოსომის ერთ ბოლოშია მოთავსებული და აქვს მხოლოდ ერთი მხარი; მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანის ნორმალურ კარიოტიპში ასეთი ქრომოსომა არ გვხვდება, იგი ზოგჯერ აღინიშნება ქრომოსომული აბერაციის დროს. ადამიანის აკროცენტულ ქრომოსომებს (მე-13, მე-14, მე-15, 21-ე და 22-ე ქრომოსომებს) აქვთ დამახასიათებელი მცირე ქრომატინული მასა ე.წ. **თანამგზავრები (სატელიტები)**, რომლებიც დაკავშირებულია მათ მოკლე მხრებთან წვრილი ღერაკებით (მეორეული ჭიმებით). ამ ხუთი ქრომოსომული წყვილის ღერაკები შეიცავს რიბოსომული რნმ-ის (რიბოსომების ძირითადი კომპონენტის; იხ. მე-3 თავი) გენების ასობით ასლს და სხვადასხვა განმეორებად თანამიმდევრობას.

გარდა ბენდირების ტიპის ცვლილებებისა, იშვიათად, რამდენიმე ქრომოსომის გარკვეულ უბნებში ნანახია არაღებვადი უბნები, ე. წ. **ფრაგილური უბნები**, რომელთაც შეუძლიათ გამოიწვიონ რეგიონული გენომური არასტაბილურობა. ცნობილია 80-ზე მეტი ფრაგილური უბანი და მათი დიდი ნაწილი მემკვიდრულ ვარიანტებს წარმოადგენს. ფრაგილური უბნების მცირე ნაწილი დაკავშირებულია კონკრეტულ კლინიკურ დაავადებებთან; კლინიკურად ყველაზე მნიშვნელოვანი ფრაგილური უბანი მდებარეობს X ქრომოსომის გრძელი მხრის ბოლოში, რომელიც მამაკაცებში არის X-შეჭიდული გონებრივი უნარშეზღუდულობის – **ფრაგილური X სინდრომი** (შემთხვევა 17) – ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზი ისევე, როგორც იგივე გენეტიკური დეფექტის მატარებელ ზოგიერთ ქალში.

მაღალი გარჩევადობის ქრომოსომული ანალიზი

სტანდარტული G-ბენდირებით ჩატარებული კარიოტიპირება 400-550- ბენდიანი სტადიის რეზოლუციით, რომელიც ნანახია სტანდარტულ მეტაფაზურ პრეპარატში, გენომის ნებისმიერ ადგილას 5-10 მეგაბასზე დიდი ზომის დელეციების და დუპლიკაციების აღმოჩენის საშუალებას გვაძლევს (იხ. სურ. 5-1). თუმცა ასეთი რეზოლუციით ჩატარებული G-ბენდირების მგრძნობელობა შეიძლება უფრო დაბალი იყოს გენომის იმ უბნებში, სადაც ბენდირების ტიპი ნაკლებსპეციფიკურია.

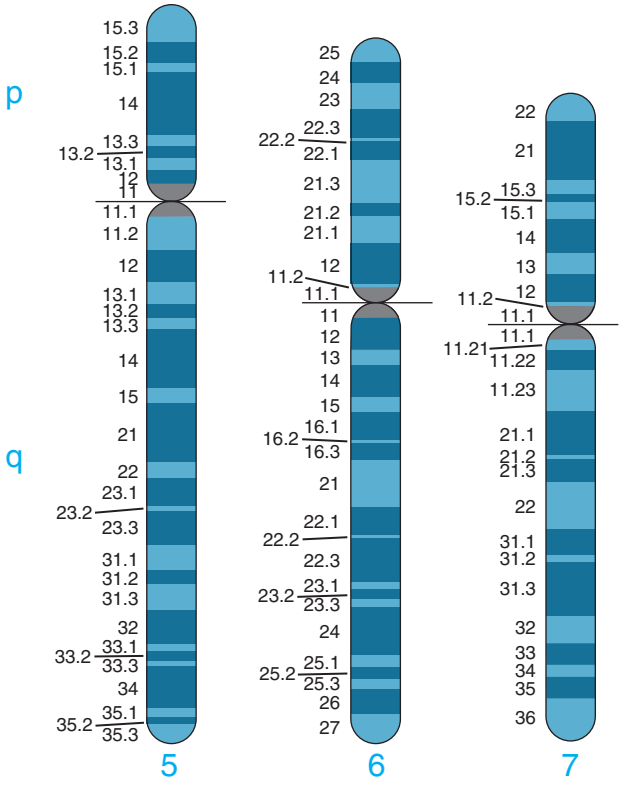


სურ. 5-2. იდიოგრამაზე წარმოდგენილია ადამიანის G-ბენდირებული ქრომოსომები მეტაფაზის სტადიაზე დაახლოებით 400 ბენდით თითოეულ ჰაპლოიდურ კარიოტიპზე. ქრომოსომების შვილეული ქრომატიდები ისე ახლოს არიან განლაგებული ერთმანეთთან, რომ არ განირჩევიან, როგორც ცალკული სტრუქტურები. ცენტრომერები აღნიშნულია ვიწრო მუქი ნაცრისფერი უბნების სახით, რომლებიც ერთმანეთისაგან გამოყოფენ p და q მხრებს. თვალსაჩინოებისათვის სურათზე დანომრილია მხოლოდ G-პოზიტიური ბენდები. ბენდების სრულყოფილი ნუმერაცია წარმოდგენილია მე-5-3 სურათზე. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები..*

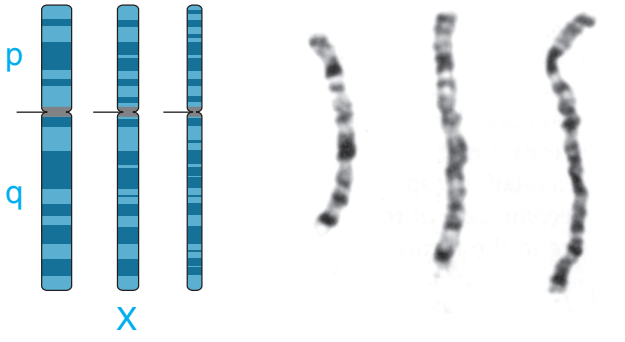
იმისათვის, რომ ქრომოსომული ანალიზის მგრძნობელობა გაიზარდოს, საჭიროა ჩატარდეს მაღალი გარჩევადობის ბენდირება (პრომეტაფაზური ბენდირება), რომლის დროსაც მიღებული ქრომოსომები იღებება მიტოზის ადრეულ სტადიაზე (პროფაზაში ან პრომეტაფაზაში), როდესაც ისინი ჯერ კიდევ ნაკლებად კონდენსირებულია (იხ. მე-2 თავი). მაღალი გარჩევადობის ბენდირება ძირითადად გამოიყენება მაშინ, როდესაც ქრომოსომის ძნელად გამოსავლენ სტრუქტურულ ანომალიას ვარაუდობენ. პრომეტაფაზური ქრომოსომების ჰაპლოიდურ ნაკრებში მოჩანს 550-850 ან მეტი ბენდი, თუმცა ახლა ამ მეთოდის ნაცვლად უფრო ხშირად გამოიყენება მიკრომატრიცების ანალიზი (იხ. ქვემოთ ამავე თავში). მე-5-4 სურათზე ნაჩვენებია ერთი ქრომოსომის ბენდირების ტიპების შედარება მაღალი გარჩევადობის სამ სხვადასხვა სტადიაზე, სადაც ნათლად ჩანს დაგრძელებული ქრომოსომების ანალიზის შედეგების უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური სიზუსტე. 1980-იანი წლების დასაწყისში მაღალი გარჩევადობის ქრომოსომული ანალიზის მეთოდის განვითარებამ შესაძლებელი გახადა რიგი ახალი ე.წ. **მიკროდელეციური სინდრომების** აღმოჩენა, რომლებიც გამოწვეულია უფრო მცირე 2-3 მეგაბასი ზომის გენომური დელეციებით და დუპლიკაციებით (იხ. სურ. 5-1). თუმცა ეს მეთოდიკა იმდენად შრომატევადი და ტექნიკურად რთულია, რომ მთლიანი გენომის ანალიზისათვის ნაკლებად გამოიყენება.

ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია

1990-იანი წლების დასაწყისში მიზნობრივ მაღალი გარჩევადობის ქრომოსომულ ბენდირებას წარმატებით ჩაენაცვლა ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია (FISH). ამ მეთოდის საშუალებით შესაძლებელი გახდა უჯრედში ინ სიტუ (სიტყვასიტყვით ნიშნავს "ადგილზე") განესაზღვრათ დნმ-ის გარკვეული უბნის არსებობა არარსებობა, აგრეთვე შეესწავლათ ქრომოსომათა რაოდენობა და სტრუქტურული



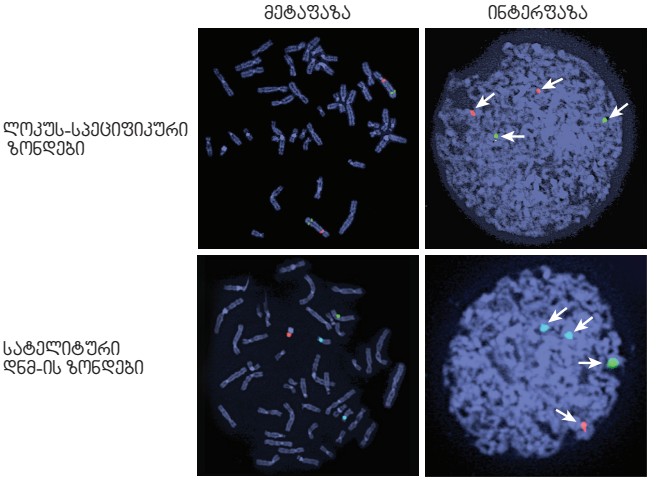
სურ. 5-3. G - ბენდირების ნიმუშები მე-5, მე-6 და მე-7 ქრომოსომებისთვის კონდენსაციის 550-ბენდიან სტადიაზე. ასეთი ნუმერაცია G-მუქი და G-ნათელი ბენდების ერთმანეთისაგან გარჩევის საშუალებას იძლევა; მაგალითად, ქრომოსომების 5p15.2 ან 8q24.1 უბნები. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები*



სურ. 5-4. X ქრომოსომა: იდიოგრამები და მიკროფოტოსურათები მეტაფაზის, პრომეტაფაზის და პროფაზის სტადიებზე (მარცხნიდან მარჯვნივ). *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები..*

ორგანიზაცია. გენომური და ციტოგენეტიკური მეთოდების ასეთმა შერწყმამ, რომელსაც სხვაგვარად მოლეკულურ ციტოგენეტიკას, ციტოგენომიკას ან ქრომონომიკას უწოდებენ, საგრძნობლად გააფართოვა რუტინული ქრომოსომული ანალიზის სიზუსტე და მოცულობა ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში.

FISH ტექნოლოგიას ის უპირატესობა აქვს, რომ იგი იყენებს მთლიანი გენომის დნმ-ის შემცველ რეკომბინანტული დნმ-ის კლონებს, რომლებიც თავდაპირველად ადამიანის გენომის პროექტის შედეგად მიიღეს. სხვადასხვა კვლევისა და დიაგნოსტიკური მიზნით გენომის შესაბამის ნაწილს ნახულობენ ქრომოსომის პრეპარატში ანდა ინტერფაზულ



სურ. 5-5. ადამიანის ქრომოსომების ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია მეტაფაზის და ინტერფაზის სტადიებზე დნმ-ის სამი სხვადასხვა ზონდის გამოყენებით. ზემოთ, დნმ-ის ზონდის ერთი ასლი, რომელიც სპეციფიკურია 4q12 (წითელი ფლუორე-სცენცია) და 4q3 1.1 (მწვანე ფლუორესცენცია) ბენდებში მდებარე თანამიმდევრობების მიმართ. ქვემოთ, განმეორებადი α-სატელიტური დნმ-ის ზონდი, რომელიც სპეციფიკურია მე-18 (ცისფერი), X (მწვანე) და Y (წითელი) ქრომოსომის ცენტრომერული უბნის მიმართ. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

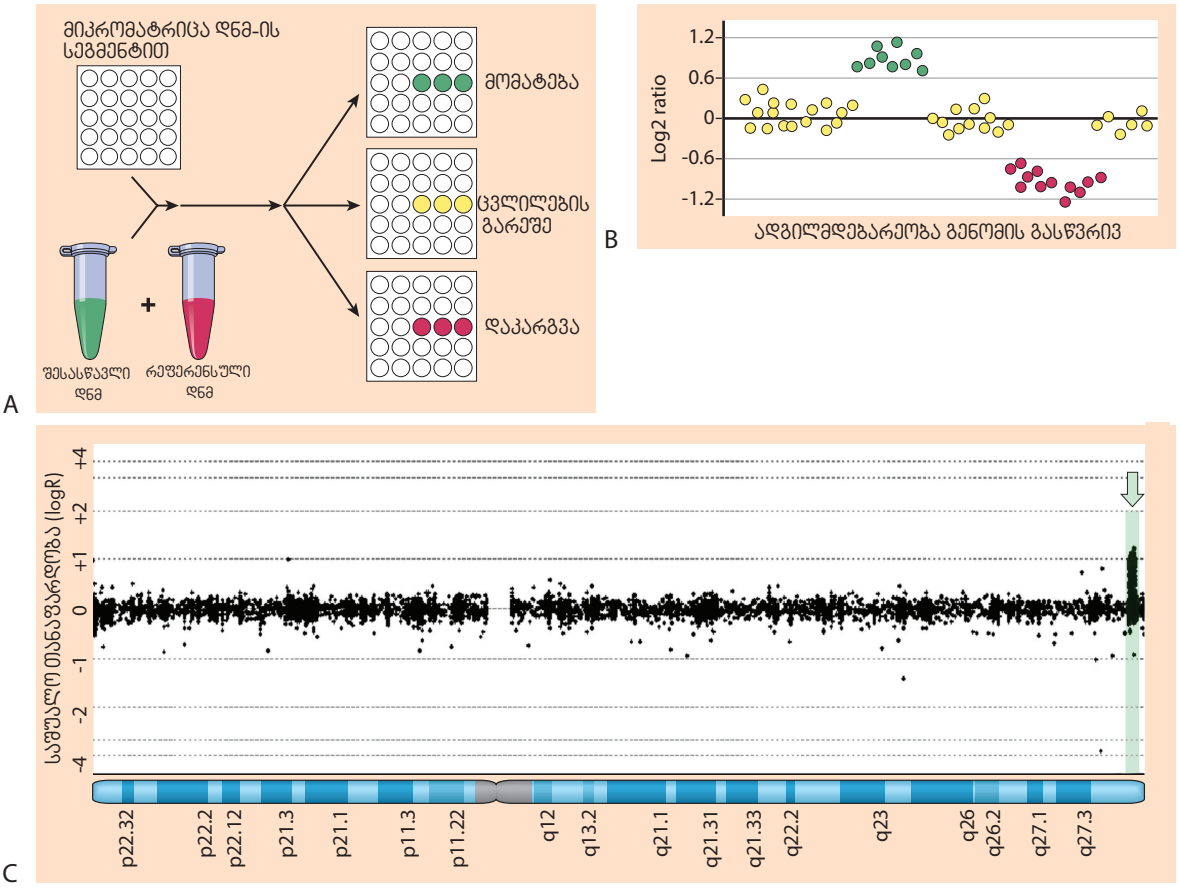
ბირთვში; ამ დროს ზონდების სახით იყენებენ კლონებს, რომლებიც შეიცავენ დნმ-ის სპეციფიკურ თანამიმდევრობებს, როგორც ეს ნაჩვენებია სურ. 5-5-ზე:

- სხვადასხვა ფლუოროქრომით ხდება ცალკეული ქრომოსომების, ქრომოსომული უბნების ან გენების სპეციფიკური დნმ-ის ზონდების მონიშვნა, კონკრეტული ქრომოსომული აბერაციების აღმოსაჩენად ან კლინიკურ მასალაში ქრომოსომების რაოდენობრივი ცვლილებების სწრაფი დიაგნოზისათვის.
- განმეორებადი დნმ-ის ზონდები საშუალებას იძლევა განვსაზღვროთ სატელიტური დნმ-ის ან სხვა გარკვეულ უბნებში ლოკალიზებული განმეორებადი დნმ-ის ელემენტების შემცველობა სპეციფიკურ ქრომოსომულ უბნებში. სატელიტური დნმ-ის ზონდები განსაკუთრებით, ცენტრომერული განმეორებადობების α-სატელიტური ოჯახის წარმომადგენლების ზონდებს (იხ. მე-2 თავი), ფართოდ გამოიყენება გარკვეულ ქრომოსომაში რიგი ასლების გამოსავლენად.

მიუხედავად იმისა, რომ FISH ტექნოლოგიის რეზოლუცია და სპეციფიკურობა გაცილებით მაღალია, ვიდრე G-ბენდირებული ქრომოსომული ანალიზი, იგი მთლიანი გენომის ანალიზისთვის არ არის ეფექტური; ამიტომ იგი ძირითადად მაშინ გამოიყენება, როდესაც კლინიკური დიაგნოზით საეჭვოა გენომის კონკრეტული უბნის ანომალია.

გენომის ანალიზი მიკრომატრიცების გამოყენებით

მიუხედავად იმისა, რომ G-ბენდირებული კარიოტიპი მთავარი დიაგნოსტიკური ტესტია კლინიკურ პრაქტიკაში, იგი მეტწილად ჩაანაცვლა უფრო მაღალი გარჩევადობის მქონე მთლიანი გენომის კვლევის მეთოდებმა, რომელთა საშუალებითაც შეიძლება ასლის რაოდენობის დისბალანსების აღმოჩენა (იხ. სურ. 5-1), რაც აუმჯობესებს მიზნობრივი FISH ანალიზით



სურ. 5-6. ქრომოსომული მიკროარეების გამოყენება ქრომოსომული და გენომური დოზის დასადგენად. A. გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაციის (CGH) სქემატური გამოსახულება, სადაც პაციენტის გენომი (*მწვანე* ფერით აღნიშნული) განიცდის ჰიბრიდიზაციას საკონტროლო რეფერენს გენომთან (*წითელი* ფერით აღნიშნული). ზონდებს ურევენ ერთმანეთში და აძლევენ საშუალებას ჰიბრიდები წარმოქმნან მათ კომპლემენტურ თანამიმდევრობებთან მატრიცაზე. იზომება ორი ზონდის ჰიბრიდიზაციის ფარდობითი ინტენსიურობა; შედეგად გამოჩნდება ორი გენომის ერთნაირი დოზა (*ყვითელი*), ან დოზის შედარებითი მომატება (*მწვანე*) ან დაკლება (*წითელი*) პაციენტის ნიმუშში. **B.** ტიპურ გამოსავალზე აღბეჭდილია ფლუორესცენტული თანაფარდობების ლოგარითმი, როგორც გენომის გასწვრივ მდებარეობის ფუნქცია. **C**. CGH მატრიცის ანალიზის შედეგი რეტის სინდრომით დაავადებულ პაციენტში (შემთხვევა 40), სადაც აღნიშნულია 800 კ.ბ. უბნის დუპლიკაცია Xq28 უბანში, რომელიც შეიცავს MECP2 გენს. ფლუორესცენტული თანაფარდობის LogR ჩანს X ქრომოსომის მთელ სიგრძეზე. ყოველი წერტილი აღნიშნავს თითოეული თანამიმდევრობის თანაფარდობას მატრიცაზე. თანამიმდევრობები, რომლებიც შეესაბამება MECP2 გენს და მის გარშემომცველ უბანს, დუბლიცირებულია პაციენტის გენომში, რაც იწვევს თანაფარდობის გაზრდას, რომელიც აღნიშნულია მწვანე ისრით და დაჩრდილული უბნით ქრომოსომის შესაბამის მონაკვეთში. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

მთლიანი გენომის ტესტირებას. უჯრედების და ქრომოსომების ინ სიტუ სათითაოდ, თითო ზონდით გამოკვლევის ნაცვლად, ქრომოსომული მოკრომატრიცების ტექნოლოგიების გამოყენებით შესაძლებელია ერთბაშად მთლიანი გენომის ტესტირება, რომელიც წარმოდგენილია ორგანიზებულად აწყობილი გენომური სეგმენტებისაგან; ამ დროს მიკროსკოპის სლაიდი შეიცავს ურთიერთგადამფარავ ან ერთმანეთისგან თანაბარი მანძილით დაშორებულ დნმ-ის სეგმენტებს, რაც მთლიან გენომს წარმოადგენს. ერთ-ერთი მეთოდის გამოყენებისას, რომელიც ემყარება **გენომის შედარებით ჰიბრიდიზაციას (comparative genome hibridizarion – CGH)** ხდება შედარებით მომატებული ან დაკლებული რაოდენობით ასლების გამოვლენა მთლიანი გენომის მასშტაბით ორი ნიმუშის - საკონტროლო და პაციენტის გენომების ჰიბრიდიზაციის საშუალებით. ერთ ან მეორე გენომში ზედმეტი თანამიმდევრობების არსებობა მიუთითებს ამ თანამიმდევრობათა ზედმეტ ან ნაკლებ რაოდენობაზე პაციენტის გენომში საკონტროლო გენომთან შედარებით (სურ. 5-6). მეორე მსგავსი მეთოდის დროს გამოიყენება "ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის მატრიცა" ("single nucleotide polymorphism (SNP) array"), იგი შეიცავს იმ თანამიმდევრობათა ვარიანტებს, რომლებიც შეესაბამება გენომში არსებულ სხვადასხვა SNP-ის ორ ალელს (იხ. მე-4 თავი). ამ შემთხვევაში, გენომის სხვადასხვა უბანში არსებული ალელების ფარდობითი რაოდენობა და ინტენსიურობა მიუთითებს არის თუ არა ქრომოსომა ან მისი რომელიმე უბანი სათანადო დოზით წარმოდგენილი (იხ. სურ. 5-6).

საეჭვო ქრომოსომული დაავადებების დროს რუტინული კლინიკური ტესტირებისთვის, ზონდების დაშორება მატრიცაზე ადამიანის მთელი გენომის უნიკალურ ნაწილში 250 კილობას რეზოლუციას აღწევს. კონკრეტული კლინიკური მნიშვნელობის უბნებში, რომლებიც განვითარების დარღვევით მიმდინარე ცნობილ დაავადებებს ან თანდაყოლილ ანომალიებს უკავშირდება (იხ. სურ 5-6; სხვა მაგალითებისთვის იხ. მე-6 თავი), უფრო

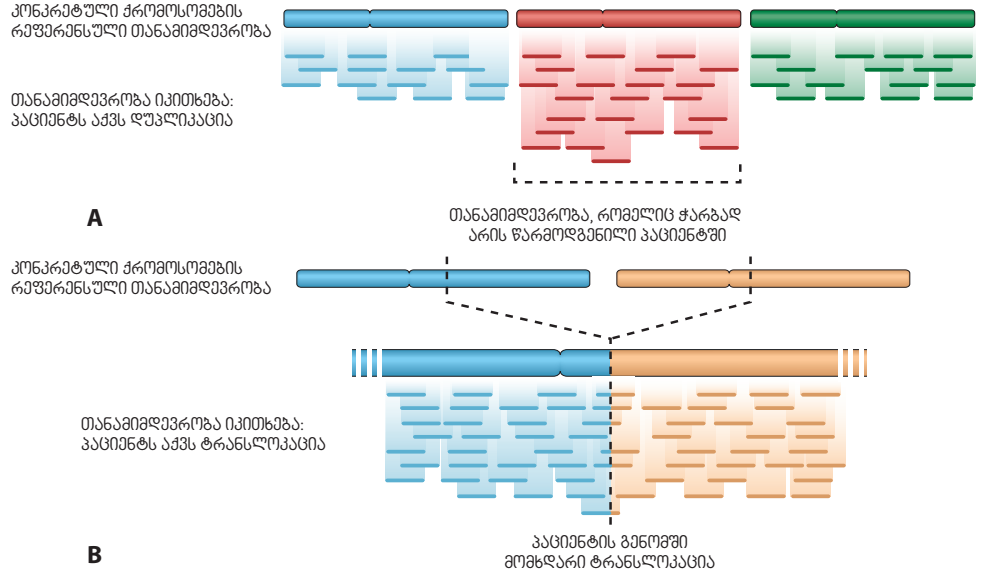
მაღალი სიმჭიდროვის ზონდების დახმარებით შესაძლებელია უფრო მაღალი რეზოლუციის (<25-50 კილობასი) მიღებაც. ეს მეთოდი სულ უფრო ხშირად გამოიყენება კლინიკურ ლაბორატორიებში და მან თითქმის ჩაანაცვლა ტრადიციული კარიოტიპირება, რადგან გენომის უფრო მგრძნობიარე და მაღალი რეზოლუციის მქონე შეფასების მეთოდს წარმოადგენს. მიკროარეები წარმატებით გამოიყენება ისეთი ქრომოსომული და გენომური ანომალიების განსაზღვრის დროს, რომლებიც ბავშვებში განვითარების აუხსნელ შეფერხებას, გონებრივ უნარშეზღუდულობას და მრავალ თანდაყოლილ დეფექტს იწვევს; ამ მეთოდის საშუალებით შესაძლებელი გახდა ისეთი გენომური პათოლოგიების გამოვლენა, რომელთა აღმოჩენაც შეუძლებელია სტანდარტული G-ბენდირებით. მთლიანი გენომის მატრიცების მეთოდის გაზრდილი სარგებლიანობიდან გამომდინარე, პაციენტების გარკვეულ ჯგუფში ეს მეთოდი ნელ-ნელა ანაცვლებს G-ბენდირებას, როგორც პირველი რიგის ტესტირებას.

თუმცა აუცილებელია აქვე ვახსენოთ ამ მეთოდიკის ორი მნიშვნელოვანი შეზღუდვაც. პირველი, მატრიცებზე დამყარებული მეთოდები ზომავს მხოლოდ დნმ-ის თანამიმდევრობების ასლების ფარდობით რაოდენობას, მაგრამ მისი საშუალებით ვერ დგინდება ისეთი ტრანსლოკაციები ან ქრომოსომების სტრუქტურული დარღვევები, რომლის დროსაც ხდება გარკვეული თანამიმდევრობის ადგილმდებარეობის შეცვლა გენომის ფარგლებში. ასე რომ, სავარაუდო ქრომოსომული ანომალიის დასაზუსტებლად კვლავ საჭიროა კარიოტიპირების ან FISH ანალიზის ჩატარება, რათა დაავადებულ ადამიანში ან ოჯახის სხვა წევრებში ანომალიის ბუნება და დაავადებული შვილის გაჩენის რისკი განისაზღვროს. და მეორე, მაღალ რეზოლუციის გენომური ანალიზით შეიძლება გამოვლინდეს ისეთი ვარიანტები (განსაკუთრებით მცირე ზომის ასლის რიცხვის სხვაობები), რომელთა კლინიკური მნიშვნელობა დაუდგენელი და არაზუსტია. ამგვარი ვარიანტების აღმოჩენა და კატალოგში შეტანა მთელი მოსახლეობის მასშტაბითაც კი სულ უფრო ხშირად ხდება. როგორც მე-4 თავში ვნახეთ, **ასლის რიცხვის ვარიანტები** შეიძლება ხშირად უვნებელიც იყოს. მათი არსებობა ადასტურებს ყოველი ინდივიდის გენომის უნიკალურობას და ხაზს უსვამს იმ დიაგნოსტიკურ სირთულეს, თუ რა შეიძლება მივიჩნიოთ "ნორმალურ" ან პათოგენურ კარიოტიპად.

გენომის ანალიზი მთლიანი გენომის სექვენირებით

ციტოგენეტიკურ ანალიზთან და მიკრომატრიცების კვლევასთან ერთად ქრომოსომული და გენომური დარღვევების აღმოსაჩენად კლინიკური ტესტირების ყველაზე გადამწყვეტი მიდგომა შესაძლოა პაციენტის მთლიანი გენომის სექვენირება იყოს. მართლაც, იმის გათვალისწინებით, რომ მთლიანი გენომის სექვენირების ეფექტურობა სულ უფრო და უფრო იზრდება, ხოლო ფასი კლებულობს, კლინიკურ პრაქტიკაში განსაკუთრებით ხელსაყრელი გახდა პაციენტის ნიმუშების სექვენირება (იხ. სურ. 5-1).

ამგვარი მიდგომის პრინციპები მარტივია, რადგან ინდივიდის გენომის ნებისმიერი სეგმენტის რიცხვი და შემადგენლობა მოცემული გენომიდან მიღებული დნმ-ის თანამიმდევრობებში აისახება. მიუხედავად იმისა, რომ, როგორც წესი, თანამედროვე ტექნოლოგიით მიღებული თანამიმდევრობები ქრომოსომის ზომასთან ან რომელიმე გენთან შედარებით მოკლეა



სურ. 5-7 რაოდენობრივი და სტრუქტურული ქრომოსომული ანომალიების აღმოჩენის სტრატეგიები მთლიანი გენომის სექვენირების ანალიზით. მიუხედავად იმისა, რომ აქ სქემატურად თანამიმდევრობათა მხოლოდ მცირე ნაწილია წარმოდგენილი, პრაქტიკაში მრავალი მილიონი თანამიმდევრობის ანალიზი და შედარება ხდება რეფერენსულ გენომთან ანეუპლოიდიის ან ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიის სტატისტიკურად სარწმუნო დიაგნოზის მისაღებად. **A.** პაციენტის გენომიდან მიღებული თანამიმდევრობების განლაგება სამი სხვადასხვა ქრომოსომის რეფერენსულ თანამიმდევრობასთან. წითელი ქრომოსომის მომატებული მაჩვენებელი მიუთითებს, რომ პაციენტი ანეუპლოიდურია ამ ქრომოსომის მიმართ. **B.** პაციენტის გენომიდან მიღებული თანამიმდევრობების განლაგებით ორ სხვადასხვა ქრომოსომის რეფერენსულ თანამიმდევრობასთან გამოვლინდა ერთმანეთის მოსაზღვრე თანამიმდევრობები *ორივე* ქრომოსომიდან. ეს მიუთითებს პაციენტის გენომში არსებულ ტრანსლოკაციაზე, რომელიც მოიცავს ლურჯ და ნარინჯისფერ ქრომოსომებს. მათი შეერთების ადგილი ნაჩვენებია *წყვეტილი ხაზით.*

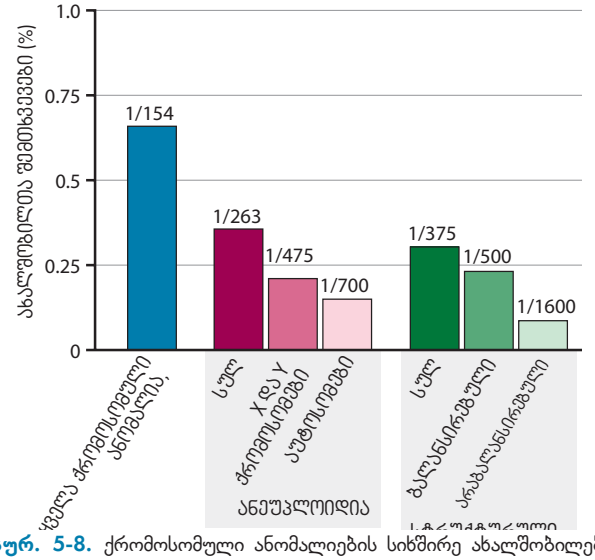
(დაახლოებით 50-500 ნ.წ.), ერთი რომელიმე ქრომოსომიდან ან ქრომოსომული სეგმენტიდან მიღებულ თანამიმდევრობათა უჩვეულოდ მცირე ან დიდი რაოდენობა ამ ქრომოსომის რაოდენობრივ ან სტრუქტურულ ანომალიას ასახავს. მთლიანი ქრომოსომის მრავლობითი ანომალიების აღმოსაჩენად საჭირო არ არის მთლიანი გენომის სექვენირება; ცალკეული ქრომოსომის გასწვრივ მდებარე თანამიმდევრობათა მცირე რაოდენობითაც კი შეიძლება გამოვლინდეს, არის თუ არა ეს თანამიმდევრობები წარმოდგენილი ნორმალური (ე. ი. დიპლოიდური გენომის აუტოსომის ორი ასლის ექვივალენტური), შემცირებული ან მეტი რაოდენობით (სურ. 5-7). ამჟამად ეს კონცეფცია ნაყოფის ქრომოსომული ანომალიების პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება (იხ. მე-17 თავი).

გენომის ბალანსირებული რეარანჟირების აღმოსაჩენად, როდესაც გენომში არ ხდება დნმ-ის რაოდენობის მომატება ან შემცირება, საჭიროა გენომის სრული სექვენირება. ამ შემთხვევაში თანამიმდევრობის ნაცვლად, რომელიც იდეალურად შეესაბამება ადამიანის გენომის რეფერენს თანამიმდევრობას, შესაძლებელია იშვიათი თანამიმდევრობების გამოვლენაც, რომლებიც შეესაბამება რეფერენს თანამიმდევრობის ორ სხვადასხვა და არამოსაზღვრე უბანს (ერთი და იგივე ან სხვადასხვა ქრომოსომაზე) (იხ. სურ. 5-6).

ეს მიდგომა ძირითადად გამოიყენება სიმსივნის გამომწვევი გარკვეული გენების იდენტიფიკაციისათვის და ტრანსლოკაციებით გამოწვეული სხვადასხვა თანდაყოლილი დეფექტის მქონე ბავშვებში, რომლებიც მოიცავს ნორმაში სხვადასხვა ქრომოსომაზე ლოკალიზებულ მიმდებარე თანამიმდევრობებს (იხ. მე-6 და მე-15 თავები).

ქრომოსომული ანომალიები

ქრომოსომული ანომალიები შეიძლება იყოს როგორც რაოდენობრივი, ისე სტრუქტურული და მოიცავდეს ერთ ან



სურ. 5-8. ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე ახალშობილებში, რომელიც დამყარებულია 68,000 ახალშობილის ქრომოსომული ანალიზის კვლევაზე. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

ცხრილი. 5-1 ზოგიერთი შემოკლება, რომელიც გამოიყენება ქრომოსომების და ქრომოსომული ანომალიების აღწერის დროს ტიპური მაგალითებით

შემოკლება	მნიშვნელობა	მაგალითი	მდგომარეობა
		46,XX	ქალის ნორმალური კარიოტიპი
		46,XY	მამაკაცის ნორმალური კარიოტიპი
cen	ცენტრომერი		
del	დელეცია	46,XX,del(5)(q13)	ქალი მე-5 ქრომოსომის ერთი ასლის დისტალური დელეციით 5q13
der	დერივატული ქრომოსომა	der(1)	ტრანსლოკაციური ქრომოსომა, რომელიც წარმოშობილია პირველი ქრომოსომიდან და შეიცავს პირველი ქრომოსომის ცენტრომერს
dic	დიცენტრული ქრომოსომა	dic(X;Y)	ტრანსლოკაციური ქრომოსომა, რომელიც შეიცავს X და Y ქრომოსომების ცენტრომერებს
dup	დუპლიკაცია		
inv	ინვერსია	inv(3)(p25q21)	მე-3 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსია
mar	მარკერული ქრომოსომა	47,XX,+mar	ქალი ზედმეტი არაიდენტიფიცირებული ქრომოსომით
mat	დედისეული წარმოშობის	47,XY,+der(1)mat	მამაკაცი დამატებითი der (1) ქრომოსომით, რომელიც დედისგან მიიღო
p	ქრომოსომის მოკლე მხარი		
pat	მამისეული წარმოშობის		
q	ქრომოსომის გრძელი მხარი		
r	რგოლური ქრომოსომა	46,X,r(X)	ქალი რგოლური X ქრომოსომით
rob	რობერტსონული ტრანსლოკაცია	rob(14;21)(q10;q10)	გაყოფა და შეერთება მოხდა მე-14 და 21-ე ქრომოსომების ცენტრომერულ უბნებში, 14q10 და 21q10 ბენდებში
t	ტრანსლოკაცია	46,XX,t(2;8)(q22;p21)	ქალი ბალანსირებული ტრანსლოკაციით მე-2 და მე-8 ქრომოსომებს შორის, გაწყვეტებით 2q22 და 8p21-ის ბენდებში
+	მომატება	47,XX,+21	ქალი 21-ე ტრისომიით
–	დაკარგვა	45,XY,–22	მამაკაცი 22-ე მონოსომიით
/	მოზაიციზმი	46,XX/47,XX,+21	ქალი უჯრედების ორი პოპულაციით, ერთი ნორმალური კარიოტიპით და მეორე 21-ე ქრომოსომის ტრისომიით

შემოკლებები აღებულია Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, editors: *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature*, Basel, 2013, Karger.

რამდენიმე აუტოსომას, სასქესო ქრომოსომებს ან ორივეს ერთდროულად. ქრომოსომული ანომალიების ზოგადი სიხშირე არის დაახლოებით 1 ყოველ 154 ცოცხლადშობილ ბავშვზე (სურ. 5-8), და, შესაბამისად, მათ უდიდესი ზეგავლენა აქვთ როგორც კლინიკურ მედიცინაზე, ისე საზოგადოებაზე. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ქრომოსომული ანომალიებიდან ყველაზე უფრო ხშირია ანეუპლოიდია, რაც ქრომოსომების რაოდენობის ცვლილებით (ზედმეტი ან ნაკლები ქრომოსომებით) გამოვლინდება და, ყოველთვის უკავშირდება ფიზიკურ ან გონებრივ უნარშეზღუდულობას ან ორივეს ერთად. აგრეთვე ხშირია ქრომოსომების სტრუქტურული ანომალიებიც (რეარანჟირებები, რომლებიც მოიცავს ერთ ან მეტ ქრომოსომას) (იხ. სურ 5-8). იმის მიხედვით, იწვევს თუ არა სტრუქტურული რეარანჟირება გენომის შემადგენლობის დისბალანსს, მას შეიძლება ჰქონდეს ან არ ჰქონდეს გავლენა ფენოტიპზე. თუმცა, როგორც ეს უკვე აღვნიშნეთ ამ თავში, ხანდახან ბალანსირებული ქრომოსომული ანომალიაც კი შეიძლება მომავალ თაობაში დაავადებული ბავშვის გაჩენის გაზრდილი რისკ-ფაქტორი იყოს.

ქრომოსომული ანომალიები შემდგომში აღწერილია სტანდარტული აბრევიატურის და ნომენკლატურის მეშვეობით, რომლებიც ასახავენ ანომალიის ბუნებას და მიუთითებენ კვლევისათვის გამოყენებულ ტექნოლოგიებზე (იმ შემთხვევაში, თუ ანალიზი ჩატარებულია FISH-ის ან მიკრომატრიცების მეთოდით). ზოგიერთი გავრცელებული აბრევიატურა და ანომალიური კარიოტიპების მაგალითი მოცემულია მე-5-1 ცხრილში.

გენის დოზირება, ბალანსი და დისბალანსი

განსხვავებით ერთეული გენის მემკვიდრეობით გამოწვეული დაავადებებისგან, რომლებიც განპირობებულია გენის ფუნქციის თვისობრივი მახასიათებლით, ქრომოსომული და გენომური დაავადებებისთვის გადამწყვეტია გენის ექსპრესიის რაოდენობრივი ასპექტი. ნებისმიერი ქრომოსომული ანომალიის კლინიკური გამოსავალი დამოკიდებულია გენომის ნაწილის დისბალანსზე, ამ უბანში მდებარე გენებზე, მათ შესაძლო ანომალიებზე და აგრეთვე მათი მომავალ თაობაში გადაცემის რისკზე.

მთავარი, რაც უნდა გავითვალისწინოთ ქრომოსომულ და გენომურ ანომალიებზე საუბრისას არის **გენის დოზირება** და მისი ბალანსი ან დისბალანსი. როგორც ამ თავში ქვემოთ ვნახავთ, ეს დებულება ზოგიერთ, ერთეული გენის მემკვიდრეობით მიმდინარე დაავადებას და მათ განმაპირობებელ მუტაციურ საფუძვლებსაც მიესადაგება (იხ. მე-7, მე-11 და მე-12 თავები). თუმცა ქრომოსომულ ანომალიებზე საუბრისას უმნიშვნელოვანესია არა ნორმალური ან არანორმალური თანამიმდევრობის არსებობა, არამედ გენების დოზირება. ამ შემთხვევაში გენების თანამიმდევრობას დიდი მნიშვნელობა არ ენიჭება და მან შეიძლება არც კი გამოიწვიოს კლინიკური ფენოტიპი, რასაც გენის დოზის ცვლილებაზე ვერ ვიტყვით.

ადამიანის გენომის გენების უმეტესობა წარმოდგენილია ორი დოზით და ორივე ასლი ექსპრესირებს. თუმცა ზოგიერთი გენის მხოლოდ ერთი ასლი ექსპრესირებს (მაგ., იმპრინტული გენები ან X-შეჭიდული გენები, რომლებიც X ინაქტივაციას განიცდიან). მრავალი კლინიკური შემთხვევის შესწავლის

არაბალანსირებული კარიოტიპები და გენომები ცოცხლადშობილებში: კონსულტაციის ზოგადი სახელმძღვანელო პრინციპები

- **მონოსომიები უფრო საზიანოა, ვიდრე ტრისომიები.** სრული მონოსომიები, როგორც წესი, სიცოცხლესთან შეუთავსებელია. გამონაკლისია X ქრომოსომის მონოსომია. მე-13, მე-18, 21-ე, X და Yქრომოსომების სრული ტრისომიები სიცოცხლესთან შეთავსებადია
- **ფენოტიპი ნაწილობრივი ანეუპლოიდიების დროს დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე:** მათ შორის არაბალანსირებული სეგმენტის ზომაზე, გენომის რომელი უბნებია დაზიანებული, რომელი გენებია ჩართული და დისბალანსი მონოსომიურია თუ ტრისომიული.
- **ინვერსიების დროს რისკი დამოკიდებულია ინვერსიის ადგილმდებარეობაზე ცენტრომერთან მიმართებაში და ინვერსიული სეგმენტის სიდიდეზე**. ისეთი ინვერსიების შემთხვევაში, რომლებიც არ მოიცავს ცენტრომერს (პარაცენტრული ინვერსიები), შემდგომ თაობაში ანომალიური ფენოტიპის რისკი ძალზე მცირეა, მაგრამ ცენტრომერის მომცველი ინვერსიების დროს (პერიცენტრული ინვერსიები) რისკი მეტად გაზრდილია და ეს რისკი ინვერსიული სეგმენტის ზომასთან ერთად კიდევ უფრო იზრდება.
- **ნებისმიერი ქრომოსომული ანომალიის მოზაიკურ კარიოტიპში** "all bets are off !" (ამერ. "გაუგებარია რა მოხდება") კონსულტაცია განსაკუთრებით რთულია, რადგან როგორც წესი უცნობია მოზაიციზმის ხარისხი სათანადო ქსოვილში ან განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე. ამრიგად, ფენოტიპის სიმძიმის განსაზღვრა ძნელია.

შედეგად გამოვლინდა, რომ ნორმალური განვითარებისთვის უმნიშვნელოვანესია ამ გენების ნორმალური დოზის არსებობა. როგორც წესი, ორის ნაცვლად ერთი ან სამი დოზა ხელს არ უწყობს გენის ან გენების ნაკრების ნორმალურ ფუნქციონირებას, რომლებიც ჩვეულებრივ, ორი ასლით ექსპრესირებს. ანალოგიურად, გენომური იმპრინტინგის ან X ინაქტივაციის ანომალიები, რომლებიც გენის ან გენების ნაკრების ერთის ნაცვლად ორი ასლის ანომალურ ექსპრესიას იწვევენ, მრავალ კლინიკურ დაავადებას განაპირობებენ.

ქრომოსომული და გენომური დაავადებების კლინიკური გამოსავლის გენეტიკური კონსულტაცია შესაძლოა ძალიან რთული აღმოჩნდეს, განსაკუთრებით, პრენატალური შემთხვევების დროს. მრავალი მსგავსი დიაგნოსტიკური დილემა განხილული იქნება ამ თავის მომდევნო ნაწილებში და აგრეთვე მე-6 და მე-17 თავებში; თუმცა აუცილებლად უნდა გავითვალისწინოთ ზოგადი პრინციპები, როდესაც საუბარია კონკრეტულ ქრომოსომულ ანომალიებზე, რომელთაც ამ თავში ქვემოთ განვიხილავთ (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

ქრომოსომათა რიცხვის დარღვევები

ქრომოსომათა ნაკრებს, რომლის ქრომოსომათა რაოდენობა განსხვავდება 46-სგან, **ჰეტეროპლოიდურს** უწოდებენ. ქრომოსომების ჰაპლოიდური რიცხვის (n) ზუსტად ჯერად მრავლობით რაოდენობას უწოდებენ **ეუპლოიდურს**, ქრომოსომების ნებისმიერ სხვა რაოდენობას კი – **ანეუპლოიდურს**.

ტრიპლოიდია და ტეტრაპლოიდია

ნორმალური სომატური უჯრედისათვის დამახასიათებელი ქრომოსომათა დიპლოიდური (2n) ნაკრების გარდა კლინიკურ მასალაში აგრეთვე აღწერილია ორი სხვა ეუპლოიდური ქრომოსომული კომპლექტი – **ტრიპლოიდია** (3n) და **ტეტრაპლოიდია** (4n). როგორც ტრიპლოიდური, ისე ტეტრაპლოიდური ქრომოსომული კომპლექტები ნანახია ჩანასახებში. ტრიპლოიდია ნანახია ჩანასახების მთელი რაოდენობის 1-3%-ში; ტრიპლოიდური კომპლექტის მქონე ჩვილები შეიძლება იყვნენ ცოცხლადშობილები, თუმცა ისინი დიდხანს ვერ ცოცხლობენ. პირველი ტრიმესტრის ორსულობებს შორის ტრიპლოიდიის ყველაზე ხშირი მიზეზია ორი სპერმატოზოიდით განაყოფიერება (დისპერმია). ტრიპლოიდიის მიზეზი შეიძლება იყოს ერთ-ერთი მეიოზური გაყოფის დარღვევაც, რაც იწვევს დიპლოიდური კვერცხუჯრედის ან სპერმატოზოიდის ჩამოყალიბებას. ტრიპლოიდური კარიოტიპის ფენოტიპური გამოვლენა დამოკიდებულია დამატებითი ქრომოსომული ნაკრების წყაროზე. ტრიპლოიდები, რომელთაც დედისეული ქრომოსომების დამატებითი ნაკრები აქვთ, როგორც წესი, ორსულობის ადრეულ ეტაპზე თვითნებური აბორტის გამო იღუპებიან, მაშინ როდესაც ზედმეტი მამისეული ქრომოსომის მქონე ტრიპლოიდიებს, ჩვეულებრივ, აქვთ ანომალიური , გადაგვარებული პლაცენტა (ე. წ. **პარციალური ქორიონადენომა**) მცირე ზომის ნაყოფით. ტეტრაპლოიდური კომპლექტი ყოველთვის არის 92, XXXX ან 92, XXYYდა მას, სავარაუდოდ, ზიგოტის ადრეული დაყოფისას წარმოშობილი დარღვევები იწვევს.

ანეუპლოიდია

ანეუპლოიდია ქრომოსომული დარღვევების ყველაზე გავრცელებული და კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ტიპია, რომელსაც ადგილი აქვს ყველა კლინიკურად გამოვლენილი ორსულობების სულ მცირე 5%-ში. ანეუპლოიდური პაციენტების უმეტეს ნაწილს აქვთ **ტრისომია** (ცალკეული ქრომოსომების ნორმალური წყვილის ნაცვლად სამი ქრომოსომა) ან, იშვიათად, – **მონოსომია** (ცალკეული ქრომოსომების წყვილიდან წარმოდგენილია მხოლოდ ერთი ქრომოსომა). ტრისომიას ან მონოსომიას შეიძლება მძიმე ფენოტიპური გამოვლინება ახლდეს თან.

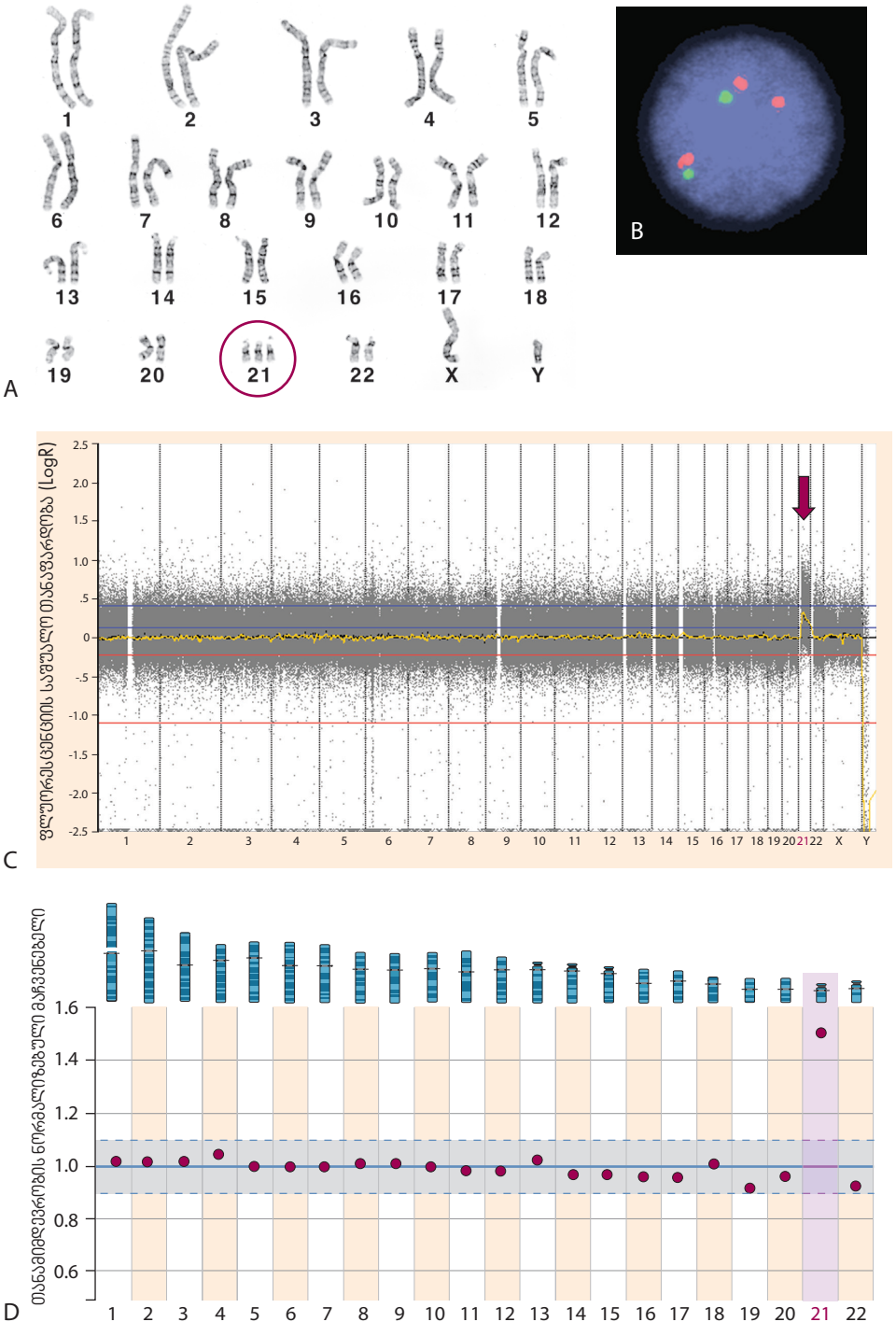
ტრისომია შეიძლება მოიცავდეს გენომის ნებისმიერ ნაწილს, მაგრამ მთლიანი ქრომოსომის ტრისომია იშვიათად არის სიცოცხლესთან შეთავსებადი. ტრისომიის ყველაზე ხშირი ფორმა ცოცხლადშობილ ჩვილებში არის **ტრისომია** 21 (კარიოტიპი 47,XX,+21ან 47,XY,+21), რომელიც გამოვლენილია **დაუნის სინდრომის** მქონე პაციენტების 95%-ში (სურ. 5-9). ახალშობილებში ნანახი სხვა ტრისომიები არის მე-18 ქრომოსომის და მე-13 ქრომოსომის ტრისომიები. აღსანიშნავია, რომ ამ აუტოსომებზე (მე-13, მე-18 და 21-ე) გენების ყველაზე მინიმალური შემცველობაა(იხ. სურ. 2-7); სავარაუდოა, რომ გენების უფრო დიდი რაოდენობის შემცველი აუტოსომების ტრისომიები მეტწილად ლეტალურია. მთლიანი ქრომოსომის მონოსომია თითქმის ყოველთვის ლეტალურია; მნიშვნელოვან გამონაკლისს წარმოადგენს X ქრომოსომის მონოსომია, რომელიც აღინიშნება **ტერნერის სინდრომის** დროს (შემთხვევა 47). ეს დარღვევები უფრო დეტალურად მე-6 თავშია განხილული.

მიუხედავად იმისა, რომ ანეუპლოიდიის გამომწვევი მიზეზები ბოლომდე არ არის გარკვეული, ცნობილია, რომ მისი ყველაზე ხშირი ქრომოსომული მექანიზმი არის მეიოზური **გაუთიშველობა**. ეს პროცესი ასახავს ქრომოსომული წყვილის ნორმალური გაყოფის დარღვევას ერთ-ერთი მეიოზური გაყოფისას, ჩვეულებრივ, I მეიოზური გაყოფის დროს. I და II მეიოზური გაყოფის დროს წარმოქმნილი გაუთიშველობის შედეგები განსხვავებულია (სურ. 5-10). თუ შეცდომა მოხდა პირველი მეიოზური გაყოფის პროცესში, მაშინ 24-ქრომოსომიანი გამეტა შეიცავს ქრომოსომული წყვილის ორივე – მამისეულ და დედისეულ წევრს. თუკი დარღვევას ადგილი ჰქონდა მეორე მეიოზური გაყოფის მიმდინარეობისას, დამატებითი ქრომოსომის მქონე გამეტა შეიცავს მამისეული ან დედისეული ქრომოსომის ორ ასლს. (მეტი სიზუსტისათვის აღვნიშნავთ, რომ ზემოთ მოყვანილი დებულებები ეხება მხოლოდ მამისეულ ან დედისეულ ცენტრომერას, რადგან რეკომბინაცია ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის ხდება I მეიოზის დროს, რაც, თავის მხრივ, გენეტიკურ განსხვავებას იწვევს ქრომატიდებს შორის და, შესაბამისად, შვილეულ ქრომოსომებს შორის; იხ. მე-2 თავი).

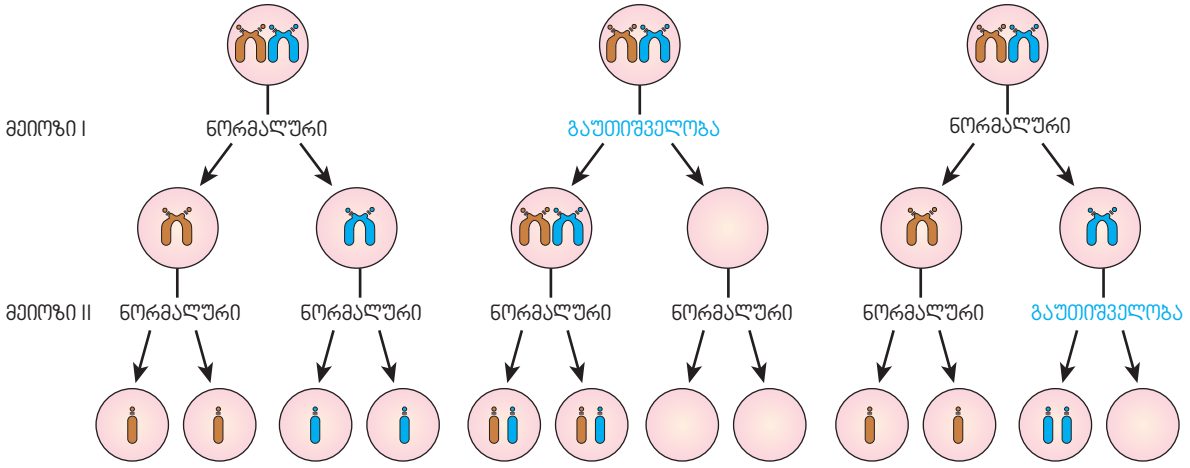
ჰომოლოგიური ქრომოსომების სათანადო გათიშვა I მეიოზის დროს შედარებით მარტივი ჩანს (იხ. სურათი 5-10). სინამდვილეში კი ეს რთული მექანიზმია, რომელიც დროის და სივრცის კონტროლს მოითხოვს ორი ჰომოლოგის სწორად განლაგებისათვის, მათ შორის მჭიდრო კავშირების (სინაფსის) დასამყარებლად, მეიოზურ თითისტარასთან ურთიერთობისთვის და საპირისპირო პოლუსებისაკენ და სხვადასხვა შვილეული უჯრედისკენ მოძრაობისთვის. ქრომოსომული წყვილის მიდრეკილება გაუთიშველობის მიმართ მჭიდროდ უკავშირდება მასში რეკომბინაციის დარღვევების სიხშირეს და ადგილს (ან ორივეს ერთად) I მეიოზის დროს. ის ქრომოსომული წყვილი, რომელმაც განიცადა უმნიშვნელო (ან სრულიად არ განიცადა) რეკომბინაცია, ან კიდევ, განიცადა რეკომბინაცია ცენტრომერის ან ტელომერის მიმდებარე უბნებში, შესაძლოა უფრო მეტად იყოს მიდრეკილი გაუთიშველობის მიმართ, ვიდრე ის ქრომოსომული წყვილი, რომელსაც რეკომბინაციათა ნორმალური რაოდენობა და ტიპური განაწილება აქვს.

ანეუპლოიდიის გამომწვევი მიზეზი ასევე შეიძლება იყოს შვილეული ქრომატიდების ნაადრევი გათიშვა I მეიოზის დროს, II მეიოზის ნაცვლად. თუ ეს მოხდება, დაცალკევებული ქრომატიდები შესაძლოა შემთხვევით განაწილდეს ოოციტში ან პოლარულ სხეულში, რაც გამოიწვევს არაბალანსირებული გამეტის ფორმირებას.

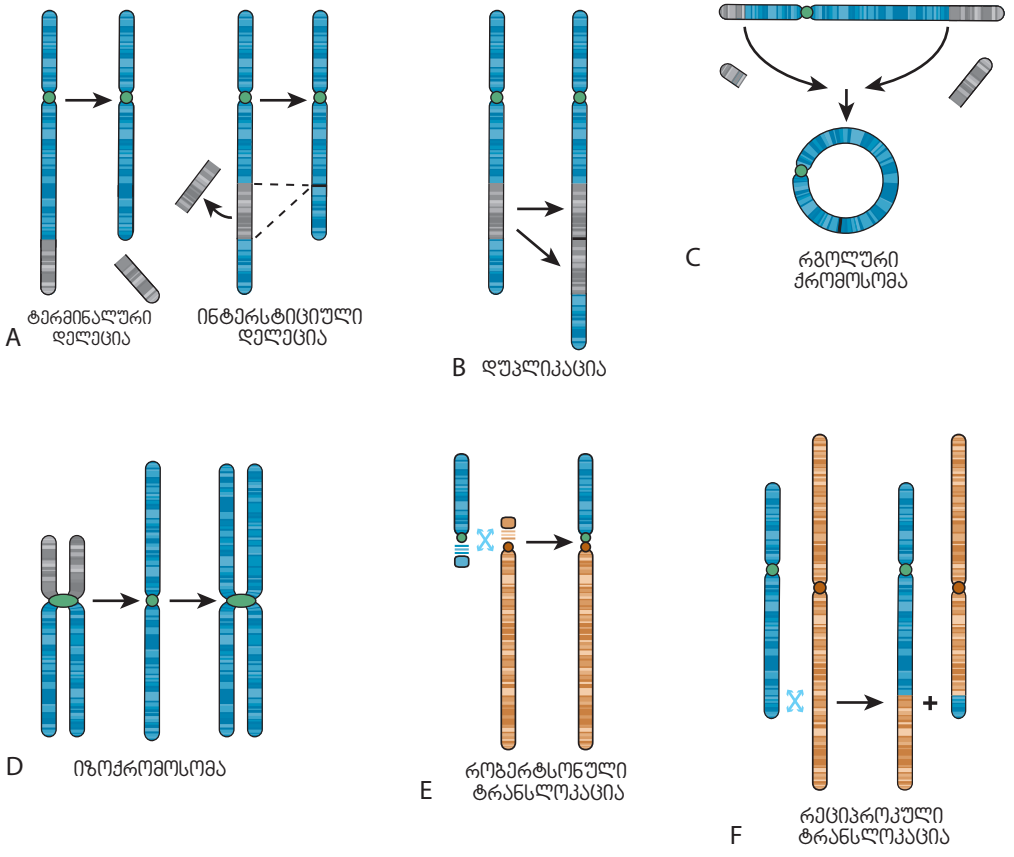
გაუთიშვებლობა შეიძლება მოხდეს მიტოზური გაყოფის დროსაც, ზიგოტის ჩამოყალიბების შემდეგ. თუ ეს ადრეული დანაწევრების სტადიაზე მოხდა, შესაძლოა განვითარდეს კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევების შემცველი **მოზაიციზმი** (იხ. მომდევნო ქვეთავში). ზოგიერთ ავთვისებიან უჯრედულ ხაზებში და უჯრედულ კულტურებში მიტოზურ გაუთიშველობას შეუძლია გამოიწვიოს ძლიერ შეცვლილი ანომალიური კარიოტიპები.



სურ. 5-9. 21-ე ტრისომიის დიაგნოზის ქრომოსომული და გენომური მეთოდები. A. დაუნის სინდრომის მქონე მამრობითი სქესის პაციენტის კარიოტიპი, სადაც ჩანს 21-ე ქრომოსომის სამი ასლი. **B.** ინტერფაზული ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი, რომლის დროს გამოიყენება ლოკუს - სპეციფიკური ზონდები 21-ე ქრომოსომიდან (*წითელი*, სამი წერტილი) და საკონტროლო აუტოსომიდან (*მწვანე*, ორი წერტილი). **C.** 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის აღმოჩენა მდედრობითი სქესის პაციენტში მთლიანი გენომის ქრომოსომული მიკრომატრიცების მეთოდით. წითელი ისრით ნაჩვენებია მომატებული ფლუორესცენცია 21-ე ქრომოსომის თანამიმდევრობაში. **D**. 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის აღმოჩენა მთლიანი გენომის სექვენირებით და 21-ე ქრომოსომის თანამიმდევრობათა მომატებული მაჩვენებელი. ყოველი ქრომოსომის თანამიმდევრობათა ნორმალური რაოდენობის (±SD) მაჩვენებელი გამოსახულია ნაცრისფერი დაჩრდილვით. 21-ე ქრომოსომის მაჩვენებელი არის 1.5, რაც მიუთითებს 21-ე ქრომოსომის ტრისომიაზე. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 5-10. გაუთიშველობის სხვადასხვა შედეგი I მეიოზის *(შუაში)* და II მეიოზის *(მარჯვნივ)* დროს, ნორმალურთან შედარებით *(მარცხნივ)*. როდესაც შეცდომა ხდება I მეიოზის დროს, მაშინ გამეტები შეიცავენ 21-ე ქრომოსომული წყვილის ორივე, დედისეულ და მამისეულ წევრს ან სრულიად კარგავენ 21-ე ქრომოსომას. როდესაც გაუთიშველობა ხდება II მეიოზის დროს, მაშინ ანომალიური გამეტები შეიცავენ ერთი მშობლის 21-ე ქრომოსომის ორ ასლს (და სრულიად არ შეიცავენ მეორე მშობლის 21-ე ქრომოსომის ასლებს) ან სრულიად არ შეიცავენ 21-ე ქრომოსომას.



სურ. 5-11. ქრომოსომების სტრუქტურული რეარანჟირებები, რომლებიც აღწერილია ტექსტში. A. ტერმინალური და ინტერსტიციული დელეციები, რომლებიც წარმოქმნიან აცენტრულ ფრაგმენტებს მათი შემდგომი დაკარგვით. **B.** ქრომოსომული სეგმენტის დუპლიკაცია, რომელიც იწვევს ნაწილობრივ ტრისომიას. **C.** რგოლური ქრომოსომა ორი აცენტრული ფრაგმენტით. **D.** გრძელი მხრის იზოქრომოსომის წარმოქმნა. **E.** რობერტსონული ტრანსლოკაცია ორ აკროცენტრულ ქრომოსომას შორის, რომელიც ხშირად იწვევს ფსევდოდიცენტრული ქრომოსომის წარმოქმნას. რობერტსონული ტრანსლოკაცია არარეციპროკულია და ამ დროს ხდება აკროცენტრული ქრომოსომების მოკლე მხრების დაკარგვა. **F.** ტრანსლოკაცია ორ ქრომოსომას შორის, ტრანსლოცირებული სეგმენტების რეციპროკული გაცვლით.

ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიები

სტრუქტურული ანომალიები შეიძლება გამოწვეული იყოს ქრომოსომათა გაწყვეტით, რეკომბინაციით ან უბნების გაცვლით, რასაც შეიძლება მოჰყვეს ნებისმიერი ანომალიური კომბინაციის წარმოქმნა. მიუხედავად იმისა, რომ ხელახალი აწყობა შეიძლება მრავალი გზით განხორციელდეს, იგი ანეუპლოიდიაზე უფრო იშვიათი მოვლენაა; სტრუქტურული ანომალიების საერთო სიხშირე არის 375 ახალშობილიდან 1 შემთხვევა (იხ. სურ. 5-8). რაოდენობრივი დარღვევების მსგავსად, სტრუქტურის ცვლილებებიც შეიძლება შეეხოს ადამიანის ყველა უჯრედს ან შესაძლოა იყოს მოზაიკური ფორმის დარღვევა.

სტრუქტურული რეარანჟირებები შეიძლება **ბალანსირებული** იყოს, თუ ქრომოსომათა ნაკრებს აქვს ქრომოსომული მასალის სრული, ნორმალური შემცველობა, და **არაბალანსირებული**, თუ გენეტიკური მასალა ზედმეტი ან ნაკლებია. ეს კლასიფიკაცია დამოკიდებულია იმ მეთოდ(ებ)ის რეზოლუციაზე, რომლითაც ხდება კონკრეტული ქრომოსომული ანომალიის ანალიზი (იხ. სურ. 5-1); ზოგი მათგანი მაღალი გარჩევადობის ბენდირების გამოყენებით დაბალანსებული ჩანს, მაგრამ ქრომოსომული მიკრომატრიცების კვლევით და დნმ-ის სექვენირებით შესაძლოა არაბალანსირებული აღმოჩნდეს. ზოგიერთი სტრუქტურული ცვლილება სტაბილურია, ანუ შესაძლებელია მიტოზის და მეიოზის მეშვეობით უცვლელად გადაეცეს თაობიდან თაობას, მაშინ როცა სხვები არასტაბილურია. ადამიანის ქრომოსომების სტრუქტურული რეარანჟირებების ზოგიერთი მაგალითი ნაჩვენებია მე-5-11 სურათზე.

არაბალანსირებული რეარანჟირებები

არაბალანსირებული რეარანჟირებების სიხშირე არის დაახლოებით 1 ყოველ 1600 ცოცხლადშობილ ბავშვში (იხ. სურ. 5-8); ამ დროს ფენოტიპი ანომალიურია დელეციის, დუპლიკაციის ან, ზოგ შემთხვევაში, ორივეს ერთად არსებობის გამო. ქრომოსომის ნაწილის დუპლიკაცია იწვევს **ნაწილობრივ ტრისომიას** ამ უბანში არსებული გენების მიმართ. დელეცია კი **ნაწილობრივი მონოსომიის** მიზეზი ხდება. ზოგადად, ნებისმიერი ცვლილება, რომელიც გენის ნორმალური დოზირების ბალანსს არღვევს, ხელს უშლის ნორმალურ განვითარებას; შედეგად, შეიძლება წარმოიქმნას მრავალგვარი ფენოტიპი, რაც დამოკიდებული იქნება იმ სპეციფიკური გენების ბუნებაზე, რომელთა დოზირებაც კონკრეტულ შემთხვევაში შეიცვალა. დიდი ზომის სტრუქტურული ცვლილებები, რომლებიც არანაკლებ რამდენიმე მეგაბასს მოიცავენ, შეიძლება გამოჩნდეს რუტინულად შეღებილ ქრომოსომულ პრეპარატზე და მაღალრეზოლუციური კარიოტიპირების დროს. უფრო მცირე ზომის დელეციების ან დუპლიკაციების გამოვლენა, როგორც წესი, მოითხოვს უფრო სრულყოფილ ტექნოლოგიებს, მათ შორის FISH-ის და მიკრომატრიცების ანალიზის მეთოდებს.

დელეციები და დუპლიკაციები. დელეცია არის ქრომოსომული სეგმენტის დაკარგვა, რაც ქრომოსომების არაბალანსირებულ ცვლილებას იწვევს (სურ. 5-11). ქრომოსომული დელეციის მატარებელი (ერთი ნორმალური და ერთი დელეცირებული ჰომოლოგით) მონოსომურია ნორმალური ჰომოლოგის შესაბამის სეგმენტზე არსებული გენეტიკური ინფორმაციის მიმართ. კლინიკური შედეგები ძირითადად ასახავენ **ჰაპლოშეუთავსებლობას** (სიტყვასიტყვით თუ განვმარტავთ, გენეტიკური მასალის ერთი ასლის უუნარობას, შეითავსოს ფუნქციები, რასაც ნორმაში ორი ასლი "უძღვება"), რომელიც დამოკიდებულია დელეცირებული სეგმენტის ზომაზე და ამ სეგმენტზე არსებული გენების რაოდენობასა და ფუნქციებზე. ციტოგენეტიკურად თვალსაჩინო აუტოსომური დელეციის სიხშირე არის დაახლოებით 1/7000 ცოცხლადშობილ ბავშვზე. უფრო მცირე სუბმიკროსკოპული დელეციები, რომლებიც მიკრომატრიცების ვლინდება, უფრო ხშირია, მაგრამ, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ასეთი ვარიანტების კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ დასადგენია. დელეცია შეიძლება მოხდეს ქრომოსომის ბოლოზე (**ტერმინალური**) ან ქრომოსომის მხრის გასწვრივ (**ინტერსტიციული**). დელეცია შეიძლება ქრომოსომის მარტივად გაწყვეტამ და აცენტრული სეგმენტის დაკარგვამ გამოიწვიოს. მრავლობითი დელეციები აღმოაჩინეს პრენატალური დიაგნოსტირების დროს და აგრეთვე დისმორფული პაციენტების ან იმ პაციენტების გამოკვლევისას, რომელთაც გონებრივი უნარშეზღუდულობა აღენიშნებოდათ; ასეთი შემთხვევების მაგალითებს მე-6 თავში განვიხილავთ.

ჩვეულებრივ, დუპლიკაცია, დელეციასთან შედარებით, ნაკლებ საზიანოა. რადგან დუპლიკაცია გამეტაში იწვევს ქრომოსომულ დისბალანსს (კერძოდ, ნაწილობრივ ტრისომიას), ხოლო ქრომოსომათა გაწყვეტას თან ახლავს გენების დაკარგვა, დუპლიკაციას ხშირად აქვს ფენოტიპური გამოვლინებები.

მარკერული და რგოლოვანი ქრომოსომები. ძალზე მცირე ზომის იდენტიფიცირებული ქრომოსომები, რომლებსაც **მარკერულ ქრომოსომებს** უწოდებენ, დროდადრო ჩნდებიან ქრომოსომულ პრეპარატებზე, ხშირად მოზაიკურ მდგომარეობაში. როგორც წესი, ისინი ნორმალური ქრომოსომული კომპლექტის დამატებები არიან და მათ მოიხსენიებენ, როგორც **ზედმეტ ქრომოსომებს** ან **სტრუქტურულად ანომალიურ ექსტრაქრომოსომებს**. მრავლობითი მარკერული ქრომოსომების პრენატალური დე ნოვო შემთხვევების სიხშირე არის დაახლოებით 1/2500-ზე. მათი მცირე და გაურკვეველი ზომის გამო, მარკერული ქრომოსომების იდენტიფიკა-ციისათვის ნაჩვენებია გენომის უფრო მაღალი გარჩევადობის ანალიზი. უფრო მოზრდილი მარკერული ქრომოსომები ქრომოსომის ერთი ან ორივე მხრის გენომურ მასალას შეიცავენ და, შესაბამისად, არსებულ გენებს შორის დისბალანსს ქმნიან. მარკერული ქრომოსომის წარმომავლობის მიხედვით, ჩანასახის მიერ ანომალიის მატარებლობის რისკი ძლიერ ცვალებადია: შეიძლება იყოს ძალიან დაბალი ან მაქსიმალური მნიშვნელობის – 100%-იანი. ამის მიზეზი უცნობია, მაგრამ ყველაზე ხშირად მარკერული ქრომოსომები მე-15 ქრომოსომიდან და სასქესო ქრომოსომებიდან წარმოიქმნება.

ბევრ მარკერულ ქრომოსომას არა აქვს ტელომერები და რგოლოვან **ქრომოსომებს** წარმოადგენენ, რომლებიც მაშინ წარმოიქმნება, როდესაც ქრომოსომა ორ ადგილას წყდება და გაწყვეტილი ბოლოები კვლავ შეუერთდება ერთმანეთს და რგოლურ სტრუქტურას წარმოქმნის (იხ. სურ. 5-11). ზოგიერთი რგოლური ქრომოსომა გარკვეულ სირთულეებს აწყდება მიტოზის დროს, როდესაც მისი ორი შვილეული

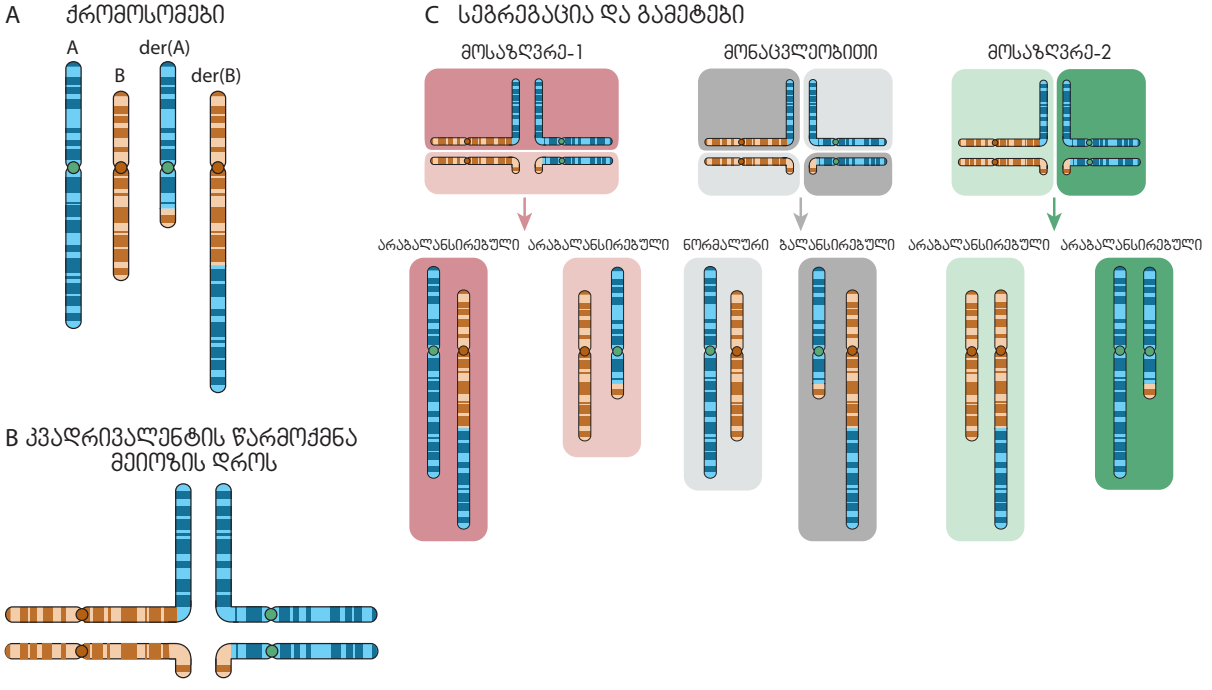
ქრომატიდა რეკომბინირებს, რათა შემდეგ ერთმანეთს ანაფაზაში დაშორდეს. გახსნის შემდეგ შესაძლოა რგოლი დაზიანდეს და დიდი და პატარა რგოლური ქრომოსომები წარმოიქმნას. ამგვარი მიტოზური არასტაბილურობის გამო, ხშირად რგოლურ ქრომოსომებს მხოლოდ უჯრედების გარკვეულ ნაწილში ნახულობენ.

იზოქრომოსომები. იზოქრომოსომა (სურ. 5-11) ისეთი ქრომოსომაა, რომელსაც ერთი მხარი არა აქვს, ხოლო მეორე სარკისებურად არის გაორმაგებული. 46 ქრომოსომის მქონე ადამიანს, რომელიც იზოქრომოსომის მატარებელია, აქვს ერთი მხრის გენეტიკური მასალის ერთი ასლი (ნაწილობრივი მონოსომია) და მეორე მხრის სამი ასლი (ნაწილობრივი ტრისომია). აღწერილია გარკვეული აუტოსომების იზოქრომოსომები, თუმცა ყველაზე ხშირია X ქრომოსომის გრძელი მხრის იზოქრომოსომა – აღინიშნება i(X)(q10)-ით,რომელიც ნანახია ტერნერის სინდრომის მქონე ზოგიერთ ინდივიდში (იხ. მე-6 თავი). იზოქრომოსომები ხშირია ასევე სოლიდური სიმსივნეებისა და ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი ნეოპლაზიების კარიოტიპებში (იხ. მე-15 თავი).

დიცენტრული ქრომოსომები. დიცენტრული ქრომოსომა ანომალიური ქრომოსომების იშვიათი ტიპია, რომელშიც ცენტრომერის შემცველი თითოეული ქრომოსომის ორი სეგმენტი შეერწყმება ერთმანეთს. ორი ცენტრომერის შემცველობის მიუხედავად, დიცენტრული ქრომოსომები შესაძლოა მიტოზურად სტაბილური იყოს, თუ ერთი ცენტრომერა ეპიგენეტიკურად ინაქტივირდება ან თუ ორივე კოორდინირებულად გადაადგილდება ერთი ან მეორე პოლუსისკენ ანაფაზაში. ასეთ ქრომოსომებს ზოგჯერ **ფსევდოდიცენტრულს** უწოდებენ. ჩვეულებრივ, ფსევდოდიცენტრული ქრომოსომების უმეტესობა სასქესო ან აკროცენტრულ ქრომოსომებს მოიცავს (ე. წ. რობერტსონული ტრანსლოკაციები; იხ. ქვემოთ).

ბალანსირებული რეარანჟირებები

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ბალანსირებული რეარანჟირებების სიხშირე არის 1ყოველ 500 ინდივიდზე (იხ. სურ. 5-8) და ხშირად არ იწვევს რაიმე ფენოტიპურ ცვლილებას, რადგან ამ შემთხვევაში გენომური მასალა სრულადაა წარმოდგენილი, მიუხედავად იმისა, რომ მისი განლაგება შეცვლილია (იხ. სურ. 5-11). მნიშვნელოვანია განვასხვავოთ ჭეშმარიტად ბალანსირებული ცვლილებები ისეთი ცვლილებებისაგან, რომლებიც სავარაუდოდ ბალანსირებულია ციტოგენეტიკურად, მაგრამ როგორც ირკვევა, არაბალანსირებულია მოლეკულურ დონეზე. გენომში ფართოდაა წარმოდგენილი ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმები (იხ. თავი 4), რაც დამატებით განაპირობებს მრავალი მეგაბასის სხვაობას ორი ადამიანის გენომს შორის; ასე რომ, დებულება, თუ რა არის ბალანსირებული



სურ. 5-12. A. დიაგრამა, რომელიც ასახავს ბალანსირებულ ტრანსლოკაციას ორ ქრომოსომას შორის და მოიცავს A და B ქრომოსომების დისტალური მხრების რეციპროკულ გაცვლას. **B.** კვადრივალენტის წარმოქმნა მეიოზის დროს აუცილებელია ორი დერივატული და შესაბამისი ნორმალური ქრომოსომების ჰომოლოგიური სეგმენტების გასათანაბრებლად. **C.** სეგრეგაციის ტიპი ტრანსლოკაციის მატარებელში, რაც იწვევს ბალანსირებული ან არაბალანსირებული გამეტის წარმოქმნას. მოსაზღვრე-1 სეგრეგაცია იწვევს მხოლოდ არაბალანსირებული გამეტების წარმოქმნას (*წითელი*: ზედა ქრომოსომები წარმოქმნის ერთ გამეტას, ქვედა ქრომოსომები – მეორეს). მოსაზღვრე-2 სეგრეგაცია აგრეთვე იწვევს მხოლოდ არაბალანსირებული გამეტების წარმოქმნას (*მწვანე*: მარცხენა ქრომოსომები წარმოქმნის ერთ გამეტას, მარჯვენა ქრომოსომები–მეორეს). მხოლოდ მონაცვლეობითი სეგრეგაცია იწვევს ნორმალური გამეტების წარმოქმნას (*ნაცრისფერი*: ზედა მარცხენა/ქვედა მარჯვენა წარმოქმნის ერთ გამეტას, ქვედა მარცხენა/ზედა მარჯვენა წარმოქმნის მეორე გამეტას).

და რა არის არაბალანსირებული, შემდგომ კვლევას და დახვეწას საჭიროებს.

მაშინაც კი, როდესაც სტრუქტურული ცვლილებები ჭეშმარიტად ბალანსირებულია, ისინი შეიძლება გარკვეულ საფრთხეს ატარებდნენ მომდევნო თაობისთვის, რადგან მატარებლებს შეუძლიათ მაღალი სიხშირით წარმოქმნან არაბალანსირებული გამეტები; აქედან გამომდინარე, გაიზრდება არაბალანსირებული კარიოტიპის მქონე ანომალიური შთამომავლობის ყოლის რისკი, რომლის სიდიდეც მერყეობს 1-დან 20%-მდე. იმის საფრთხეც არსებობს, რომ ერთ-ერთი ქრომოსომის გაწყვეტა გამოიწვევს გენის დაზიანებას. განსაკუთრებით მიზანშეწონილია მთლიანი გენომის სექვენირება, როდესაც გამოხატული ფენოტიპის მქონე ინდივიდებს სხვა მეთოდების საშუალებით გამოვლენილი აქვთ ბალანსირებული ცვლილებები (იხ. მე-6 თავი); ასეთი ტრანსლოკაციების საშუალებით შესაძლებელია კონკრეტულ გენეტიკურ დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენის იდენტიფიცირება.

ტრანსლოკაციები. ტრანსლოკაცია გულისხმობს ქრომოსომათა სეგმენტების გაცვლას ორ ქრომოსომას შორის. არსებობს ტრანსლოკაციების ორი ძირითადი ტიპი: რეციპროკული და არარეციპროკული.

რეციპროკული ტრანსლოკაციები. რეარანჟირების ეს ტიპი არაჰომოლოგიური ქრომოსომების გაწყვეტის ან რეკომბინაციის შედეგია, რასაც მოსდევს დაზიანებული სეგმენტების რეციპროკული გაცვლა (სურ. 5-11). ამ დარღვევაში, ჩვეულებრივ, მხოლოდ ორი ქრომოსომა მონაწილეობს და, რადგან გაცვლა რეციპროკულია, ქრომოსომების საერთო რაოდენობა არ იცვლება. როგორც წესი, ასეთ ტრანსლოკაციებს არა აქვთ ფენოტიპური გამოვლინება, თუმცა, სხვა ბალანსირებული სტრუქტურული რეარანჟირებების მსგავსად, ისინი არაბალანსირებული გამეტების და ანომალიური შთამომავლობის წარმოქმნის მაღალ რისკს უკავშირდება. მათი გამოვლენა შესაძლებელია უკვე პრენატალური დიაგნოსტიკის დროს ან არაბალანსირებული ტრანსლოკაციის მქონე დაავადებული ბავშვის მშობლების კარიოტიპირებისას. ბალანსირებული ტრანსლოკაციები უფრო ხშირად გვხვდება უნაყოფო მამაკაცებში და იმ წყვილებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ორი ან მეტი სპონტანური აბორტი, ვიდრე საერთო პოპულაციაში.

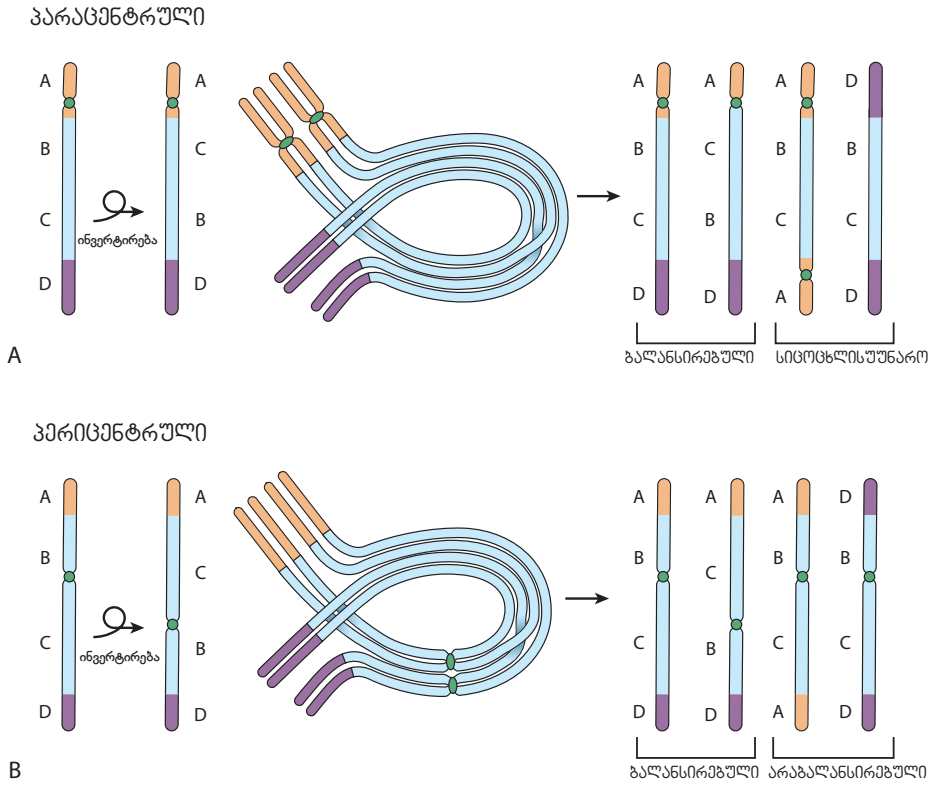
ტრანსლოკაციების არსებობა სირთულეებს უქმნის ქრომოსომათა დაწყვილების და ჰომოლოგიური რეკომბინაციის პროცესს მეიოზის დროს (იხ. მე-2 თავი). როდესაც მეიოზის დროს წყვილდება ბალანსირებული რეციპროკული ტრანსლოკაციის მატარებელი ქრომოსომები (იხ. სურ 5-12), ყალიბდება **კვადრივალენტი**, რომელიც უზრუნველყოფს ჰომოლოგიური თანამიმდევრობების სწორ განლაგებას (და არა ტიპური ბივალენტები, რომლებიც ნანახია ნორმალურ ქრომოსომებში). ტიპური სეგრეგაციის დროს ანაფაზაში კვადრივალენტში ოთხიდან ორი ქრომოსომა სხვადასხვა პოლუსისკენ მიემართება; თუმცა ამ კონფიგურაციიდან ქრომოსომებს სხვადასხვაგვარად შეუძლიათ სეგრეგაცია, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი ქრომოსომა რომელი პოლუსისაკენ გადაადგილდება. **მონაცვლეობითი სეგრეგაცია**, რომელიც არის მეიოზური სეგრეგაციის ჩვეულებრივი ტიპი, წარმოქმნის ბალანსირებულ გამეტებს, რომელთაც გააჩნიათ ნორმალური ქრომოსომული კომპლემენტი ან შეიცავენ ორ რეციპროკულ ქრომოსომას. თუმცა სეგრეგაციის სხვა ტიპები ყოველთვის იწვევს არაბალანსირებული გამეტების წარმოქმნას (იხ. სურ. 5-12).

რობერტსონული ტრანსლოკაციები. რობერტსონული ტრანსლოკაციები წარმოადგენს ქრომოსომული ცვლილებების ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ ტიპს და მოიცავს ორი აკროცენტრული ქრომოსომის შერწყმას ცენტრომერის მიმდებარე რეგიონში მოკლე მხრების დაკარგვით (იხ. სურ. 5-11). ამგვარი ტრანსლოკაციები არარეციპროკულია და წარმოქმნილ ბალანსირებულ კარიოტიპს აქვს მხოლოდ 45 ქრომოსომა, ტრანსლოკაციური ქრომოსომის ჩათვლით, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოდგენილია ორი ქრომოსომის გრძელი მხრებით. რადგან აკროცენტრული ქრომოსომის ხუთივე წყვილის მოკლე მხრები შედგება სხვადასხვა კლასის სატელიტური დნმ-სგან და აქვთ რიბოსომული რნმ-ის გენების მრავლობითი ასლები, ორი აკროცენტრული ქრომოსომის მოკლე მხრების დაკარგვა არ გამოიწვევს არსებით ცვლილებებს. შესაბამისად, მიუხედავად 45 ქრომოსომის არსებობისა, მიიჩნევენ, რომ ამ შემთხვევაში კარიოტიპი ბალანსირებულია. ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, რობერტსონული ტრანსლოკაციები ფსევდოდიცენტრულია (იხ. სურ. 5-11), და ასახავს გაწყვეტის წერტილს თითოეულ აკროცენტრულ ქრომოსომაზე.

მიუხედავად იმისა, რომ რობერტსონული ტრანსლოკაციები შეიძლება მოიცავდეს აკროცენტრული ქრომოსომების ნებისმიერ კომბინაციას, ორი მათგანი – rob(13;14)(q10;q10) და rob(14;21)(q10;q10)–ყველაზე ხშირია ჩვენს სახეობაში და გვხვდება 1300-დან ერთ ინდივიდში. იშვიათად ნანახია შემთხვევები, როდესაც ინდივიდს აქვს ორი რობერტსონული ტრანსლოკაცია და თითოეული მათგანი წარმოქმნილია ერთი და იგივე წყვილის ორი ქრომოსომის შეერთების შედეგად; ამ ფენოტიპურად ნორმალურ ინდივიდებს აქვთ მხოლოდ 44 ქრომოსომა და აკლიათ რომელიმე ნორმალური მე-13 ან მე-14 ქრომოსომა, რომლებიც ჩანაცვლებულია ტრანსლოკაციის ორი ასლით.

მიუხედავად იმისა, რომ რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელი ფენოტიპურად ნორმალურია, არსებობს არაბალანსირებული გამეტების და, შესაბამისად, არაბალანსირებული თაობის წარმოქმნის რისკი. არაბალანსირებული შთამომავლობის რისკი ცვალებადია და დამოკიდებულია რობერტსონული ტრანსლოკაციის კონკრეტულ ტიპზე და მატარებელი მშობლის სქესზე; ტრანსლოკაციის მატარებელ ქალებს, ზოგადად, გაზრდილი რისკი აქვთ, რომ ტრანსლოკაცია დაავადებულ შვილებს გადასცენ. ამ ტიპის ტრანსლოკაციის მთავარი კლინიკური მნიშვნელობა ის არის, რომ რობერტსონული ტრანსლოკაციის (რომელშიც ჩართულია 21-ე ქრომოსომა) მატარებელს აქვს დაუნის სინდრომის ტრანსლოკაციური ფორმით დაავადებული შვილის ყოლის რისკი (იხ. მე-6 თავი).

ინსერციები. ინსერცია არის ტრანსლოკაციის არარეციპროკული ტიპი, რომლის დროსაც ერთი ქრომოსომის სეგმენტი გადაინაცვლებს სხვა ქრომოსომაში საკუთარი ორიენტაციის შენარჩუნებით ან შებრუნებული სახით ცენტრომერასთან მიმართებაში. ინსერციები შედარებით იშვიათია, რადგან ამ ტიპის დარღვევისას საჭიროა მოხდეს სამი ქრომოსომული გაწყვეტა. ინსერციის მატარებელ ინდივიდში სეგრეგაციის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს შთამომავლობაში როგორც ინსერციული სეგმენტის დუპლიკაცია ან დელეცია, ისე, ნორმალური შთამომავლობა და ბალანსირებული მატარებლები.



სურ. 5-13. კროსინგოვერი ინვერსიულ მარყუჟებში I მეიოზის დროს B-C ინვერტირებული სეგმენტის მქონე ქრომოსომის მატარებლებში (თანამიმდევრობა A-C-B-D ნაცვლად A-B-C-D-სი). A. პარაცენტრული ინვერსია. მეორე მეიოზის შედეგად მიღებული გამეტები, როგორც წესი, შეიცავენ ნორმალურ (A-B-C-D) ან ბალანსირებულ (A-C-B-D) ქრომოსომათა ასლებს, რადგან კროსინგოვერის შედეგად მიღებული აცენტრული და დიცენტრული პროდუქტები სიცოცხლისუუნარონი არიან. **B**. პერიცენტრული ინვერსია. მეორე მეიოზის შედეგად მიღებული გამეტები შესაძლოა იყოს ნორმალური, ბალანსირებული ან არაბალანსირებული. არაბალანსირებული გამეტები შეიცავენ ქრომოსომის ასლს, ინვერტირებული სეგმენტის მოსაზღვრე დუპლიკაციით ან დეფიციტით (A-B-C-A ან D-B-C-D).

ამ დროს ავადმყოფი ბავშვის გაჩენის ალბათობა საკმაოდ მაღალია – 50%-მდე და ამიტომ რეკომენდებულია ნაყოფის პრენატალური დიაგნოსტირება.

ინვერსიები. ინვერსია ხდება მაშინ, როდესაც ერთი ქრომოსომა ორ უბანში განიცდის გაწყვეტას და რეკონსტრუირებისას ამოჭრილი მონაკვეთი შემობრუნდება. ინვერსიები ორი ტიპისაა (სურ. 5-13): **პარაცენტრული**, როდესაც ორივე გაწყვეტა ხდება ერთ მხარში (ბერძ. პარა, ცენტრომერის მიღმა) და **პერიცენტრული**, როდესაც გაწყვეტა ხდება ორივე მხარში (ბერძ. პერი, ცენტრო-მერის ირგვლივ). პერიცენტრული ინვერსიების გარჩევა ციტო-გენეტიკურად უფრო ადვილია, რადგან ამ დროს ხშირად იცვლება ქრომოსომის მხრების თანაფარდობა და ბენდირების სურათი.

ინვერსია მატარებლებში ყოველთვის არ იწვევს პათოლოგიურ ფენოტიპს, რადგან იგი ბალანსირებულ ცვლილებას წარმოადგენს. მისი სამედიცინო ეფექტი ვლინდება შთამომავლებში; ნებისმიერი ტიპის ინვერსიის მატარებლებში არსებობს ანომალიური გამეტების წარმოქმნის რისკი, რომლებიც დასაბამს აძლევს არაბალანსირებულ შთამომავლობას. ინვერსიის დროს, I მეიოზში, ნორმალური და ინვერსიის მატარებელი ჰომოლოგიური ქრომოსომების დაწყვილებისთვის უნდა წარმოიქმნას მარყუჟი (სურ. 5-13). რეკომბინაციის დროს შეიძლება წარმოიქმნას არაბალანსირებული გამეტები: ფორმირდება გამეტები ბალანსირებული ქრომოსომული ნაკრებით (ნორმალური თუ ინვერტირებული) და არაბალანსირებული ნაკრებით, რაც დამოკიდებულია რეკომბინაციის ადგილზე. როდესაც ინვერსია პარაცენტრულია, არაბალანსირებული რეკომბინანტული ქრომოსომები აცენტრული ან დიცენტრულია და როგორც წესი, შთამომავლობა არ არის სიცოცხლისუნარიანი (იხ. სურ. 5-13); ამრიგად, რისკი იმისა, რომ პარაცენტრული ინვერსიის მატარებელს ეყოლება ანომალიური კარიოტიპის მქონე ცოცხლადშობილი ბავშვი, ძალზე მცირეა.

მეორე მხრივ, პერიცენტრულმა ინვერსიამ შესაძლოა გამოიწვიოს არაბალანსირებული გამეტების წარმოქმნა ქრომოსომული სეგმენტების როგორც **დუპლიკაციით ისე დეფიციტით** (იხ. სურ. 5-13). დუპლიცირებული და დეფიციტური სეგმენტები დისტალურია ინვერსიასთან მიმართებით. გამოთვლების მიხედ-ვით, პერიცენტრული ინვერსის მატარებელს აქვს 5%-10%-იანი რისკ-ფაქტორი, რომ ეყოლება არაბალანსირებული კარიოტიპის მქონე შვილი. ყოველი პერიცენტრული ინვერსია ასოცირებულია გარკვეულ რისკთან, რაც, როგორც წესი, ასახავს დუპლიცირებული და დეფიციტური სეგმენტის ზომასა და შემადგენლობას.

ქრომოსომული ანომალიების მოზაიციზმი

როდესაც ადამიანს აქვს რაოდენობრივი ან სტრუქტურული ქრომოსომული ანომალია, იგი, როგორც წესი, მის ყოველ უჯრედში გამოვლინდება, თუმცა ზოგჯერ ინდივიდში ორი

ცხრილი. 5-2. 10 000 ორსულობის კვლევის შედეგი*

შედეგი	ორსულობა	სპონტანური აბორტები (%)	ცოცხლად შობილი
სულ	10,000	1500 (15)	8500
ნორმალური ქრომოსომები	9,200	750 (8)	8450
ანომალიური ქრომოსომები	800	750 (94)	50
სპეციფიკური ანომალიები			
ტრიპლოიდია/ ტეტრაპლოიდია	170	170 (100)	0
45,X	140	139 (99)	1
ტრისომია 16	112	112 (100)	0
ტრისომია 18	20	19 (95)	1
ტრისომია 21	45	35 (78)	10
სხვა ტრისომიები	209	208 (99.5)	1
47,XXY, 47,XXX, 47,XYY	19	4 (21)	15
არაბალანსირებული რეარანჟირება	27	23 (85)	4
ბალანსირებული რეარანჟირება	19	3 (16)	16
სხვა	39	37 (95)	2

* ეს მონაცემები ემყარება სპონტანურ აბორტებში და ცოცხლადშობილ ჩვილებში ნანახ ქრომოსომულ ანომალიათა სიხშირეებს. სავარაუდოა, რომ ქრომოსომულ ანომალიათა სიხშირე ყველა ჩასახვის დროს უფრო მაღალია, ვიდრე აქ მოყვანილ მონაცემებში., რადგან მრავალი ჩანასახის სპონტანური აბორტი მათ კლინიკურ დიაგნოსტირებამდე ხდება.

ან მეტი სხვადასხვა სახის ქრომოსომული ნაკრები არსებობს. ამ მდგომარეობას **მოზაიციზმი** ეწოდება. ჩვეულებრივ, მოზაიციზმის დადგენა ხდება ტრადიციული კარიოტიპირებით, თუმცა მისი აღმოჩენა შესაძლებელია აგრეთვე ინტერფაზული FISH ან ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზის მეთოდებითაც

მოზაიციზმის ზოგადი მიზეზი არის გაუთიშველობა ადრეული პოსტზიგოტური მიტოზური დაყოფის დროს. მაგალითად, ზიგოტამ, რომელსაც ზედმეტი 21-ე ქრომოსომა აქვს, შეიძლება მიტოზური დაყოფის დროს დაკარგოს ეს ქრომოსომა და გააგრძელოს განვითარება, როგორც 46/47,+21 მოზაიკურმა. მოზაიციზმის გავლენა განვითარებაზე განსხვავებულია და დამოკიდებულია იმაზე, თუ როდის მოხდა გაუთიშველობა, როგორია ქრომოსომული ანომალიის ბუნება, რა პროპორციითაა წარმოდგენილი სხვადასხვა ქრომოსომული კომპლექტი. მიიჩნევენ, რომ გარკვეული ქრომოსომული ანომალიის მიმართ მოზაიკური ინდივიდები, როგორიცაა, მაგალითად, მოზაიკური დაუნის სინდრომი ან მოზაიკური ტერნერის სინდრომი, ნაკლებად მძიმედ არიან დაავადებულები, ვიდრე იგივე სინდრომის მქონე არამოზაიკური ინდივიდები.

რთულია მოზაიციზმის შეფასება, როდესაც მას ნახულობენ ლიმფოციტებში, კულტივირებულ უჯრედულ ხაზებში, განსაკუთრებით კი - პრენატალურ მასალაში. სხვადასხვა ქრომოსომული კომპლექტების თანაფარდობები, რომლებიც გაანალიზებულ ქსოვილში (კულტივირებულ ამნიოციტებში ან ლიმფოციტებში) გამოვლინდება, შესაძლოა სწორად არ ასახავდეს რეალურ სურათს – ქრომოსომულ ნაკრებთა თანაფარდობებს სხვა ქსოვილებში ან ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიებზე. მოზაიციზმი შეიძლება წარმოიშვას უჯრედის კულტურაში მათი ინდივიდისგან აღების შემდეგ; ამგვარად, ციტოგენეტიკოსებისთვის რთულია ინდივიდში არსებული **წმინდა მოზაიციზმის** განსხვავება **ფსევდო-მოზაიციზმისაგან**, როდესაც მოზაიციზმი უჯრედების კულტივირებისას წარმოიშობა. ამ ორი ტიპის განსხვავება ყოველთვის ადვილი არ არის, რამაც შეიძლება პრენატალური დიაგნოზის დროს პასუხის ინტერპრეტაციის სირთულე გამოიწვიოს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი და მე-17 თავი).

ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე

დიდ პოპულაციებში შესწავლილია სხვადასხვა სახის ქრომოსომული აბერაცია, რაც მოცემულია სურ. 5-8-ზე. ცოცხლადშობილებში ნანახი რაოდენობრივი ქრომოსომული ანომალიების ყველაზე ხშირი მაგალითებია სამი აუტოსომური ტრისომია (21-ე ტრისომია, მე-18 ტრისომია და მე-13 ტრისომია) და სასქესო ქრომოსომების ოთხი სახის ანეუპლოიდია: ტერნერის სინდრომი (45, X), კლაინფელტერის სინდრომი (47, XXY); 47, XYY და 47, XXX (იხ. მე-6 თავი). ტრიპლოიდია და ტეტრაპლოიდია კი გაცილებით იშვიათად გვხვდება, ძირითადად თვითნებური აბორტების დროს. ქრომოსომული დეფექტების კლასიფიკაცია და სიხშირე ნაჩვენებია მე-5-2 ცხრილში, სადაც წარმოდგენილია მონაცემები 10 000 ორსულობის შესახებ.

ცოცხლადშობადობა

ქრომოსომული ანომალიები ახალშობილებში 154 შემთხვევიდან 1-ში (0,65%) გვხვდება (იხ. სურ. 5-8). ხშირად აუტოსომური დაავადების დიაგნოზი შეიძლება დაისვას დაბადებისას, მაგრამ ზოგიერთი სასქესო ქრომოსომის ანომალიის დადგენა, ტერნერის სინდრომის გარდა, ვერ ხერხდება სქესობრივი მოწიფულობის ასაკამდე (იხ. მე-6 თავი). არაბალანსირებული ცვლილებები, როგორც წესი, ყოველთვის გამოვლინდება კლინიკურად. ამ დროს აღინიშნება დისმორფიზმი და ფიზიკური ან ფსიქიკური განვითარების ჩამორჩენა. ბალანსირებული ცვლილებების კლინიკურად დადგენა იშვიათად ხდება, ვიდრე ასეთ ადამიანს არ ეყოლება ბავშვი, რომელსაც არაბალანსირებული ქრომოსომული ნაკრები ექნება. ამ დროს მიზანშეწონილია ოჯახის გენეტიკური გამოკვლევა.

სპონტანური აბორტები

ქრომოსომული ანომალიების საერთო სიხშირე სპონტანური აბორტების დროს 50-60%-ს შეადგენს; ამ დროს გვხვდება ცოცხლადშობილი ბავშვებისათვის დამახასიათებელი დარღვევებისგან განსხვავებული ანომალიის ტიპები. რაოდენ გასაკვირიც არ უნდა იყოს, ყველაზე ხშირი ანომალია სპონტანური აბორტების დროს არის 45,X (ტერნერის სინდრომი), რომელიც შეადგენს სპონტანური აბორტების დროს ქრომოსომული ანომალიების 20%-ს, ხოლო ცოცხლადშობილებში ეს მაჩვენებელი 1%-ზე ნაკლებია (იხ. ცხრილი 5-2). კიდევ სხვა განსხვავებაც არის ტრისომიების ტიპების გადანაწილებაში; მაგალითად, მე-16 ქრომოსომის ტრისომია აბორტულ მასალაში გვხვდება ტრისომიების შემთხვევათა 1/3-ში, ხოლო ცოცხლადშობილებში საერთოდ არ არის ნანახი.

სიმსივნეების ქრომოსომული და გენომური ანალიზი

ამ თავში უკვე განვიხილეთ ქრომოსომების კონსტიტუციური ანომალიები, რომლებიც ნანახია ორგანიზმის ყველა უჯრედში ან უჯრედების ნაწილში და განპირობებულია იმ ქრომოსომული ან რეგიონული მუტაციებით, რომლებიც მშობლიდან არის მიღებული (ე.ი. მემკვიდრულია ან *დე ნოვო მუტაციაა* მშობლის გერმინაციულ უჯრედში), ან ზიგოტაში ადრეული მიტოზური დაყოფის დროს მოხდა.

თუმცა ამგვარი მუტაციები სომატურ უჯრედებშიც ხდება სიცოცხლის მანძილზე, რაც სიმსივნის დამახასიათებელ ნიშანს წარმოადგენს, როგორც ჰემატოლოგიური ნეოპლაზიების (მაგ., ლეიკემიები და ლიმფომები), ასევე სოლიდური სიმსივნეების პროგრესირების შემთხვევებშიც. სიმსივნეების კვლევაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია, ერთი მხრივ, ციტოგენეტიკური ცვლილებების გამოვლენას სიმსივნის სპეციფიკურ ფორმებში და, მეორე მხრივ, ონკოგენებთან ქრომოსომის სტრუქტურული რეარანჟირების კავშირის შესწავლას. სიმსივნურ უჯრედებში ნანახი ქრომოსომული და გენომური ცვლილებები მრავალრიცხოვანი და ხშირია. ციტოგენეტიკური და გენომური ანალიზების დაკავშირება სიმსივნის ტიპთან და თერაპიის ეფექტურობასთან სიმსივნის მქონე პაციენტების მართვის მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს; ეს საკითხები განხილულია, მე-15 თავში.

ძირითადი ლიტერატურა:

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, ed 4, Oxford, England, 2012, Oxford University Press.

Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, editors: *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature*, Basel, 2013, Karger.

Trask B: Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting, *Nature Rev Genet* 3:769–778, 2002.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ:

Baldwin EK, May LF, Justice AN, et al: Mechanisms and consequences of small supernumerary marker chromosomes, *Am J Hum Genet* 82:398–410, 2008.

Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, et al: Chromosomal microarray testing influences medical management, *Genet Med* 13:770–776, 2011.

Dan S, Chen F, Choy KW, et al: Prenatal detection of aneuploidy and imbalanced chromosomal arrangements by massively parallel sequencing, *PLoS ONE* 7:e27835, 2012.

Debatisse M, Le Tallec B, Letessier A, et al: Common fragile sites: mechanisms of instability revisited, *Trends Genet* 28:22–32, 2012.

Fantes JA, Boland E, Ramsay J, et al: FISH mapping of de novo apparently balanced chromosome rearrangements identifies characteristics associated with phenotypic abnormality, *Am J Hum Genet* 82:916–926, 2008.

Firth HV, Richards SM, Bevan AP, et al: DECIPHER: database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using Ensembl resources, *Am J Hum Genet* 84:524–533, 2009.

Green RC, Rehm HL, Kohane IS: Clinical genome sequencing. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier, pp 102–122.

Higgins AW, Alkuraya FS, Bosco AF, et al: Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project, *Am J Hum Genet* 82:712–722, 2008.

Kearney HM, South ST, Wolff DJ, et al: American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities, *Genet Med* 13:676–679, 2011.

Ledbetter DH, Riggs ER, Martin CL: Clinical applications of whole-genome chromosomal microarray analysis. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier, pp 133–144.

Lee C: Structural genomic variation in the human genome. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier, pp 123–132.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al: Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies, *Am J Hum Genet* 86:749–764, 2010.

Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA: Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem, *Nat Rev Genet* 13:493–504, 2012.

Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth, *N Engl J Med* 367:2185–2193, 2012.

Talkowski ME, Ernst C, Heilbut A, et al: Next-generation sequencing strategies enable routine detection of balanced chromosome rearrangements for clinical diagnostics and genetic research, *Am J Hum Genet* 88:469–481, 2011.

პრობლემები

1. თქვენ გააგზავნეთ დისმორფული ჩვილის სისხლის ნიმუში ლაბორატორიაში ქრომოსომული გამოკვლევისთვის. ლაბორატორიის პასუხში წერია, რომ ბავშვს აქვს 46,XYკარიოტიპი, del(18)(q12).

ა. რას ნიშნავს ეს კარიოტიპი?

ბ. ლაბორატორია ანალიზისთვის ითხოვს კლინიკურად ჯანმრთელი მშობლების სისხლის ნიმუშებსაც. რატომ?

გ. ლაბორატორიამ განსაზღვრა დედის კარიოტიპი, როგორც 46,XX და მამის კარიოტიპი, როგორც 46,XY,t(7;18)(q35;q12). რას ნიშნავს ეს კარიოტიპი? 5-2 სურათზე ნაჩვენები ნორმალური ქრომოსომის იდიოგრამის მიხედვით დახაზეთ ქრომოსომის ან ქრომოსომების ტრანსლოკაციები მამასა და შვილში. დახაზეთ მამის ქრომოსომები მეიოზის ფაზაში. რა სახის გამეტები შეიძლება წარმოიქმნას ამ დროს?

დ. ამ ახალ ინფორმაციაზე დაყრდნობით, რას აღნიშნავს ბავშვის კარიოტიპი ახლა? რომელი უბნებია მონოსომიური? ტრისომიური? მე-2-და მე-3 თავში მოცემული ინფორმაციის მიხედვით შეაფასეთ გენების რიცხვი ტრისომიულ ან მონოსომიურ უბნებში.

2. სპონტანური აბორტის ნაყოფს აღმოაჩნდა მე-18 ქრომოსომის ტრისომია.

ა. მე-18 ტრისომიის მქონე ჩანასახების რა ნაწილი იღუპება სპონტანური აბორტების შედეგად?

ბ. როგორია რისკი, რომ მშობლებს მეორე ორსულობის შედეგად შეეძინებათ ცოცხლადშობილი ბავშვი ტრისომიით?

3. დაუნის სინდრომით დაავადებულ ახალშობილს ჩაუტარეს კარიოტიპირება. მას აღმოაჩნდა უჯრედების ორი ხაზი: მისი უჯრედების 70%-ს აღმოაჩნდა ტიპური 47,XX,+21 კარიოტიპი, ხოლო 30% ნორმალურია – 46,XX. დაახლოებით როდის მოხდა გაუთიშველობა? როგორია ამ ბავშვის მიმართ პროგნოზი?

4. რომელი ქვემოთ მოყვანილი ადამიანი ან ადამიანები არიან ფენოტიპურად ნორმალურები?
   ა. ქალი 47 ქრომოსომით, პატარა დამატებითი ქრომოსომის ჩათვლით, რომელიც წარმოშობილია მე-15 ქრომოსომის ცენტრომერული უბნიდან.
   ბ. ქალი 47,XX,+13 კარიოტიპით.
   გ. მამაკაცი მე-4 ქრომოსომის ბენდის დელეციით.
   დ. ადამიანი ბალანსირებული რეციპროკული ტრანსლოკაციით.
   ე. ადამიანი მე-6 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსიით.
   როგორი ტიპის გამეტების წარმოქმნა შეუძლიათ ამ ინდივიდებს? როგორი შთამომავლობა შეიძლება იყოლიონ მათ იმის გათვალისწინებით, რომ ამ ბავშვების მეორე მშობლებს ნორმალური ქრომოსომები აქვთ?

5. გადაწყვიტეთ, საჭიროა თუ არა ქრომოსომული ან გენომური ანალიზის ჩატარება ქვემოთ მოყვანილი თითოეული შემთხვევისათვის. ოჯახის სხვა წევრებისათვის? რომელი ქრომოსომული დაავადების რისკის ქვეშ შეიძლება იმყოფებოდეს ოჯახი თითოეულ ქვემოთ მოყვანილ შემთხვევაში?
   ა. 29 წლის ორსული ქალი და მისი 41 წლის ქმარი, რომელთა ოჯახის ანამნეზში არ გვხვდება გენეტიკური დაავადებები.
   ბ. 41 წლის ორსული ქალი და მისი 29 წლის ქმარი, რომელთა ოჯახის ანამნეზში არ გვხვდება გენეტიკური დაავადებები.
   გ. წყვილი, რომლის ერთადერთ შვილს აქვს დაუნის სინდრომი.
   დ. წყვილი, რომლის ერთადერთ შვილს აქვს კისტური ფიბროზი.
   ე. წყვილი, რომელთაც ჰყავთ ორი ბავშვი გონებრივად უნარშეზღუდულობით.

6. ახსენით ქრომოსომული ანომალიის ბუნება და დეტექციის მეთოდი, რომელიც ნაჩვენებია ქვემოთ მოყვანილი ნომენკლატურით.
   ა. inv(X)(q21q26)
   ბ. 46,XX,del(1)(1qter → p36.2:)
   გ. 46,XX.ish del(15)(q11.2q11.2)(SNRPN-,D15S10-)
   დ. 46,XX,del(15)(q11q13).ish del(15)(q11.2q11.2)(SNRPN-, D15S10-)
   ე. 46,XX.arr cgh 1p36.3(RP11-319A11,RP11-58A11,RP11-92O17) x 1
   ვ. 47,XY,+mar.ish r(8)(D8Z1+)
   ზ. 46,XX,rob(13;21)(q10;q10),+21
   თ. 45,XY,rob(13;21)(q10;q10)

7. მე-5-1 ცხრილში მოცემული ნომენკლატურის გამოყენებით აღწერეთ "მოლეკულური კარიოტიპები", რომლებიც შეესაბამება მიკრომატრიცების მონაცემებს სურ. 5-6C-ში და 5-9C-ში.
   ა. შეხედეთ ინდივიდის მატრიცების ანალიზის შედეგს სურ. 5-6 C და დაადგინეთ, რომელ სქესს მიეკუთვნება ეს ადამიანი, ქალს თუ კაცს? დაასაბუთეთ თქვენი პასუხი.
   ბ. შეხედეთ ინდივიდის მატრიცების ანალიზის შედეგს სურ. 5-9 C და განსაზღვრეთ, რომელ სქესს მიეკუთვნება იგი, ქალს თუ კაცს? დაასაბუთეთ თქვენი პასუხი.

თავი 6

დაავადებების ქრომოსომული და გენომური საფუძვლები: აუტოსომების და სასქესო ქრომოსომების დარღვევები

ამ თავში ყველაზე ხშირ და კარგად შესწავლილ ქრომოსომულ და გენომურ დარღვევებს განვიხილავთ, რომლებიც კლინიკურ პრაქტიკაში გვხვდება; მოცემული შემთხვევები დაფუძნებულია კლინიკური ციტოგენეტიკის და გენომის ანალიზის პრინციპებზე, რაზეც უკვე წინა თავში ვისაუბრეთ. აქ წარმოდგენილი ყოველი დარღვევა ასახავს გენომის ქრომოსომული და სუბქრომოსომული უბნების დოზის **ბალანსის და დისბალანსის** პრინციპებს. ვინაიდან კლინიკურ პრაქტიკაში ნანახი მრავალი ფენოტიპი გამოწვეულია ქრომოსომული და სუბქრომოსომული მუტაციებით, ამ თავში იმ დაავადებების მაგალითები მოვიყვანეთ, რომელთაც ახასიათებთ გონებრივი უნარშეზღუდულობა და ანომალიური ან გაურკვეველი სქესის განვითარება. მიუხედავად იმისა, რომ ბევრი ასეთი ანომალია ერთი გენით არის განპირობებული, ამგვარი ფენოტიპების კლინიკური შეფასება ხშირად საჭიროებს ქრომოსომების და გენომის დეტალურ ანალიზს

ანომალიების მექანიზმები

აქ ისეთ ანომალიებს განვიხილავთ, რომლებიც მთლიანი ქრომოსომის ან ქრომოსომის უბნის გენეტიკური დისბალანსის გამომწვევ ძირითად ქრომოსომულ და გენომურ მექანიზმებს ასახავს. ზოგადად, ჩვენ ამგვარ დარღვევათა ხუთ ძირითად კატეგორიას გამოვყოფთ, რომელთაც კლინიკურად მნიშვნელოვანი დაავადებების გამოწვევა შეუძლიათ:

- დაავადებები, გამოწვეული **ქრომოსომათა ანომალიური სეგრეგაციით** (გაუთიშველობით)
- დაავადებები, გამოწვეული **განმეორებადი ქრომოსომული სინდრომებით**, რომლებიც მოიცავს დელეციებს და დუპლიკაციებს გენომის ცხელ წერტილებში
- დაავადებები, გამოწვეული **იდიოპათიური ქრომოსომული**, როგორც წესი, *დე ნოვო* ანომალიებით
- დაავადებები, გამოწვეული **არაბალანსირებული ოჯახური ქრომოსომული ანომალიებით**
- დაავადებები, გამოწვეული ქრომოსომული და გენომური ცვლილებებით, რომლებიც **გენომური იმპრინტინგის** უბნებს გამოავლენენ.

გამომწვევი მექანიზმების განმასხვავებელი ნიშნები მოცემულია ცხრილში 6-1. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მექანიზმებით გამოწვეული დეფექტების კატეგორიები შეიძლება ნებისმიერ ქრომოსომას მოიცავდეს, ჩვენ მათ აუტოსომური ანომალიების კონტექსტში წარმოგიდგენთ.

ანეუპლოიდია

ყველაზე ხშირი მუტაცია ჩვენს სახეობაში გამოწვეულია ქრომოსომის სეგრეგაციის შეცდომებით, რაც იწვევს არაბალანსირებული გამეტის წარმოქმნას, რომელსაც გააჩნია გაუთიშველობაში მონაწილე ქრომოსომის ორი ასლი ან საერთოდ არ გააჩნია ასეთი ასლი. მიუხედავად იმისა, რომ ამგვარი შეცდომები ასე ხშირია მეიოზის და ხანდახან მიტოზის დროსაც, არსებობს მხოლოდ სამი კარგად ცნობილი არამოზაიკური ქრომოსომული დარღვევა, რომელიც სიცოცხლესთან შეთავსებადია და როცა მთლიანი აუტოსომის ანომალიური დოზა აღინიშნება: **ტრისომია 21** (დაუნის სინდრომი), **ტრისომია 18** და **ტრისომია 13**. გასაკვირი არ არის, რომ ეს ის ქრომოსომებია, რომლებიც სხვა აუტოსომებთან შედარებით გენების ყველაზე მცირე რაოდენობას შეიცავენ (იხ. სურ. 2-7). უფრო მეტი გენის შემცველი ქრომოსომების დისბალანსით გამოწვეული დაავადებები სიცოცხლესთან შეუთავსებელია და მათი ანეუპლოიდიები ხშირად ორსულობის შეწყვეტას უკავშირდება (იხ. ცხრილი 5-2).

თითოეული ეს აუტოსომური ტრისომია დაკავშირებულია ზრდის შეფერხებასთან, გონებრივ უნარშეზღუდულობასთან და მრავლობით თანდაყოლილ ანომალიასთან (ცხრილი 6-2). ამასთანავე, ყოველ მათგანს აქვს მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი ფენოტიპი, რომელსაც ახალშობილთა განყოფილებაში მომუშავე გამოცდილი კლინიცისტი ადვილად ამოიცნობს. ტრისომია 18 და ტრისომია 13 უფრო იშვიათია, ვიდრე ტრისომია 21 და ამ შემთხვევებში სიცოცხლის ხანგრძლივობა იშვიათად აღემატება ერთ წელიწადს, რასაც ვერ ვიტყვით დაუნის სინდრომზე, რომლის დროსაც სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 50 წელს აღემატება.

ტრისომიით განპირობებული განვითარების მანკები გამოწვეულია დამატებითი ქრომოსომის გარკვეული გენების ჭარბი დოზით. უკანასკნელ პერიოდამდე ცოტა რამ იყო ცნობილი დამატებითი ქრომოსომისა და მისგან გამომდინარე განვითარების ანომალიებს შორის ურთიერთდამოკიდებულებაზე. თანამედროვე კვლევები მიმართულია დამატებით ქრომოსომაში არსებული სპეციფიკური გენების და ანომალიური ფენოტიპის დამახასიათებელი ასპექტების შესწავლისკენ, რაც ადრეული განვითარების გზების პირდაპირი თუ არაპირდაპირი მოდულაციით მიიღწევა (იხ. მე-14 თავი). გენის დოზირების და ინდივიდუალური გენების დისბალანსის პრინციპები, რომლებიც განსაზღვრავს ფენოტიპის განვითარების სპეციფიკურ ასპექტებს, მიესადაგება ყველა ანეუპლოიდურ დაავადებას; ეს პრინციპები განხილულია დაუნის სინდრომის

ცხრილი. 6-1 ქრომოსომული ანომალიების და გენომური დისბალანსის მექანიზმები

კატეგორია	ძირითადი მექანიზმი	შედეგები/მაგალითები
ქრომოსომების ანომალიური სეგრეგაცია	გაუთიშველობა	ანეუპლოიდია (დაუნის სინდრომი, კლაინფელტერის სინდრომი) უნიპარენტული დისომია
განმეორებითი ქრომოსომული სინდრომები	სეგმენტური დუპლიკაციების რეკომბინაცია	დუპლიკაცია/დელეციის სინდრომები ასლის რიცხვის ცვლილებები
იდიოპათიური ქრომოსომული ანომალიები	სპორადული, ცვალებადი ქრომოსომული გაწყვეტები de novo ბალანსირებული ტრანსლოკაციები	დელეციის სინდრომები - /"კატის კნავილის" სინდრომი, (1p36 დელეციის სინდრომი) გენის ფუნქციის დაკარგვა
არაბალანსირებული ოჯახური ანომალიები	არაბალანსირებული სეგრეგაცია	ბალანსირებული ტრანსლოკაციების მატარებელთა შთამომავლობა პერიცენტრული ინვერსიების მატარებელთა შთამომავლობა
გენომური იმპრინტინგით განპირობებული სინდრომი	ნებისმიერი მოვლენა, რომელიც ავლენს იმპრინტირებულ გენ(ებ)ს	პრადერ-ვილის/ანგელმანის სინდრომები

ცხრილი. 6-2 აუტოსომური ტრისომიების მახასიათებლები ცოცხლადშობილებში

მახასიათებელი	ტრისომია 21	ტრისომია 18	ტრისომია 13
სიხშირე (ცოცხლადშობილებში)	1/850	1/6000-8000	1/12000-20000
კლინიკური გამოვლინება	ჰიპოტონია, ტანმორჩილობა, მოკლე კისერი დანაოჭებული კანით ერთი ღარი ხელისგულზე, კლინოდაქტილია	ჰიპერტონია, პრენატალური ზრდის შეფერხება, დამახასიათებელი მუშტად შეკრული ხელი, აკვნის ძირის ფორმის ტერფი	მიკროცეფალია, დაქანებული შუბლი, დამახასიათებელი, მუშტად შეკრული ხელი, აკვნის ძირის ფორმის ტერფი, პოლიდაქტილია
დისმორფული სახის ნაკვთები	ბრტყელი კეფა, ეპიკანტური ნაოჭები, ბრუშფილდის ლაქები	დაქანებული ქვედა ყბა, დაბლა მდგომი ყურები	თვალის ანომალიები, გაპობილი ტუჩი და სასა
გონებრივი უნარშეზღუდულობა	საშუალო ან მსუბუქი	მძიმე	მძიმე
სხვა გავრცელებული მახასიათებლები	გულის თანდაყოლილი დაავადება დუოდენური ატრეზია ლეიკემიის რისკი ნაადრევი დემენციის რისკი	გულის განვითარების მძიმე მანკები კვებითი სირთულეები	ცნს-ის განვითარების მძიმე მანკები გულის თანდაყოლილი მანკები
სიცოცხლის ხანგრძლივობა	55 წელი	როგორც წესი, რამდენიმე თვეზე ნაკლები; თითქმის ყველა შემთხვევაში 1 წ. ნაკლები	50% იღუპება სიცოცხლის I თვეში, 90%-ზე მეტი იღუპება სიცოცხლის I წელს

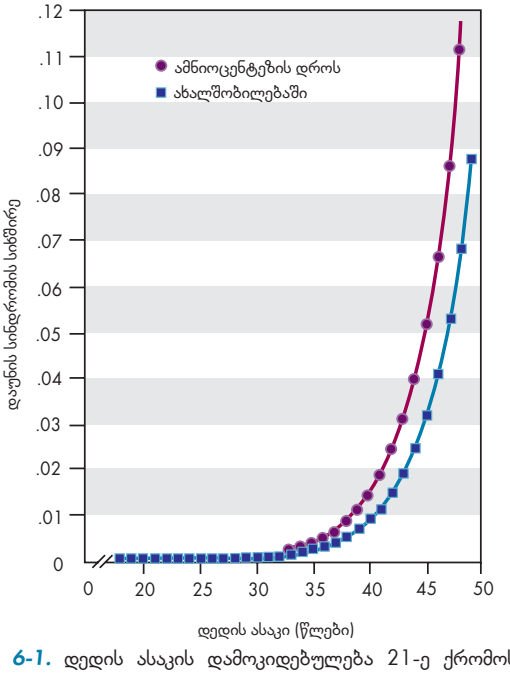
ცნს, ცენტრალური ნერვული სისტემა

მაგალითზე, ხოლო სხვა დაავადებები წარმოდგენილია ცხრილში 6-2.

დაუნის სინდრომი

დაუნის სინდრომი ყველაზე გავრცელებული და უკეთ შესწავლილი ქრომოსომული დარღვევა და ზომიერად გამოხატული გონებრივი უნარშეზღუდულობის ყველაზე ხშირი გენეტიკური მიზეზია. დაახლოებით 850 ბავშვიდან ერთი დაუნის სინდრომით იბადება (იხ. ცხრილი 6-2), და 35 წლის და მეტი ასაკის დედების ახალშობილთა და ნაყოფების ტრისომია 21-ის შემთხვევები უფრო ხშირია (სურ. 6-1).

დისმორფული თავისებურებების გამო, დაუნის სინდრომის დიაგნოზის დასმა შესაძლებელია დაბადებისთანავე ან დაბადებიდან ცოტა ხნის შემდეგ; სხვადასხვა პაციენტში დისმორფულობა განსხვავებულად არის გამოხატული, თუმცა მათ მაინც აქვთ საერთო ფენოტიპური ნიშნები (სურ. 6-2). დაავადების პირველი გამოვლინება ახალშობილებში შეიძლება იყოს ჰიპოტონია. სახის დამახასიათებელი ნაკვთების გარდა (იხ. სურ. 6-2), პაციენტი ტანმორჩილია, აქვს ბრაქიცეფალია გაბრტყელებული კეფის ძვლით და მოკლე კისერი დანაოჭებული



სურ. 6-1. დედის ასაკის დამოკიდებულება 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის შემთხვევათა სიხშირეზე ახალშობილებში და ამნიოცენ-ტეზით აღებულ ნიმუშებში. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები*

სურ. 6-2. დაუნის სინდრომის ფენოტიპი. A. პატარა ბავშვი. ბრტყელი ცხვირის ძგიდე; დაბლა მდგომი ყურები, ნიჟარის დამახასიათებელი ნაკეცით; თვალებზე კარგად ჩანს დამახასიათებელი ეპიკანტური ნაოჭები და თვალების ირიბი ჭრილი; ღია პირი წინ გამოწეული ენით. **B**. ბრუშფილდის ლაქები თვალის ფერადის გარსის პერიფერიაზე. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები .*

კანით. ხელის მტევნები მოკლეა და ფართო, ხშირად ხელისგულზე ერთი განივი ღარით ("სიმიანის ღარი"), მეხუთე თითი მოღუნილია შიგნით (კლინოდაქტილია).

დაუნის სინდრომის ძირითადი ნიშანია გონებრივი უნარშეზღუდულობა. მიუხედავად იმისა, რომ ადრეული ჩვილობის პერიოდში ბავშვს შეიძლება არ აღენიშნებოდეს განვითარების შეფერხება, ერთი წლის ასაკისთვის განვითარებაში ჩამორჩენა უკვე თვალსაჩინო ხდება. გონებრივი უნარშეზღუდულობა შეიძლება იყოს ზომიერი ან მსუბუქი; თუმცა დაუნის სინდრომის მქონე ბევრი ბავშვი საკმაოდ ინტერაქტიურია, შეუძლიათ საკუთარ თავზე ზრუნვა და ბევრი მათგანი სკოლაში დადის.

ფენოტიპი დაუნის სინდრომის შემთხვევაში ხასიათდება მაღალი ვარიაბელობით; სინდრომისათვის ტიპური ნიშნები გამოხატულია თითქმის ყველა პაციენტში, მაგრამ უფრო მცირერიცხოვან ჯგუფებში გვხვდება განსხვავებული ინდივიდუალური ნიშან-თვისებებიც. სინდრომის მქონე ახალშობილების, სულ მცირე, 1/3-ს აქვს გულის თანდაყოლილი მანკი. გარკვეული დაავადებები, როგორიცაა თორმეტგოჯა ნაწლავის ატრეზია და ტრაქეოეზოფაგური ფისტულა, ასეთ პაციენტებში გაცილებით ხშირია, ვიდრე სხვა დაავადებების დროს.

21-ე ტრისომიის მატარებელი ჩანასახების მხოლოდ 20-25% ინარჩუნებს სიცოცხლისუნარიანობას მუცლადყოფნის პერიოდში და აღწევს დაბადების ასაკს (იხ. ცხრილი 5-2). დაუნის სინდრომის მქონე ჩანასახების უმეტესობას, რომლებიც პრენატალურ პერიოდში იღუპებიან, აღენიშნებათ გულის თანდაყოლილი მანკი; ხოლო გულის მანკით დაავადებული ცოცხლადშობილების დაახლოებით 1/4 ერთი წლის ასაკამდე იღუპება. დაუნის სინდრომის მქონე ჩვილებში, რომლებმაც გადალახეს ნეონატალური პერიოდი, ლეიკემიით დაავადების რისკი მომატებულია თხუთმეტჯერ. საერთო პოპულაციური მაჩვენებლებისაგან განსხვავებით, დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტებში გაცილებით ადრე იწყებს გამოვლენას ნაადრევი დემენცია, რომელიც დაკავშირებულია ალცჰაიმერის დაავადების ნევროპათოლოგიურ თავისებურებებთან (ქერქის ატროფიასთან, პარკუჭების დილატაციასთან და ნეიროფიბრილური კვანძების წარმოქმნასთან).

ზოგადად, საჭიროა განვიხილოთ კლინიკური ნიშნების ერთობლიობა, მათი ვარიაბელურობა და სავარაუდო გამოსავალი გენეტიკური დისბალანსის თვალსაზრისით – სპეციფიკური გენის პროდუქტების შედარებითი სიჭარბე; მათი გავლენა უმნიშვნელოვანეს ბიოქიმიურ გზებზე სხვადასხვა ქსოვილში და უჯრედის ტიპში, რომლებიც მოქმედებენ როგორც განვითარების ადრეული სტადიაზე, ისე მთელი სიცოცხლის მანძილზე; ასევე კონკრეტული ალელების არსებობა კონკრეტული პაციენტების გენომში, როგორც ტრისომიულ ქრომოსომაზე ლოკალიზებული გენების, ისე მშობლებისგან მიღებული სხვა მრავალი გენის შემთხვევაში.

ქრომოსომები დაუნის სინდრომის დროს

დაუნის სინდრომის კლინიკური დიაგნოსტიკა, ჩვეულებრივ, დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს, თუმცა დიაგნოზის დადასტურებისათვის აუცილებელია კარიოტიპირება და გენეტიკური ანალიზის ჩატარება. ზოგჯერ დაუნის სინდრომის

განმსაზღვრელ კარიოტიპს შეიძლება შედარებით ნაკლები გავლენა ჰქონდეს დაავადებულის ფენოტიპზე; მიუხედავად ამისა, ასეთი პაციენტების გამოკვლევას მაინც დიდი მნიშვნელობა აქვს ოჯახში დაავადების განმეორების რისკის შესაფასებლად.

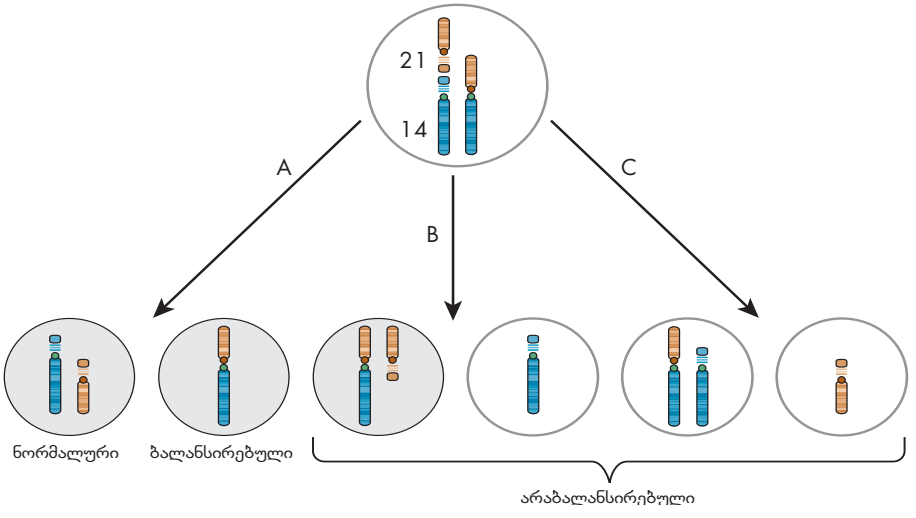
ტრისომია 21. დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტების 95%-ში კარიოტიპი წარმოდგენილია 47 ქრომოსომით, 21-ე ქრომოსომის ზედმეტი ასლით (იხ. სურ. 5-9). ტრისომია განპირობებულია 21-ე წყვილი ქრომოსომის მეიოზური გაუთიშველობით. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, რისკი იმისა, რომ ორსულ ქალს ტრისომიის მატარებელი ბავშვი ეყოლება, დედის ასაკთან ერთად იზრდება, განსაკუთრებით 30 წლის ზევით (იხ. სურ. 6-1). ტრისომიის გამომწვევი მეიოზური შეცდომები, ჩვეულებრივ, დედის მეიოზის დროს ხდება (შემთხვევათა დაახლოებით 90%-ში), ძირითადად I მეიოზში, მაგრამ შესაძლოა მოხდეს მამის უჯრედებში მიმდინარე მეიოზის დროსაც (შემთხვევათა დაახლოებით 10%-ში), როგორც წესი, II მეიოზში. ტიპური 21-ე ტრისომია მეტწილად სპორადულად გვხვდება და, შესაბამისად, მისი განმეორების რისკი მომდევნო შვილებში იშვიათია, რასაც მოგვიანებით განვიხილავთ.

დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 2% მოზაიკურია ნორმალური და 21-ე ტრისომიის კარიოტიპის მქონე უჯრედების პოპულაციების შემცველობის მიხედვით. ასეთი ავადმყოფების ფენოტიპი ზოგჯერ ნაკლებად გამოხატულია ტიპურ ტრისომია 21-ის მქონე ინდივიდებთან შედარებით, თუმცა მოზაიკურ ავადმყოფებს შორის მაინც იქნება ფართო ფენოტიპური ვარიაციები, რაც, სავარაუდოდ, ასახავს 21-ე ტრისომიის შემცველი უჯრედების განსხვავებულ გადანაწილებას ჩანასახის ადრეული განვითარების დროს.

რობერტსონული ტრანსლოკაცია. დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტების დაახლოებით 4%-ს 46 ქრომოსომა აქვს. ამათგან ერთ-ერთი არის რობერტსონული ტრანსლოკაცია 21-ე ქრომოსომის და ერთ-ერთი აკროცენტრული ქრომოსომის (როგორც წესი, მე-14 ან 22-ე ქრომოსომების) გრძელ მხრებს შორის (იხ. სურ. 5-11). ტრანსლოკაციური ქრომოსომა ჩაენაცვლება ერთ-ერთ აკროცენტრულ ქრომოსომას და ასეთი ტიპის დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტებში კარიოტიპი წარმოდგენილია რობერტსონული ტრანსლოკაციით მე-14 და 21-ე ქრომოსომებს შორის – 46,XX ან XY, რობ(14;21)(q10;q10),+21 (ნომენკლატურისთვის იხ. ცხრილი 5-2). მიუხედავად 46 ქრომოსომის არსებობისა, 21-ე ქრომოსომის მომცველი რობერტსონული ტრანსლოკაციის მქონე პაციენტები ტრისომიულები არიან 21-ე ქრომოსომის გრძელი მხრის გენების მიხედვით.

მე-14 და 21-ე ქრომოსომების რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებლებს მხოლოდ 45 ქრომოსომა აქვთ; მათ აკლიათ მე-14 და 21-ე წყვილი ქრომოსომის თითო ცალი, რომლებიც ჩანაცვლებულია ერთი ტრანსლოკაციური ქრომოსომით; ამგვარი დარღვევის მატარებელი ინდივიდის მიერ წარმოქმნილი გამეტების შესაძლო ვარიანტები გამოსახულია სურათზე 6-3.

21-ე ტრისომიის სტანდარტული ფორმისგან განსხვავებით, ტრანსლოკაციური დაუნის სინდრომი არ არის დაკავშირებული დედის ასაკთან, თუმცა ახასიათებს განმეორების მაღალი სიხშირე იმ ოჯახებში, სადაც დედა დარღვევის მატარებელია. ამ მიზეზის გამო, გენეტიკური კონსულტაციის ჩატარებამდე



სურ. 6-3. რობერტსონული ტრანსლოკაციის რობ(14;21) მატარებელი ინდივიდის გამეტების ქრომოსომების თეორიულად დასაშვები ვარიანტები. A. ნორმალური და ბალანსირებული კომპლემენტები. **B**. არა-ბალანსირებული, ერთი გამეტა – ტრანსლოკაციური ქრომოსომის და ნორმალური 21-ე ქრომოსომის შემცველი, მეორე გამეტა – მხოლოდ რეციპროკული მე-14 ქრომოსომის შემცველობით. **C.** არაბალანსირებული, ერთი გამეტა – ტრანსლოკაციური ქრომოსომის და ნორმალური მე-14 ქრომოსომის შემცველი, მეორე გამეტა – მხოლოდ რეციპროკული 21-ე ქრომოსომის შემცველი. თეორიულად შესაძლებელია ექვსი სხვადასხვა ტიპის გამეტის წარმოქმნა, მაგრამ აქედან სამს არ ექნება სიცოცხლისუნარიანი შთამომავლობის წარმოქმნის უნარი. მარცხნივ შეფერადებულია მხოლოდ ის სამი გამეტა, რომელიც იძლევა სიცოცხლისუნარიან თაობას. თეორიულად, სამი ტიპის გამეტის წარმოქმნის ალბათობა თანაბარია, მაშასადამე დაუნის სინდრომის მქონე ბავშვის გაჩენის თეორიული რისკი არის 1/3. თუმცა მოსახლეობის ფართომასშტაბიანი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელ დედებში არაბალანსირებული ქრომოსომული ნაკრების მქონე შვილების რაოდენობა შეადგენდა მხოლოდ 10-15%; ხოლო 21-ე ქრომოსომის მომცველი ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელი მამების მიერ არაბალანსირებული შვილების ყოლის რაოდენობა მხოლოდ რამდენიმე პროცენტს უტოლდებოდა.

არსებითი მნიშვნელობა აქვს მშობლების და, შეძლებისდაგვარად, ნათესავების კარიოტიპირებას.

21q21q ტრანსლოკაცია. 21q21q ტრანსლოკაციური ქრომოსომა დაუნის სინდრომის შემთხვევათა საერთო რაოდენობის მხოლოდ რამდენიმე პროცენტში გვხვდება. მიიჩნევა, რომ ეს უფრო იზოქრომოსომაა, ვიდრე რობერტსონული ტრანსლოკაციის შედეგი. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია შევაფასოთ, არის თუ არა მშობელი მატარებელი, რადგან ასეთი ქრომოსომის მატარებლის ყველა გამეტა უნდა შეიცავდეს 21q21q ქრომოსომას 21-ე ქრომოსომის გენეტიკურ მასალას გაორმაგებული ოდენობით ან არ უნდა შეიცავდეს 21-ე ქრომოსომის ელემენტებს. შესაბამისად, მათ შთამომავლებს აუცილებლად ექნებათ დაუნის სინდრომი ან 21-ე ქრომოსომის მონოსომია, რომელიც იშვიათად არის სიცოცხლესთან თავსებადი. მოზაიკური მატარებლების შთამომავლები იმყოფებიან დაავადების განმეორების მაღალი რისკის ქვეშ, ამიტომ ყოველი მომდევნო ორსულობის დროს რეკომენდებულია მათი პრენატალური დიაგნოსტირება.

ნაწილობრივი (პარციალური) ტრისომია 21. დაუნის სინდრომის დიაგნოზს ძალიან იშვიათად უსვამენ პაციენტებს, რომლებსაც 21-ე ქრომოსომის გრძელი მხრის გასამმაგება აქვთ. ეს პაციენტები განსაკუთრებით საინტერესოები არიან იმ თვალსაზრისით, რომ მათი მეშვეობით შესაძლებელია ამოვიცნოთ დაუნის სინდრომის ფენოტიპის სპეციფიკურ კომპონენტებზე პასუხისმგებელი 21-ე ქრომოსომის უბანი და ისიც დავადგინოთ, თუ რომელი უბნების გასამმაგებას არ გააჩნია ფენოტიპური გამოვლინება. ყველაზე მნიშვნელოვანი წარმატება, რასაც დაუნის სინდრომის კვლევებში მიაღწიეს, არის 2 მბ-ზე მცირე უბნის აღმოჩენა, რომელიც პასუხისმგებელია დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტების 40%-ში გამოვლენილი გულის მანკის შემთხვევებზე. დაუნის სინდრომის ფენოტიპის ექსპრესიაზე პასუხისმგებელი სპეციფიკური გენების გამოყოფა 21-ე ქრომოსომაში ლოკალიზებული სინტენიური გენებისაგან უმნიშვნელოვანესია სხვადასხვა კლინიკური ნიშნის პათოგენეზის დასადგენად.

დაუნის სინდრომის რისკი

გენეტიკური კონსულტაციის ძირითადი პრობლემაა დაუნის სინდრომით ბავშვის დაბადების რისკის შეფასება. რისკი ძირითადად დამოკიდებულია დედის ასაკზე, თუმცა აუცილებელია ორივე მშობლის კარიოტიპის ნახვა. დაუნის სინდრომის პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია კარიოტიპირებით, ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზით. ქორიონული ხაოს ან ამნიონური სითხის უჯრედების მთლიანი გენომის სექვენირებით (იხ. სურ. 5-9). ამჟამად შესაძლებელია დაუნის სინდრომის სკრინინგი დედის პლაზმაში არსებული ცირკულირებადი არაუჯრედული ფეტალური დნმ-ის **არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგის** (noninvasive prenatal screening – NIPS) მეშვეობით. როგორც ეს მე-17 თავში დეტალურად იქნება განხილული, ყველა ორსულს უნდა შესთავაზონ პრენატალური დიაგნოზირება; თუმცა ინვაზიური მეთოდით პრენატალური ტესტირება უნდა ჩატარდეს ისეთ შემთხვევაში, თუ დაუნის სინდრომით შვილის დაბადების რისკი აღემატება ჩანასახის უჯრედების აღების პროცედურის (ამნიოცენტეზი ან ქორიონული ხაოდან) შედეგად ორსულობის შეწყვეტის რისკს. რადგან NIPS სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება, როგორც სკრინინგ-ტესტი დაუნის სინდრომის და სხვა შედარებით ხშირი ანეუპლოიდიების დასადგენად, სავარაუდოდ, ეს პარადიგმები და კონსულტირების ასპექტები მომდევნო წლებში აუცილებლად შეიცვლება (იხ. მე-17 თავი).

დღეისათვის, დაუნის სინდრომის შემთხვევათა სიხშირე ცოცხლადშობილებში არის 1 დაახლოებით 850 ახალშობილზე. ეს სტატისტიკური მონაცემები ასახავს, ერთი მხრივ, დედის ასაკის განაწილებას შობადობის საერთო მაჩვენებლებს შორის და, მეორე მხრივ, ხანდაზმული დედების წილს, რომლებმაც ჩაიტარეს პრენატალური დიაგნოზირება და ხელოვნურად შეწყვიტეს ორსულობა. დაახლოებით 30 წლის ასაკში რისკი მკვეთრად იზრდება და უფრო ხანდაზმულ დედებში ეს რიცხვი უკვე 10 ახალშობილიდან ერთია (იხ. სურ. 6-1). მიუხედავად იმისა, რომ ახალგაზრდა დედებში დაუნის სინდრომით ბავშვის გაჩენის რისკი გაცილებით დაბალია, ამ ასაკში შობადობის ძალზე მაღალი მაჩვენებლის გამო, დაუნის სინდრომით ბავშვების ნახევარზე მეტს ჰყავთ 35 წელზე ახალგაზრდა დედები. ტრანსლოკაციებისა და ნაწილობრივი ტრისომიის რისკი დაკავშირებული არ არის დედის ასაკთან. მამის ასაკი, გავლენას არ ახდენს ამ მაჩვენებელზე.

განმეორების რისკი

21-ე ტრისომიით ან სხვა აუტოსომური ტრისომიით დაბადებული პირველი ბავშვის გაჩენის შემდეგ ასეთი შემთხვევის განმეორების რისკი დაახლოებით 1%-ის ტოლია. 30 წელზე ახალგაზრდა დედებისთვის განმეორების რისკი შეადგენს დაახლოებით 1.4% და ემთხვევა უფრო ხანდაზმული დედების ასაკზე დამოკიდებულების რისკს. ანუ რისკი მცირედ (მაგრამ არსებითად) იზრდება ახალგაზრდა დედებისთვის და არა ხანდაზმული დედებისთვის, რომელთათვის რისკი ისედაც გაზრდილია. ახალგაზრდა ქალებისთვის რისკის გაზრდის მიზეზები ცნობილი არ არის. 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის ერთი შემთხვევა ოჯახში მნიშვნელოვნად არ ზრდის დაუნის სინდრომით შვილის ყოლის ალბათობას, თუმცა, ხშირად იწვევს დედის შფოთვას

ტრანსლოკაციით გამოწვეული დაუნის სინდრომის განმეორების რისკი, როგორც ზემოთ იყო აღწერილი, გაცილებით მაღალია.

უნიპარენტული დისომია

როგორც წესი, ქრომოსომული გაუთიშველობა იწვევს ტრისომიას ან მონოსომიას იმ კონკრეტული ქრომოსომის მიმართ, რომელიც სეგრეგაციის დროს მომხდარ შეცდომაში იყო ჩართული. თუმცა, უფრო იშვიათად, მან შეიძლება გამოიწვიოს დისომია, რომლის დროსაც ქრომოსომის ორივე ასლი მიღებულია ერთი მშობლისგან, იმის ნაცვლად, რომ ერთი ასლი დედისეული წარმოშობის იყოს, მეორე კი - მამისეული. ამგვარ მდგომარეობას **უნიპარენტულ (ერთი მშობლის) დისომიას** უწოდებენ, ანუ ორი ქრომოსომის ან ქრომოსომის ნაწილის დისომიური უჯრედული ხაზის არსებობას, რომელიც მიღებულია მხოლოდ ერთი მშობლისგან (იხ. ცხრილი 6-1). თუ ორი ქრომოსომა მიღებულია იდენტური შვილეული ქრომატიდებიდან, ამგვარ სიტუაციას **იზოდისომია** ეწოდება; მდგომარეობას, როცა ერთი მშობლის ორივე ჰომოლოგია წარმოდგენილი, ეწოდება **ჰეტეროდისომია**.

უნიპარენტული დისომიის ყველაზე სარწმუნო ახსნა არის ტრისომიისგან "თავის დაღწევა", რაც შეიძლება განვითარდეს მეიოზური გაუთიშველობის შედეგად წარმოქმნილი ტრისომიული ჩანასახის უჯრედებში, რათა აღდგეს დისომიური მდგომარეობა. ტრისომიის მიზეზი მეიოზური გაუთიშველობაა, რომელიც ერთ-ერთი მშობლის გერმინაციულ უჯრედში მოხდა; ამ მდგომარეობიდან "თავის დაღწევა" შესაძლებელია თუ ადგილი ექნება *მეორე* გაუთიშველობას, რომელიც უნდა მოხდეს მიტოზურად ადრეულ, პოსტზიგოტურ ეტაპზე; ამგვარად, ჩანასახი "თავს დააღწევს" სპონტანურ აბორტს (რაც ნებისმიერი ტრისომიული ჩანასახის ძალიან ხშირი გამოსავალია; იხ. ცხრილი 5-2). ჩანასახს ან ცოცხლადშობილს შეიძლება ჰქონდეს შესაბამისი ქრომოსომის სრული ან ნაწილობრივი იზოდისომია ან ჰეტეროდისომია, იმის გათვალისწინებით, თუ რა ეტაპზე და რომელი მშობელის უჯრედში მოხდა გაუთიშველობა (მაგ., დედისეული ან მამისეული I ან II მეიოზური გაუთიშველობა), სად მოხდა მეიოზური რეკომბინაცია და რომელი ქრომოსომა დაიკარა პოსტზიგოტური მიტოზური გაუთიშველობის შედეგად.

მიუხედავად იმისა, რომ უნიპარენტული დისომიის სიხშირე არ არის ცნობილი, იგი დასაბუთებულია კარიოტიპში ქრომოსომათა უმეტესობისთვის ოჯახებში პოლიმორფიზმების უნიპარენტული მემკვიდრეობის გამოვლენის საშუალებით. ცნობილია უნიპარენტული დისომიით გამოწვეული კლინიკური დაავადებების მხოლოდ რამდენიმე მაგალითი; ეს ძირითადად ის შემთხვევებია, როდესაც იმპრინტირებული უბანი ერთი მშობლისგან მიღებული ორი ასლითაა წარმოდგენილი (იხ. გენომური იმპრინტინგის შესახებ ქვემოთ, ამავე თავში) ან როდესაც ტიპური რეცესიული დაავადება (რაც თავისთავად გულისხმობს, რომ დაავადებული ადამიანის ორივე მშობელი ობლიგატური მატარებელია; იხ. მე-7 თავი) აღენიშნება ისეთ პაციენტს, რომლის მხოლოდ ერთი მშობელია მატარებელი. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი დაავადებების გამომწვევი მიზეზი ძირითადად არის კონკრეტული გენის ან იმპრინტირებული უბნის მუტაცია, უნიპარენტული დისომიის დროს მის განმაპირობებელ პათოგენომურ მექანიზმს ქრომოსომების ანომალიური სეგრეგაცია წარმოადგენს.

გენომური დაავადებები: მიკროდელეციების და დუპლიკაციების სინდრომები

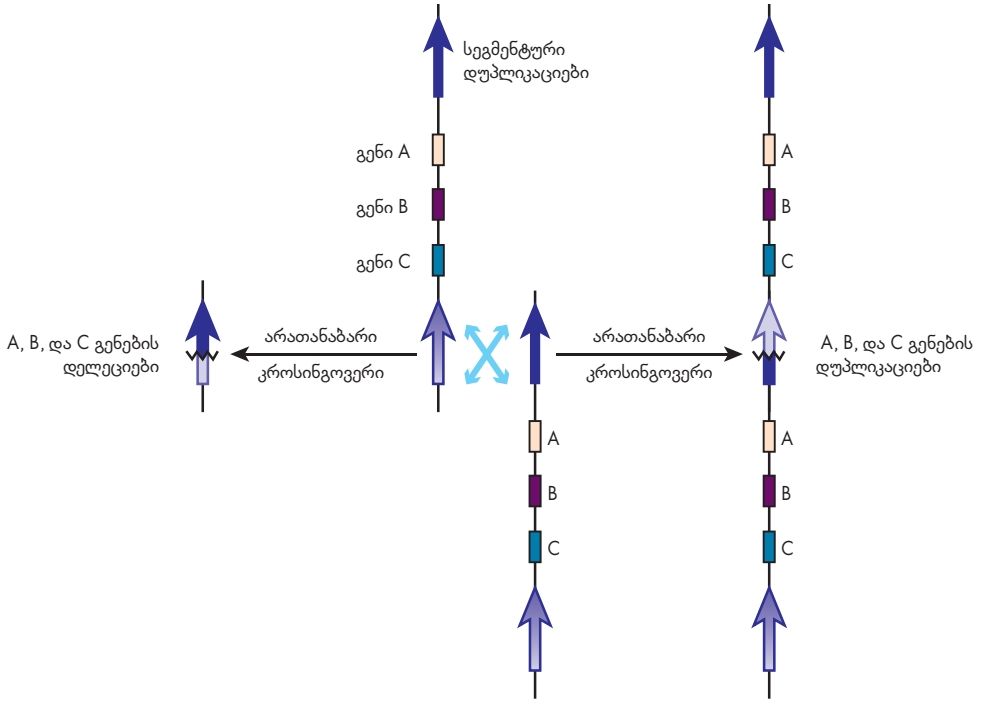
არსებობს სუბქრომოსომული და რეგიონული ანომალიებით გამოწვეული მრავალი სინდრომი, რომელიც მიმდინარეობს განვითარების შეფერხებით, გონებრივი უნარშეზღუდულობით და დისმორფული ნიშნების დამახასიათებელი ნაკრებით (იხ. ცხრილი 6-1). მცირე ზომის, მაგრამ ზოგჯერ ციტოგენეტიკურად თვალსაჩინო დელეციები და დუპლიკაციები იწვევს გენეტიკური დისბალანსის განსკუთრებულ ფორმას – **სეგმენტურ ანეუსომიას**. ამგვარი დელეციების (და ზოგჯერ მათი რეციპროკული დუპლიკაციების) აღმოჩენა შესაძლებელია ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზით. ტერმინი **მოსაზღვრე გენების სინდრომი** მრავალი ასეთი დაავადების დროს გამოიყენება, რადგან მათი ფენოტიპი განპირობებულია დელეცირებულ ან დუპლიცირებულ უბანში მდებარე მრავალი მოსაზღვრე გენის ასლების ზედმეტი ან ნაკლები რაოდენობით. თუმცა სხვა შემთხვევებში ფენოტიპი განპირობებულია მოცემულ უბანში მდებარე მხოლოდ ერთი გენის დელეციით ან დუპლიკაციით და იგი არაა ასოცირებული ისეთ ქრომოსომულ ანომალიასთან, რომელიც რამდენიმე გენს მოიცავს.

იმის მიუხედავად, რომ მრავალი ამგვარი სინდრომის დროს კლინიკური ფენოტიპი სხვადასხვა პაციენტში შეიძლება საკმაოდ განსხვავებული იყოს, მათი განმაპირობებელი გენომური ანომალიის ბუნება თითქმის ერთნაირია. მართლაც, ცხრილი 6-3-ში ჩამოთვლილი სინდრომებისთვის მაღალი გარჩევადობის გენომური კვლევებით გამოვლინდა, რომ სხვადასხვა პაციენტში ცენტრომერული და ტელომერული გაწყვეტის ადგილები კლასტერებადაა წარმოდგენილი, რაც მიუთითებს რეარანჟირებების განმაპირობებელი გენომური თანამიმდევრობების არსებობაზე. წარმოდგენილ დაავადებათა კარტირებით გამოვლინდა, რომ გაწყვეტის ადგილები გენომში არსებული ასლების დაბალი განმეორებადობის მქონე თანამიმდევრობებში მდებარეობს და **სეგმენტური დუპლიკაცია** ეწოდება (იხ. მე-4 თავი). ახლომდებარე ასლების განმეორებებს შორის არსებული ანომალიური რეკომბინაცია იწვევს რამდენიმე ათასი კილობას-წყვილის დელეციას ან/და დუპლიკაციებს. მსოფლიო მასშტაბით 30,000-ზე მეტი პაციენტის დეტალური შესწავლის შედეგად გამოვლინდა, რომ დაახლოებით ამგვარი ზოგადი, თანამიმდევრობაზე დამოკიდებული მექანიზმი

ცხრილი. 6-3 გენომური დაავადებების მაგალითები, რომლებიც მოიცავენ რეკომბინაციას სეგმენტურ დუპლიკაციებს შორის

		გენომური ცვლილება	
დაავადება	მდებარეობა	ტიპი	ზომა (მბ)
1q21.1 დელეცია/დუპლიკაციის სინდრომი	1q21.1	დელეცია/დუპლიკაცია	≈0.8
ვილიამსის სინდრომი	7q11.23	დელეცია	≈1.6
პრადერ-ვილი/ანგელმანის სინდრომები	15q11-q13	დელეცია	≈3.5
16p11.2 დელეცია/დუპლიკაციის სინდრომი	16p11.2	დელეცია/დუპლიკაცია	≈0.6
სმიტ-მაგენის სინდრომი	17p11.2	დელეცია	≈3.7
dup(17)(p11.2p11.2)		დუპლიკაცია	
დი ჯორჯის სინდრომი/ველოკარდიოფასციალური სიდრომი	22q11.2	დელეცია	≈3.0, 1.5
კატის თვალის სინდრომი/22q11.2 დუპლიკაციის სინდრომი		დუპლიკაცია	
აზოოსპერმია (AZFc)	Yq11.2	დელეცია	≈3.5

Based on Lupski JR, Stankiewicz P: *Genomic disorders: the genomic basis of disease*, Totowa, NJ, 2006, Humana Press; Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al: A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 43:838-846, 2011; and Weischenfeldt J, Symmns O, Spitz F, et al: Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nat Rev Genet* 14:125-138, 2013.



სურ. 6-4. რეარანჟირების მოდელი, რომელიც საფუძვლად უდევს გენომურ დაავადებებს. არათანაბარი კროსინგოვერი ერთმანეთის მიმართ წანაცვლებულ შვილეულ ქრომატიდებს ან ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის, რომლებიც შეიცავენ სეგმენტურად დუპლიცირებული თანამიმდევრობების მაღალჰომოლოგიურ ასლებს; ამან შესაძლოა გამოიწვიოს გენების დელეცია ან დუპლიკაცია, რომლებიც ნორმალურ პირობებში ამ განმეორებებს შორის მდებარეობს და ამ შემთხვევაში განსხვავდება გენების ასლების რაოდენობით. ნებისმიერი გენის ან გენების (მაგ. A, B ან C) ასლების რიცხვი, რომლებიც განლაგებულია განმეორებათა ასლებს შორის, შეიცვლება ამგვარი გენომური გარდაქმნის შედეგად. გენომური დაავადებების, სეგმენტური დუპლიკაციების და დუპლიცირებული ან დელეცირებული უბნების ზომების მაგალითებისთვის იხილეთ ცხრილი 6-3.

დამახასიათებელია დახლოებით 50-100 სინდრომისთვის, რომელთა საფუძველი მოსაზღვრე გენების რეარანჟირებაა; მათ ზოგჯერ საერთო სახელითაც მოიხსენიებენ, როგორც **გენომურ დაავადებებს**.

სეგმენტური დუპლიკაციების ამგვარ მექანიკურ თვისებებთან ასოციაციის გამო გამოვყოფთ დელეცია/დუპლიკაციების ამ ქვეჯგუფს სხვა დელეცია/დუპლიკაციებებისაგან, რომელთა გაწყვეტის წერტილები საკმაოდ მრავალფეროვანია და არაა ასოცირებული გენომის არც ერთ იდენტიფიცირებად თვისებასთან და, ამრიგად, მათი მექანიკური საფუძველი ჯერ კიდევ უცნობია (იხ. ცხრილი 6-1). აქ განვიხილავთ 22-ე ქრომოსომის სინდრომებს, რათა ხაზი გავუსვათ დაავადებათა ამ კლასის გენომურ ნიშან-თვისებებს.

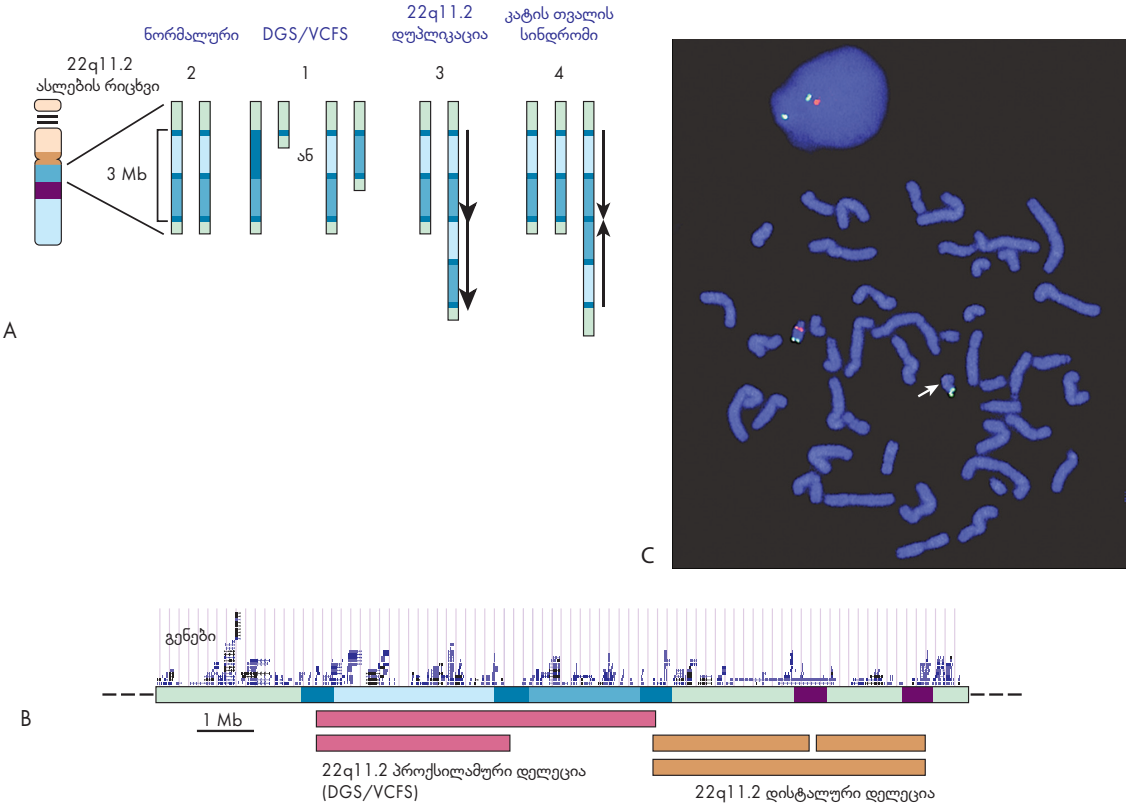
22q11.2 ქრომოსომის დელეცია და დუპლიკაციები

გენომური დაავადებების ძირითადი კონცეფციის გასაგებად განვიხილოთ 22-ე ქრომოსომის q მხრის პროქსიმალურ სეგმენტურ დუპლიკაციებს შორის წარმოქმნილი არათანაბარი რეკომბინაციით გამოწვეული რამდენიმე დელეცია და დუპლიკაცია (სურ. 6-4). შედარებით გავრცელებულ მიკროდელეციას წარმოადგენს 22q11.2, რომელიც იწვევს **დი-ჯორჯის სინდრომს, ველოკარდიოფაციალურ სინდრომს და კონოტრუნქალურ ანომალიური სახის სინდრომს**. სამივე სინდრომი აუტოსომური დარღვევაა, რომლებსაც ახასიათებთ ვარიაბელური კლინიკური გამოვლინება,

გაკვეთილები გენომური დაავადებებიდან

გენომური დაავადებები ასახავს რამდენიმე მნიშვნელოვან კონცეფციას, რომელიც გათვალისწინებული უნდა იყოს ქრომოსომული და გენომური დისბალანსის მიზეზების და შედეგების განხილვის დროს.

- პირველი, მცირე გამონაკლისის გარდა, ნებისმიერი ქრომოსომული ან გენომური უბნის შეცვლილი გენის დოზა, სავარაუდოდ, გამოიწვევს კლინიკურად გამოხატულ დარღვევას, რომლის ფენოტიპი დამოკიდებული იქნება ამ უბანში კოდირებული ერთი ან რამოდენიმე გენის **ჰაპლოშეუთავსებლობასთან** ან **ჭარბ ექსპრესიასთან**. ზოგიერთ შემთხვევაში კლინიკური ფენოტიპი გამოწვეულია მხოლოდ ერთი გენის დოზის დისბალანსით; თუმცა სხვა სინდრომების დროს ფენოტიპი ასახავს გენომში მდებარე მრავლობითი გენის დისბალანსს.
- მეორე, ამ დელეცია/დუპლიკაციების მდებარეობა გენომში შემთხვევითი არ არის, რადგან **სეგმენტური დუპლიკაციების** ოჯახების განლაგება, განსაკუთრებით, პერიცენტრომერულ და სუბტელომერულ უბნებში, ხელს უწყობს იმას, რომ გარკვეულ უბნებს შორის მოხდეს არათანაბარი რეკომბინაცია, რაც ამ სინდრომების განვითარებას განაპირობებს.
- და მესამე, პაციენტებს, რომლებიც შეიცავენ ერთნაირ ქრომოსომულ დელეციას ან დუპლიკაციას, შესაძლოა ჰქონდეთ **ვარიაბელური ფენოტიპები**. ვარიაბელობის ზუსტი საფუძველი არ არის ცნობილი, მაგრამ, სავარაუდოდ, მას შეიძლება არ ჰქონდეს გენეტიკური მიზეზი ან გამოწვეული იყოს იმ განსხვავებებით, რომლებიც არსებობს არამონათესავე ინდივიდებს შორის გენომის თანამიმდევრობების მიხედვით.



სურ. 6-5. ქრომოსომული დელეციები, დუპლიკაციები და რეარანჟირებები 22q11.2 უბანში, რომლებიც განპირობებულია სეგმენტურ დუპლიკაციებს შორის ჰომოლოგიური რეკომბინაციით. A. ნორმალური კარიოტიპი, რომელსაც გააჩნია 22q11.2-ის ორი ასლი, სადაც თითოეული მათგანი მოცემულ უბანში შეიცავს ერთმანეთთან დაკავშირებულ სეგმენტური დუპლიკაციების მრავლობითი ასლების ოჯახებს (*მუქი ლურჯი*). დი-ჯორჯის სინდრომის (DGS) ან ველოკარდიოფასციალური სინდრომის (VCFS) დროს ერთ-ერთი ჰომოლოგიდან დელეცირებულია 3 მბ სიდიდის უბანი, რომელიც მოიცავს დაახლოებით 30 გენს; პაციენტების დაახლოებით 10%-ში დელეცირებულია უფრო დიდ უბანში მდებარე მომცრო ზომის 1.5 მბ სიდიდის უბანი. რეციპროკული დუპლიკაცია ნანახია dup(22)(q11.2q11.2) მქონე პაციენტებში. 22q11.2-ის ტეტრასომია ნანახია კატის თვალის სინდრომის მქონე პაციენტებში. საყურადღებოა, რომ კატის თვალის სინდრომის დროს დუპლიცირებული უბნის შემცველი ქრომოსომა ინვერტირებულია, განსხვავებით dup(22) მქონე პაციენტებისაგან, რაც ამ სეგმენტური დუპლიკაციების კიდევ უფრო რთულ გენომურ ცვლილებაზე მიუთითებს. **B.** 22q11.2 გენომური უბნის გადიდებული სურათი, სადაც ნაჩვენებია DGS/VCFS დელეციები (*წითელი*) და სხვა ფენოტიპების მქონე პაციენტებში ნანახი უფრო დისტალური დელეციები (ასევე განპირობებული სხვა სეგმენტური დუპლიკაციების რეკომბინაციით) (*ნარინჯისფერი*). ამ უბანში მდებარე გენები (www.genome.ucsc.edu) აღნიშნულია უბნის ზემოთ. **C.** DGS-ის მქონე პრობანდის ორფერიანი ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი, რომელიც ერთი ჰომოლოგის 22q11.2-ის დელეციას წარმოგვიდგენს. *მწვანე* სიგნალი აღნიშნავს ჰიბრიდიზაციას დისტალური 22q-ს საკონტროლო უბანთან. *წითელი* სიგნალი აღნიშნავს პროქსიმალური 22q უბნის ჰიბრიდიზაციას, რომელიც წარმოდგენილია ქრომოსომის ერთ-ერთ ასლზე, მაგრამ დელეცირებულია მეორე ასლზე (*ისარი*). *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები .*

რაც გამოწვეულია 22-ე ქრომოსომის ერთი ასლის 22q11.2 უბანზე დაახლოებით 3 მბ სიდიდის სეგმენტის დელეციით. 6-5 სურათზე ნაჩვენები ამ უბნის მიკროდელეციები და სხვა ცვლილებები გამოწვეულია ამ უბანში მდებარე სეგმენტური დუპლიკაციების ჰომოლოგიური რეკომბინაციით. ამგვარი დელეციების აღმოჩენა ხდება დაახლოებით 4000-დან 1 ახალშობილში, ამიტომაც არის იგი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გენომური ცვლილება, რომელიც მნიშვნელოვან კლინიკურ ფენოტიპებთან არის ასოცირებული.

პაციენტებს აღენიშნებათ მნიშვნელოვანი კრანიო-ფაციალური ანომალიები, გონებრივი უნარშეზღუდულობა, იმუნოდეფიციტი და გულის ანომალიები, რაც, სავარაუდოდ, ამ უბანში ლოკალიზებული ერთი ან რამდენიმე ათეული გენის ჰაპლოუკმარისობას ასახავს. ვარაუდობენ, რომ *TBX1* გენის დელეცია **22q11.2 დელეციის სინდრომის** დროს გულის თანდაყოლილი მანკების არანაკლებ 5%-ში გვხვდება და ის განსაკუთრებით ხშირი მიზეზია ტრაქტის მარცხენამხრივი გადინების ანომალიების დროს.

22q11.2 დელეციასთან შედარებით ამავე უბნის რეციპროკული დუპლიკაცია გაცილებით იშვიათი მოვლენაა, რომელიც დამახასიათებელ დისმორფული განვითარების მანკებს და თანდაყოლილ დეფექტებს იწვევს, რასაც **22q11.2 დუპლიკაციის სინდრომი** ეწოდება (იხ. სურ. 6-5). ამ სინდრომის დიაგნოზისთვის, როგორც წესი, საჭიროა ინტერფაზული უჯრედების ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციის (FISH) ან ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზის ჩატარება.

22q11.2-თან მიმართებაში განხილული ზოგადი ცნებები სხვა ქრომოსომულ და გენომურ დაავადებებსაც მიესადაგება; ამათგან ყველაზე ფართოდ გავრცელებული და მნიშვნელოვანი დაავადებები განხილულია ცხრილში 6-3. საერთო ჯამში, მოცემული სინდრომები ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის რიგ მნიშვნელოვან პრინციპებს გამოყოფს (ის. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

იდიოპათიური ქრომოსომული ანომალიები

როგორც აღვნიშნეთ, ზემოთ აღწერილი ანომალიები განპირობებულია სპეციფიკური გენომური მექანიზმებით კონკრეტულ ქრომოსომულ უბნებში; თუმცა მრავალი სხვა ქრომოსომული ანომალია გამოწვეულია დელეციებით ან რეარანჟირებებით, რომელთაც არ გააჩნიათ სპეციფიკური გამომწვევი მექანიზმი (იხ. ცხრილი 6-1). დისმორფული პაციენტების კარიოტიპში ნანახია სხვადასხვაგვარი ციტოგენეტიკური ანომალიები, რომლებიც მოიცავს ერთი ან რამდენიმე ქრომოსომის დელეციას, დუპლიკაციას ან ტრანსლოკაციას (იხ. სურ. 5-11). ზოგადად, ციტოგენეტიკურად თვალსაჩინო აუტოსომური დელეციების სიხშირე არის დაახლოებით 1 ყოველ 7000 ცოცხლადშობილ ბავშვზე. მათი უმეტესობა ნანახია მხოლოდ რამდენიმე პაციენტში და არ უკავშირდება რაიმე კლინიკურ სინდრომს. თუმცა სხვა სინდრომები უფრო ხშირად გვხვდება და მსგავსი ანომალიის მქონე აღწერილი პაციენტები საშუალებას იძლევა ეს ანომალიები ცალკეულ სინდრომებად გამოიყოს.

ამ ქრომოსომული ანომალიების დამახასიათებელი ნიშანი ის არის, რომ ამ შემთხვევაში არაა ცნობილი მათი გამომწვევი მექანიზმი (იხ. ცხრილი 6-1); მათი უმეტესობა *დე ნოვო* შემთხვევას წარმოადგენს და კონკრეტულ ქრომოსომულ უბანზე ძალზე ცვალებადი გაწყვეტის ადგილები აქვთ, რაც მათ ზემოთ აღწერილი ქრომოსომული ანომალიების კლასისაგან განასხვავებს.

აუტოსომური დელეციების სინდრომები

ერთ-ერთი სინდრომი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის ნაწილის ტერმინალური ან ინტერსტიციული დელეცია, არის **კრი-დუ-შა ("კატის კნავილის")** სინდრომი. დელეციის ამ სინდრომმა სახელწოდება მიიღო ახალშობილისათვის დამახასიათებელი, სპეციფიკური, კატის კნავილის მსგავსი ტირილის გამო. მისი ფენოტიპი ნაჩვენებია მე-6-6 სურათზე, სადაც ჩანს სახის დამახასიათებელი გამომეტყველება, მიკროგნატია, მიკროცეფალია, ჰიპერტელორიზმი, ეპიკანტური ნაკეცები, დაბლა მდგომი ყურები და ზოგჯერ წანაზარდები ყურის ნიჟარის წინ. აღნიშნული დელეციის ზოგადი სიხშირე არის დაახლოებით 1 ყოველ 15,000 ცოცხლადშობილ ბავშვზე.

კრი-დუ-შა სინდრომის შემთხვევათა უმეტესობა სპორადულია; 10-15%-ში ავადმყოფები არიან ტრანსლოკაციის მატარებელი მშობლების შვილები. მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეცირებული სეგმენტის გაწყვეტის ადგილი და სიგრძე ცვალებადია სხვადასხვა პაციენტში, მაგრამ ყველა შემთხვევაში სინდრომისათვის ტიპური ფენოტიპის ყველა ავადმყოფს დაკარგული აქვს 5p15 უბანი. მრავალი კლინიკური კვლევით დადგინდა, რომ სინდრომი განპირობებულია ამ უბანში მდებარე ერთი ან რამდენიმე გენის ჰაპლოუკმარისობით; გონებრივი ჩამორჩენილობის ხარისხი, ჩვეულებრივ, შეესაბამება დელეციის ზომას, თუმცა გენომურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ 5p14-p15 უბანში წარმოშობილმა ჰაპლოუკმარისობამ შეიძლება გამოიწვიოს ზომიერი ან მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობა.

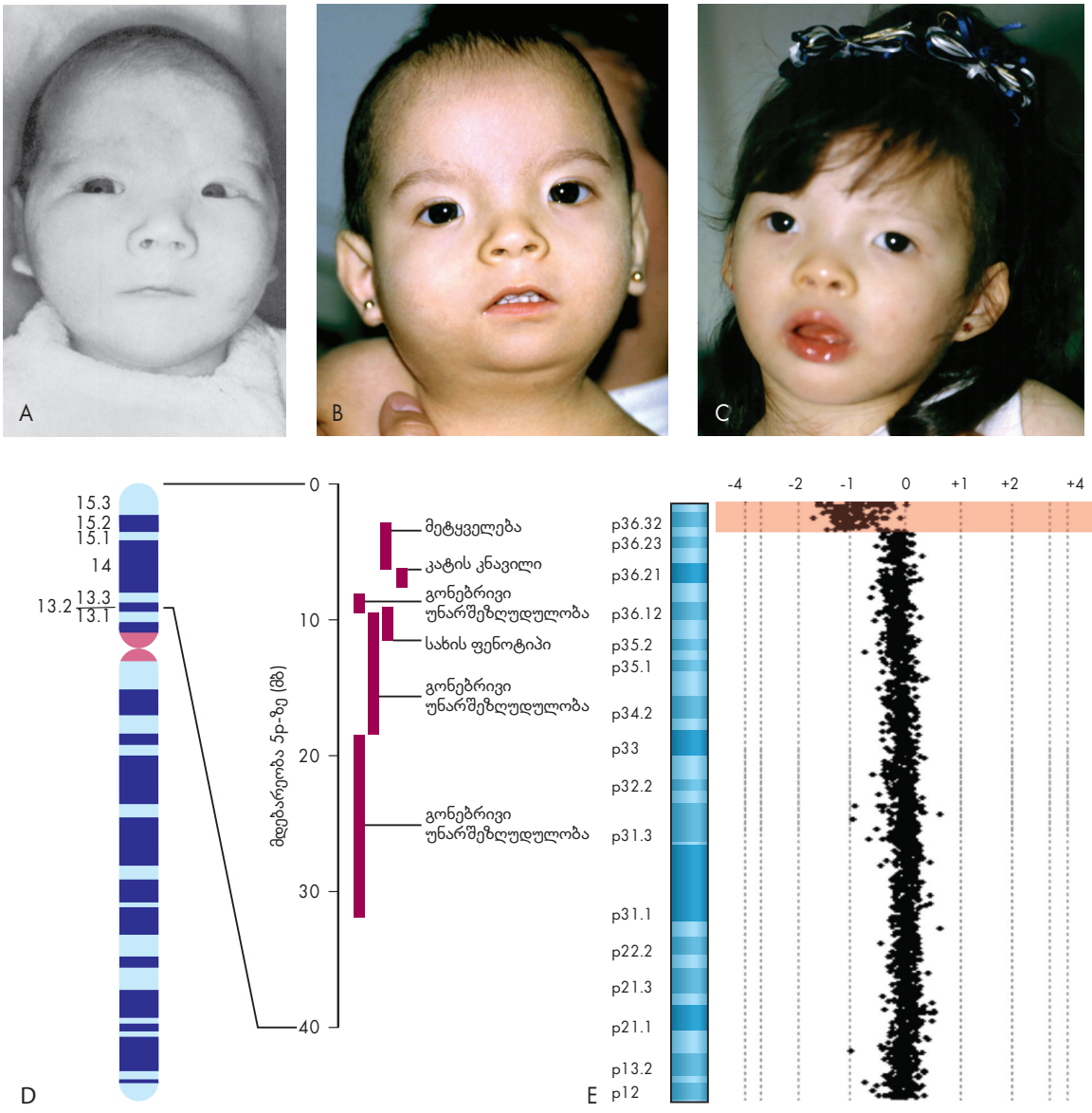
იმის მიუხედავად, რომ რუტინული კარიოტიპირების მეშვეობით შესაძლებელია მრავალი დიდი ზომის დელეციის ნახვა, სხვა იდიოპათიური დელეციების აღმოსაჩენად საჭიროა უფრო დეტალური ანალიზი მიკრომატრიცების საშუალებით; ამგვარი ანალიზი განსაკუთრებით მიზანშეწონილია ქრომოსომების სუბტელომერული უბნების მომცველი ანომალიების შემთხვევაში, რომელთა ნახვაც გაძნელებულია რუტინული ქრომოსომული ბენდირების დროს. მაგალითად, ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი იდიოპათიური ქრომოსომული ანომალიაა **1p36 დელეციის სინდრომი**, რომლის პოპულაციური სიხშირე არის 1/5000; სინდრომის დროს მოცემულ უბანში მდებარე გაწყვეტის ადგილები სხვადასხვაგვარია, თუმცა ყველა მათგანი პირველი ქრომოსომის მოკლე მხრის ტერმინალურ 10 მეგაბასი ზომის ნაწილში მდებარეობს. შემთხვევათა დაახლოებით 95% არის *დე ნოვო* და მრავალი მათგანი (მაგ., სურათზე 6-6 განხილული შემთხვევა) ვერ ვლინდება რუტინული ქრომოსომული ანალიზით.

სხვადასხვა აუტოსომური დელეციის სინდრომების დეტალური გენომური ანალიზით გამოვლინდა მათი იდიოპათიური ბუნება. როგორც წესი, (და იმ გენომური დაავადებებისგან განსხვავებით, რომლებიც წარმოდგენილია მე-6-3 ცხრილში) გაწყვეტის ადგილები მრავალფეროვანია და ასახავს სხვადასხვა მექანიზმს, როგორიცაა ქრომოსომის მხრის ტერმინალური დელეცია ტელომერის აღდგენით, სუბტელომერული უბნის ინტერსტიციური დელეცია ან რეკომბინაცია განმეორებადი ელემენტების ასლებს შორის, როგორიცაა, მაგალითად, Alu და L1 ელემენტები (იხ. მე-2 თავი).

ბალანსირებული ტრანსლოკაციებით განპირობებული განვითარების ანომალიების ფენოტიპები

რეციპროკული ტრანსლოკაციები საკმაოდ ხშირია (იხ. მე-5 თავი). მათი უმეტესობა ბალანსირებულია და მოიცავს ქრომოსომული მასალის გაცვლას არაჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის; ამიტომ, როგორც წესი, მათ არა აქვთ გამოხატული ფენოტიპური ეფექტი. თუმცა *დე ნოვო* ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მქონე ახალშობილებში თანდაყოლილი ანომალიების რისკი ემპირიულად მომატებულია; ეს იმაზე მიუთითებს, რომ ზოგიერთი ბალანსირებული ტრანსლოკაცია ერთი ან რამდენიმე გენის დაზიანებას გულისხმობს, რაც გამოწვეულია ტრანსლოკაციის ერთი ან ორივე უბნის გაწყვეტით.

ამგვარი შემთხვევების FISH, მიკრომატრიცებით და მიზნობრივი ან მთლიანი გენომის სექვენირებით ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა ცილის მაკოდირებელი და არამაკოდირებელი რნმ-ის გენების დეფექტები სხვადასხვა ფენოტიპის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ



სურ. 6-6. იდიოპათიური დელეციის სინდრომები. A-C. სამი სხვადასხვა ბავშვი კრი-დუ-შა ("კატის კნავილის") სინდრომით, რომელიც გამოწვეულია 5p ქრომოსომის ფრაგმენტის დელეციით. ყურადღება მიაქციეთ იმას, რომ არამონათესავე ინდივიდებშიც კი სახის გამომეტყველება მსგავსია - ჰიპერტელორიზმი, ეპიკანტუსი და რეტროგნატია. **D**. 5p ქრომოსომის ფენოტიპურ-კარიოტიპული რუკა, რომელიც ემყარება del(5p)-ს მქონე მრავალ პაციენტზე ჩატარებულ ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზს. **E**. დაახლოებით 5 მბ დელეციის ანალიზი ქრომოსომული მიკროარეების მეთოდით, რომელიც მოიცავს 1p36.3 უბანს და არ ჩანს სტანდარტული კარიოტიპირებით. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები .*

როგორც განვითარების შეფერხება, ისე გულის თანდაყოლილი მანკები და აუტიზმის სპექტრის დარღვევები. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი შემთხვევების დროს კლინიკური ფენოტიპი გამოწვეულია ტრანსლოკაციის უბანში მდებარე კონკრეტული გენების მუტაციით, მათი განმაპირობებელი მექანიზმი თავად ქრომოსომული ანომალიაა (იხ. ცხრილი 6-1)

ოჯახური ანომალიების სეგრეგაცია

იმის მიუხედავად, რომ ზემოთ აღწერილ იდიოპათიურ ანომალიათა უმეტესობა სპორადულია, ოჯახური ქრომოსომული ანომალიების არაბალანსირებული სეგრეგაციის გამო შეიძლება ადგილი ჰქონდეს სხვა კლინიკურ გამოვლინებებს. ასეთ შემთხვევებში კლინიკური ფენოტიპის განმაპირობებელი მექანიზმი თავად ქრომოსომული ანომალია კი არ არის, არამედ მისი არაბალანსირებულ მდგომარეობაში გადაცემა ბალანსირებული მატარებელი მშობლიდან შემდგომ თაობაში (იხ. ცხრილი 6-1).

ამ შემთხვევაში პათოგენეზის მექანიზმი განსხვავდება გაუთიშველობით გამოწვეული მექანიზმისაგან, რომელზეც ადრე უკვე ვისაუბრეთ. ანეუპლოიდიის და უნიპარენტული დისომიისაგან განსხვავებით, ამ შემთხვევაში სეგრეგაციის პროცესი დარღვეული არ არის; არამედ, ადგილი აქვს სეგრეგაციის დროს მომხდარ შემთხვევით მოვლენებს, რომლებიც არაბალანსირებული კარიოტიპის და, შესაბამისად, ანომალიური ფენოტიპის მქონე შთამომავლობის წარმოქმნას იწვევს.

მაგალითად, ბალანსირებული ტრანსლოკაციის შემთხვევაში, იმის გამო, რომ მოცემული ქრომოსომები მეიოზის დროს ქმნიან კვადრივალენტს, გამეტას შეიძლება გადაეცეს ქრომოსომათა გარკვეული კომბინაცია, რამაც შეიძლება გენომური დისბალანსი გამოიწვიოს (იხ. სურ. 5-12), მიუხედავად იმისა, რომ თავად სეგრეგაცია ნორმალურად წარიმართა.

ოჯახური სტრუქტურული ანომალიების კიდევ ერთ ტიპს, რაც ამ მექანიზმს ადასტურებს, ინვერსიული ქრომოსომა წარმოადგენს. როგორც წესი, ასეთ შემთხვევაში ინვერსირებული ქრომოსომის და მისი ნორმალური ჰომოლოგის სეგრეგაცია მეიოზის დროს არ იწვევს გართულებებს მომავალ თაობაში; თუმცა არაბალანსირებული გამეტები შეიძლება თავად ინვერტირებული სეგმენტის ფარგლებში (განსაკუთრებით კი პერიცენტრული ინვერსიების დროს) მომხდარი რეკომბინაციის შედეგად წარმოიქმნას (იხ. სურ. 5-13). დაავადებული შვილის გაჩენის რისკი განსხვავებულია სხვადასხვა ინვერტირებული ქრომოსომის დროს, რაც, სავარაუდოდ, ასახავს როგორც რეკომბინაციის ალბათობას ინვერტირებულ სეგმენტში, ისე არაბალანსირებული გამეტის წარმოქმნის ალბათობას. შესაბამისად, გენეტიკური კონსულტირების დროს აუცილებელია ემპირიული რისკის განსაზღვრა. ამ აზრს რამდენიმე კარგად შესწავლილი ინვერსიის შემთხვევაც ადასტურებს.

მე-3 ქრომოსომის პერიცენტრული ინვერსია ერთ-ერთია იმ მცირერიცხოვანი დარღვევებიდან, რომელზეც საკმარისი რაოდენობის მონაცემები გვაქვს, რათა მისი გადაცემის რისკი შევაფასოთ მატარებელი მშობლიდან შვილებზე. ნიუფაუნდლენდში მცხოვრებ წყვილში 1800-იან წლებში წარმოიშვა inv(3)(p25q21) და მას შემდეგ რამდენიმე ოჯახში აღირიცხა, რომელთა წინაპრებიც წარმოშობით კანადის ატლანტიკის სანაპიროს პროვინციებიდან იყვნენ. inv(3) მატარებლები თავად ჯანმრთელები არიან, თუმცა მათ ზოგიერთ შვილს აღენიშნება ანომალიური ფენოტიპი, რომელიც ასოცირებულია რეკომბინანტულ მე-3 ქრომოსომასთან, სადაც ადგილი აქვს 3q21 დისტალური სეგმენტის დუპლიკაციას და 3p25 დისტალური სეგმენტის ნაკლებობას. მეორე ტიპის არაბალანსირებული გამეტა, რომელიც მოიცავს დისტალური 3p დუპლიკაციას და დისტალური 3q ნაკლებობას, არ იწვევს ანომალიურ ფენოტიპს. ორსულობის ანომალიური გამოსავლის ემპირიული რისკი inv(3) მატარებლებში არის 40%-ზე მეტი, რაც მიუთითებს ოჯახში ქრომოსომების შესწავლის მნიშვნელობაზე მატარებლების იდენტიფიკაციის მიზნით და მათთვის გენეტიკური კონსულტაციის და პრენატალური დიაგნოსტირების შეთავაზებას.

თუმცა ყველა პერიცენტრული ინვერსია არ შეიცავს ანომალური შთამომავლობის ყოლის რისკს. ადამიანის ქრომოსომებში ნანახი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ინვერსია არის მე-9 ქრომოსომის მცირე ზომის პერიცენტრული ინვერსია, რომელიც ნანახია ადამიანების დაახლოებით 1%-ში. inv(9)(p11q12)-ს არ გააჩნია საზიანო ეფექტი მის მატარებლებში და არ არის ასოცირებული ორსულობის შეწყვეტის ან არაბალანსირებული შთამომავლობის გაჩენის მნიშვნელოვან რისკთან; ამ შემთხვევაში ემპირიული რისკი არ განსხვავდება ზოგად-პოპულაციური რისკისგან და ამიტომ იგი ნორმალურ ვარიანტად ითვლება.

გენომურ იმპრინტინგთან ასოცირებული დაავადებები

ზოგიერთი დაავადების დროს მისი ფენოტიპური გამოვლინება იმაზეა დამოკიდებული, მუტანტური ალელი ან ანომალიური ქრომოსომა დედისგან არის მიღებული თუ მამისგან. როგორც უკვე აღვნიშნეთ მე-3 თავში, ამგვარი მშობლისეული ეფექტები **გენომური იმპრინტინგის** შედეგია.

გენომური იმპრინტინგის გავლენა საგვარტომო ნუსხის სურათზე განხილული იქნება მე-7 თავში. აქ კი ყურადღებას გავამახვილებთ იმპრინტინგის მნიშვნელობაზე კლინიკურ ციტოგენეტიკაში, რადგან იმპრინტინგის მრავალი ეფექტი ხშირად ქრომოსომული ანომალიების სახით ვლინდება. მონაცემები გენომური იმპრინტინგის შესახებ მიღებულია ზოგიერთი ქრომოსომის და ქრომოსომული უბნის შესწავლის შედეგად, როდესაც ერთმანეთს შეადარეს ერთი და იმავე ციტოგენეტიკური დარღვევის მქონე ინდივიდების ფენოტიპები, სადაც ციტოგენეტიკური ანომალია მოიცავდა დედისეულ ან მამისეულ ჰომოლოგს. მიუხედავად იმისა, რომ აღინიშნება მონაცემების გარკვეული ვარიაბელობა, ვარაუდობენ, რომ ადამიანის გენომის სულ მცირე რამდენიმე ათეულ და, შესაძლოა ასამდე გენსაც კი, ჰქონდეს იმპრინტინგის ეფექტი. ზოგიერთი უბანი შეიცავს ერთეულ იმპრინტირებულ გენს; სხვები შეიცავენ მრავლობითი იმპრინტირებული გენების კლასტერებს, რომლებიც რიგ შემთხვევებში 1 მეგაბაზი სიგრძის ქრომოსომულ უბანსაც კი მოიცავენ.

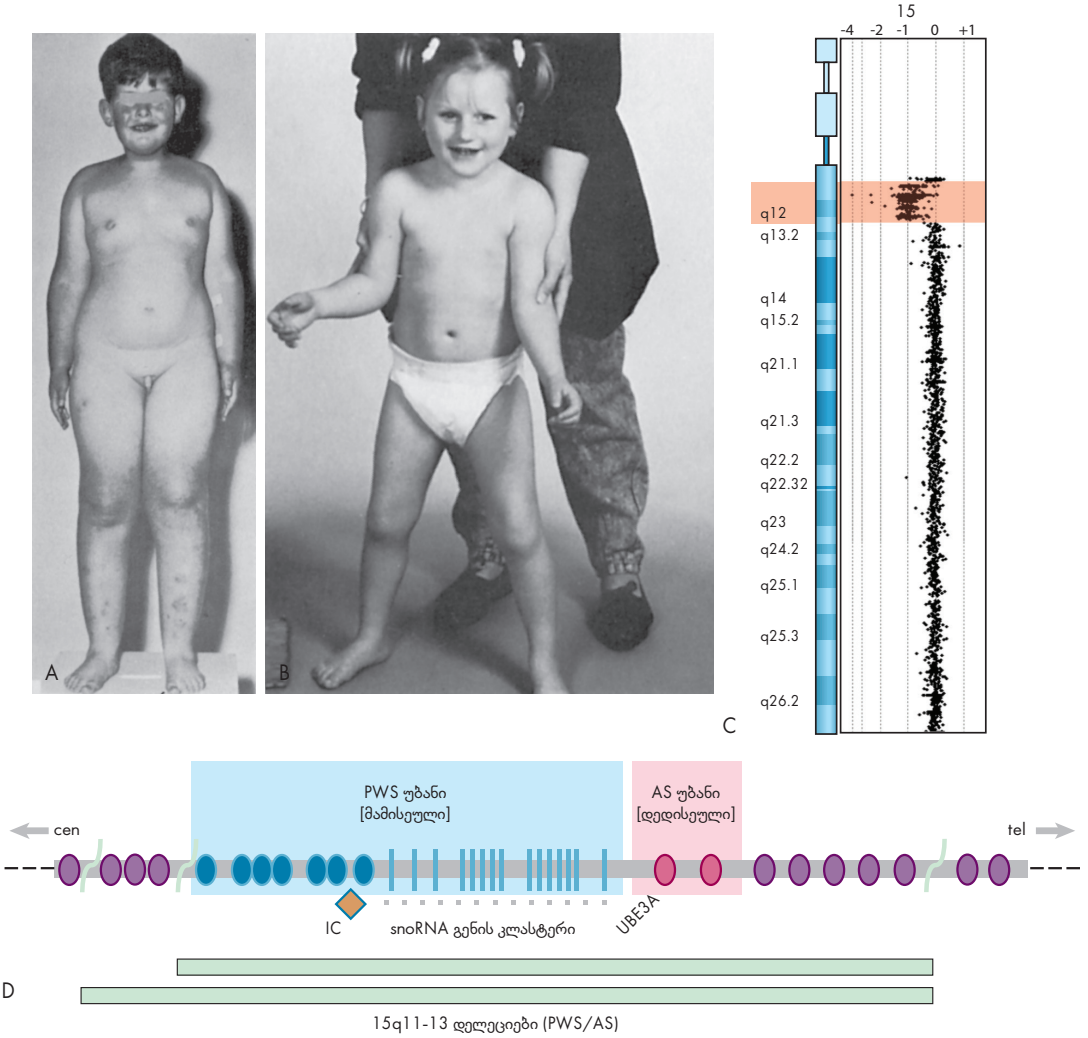
სხვა აუტოსომური ლოკუსებისაგან განსხვავებით, იმპრინტირებული გენებისათვის ნიშანდობლივია ის ფაქტი, რომ მხოლოდ ერთადერთი ალელი, დედისეული ან მამისეული წარმომავლობის, ექსპრესირდება შესაბამის ქსოვილში. რა თქმა უნდა, ამგვარი მექანიზმების ეფექტი კლინიკურ ფენოტიპზე დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელ ჰომოლოგზე მოხდა მუტაცია – დედისეული წარმოშობის ჰომოლოგზე თუ მამისეული წარმოშობის ჰომოლოგზე. ადამიანის დაავადებებში გენომური იმპრინტინგის როლის ყველაზე კარგად შესწავლილი მაგალითებია **პრადერ-ვილის** (შემთხვევა 38) და **ანგელმანის სინდრომები**, რომელთაც იმპრინტინგის მდგომარეობების გენეტიკური და გენომური მახასიათებლების საჩვენებლად

ცხრილი. 6-4 **პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომების გამომწვევი გენომური მექანიზმები**

მექანიზმი	პრადერ-ვილის სინდრომი	ანგელმანის სინდრომი
15q11-ქ13 დელეცია	≈70% (მამისეული)	≈70% (დედისეული)
უნიპარენტული დისომია	≈20-30% (დედისეული)	≈7% (მამისეული)
იმპრინტინგის ცენტრის მუტაცია	≈2.5%	≈3%
გენის მუტაციები	იშვიათია (მცირე ზომის დელეციები snoRNA გენის კლასტერში)	≈10% (*UBE3A* მუტაციები)
არ არის ცნობილი	<1%	≈10%

snoRNA, მოკლე ბირთვული რნმ.

Data from Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al: Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 14:10-26, 2012; Dagli AI, Williams CA: Angelman syndrome. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors: GeneReviews [Internet], Seattle, 1993-2013, University of Washington, Seattle, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/.



სურ. 6-7. პრადერ-ვილის (PWS) და ანგელმანის სინდრომები (AS). A, PWS მქონე 9 ½ წლის ბიჭი რომელსაც აღენიშნება სიმსუქნე, ჰიპოგონადიზმი, ხელის მოკლე მტევნები და ტერფები, ტანმორჩილობა და განვითარებაში ჩამორჩენა. **B**, ანგელმანის სინდრომის მქონე 5 წლის გოგონა. ყურადღება მიაქციეთ დგომის მანერას (ფეხების განზიდვას) და ხელების დამახასიათებელ პოზიციას. **C**, ქრომოსომული მიკრომატრიცების მეთოდით ნანახი დაახლოებით 5 მბ დელეცია 15q11.2-q13.1 უბანში (*წითელი*). **D**, 15q11.2-q13.1 უბნის სქემატური გამოსახულება. PWS უბანი (აღნიშნულია *ცისფრად*) შეიცავს რიგ იმპრინტირებულ გენებს (ლურჯი), რომლებიც ექსპრესირდება მხოლოდ მამისული ასლიდან. AS უბანი (აღნიშნულია *ვარდისფრად*) შეიცავს ორ იმპრინტირებულ გენს, რომლებიც ექსპრესირდება მხოლოდ დედისეული ასლიდან, მათ შორის *UBE3A* გენი, რომელიც იმპრინტირებულია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და რომლის მუტაციაც იწვევს AS-ს. უბანი აგრეთვე მოიცავს არაიმპრინტირებულ გენებს (*იასამნისფერი*), რომლებიც ექსპრესირდება როგორც დედისეული, ისე მამისეული ასლებიდან. PWS/AS უბნის დელეციები, რომლებიც გამოწვეულია სეგმენტურ დუპლიკაციებს შორის მომხდარი რეკომბინაციით, აღნიშნულია მწვანე ფერის ხაზით. იმპრინტინგის ცენტრის (IC; *ნარინჯისფერი*) უფრო პატარა დელეციები და მცირე ზომის /ბირთვაკული რნმ-ის (snoRNA) გენის უბანში მდებარე რიგი გენების მცირე ზომის დელეციები აგრეთვე იწვევს PWS-ს. cen – ცენტრომერი; tel - ტელომერი. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები*

ქვემოთ განვიხილავთ. კიდევ ერთი დაავადება, **ბექვით-ვიდემანის სინდრომი**, განხილულია შემთხვევა 6-ში.

პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომები

პრადერ-ვილის სინდრომი საკმაოდ გავრცელებული დისმორფული სინდრომია, რომელსაც ასახიათებს ნეონატალური ჰიპოტონია, სიმსუქნე, ჭარბი და განურჩეველი კვების მანერა, მოკლე კიდურები, ტანმორჩილობა, ჰიპოგონადიზმი და გონებრივი უნარშეზღუდულობა (სურ. 6-7). პრადერ-ვილის სინდრომი გამოწვეულია მამისეულად ექსპრესირებადი იმპრინტირებული გენის ან გენების არარსებობით. შემთხვევათა 70%-ში ადგილი აქვს მე-15 ქრომოსომის გრძელი მხრის პროქსიმალური უბნის ციტოგენეტიკურ დელეციას (15q11.2-q13); დელეცია განპირობებულია რეკომბინაციით, რომელიც მოიცავს დაახლოებით 5-6 მბ შემცველ სეგმენტურ დუბლიკაციას და ამ მხრივ, თავისი მექანიზმით ჰგავს ზემოთ აღწერილ სხვა გენომურ დაავადებებს (იხ. ცხრილი 6-3). თუმცა ამ უბნის ფარგლებში მდებარეობს ისეთი მონაკვეთი, რომელიც შეიცავს მონოალელურად ექსპრესირებულ გენებს; ნორმალურ მდგომარეობაში ზოგიერთი მათგანი, ექსპრესირებს მხოლოდ მამისეული ასლიდან, ხოლო სხვები ექსპრესირებენ მხოლოდ

დედისეული ასლიდან (იხ. სურ. 6-7). პრადერ-ვილის სინდრომის დროს დელეცია ნანახია მხოლოდ მამიდან მიღებულ მე-15 ქრომოსომაზე (ცხრილი 6-4). შესაბამისად, ამ პაციენტთა გენომები შეიცავს *მხოლოდ დედისგან მიღებული* 15q11.2-q13 უბნის გენომურ ინფორმაციას და სინდრომი ვითარდება ამ უბანში მდებარე ნორმაში მამისეულად ექსპრესირებადი ერთი ან რამდენიმე გენის ექსპრესიის დაკარგვით.

საყურადღებოა, რომ მცირე რაოდენობით ასლების განმეორებები, რომლებიც ესაზღვრება პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომის უბნებს, სხვა დარღვევებსაც განაპირობებს, მათ შორის ამ უბნების დუპლიკაციას ან ტრიპლიკაციას ან მე-15 ქრომოსომის ინვერტირებულ დუპლიკაციას. ეს მიუთითებს, რომ მართალია იმპრინტინგი პასუხისმგებელია პრადერ-ვილისა და ანგელმანის სინდრომების მემკვიდრეობაზე და სპეციფიკურ კლინიკურ ფენოტიპზე, თუმცა ამ დაავადებათა განმაპირობებელი პათოგენური მექანიზმი მოიცავს ამ უბნის სეგმენტური დუპლიკაციების არათანაბარ რეკომბინაციას.

საპირისპიროდ ამისა, უფრო იშვიათი ანგელმანის სინდრომის დროს პაციენტების უმეტესობას ახასიათებთ უცნაური სახის გამომეტყველება, ტანმორჩილობა, გონებრივი უნარშეზღუდულობის მძიმე ფორმა, კუნთების სპაზმი და კრუნჩხვები (სურ. 6-7). ამ დროს აღინიშნება დედისეული წარმოშობის მე-15-ქრომოსომის იგივე უბნის დელეცია. შესაბამისად, ანგელმანის სინდრომის მქონე პაციენტებს 15q11.2-q13 უბანში აქვთ *მხოლოდ მამისაგან მიღებული* გენეტიკური ინფორმაცია. ასეთი უჩვეულო შემთხვევა იმის პირდაპირი მტკიცებულებაა, გენეტიკური მასალის მშობლისეულ წარმოშობას (ამ შემთხვევაში მე-15 ქრომოსომის უბანს) შესაძლებელია სრული გავლენა ჰქონდეს დარღვევის კლინიკურ გამოვლინებაზე.

პრადერ-ვილის სინდრომის მქონე ზოგიერთ პაციენტს არ აღენიშნება ციტოგენეტიკურად ხილული დელეციები; ამის ნაცვლად, მათ აქვთ ორი ციტოგენეტიკურად ნორმალური სტრუქტურის მე-15 ქრომოსომა და ორივე მიღებულია დედისაგან (იხ. ცხრილი 6-4). ეს მდგომარეობა ასახავს **უნიპარენტულ დისომიას**, რომელიც ამ თავში, ზემოთ, უკვე განვიხილეთ, როდესაც ქრომოსომათა ანომალიურ სეგრეგაციაზე ვსაუბრობდით. იშვიათად, ანგელმანის სინდრომის მქონე პაციენტებსაც აქვთ უნიპარენტული დისომია, თუმცა ამ შემთხვევაში ორი ინტაქტური მე-15 ქრომოსომა მამისეული წარმომავლობისაა (იხ. ცხრილი 6-4). მიუხედავად იმისა, რომ გენომური იმპრინტინგის გამო ასეთი შემთხვევები კლინიკურად საყურადღებოა, გარკვეულ პაციენტებში მათი განმაპირობებელი მექანიზმი არის ქრომოსომული სეგრეგაციის დეფექტი და არა თავად იმპრინტინგის დეფექტი.

თუმცა, პრადერ-ვილისა და ანგელმანის სინდრომების მქონე ზოგიერთ პაციენტში ნანახია იმპრინტინგის პროცესების პირველადი დეფექტები, რომლებსაც აღენიშნებათ **იმპრინტინგის ცენტრის დეფექტი** (იხ. სურ. 6-7). ამის შედეგად, სპერმატოგენეზის დროს არ ხდება ქალის იმპრინტის გადართვა მამაკაცის იმპრინტზე ან ოოგენეზის დროს მამაკაცის იმპრინტის გადართვა ქალის იმპრინტზე (იხ. სურ. 3-12). კვერცხუჯრედის განაყოფიერება ანომალიურად მდგრადი მდედრობითი იმპრინტის მატარებელი სპერმატოზოიდით გამოიწვევს პრადერ-ვილის სინდრომის მქონე ბავშვის დაბადებას, ხოლო მდგრადი მამრობითი იმპრინტის მატარებელი კვერცხუჯრედის განაყოფიერება გამოიწვევს ანგელმანის სინდრომს (იხ. ცხრილი 6-4).

და ბოლოს, არსებობს მონაცემები, რომ პრადერ-ვილის და ანგელმანის სინდრომის ფენოტიპების ძირითადი ნიშნები შეიძლება გამოწვეული იყოს იმპრინტინგის უბანში მდებარე გარკვეული გენების დეფექტებით. დადგენილია, რომ მუტაცია დედისეულ *UBE3A* გენში (უბიქვიტინის პროტეინ ლიგაზა *E3A* გენი) იწვევს ანგელმანის სინდრომს (იხ. ცხრილი 6-4). *UBE3A* გენი მდებარეობს 15q11.2-q13 იმპრინტირებული უბნის ფარგლებში და ნორმალურ პირობებში ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მხოლოდ დედისეული ალელი ექსპრესირებს. დედისგან მიღებული ერთეული *UBE3A* გენის მუტაცია ანგელმანის სინდრომის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 10%-ში გვხვდება. აღწერილია პრადერ-ვილის სინდრომის მქონე რამდენიმე პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებათ მამისეული მე-15 ქრომოსომის მცირე ზომის დელეციები; ამ შემთხვევებში სინდრომს განაპირობებს მცირე ბირთვაკული რნმ (snoRNA) 116 გენის კლასტერი (იხ. სურ. 6-7).

იმპრინტირებული უბნების უნიპარენტული დისომიით გამოწვეული სხვა დაავადებები

მიუხედავად იმისა, რომ უნიპარენტული დისომიის სიხშირე ცნობილი არ არის, მან შეიძლება მოგვცეს ახსნა დაავადების ისეთი შემთხვევებისას, როდესაც იმპრინტირებული უბნის ორი ასლი ერთი მშობლისგან არის მიღებული. ამრიგად, ექიმებმა და გენეტიკოს კონსულტანტებმა უნდა გაითვალისწინონ, რომ გენეტიკური დაავადების მიზეზი შესაძლოა იმპრინტინგი იყოს.

მაგალითად, აღწერილია კისტური ფიბროზის და ტანმორჩილობის მქონე რამდენიმე პაციენტის შემთხვევა, რომელთაც აქვთ დედისეული მე-7 ქრომოსომის ორი იდენტური ასლი. ორივე შემთხვევაში დედა კისტური ფიბროზის მუტანტური გენის მატარებელი იყო. რადგან ბავშვმა მუტანტური კისტური ფიბროზის გენის მხოლოდ დედისეული ორი ასლი მიიღო და მამისეული ნორმალური გენის არც ერთი ასლი, მას განუვითარდა დაავადება. ზრდაში ჩამორჩენა კი აუხსნელი დარჩა, თუმცა ეს შეიძლება დაკავშირებული იყოს მამისეული მე-7 ქრომოსომის არაიდენტიფიცირებული იმპრინტირებული გენების დაკარგვასთან.

სასქესო ქრომოსომები და მათი ანომალიები

X და Y ქრომოსომები ყოველთვის განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევდა, რადგან ისინი სხვადასხვა სქესის წარმომადგენლებში განსხვავებულია, აქვთ მემკვიდრეობის სპეციფიკური ტიპი და სქესს განსაზღვრავს. მათ შორის სტრუქტურული განსხვავებებია და მათი მოქმედება ექვემდებარება გენეტიკური რეგულაციის სხვადასხვა ფორმას. ასეთი განსხვავებების მიუხედავად, მამრობითი სქესის ინდივიდებში ისინი მაინც წყვილდებიან მეიოზის მიმდინარეობის პროცესში. ყველა ზემოთ აღნიშნული მიზეზის გამო სასქესო ქრომოსომების კვლევა განსაკუთრებულ სიფრთხილეს მოითხოვს. ამ თავში ჩვენ მიმოვიხილავთ სასქესო ქრომოსომების ყველაზე უფრო გავრცელებულ ანომალიებს და მათ კლინიკურ გამოვლინებებს,

გაგიზიარებთ სქესის განსაზღვრის კონტროლისა და სქესის განვითარების ანომალიების შესახებ დაგროვილ ცოდნას.

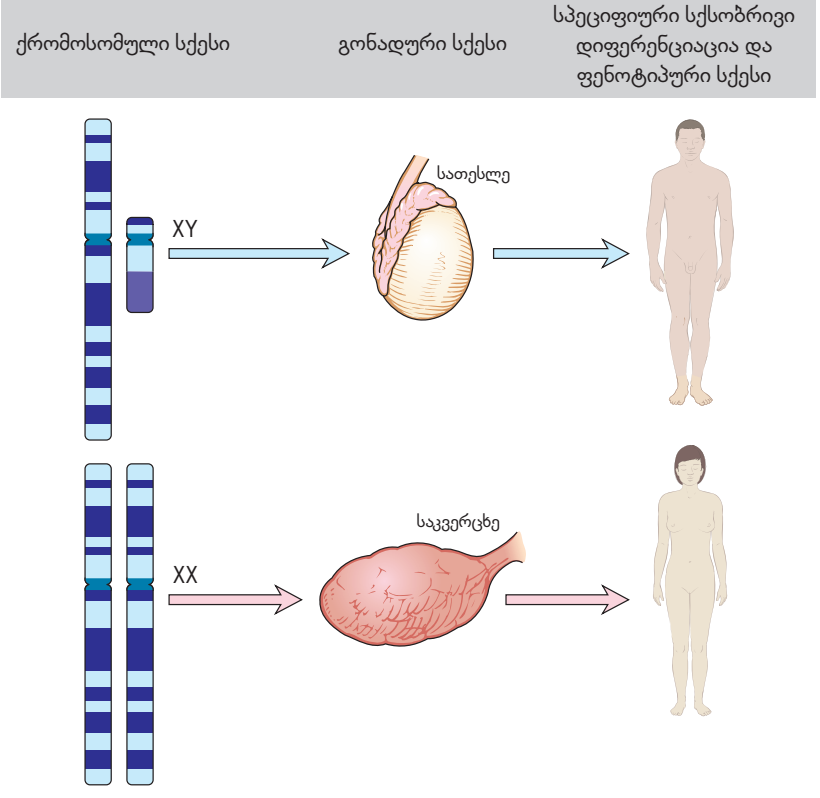
სქესის განსაზღვრის ქრომოსომული საფუძვლები

50 წელზე მეტი გავიდა მას შემდეგ, რაც განისაზღვრა, რომ ნორმალური ადამიანის მამრობითი და მდედრობითი უჯრედების სასქესო ქრომოსომების შედგენილობა განსხვავებულია. როგორც კი ციტოგენეტიკური გამოკვლევების ჩატარება რეალურად გახდა შესაძლებელი, გამოიკვეთა სქესის განსზღვრის XX/XY სისტემის ფუნდამენტური პრინციპები. აღმოჩნდა, რომ კლაინფელტერის სინდრომით დაავადებულ მამაკაცებს აქვთ 47 ქრომოსომის შემცველი კარიოტიპი – ორი X და ერთი Y ქრომოსომით (47, XXY), მაშინ, როდესაც ტერნერის სინდრომის მქონე ქალების უმრავლესობას აქვს მხოლოდ 45 ქრომოსომა – შეიცავს მხოლოდ ერთ X ქრომოსომას (კარიოტიპი – 45,X). ეს აღმოჩენები ცხადყოფს, რომ Y ქრომოსომა განსაკუთრებულ როლს თამაშობს ნორმალური მამრობითი სქესის განვითარებაში. უფრო მეტიც, აუტოსომური ანეუპლოიდიის სავალალო შედეგებისაგან განსხვავებით, ასეთი კარიოტიპები ხაზს უსვამს ქალებში და მამაკაცებში განსხვავებული რიცხვით წარმოდგენილი X ქრომოსომის შედარებით სუსტად გამოხატულ ეფექტს. ამჟამად, X და Y ქრომოსომების უნიკალური ბიოლოგიიდან გამომდინარე, უკვე ნათელია ორივე სინდრომის გენეტიკური საფუძველი.

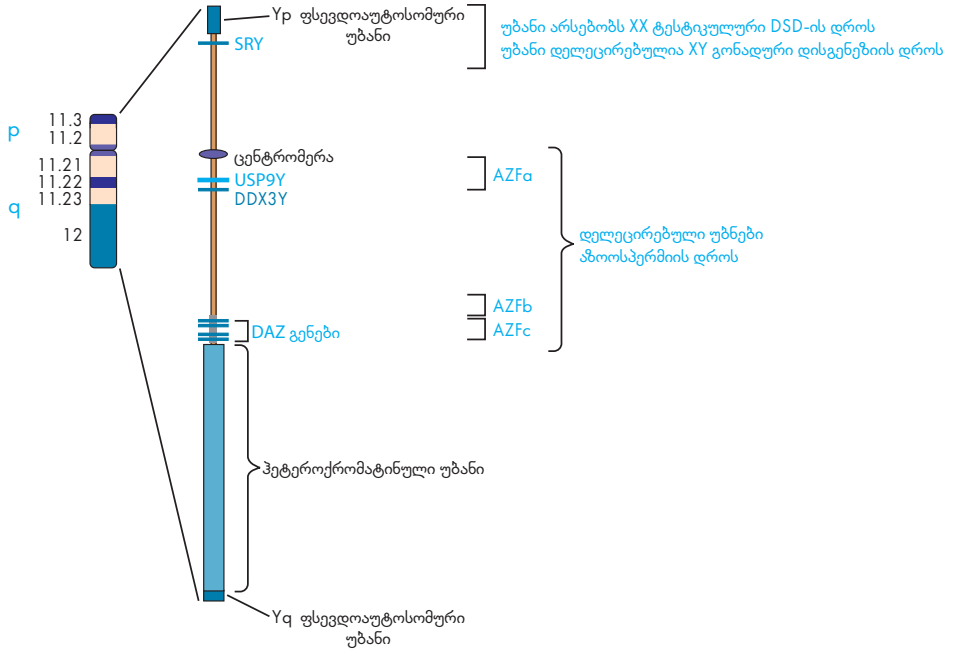
სქესის განსაზღვრის პროცესი შედგება რამდენიმე განსხვავებული, მაგრამ ერთმანეთთან დაკავშირებული ეტაპისაგან (სურ. 6-8):

- **ქრომოსომული სქესის** (მაგ, XY ან XX) ჩამოყალიბება განაყოფიერების დროს
- **გონადური სქესის** დიფერენციაციის სხვადასხვა გზის ჩართვა, რომელიც, როგორც წესი, განისაზღვრება Y ქრომოსომაზე მდებარე სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი გენის არსებობით
- გარეგანი და შინაგანი სასქესო ორგანოების **სქესობრივად სპეციფიკური დიფერენციაციის** გაგრძელება
- პუბერტული პერიოდის შემდეგ დამახასიათებელი მეორადი სასქესო ნიშნების ჩამოყალიბება **ფენოტიპური სქესის** ჩამოყალიბების მიზნით

სასქესო ქრომოსომები განსაზღვრავენ ქრომოსომულ და გონადურ სქესს, თუმცა ცნობილია სქესის განსაზღვრაში და მის შემდგომ დიფერენციაციაში მონაწილე გენები, რომლებიც მდებარეობენ როგორც სასქესო ქრომოსომებში, ისე აუტოსომებში. უმეტეს შემთხვევებში, ამ გენების როლის შესწავლა ხდებოდა **სქესობრივი განვითარების დარღვევების** მქონე პაციენტების შესწავლის შედეგად და მრავალ ამ დარღვევას ამავე თავში, ქვემოთ განვიხილავთ.



სურ. 6-8. სქესის განსაზღვრის და განვითარების პროცესი: ქრომოსომული სქესის ჩამოყალიბება განაყოფიერებისას; მამრობითი ან მდედრობითი განვითარების წარმართვა გონადური დიფერენციაციისას; შინაგანი და გარეგანი სასქესო ორგანოების სპეციფიური სქესობრივი დიფერენციაცია და მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარება (ფენოტიპური სქესი). მიუხედავად იმისა, რომ სასქესო ქრომოსომები ქრომოსომული სქესის განსაზღვრაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, სქესის განსაზღვრაში და შემდგომ სქესობრივ დიფერენციაციაში სასქესო ქრომოსომებზე და აუტოსომებზე მდებარე მრავალი გენი მონაწილეობს (იხ. ცხრ. 6-8).



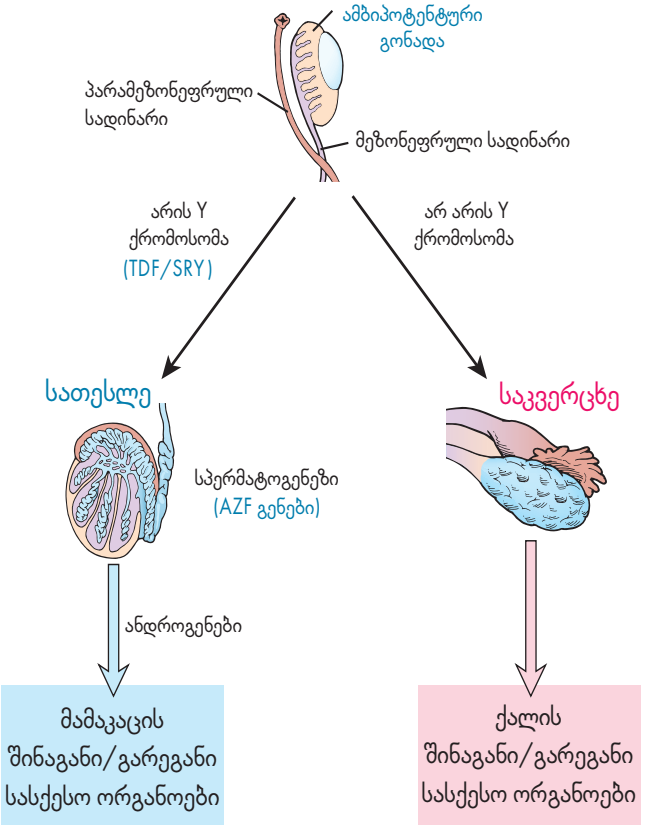
სურ. 6-9. Y ქრომოსომის როლი სქესის განსაზღვრაში და სქესობრივი განვითარების დარღვევებში (DSD). მითითებულია სქესის განსაზღვრაში, DSD და სპერმატოგენეზის დარღვევებში მონაწილე ინდივიდუალური გენები და გენური უბნები, რაც ტექსტში განვიხილეთ.

Y ქრომოსომა

Y ქრომოსომის სტრუქტურა და მისი როლი სქესის განვითარებაში კარგად არის შესწავლილი მოლეკულურ და გენომურ დონეებზე (სურ. 6-9). მამაკაცებში მეიოზის დროს X და Y ქრომოსომები მოკლე მხრების ბოლოებში არსებული სეგმენტებით წყვილდებიან (იხ. მე-2 თავი) და ამ უბანში განიცდიან რეკომბინაციას. X და Y ქრომოსომათა ის სეგმენტები, რომლებიც ერთმანეთს უწყვილდებიან, მოიცავენ **ფსევდოაუტოსომურ უბანს**, რომელმაც ეს სახელი იმის გამო მიიღო, რომ აუტოსომური წყვილების მსგავსად, X და Y ქრომოსომებთან შეჭიდული აღნიშნული უბნის ასლები ერთმანეთის იდენტურია და I მეიოზის დროს ჰომოლოგიურ რეკომბინაციას განიცდიან (მეორე, უფრო მცირე ზომის, ფსევდოაუტოსომური სეგმენტი მდებარეობს Xq და Yq ქრომოსომათა დისტალურ ბოლოებზე). აუტოსომებთან და X ქრომოსომასთან შედარებით, Y ქრომოსომა გაცილებით ღარიბია გენებით (იხ. სურ. 2-7) და 100-მდე გენს შეიცავს (ზოგიერთი მათგანი მულტიგენურ ოჯახებს ეკუთვნის), რომლებიც დახლოებით 20 ცილას კოდირებენ. საყურადღებოა, რომ აღნიშნული გენების უდიდესი ნაწილის ფუნქციები გონადურ და გენიტალიურ განვითარებას უკავშირდება.

რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგია

Y ქრომოსომის გავლენა ქალისა და მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგიურ განვითარებაზე ნაჩვენებია სურათზე 6-10. ორივე სქესის შემთხვევაში განვითარების მე-6 კვირას პირველადი ჩანასახოვანი უჯრედები ექსტრაემბრიონული უბნებიდან გადაინაცვლებენ სასქესო ორგანოების ჩანასახოვან ქედებზე, სადაც მათ გარს ერტყმის ჩანასახოვანი ჭიმები და



სურ. 6-10. ქალისა და მამაკაცის გონადების განვითარებისა და სქესობრივი დიფერენციაციის სქემა ამბიპოტენტური გონადიდან. განსჯისათვის იხილეთ ტექსტი.

წარმოქმნის ორ მარტივ გონადას. ამ პერიოდამდე განვითარებადი გონადა, იმის მიუხედავად, ქრომოსომულად XX-ია თუ XY, ამბიპოტენტურია.

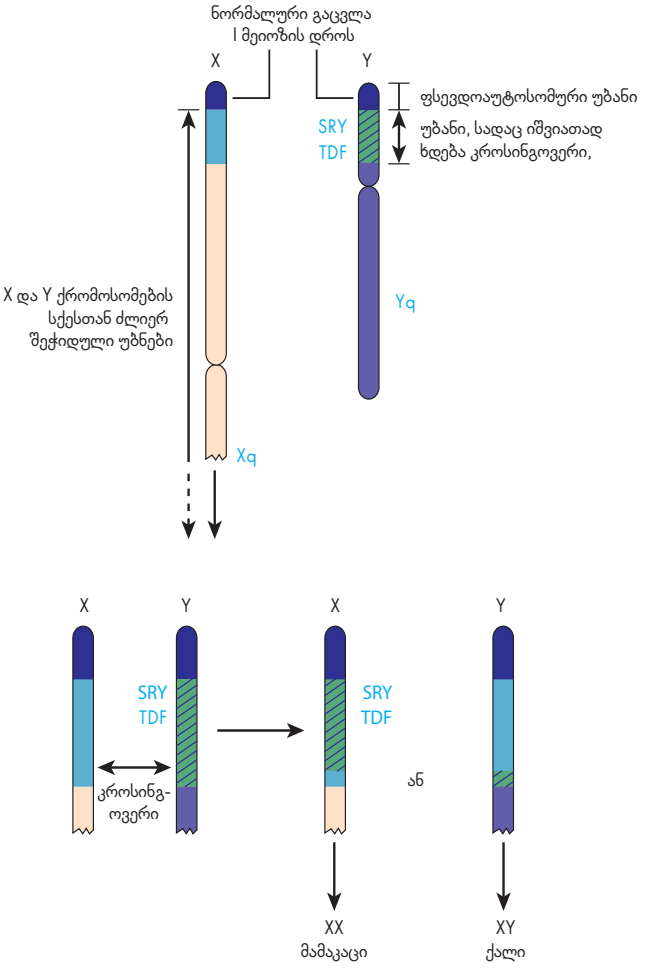
ინდიფერენტული გონადიდან შეიძლება განვითარდეს როგორც საკვერცხეები, ისე სათესლე ჯირკვლები, რაც დამოკიდებულია სათანადო გენების თანამიმდევრობათა კოორდინირებულ მოქმედებაზე, რომლებიც Y ქრომოსომის არარსებობის პირობებში, ჩვეულებრივ, საკვერცხეების განვითარებას იწვევენ, ხოლო მისი არსებობისას – სათესლე ჯირკვლების. ნორმალურ პირობებში, საკვერცხეების განვითარება გაგრძელდება, თუ Y ქრომოსომასთან შეჭიდული გენი, რომელიც ცნობილია სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი ფაქტორის სახელწოდებით (*TDF*), არ ამოქმედდება და არ წარმართავს მამრობითი სქესის განვითარებას.

თუკი არ არის Y ქრომოსომა, გონადა დიფერენციაციას იწყებს და ვითარდება საკვერცხე; ეს პროცესი უკვე ორსულობის მე-8 კვირას იწყება და რამდენიმე კვირის განმავლობაში გრძელდება. ამ პერიოდში ვითარდება ქერქი, ტვინოვანი შრე განიცდის რეგრესიას და ფოლიკულაში განვითარებას იწყებენ ოოგონიები (იხ. სურ. 6-10). მესამე თვიდან მოყოლებული, ოოგონიები შედიან I მეიოზის ფაზაში, თუმცა (როგორც ეს მე-2 თავში იყო აღწერილი) ეს პროცესი ჩერდება I მეიოზური დაყოფის დიქტიოტენაში და განახლდება წლების შემდეგ ოვულაციის დაწყებიდან.

Y ქრომოსომის არსებობის პირობებში (შესაბამისად, *TDF* გენის არსებობისას) ტვინოვანი ქსოვილი წარმოქმნის ტიპურ სათესლე ჯირკვლებს სათესლე მილაკებითა და ლეიდიგის უჯრედებით, რომლებიც პლაცენტის ქორიონული გონადოტროპინის სტიმულაციის პასუხად გამოყოფს ანდროგენს (იხ. სურ. 6-10). სპერმატოგონიები, რომლებიც წარმოშობილია პრიმორდიული სასქესო უჯრედების მიტოზური დაყოფის გზით, ამოფენს სათესლე მილაკების კედლებს, სადაც ისინი სერტოლის უჯრედებთან თანაარსებობენ, ვიდრე არ დადგება პუბერტული ასაკი და არ დაიწყება სპერმატოგენეზი.

პრიმორდიული გერმინაციული უჯრედების გენიტალიებისკენ მიგრაციის პარალელურად, სასქესო ორგანოების ჩანასახოვანი ქედები გასქელებას იწყებენ, რაც იმის ნიშანია, რომ მათში ყალიბდება გენიტალური – **მეზონეფრული** (ანუ **ვოლფისეული**) და **პარამეზონეფრული** (ანუ **მიულერისეული**) სადინრები, რომლებზეც ზეგავლენას ახდენს განვითარებად გონადაში სპეციფიკური უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ჰორმონები. სადინრების ჩამოყალიბება საბოლოოდ მთავრდება ორსულობის მესამე თვეში.

ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიაზე გარეგანი სასქესო ორგანოები შედგება გენიტალური ბორცვისაგან, წყვილი ლაბიოსკროტული (ბაგე-სათესლე პარკის) შეშუპების და შარდსაწვეთის წყვილი ნაკეცისაგან. ორსულობის დაახლოებით მე-12 კვირიდან ანდროგენის გავლენით ამ არადიფერენცირებული მდგომარეობიდან განვითარებას იწყებენ მამაკაცის გარეგანი სასქესო ორგანოები. სათესლეების არარსებობის პირობებში (ანუ, უფრო ზუსტად რომ ვთქვათ, ანდროგენების არარსებობის დროს), იმის მიუხედავად, არის თუ არა საკვერცხეები, ყალიბდება ქალის გარეგანი სასქესო ორგანოები.



სურ. 6-11. ეტიოლოგიური ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს X- და Y-შეჭიდულ თანამიმდევრობებს შორის არასწორი გაცვლით განპირობებული 46,XX კარიოტიპის მქონე ფენოტიპური მამაკაცების და 46,XY კარიოტიპის მქონე ფენოტიპური ქალების განვითარებას. ნორმაში, მამაკაცის მეიოზის დროს, X და Y ქრომოსომები წარმოქმნიან Xp/Yp ფსევდოაუტოსომურ სეგმენტს. თუ რეკომბინაცია მოხდება ფსევდოაუტოსომური სეგმენტის ქვევით, X და Y ქრომოსომების სპეციფიკურ უბნებში, მაშინ მამრობითი სქესის ჩამოყალიბებაზე პასუხისმგებელი უბნები (მათ შორის, *SRY* გენი) გადაინაცვლებს Y-დან X ქრომოსომაზე. ასეთი X ქრომოსომის შემცველი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგად წარმოიშობა ტესტიკულური DSD-ს მქონე XX მამაკაცი. ამის საპირისპიროდ, კვერცხუჯრედის ისეთი სპერმატოზოიდით განაყოფიერების შედეგად, რომლის Y ქრომოსომას დაკარგული აქვს SRY გენი, წარმოიშობა სრული გონადური დისგენეზიის მქონე XY ქალი.

SRY არის სათესლე ჯირკვლის ძირითადი განმსაზღვრელი გენი

ადრეული ციტოგენეტიკური კვლევებით დადგინდა, რომ Y ქრომოსომას აქვს სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი ფაქტორის ფუნქცია. მომდევნო სამი ათწლეულის განმავლობაში ქრომოსომული და გენომური ანალიზის საშუალებით შეისწავლეს Y ქრომოსომის სხვადასხვა სუბმიკროსკოპული ანომალია და სქესის განვითარების დარღვევა, რამაც განაპირობა Yp-ზე მდებარე სათესლე ჯირკვლის ძირითადი განმსაზღვრელი უბნის იდენტიფიკაცია.

I მეიოზის დროს X და Y ქრომოსომები ერთმანეთს უცვლიან Xp/Yp ფსევდოაუტოსომურ უბნებს, იშვიათ შემთხვევაში კი

გენეტიკური რეკომბინაცია ხდება ფსევდოაუტოსომურ უბნებს გარეთ (სურ. 6-11). ეს იწვევს ორ, ძალზე იშვიათ, მაგრამ კვლევის თვალსაზრისით მეტად ინფორმაციულ ანომალიას: მამაკაცი XX კარიოტიპით და ქალი XY კარიოტიპით, რაც შეუსაბამობას იწვევს ქრომოსომულ სქესსა და გონადურ სქესს შორის და რაზეც ამავე თავში, ქვემოთ, უფრო დეტალურად ვისაუბრებთ.

SRY გენი (Y ქრომოსომის სქესის განმსაზღვრელი უბანი) ფსევდოაუტოსომურ უბანს ესაზღვრება. აღნიშნული გენი გვხვდება ბევრ 46,XX კარიოტიპის მქონე მამაკაცში (შემთხვევა 41) და დელეცირებულია ან მუტანტურია ბევრ 46,XY კარიოტიპის მქონე ქალში, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს *SRY* გენის მნიშვნელობას მამრობითი სქესის ჩამოყალიბებაში (იხ. სურ 6-11). *SRY* გენი სათესლე ჯირკვლის უჯრედებში მათი ადრეული განვითარების დროს ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში ექსპრესირებს, უშუალოდ სათესლე ჯირკვლების დიფერენციაციის დაწყებამდე. *SRY* გენი კოდირებს დნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებულ ცილას, რომელიც, სავარაუდოდ, ტრანსკრიპციის ფაქტორს წარმოადგენს; ამბიპოტენტურ გონადაში იგი ააქტიურებს აუტოსომურ *SOX9* გენს, რომელიც განაპირობებს სათესლე ჯირკვლის დიფერენციაციას.

ამრიგად, *SRY* გენი Y ქრომოსომაში არსებული *TDF* გენის ეკვივალენტურია ყველა შესაძლო გენეტიკური თუ განვითარების კრიტერიუმით. თუ *SRY* გენი არ არსებობს ან იგი არასათანადოდ ექსპრესირებს, მაშინ განვითარება მდედრობითი სქესის დიფერენციაციის მიმართულებით წარიმართება (იხ. სურ. 6-10).

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მონაცემები, რომლებიც ადასტურებს *SRY* გენის უმნიშვნელოვანეს როლს მამრობითი სქესის ნორმალურ განვითარებაში, *SRY/TDF*-ის არსებობა-არარსებობა ვერ ხსნის მამაკაცის ანომალიური სქესის განვითარების ყველა შემთხვევას. სქესის განსაზღვრაში სხვა გენებიც მონაწილეობს, რაზეც ამავე თავში, ქვემოთ ვისაუბრებთ.

სპერმატოგენეზში მონაწილე Y-შეჭიდული გენები

Y ქრომოსომის დელეციების და მიკროდელეციების სიხშირე მამაკაცების მთლიან პოპულაციაში შეადგენს დაახლოებით 1 შემთხვევას 2000-3000-ზე, თუმცა სპეციფიკური უბნის დელეციები Yq-ში ნანახია სპერმატოზოიდების მცირე რაოდენობის მქონე მრავალ მამაკაცში, რომელთაც აღენიშნებათ არაობსტრუქციული აზოოსპერმია (სპერმატოზოიდების სრული არარსებობა სათესლეში) ან მძიმე ოლიგოსპერმია (<5 მილიონი/მლ; ნორმალური რაოდენობაა 20-40 მილიონი/მლ). ამ მონაცემების მიხედვით ვარაუდობენ, რომ ერთი ან მეტი გენი, რომელთაც აზოოსპერმიის ფაქტორებს (AZF) უწოდებენ, ლოკალიზებულია Y ქრომოსომაში და Yq-ში იდენტიფიცირებულია სამი არაგადამფარავი უბანი (AZFa, AZFb, AZFc) (იხ. სურ. 6-9).

ამ მიკროდელეციების გენომური ანალიზით გამოვლინდა სპერმატოგენეზში მონაწილე რამდენიმე გენი. მაგალითად, 3.5 მბ სიგრძის AZFc დელეცირებული უბანი შეიცავს გენების შვიდ ოჯახს, მათ შორის, *DAZ* გენებს (დელეცირებულს აზოოსპერმიის დროს), რომლებიც ექსპრესირებენ სათესლეებში და კოდირებენ რნმ-თან ქიმიური ბმით დაკავშირებულ ცილებს. *AZFc*-ს *დე ნოვო* დელეციები წარმოიქმნება 4000-დან ერთ მამაკაცში და აზოოსპერმიის მქონე მამაკაცების 12%-ში და მძიმე ფორმის ოლიგოსპერმიის მქონე მამაკაცების 6%-ში გვხვდება. ორი *DAZ* გენის დელეცია ოლიგოსპერმიის ნაკლებად მძიმე ფორმას უკავშირდება. ამ თავში განხილული სხვა გენომური დაავადებების მსგავსად, ამ გენების მოქმედებაც განპირობებულია სეგმენტურ დუპლიკაციებს შორის მომხდარი რეკომბინაციით (იხ. ცხრილი 6-3). მიუხედავად იმისა, რომ *AZFa* და *AZFb* გენების დელეციები უფრო იშვიათად გვხვდება, მათაც მსგავსი რეკომბინაციის პროცესი ახასიათებთ. საინტერესოა, რომ Yq მიკროდელეციები სინდრომული *არ არის*, ანუ სხვა მხრივ ნორმალურ მამაკაცებში ისინი პასუხისმგებელნი არიან მხოლოდ სპერმატოგენეზის დარღვევაზე. ეს იმით აიხსნება, რომ ყველა გენი, რომელიც ჩართულია *AZF* დელეციებში, მხოლოდ სათესლე ჯირკვალში ექსპრესირებს და არ გააჩნია ფუნქციები სხვა ორგანოებსა თუ ქსოვილებში.

ზოგადად, სხვა მხრივ ჯანმრთელი მამაკაცების დაახლოებით 2% უნაყოფოა, რადგან მათ აქვთ სპერმატოზოიდების წარმოქმნის მძიმე დეფექტები, რაც, ნაწილობრივ მაინც, გამოწვეულია *დე ნოვო* მუტაციებით, მათ შორის, დელეციებით. შესაბამისად, თუ მამაკაცს აქვს იდიოპათიური უნაყოფობა, რეკომენდებულია მისი კარიოტიპირება, Y ქრომოსომის მოლეკულური გამოკვლევა და გენეტიკური კონსულტაცია. მხოლოდ ამის შემდეგ შეიძლება შესთავაზონ წყვილს დამხმარე რეპროდუქციული საშუალებებით მკურნალობა სპერმატოზოიდის ინტრაციტოპლაზმური ინექციით, რადგან ამ დროს არის საშიშროება, რომ წყვილის ვაჟიშვილს უნაყოფობაზე პასუხისმგებელი Yq მიკროდელეცია გადაეცეს.

X ქრომოსომა

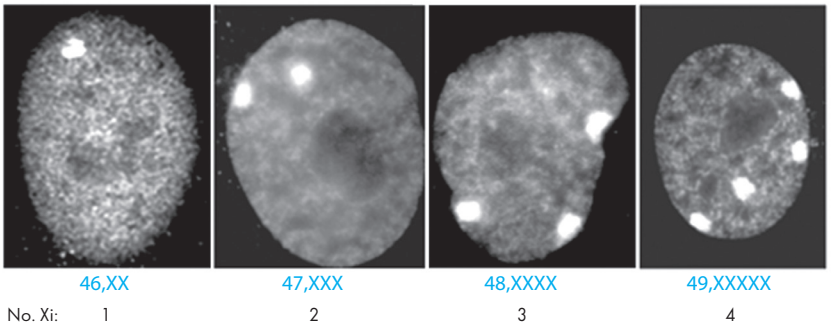
როგორც უკვე მე-5 თავში აღვნიშნეთ, X ქრომოსომის ანეუპლოიდია ყველაზე გავრცელებული ციტოგენეტიკური

ცხრილი. 6-5 სომატურ უჯრედებში X ქრომოსომის ინაქტივაციის ეპიგენეტიკური და ქრომოსომული მახასიათებლები

მახასიათებელი	აქტიური X	ინაქტივირებული X
გენის ექსპრესია	დიახ; მამაკაცის X ქრომოსომის მსგავსია	გენების უმეტესობა გაჩუმებულია; ≈15% ნაწილობრივ ექსპრესირდება
ქრომატინის მდგომარეობა	ეუქრომატინი	ფაკულტატური ჰეტეროქრომატინი; ბარის სხეული
არამაკოდირებელი რნმ	*XIST* გენი გაჩუმებულია	*XIST* რნმ ექსპრესირდება მხოლოდ Xi-დან; ასოცირებულია ბარის სხეულთან
დნმ-ის რეპლიკაციის დრო	სინქრონულია აუტოსომებთან	გვიან რეპლიცირებს S ფაზაში
ჰისტონის ვარიანტები	აუტოსომების და მამაკაცის X ქრომოსომის მსგავსია	მდიდარია მაკროH2A-ით
ჰისტონური მოდიფიკაციები	აუტოსომების და მამაკაცის X ქრომოსომის მსგავსია	მდიდარია ჰეტეროქრომატინული უბნებით ; ღარიბია ეუქრომატინული უბნებით

Xi, იმაქტივირებული X.

სქესობრივი ფენოტიპი	კარიოტიპი	აქტიური X ქრომოსომების რაოდენობა	ინაქტივირებული X ქრომოსომების რაოდენობა
მამაკაცი	46,XY; 47,XYY	1	0
	47,XXY; 48,XXYY	1	1
	48,XXXY; 49,XXXYY	1	2
	49,XXXXY	1	3
ქალი	45,X	1	0
	46,XX	1	1
	47,XXX	1	2
	48,XXXX	1	3
	49,XXXXX	1	4



სურ. 6-12. სასქესო ქრომოსომის კონსტიტუცია და X ქრომოსომის ინაქტივაცია. ზემოთ, ზედმეტი X ქრომოსომის მქონე ინდივიდებში ინაქტივაციას განიცდის ყველა X ქრომოსომა, ერთის გარდა, მიუხედავად სქესისა და Y ქრომოსომების რაოდენობისა. ინაქტივირებული X ქრომოსომების რაოდენობა დიპლოიდურ უჯრედებში ყოველთვის ერთით ნაკლებია X ქრომოსომების საერთო რაოდენობაზე. *ქვემოთ,* 46,XX, 47,XXX, 48,XXXX და 49,XXXXX კარიოტიპების მქონე ქალებში ინაქტივირებული X ქრომოსომების (Xi) აღმოჩენა ინტერფაზულ ბირთვებში. ღია ნათელი უბნები მიუთითებენ მაკრო-H2A-ს არსებობაზე, რომელიც დაკავშირებულია არააქტიურ X ქრომოსომასთან (იხ. ცხრ. 6-5).

დარღვევაა. ადამიანის კარიოტიპის შედარებითი ტოლერანტობა X ქრომოსომის ანომალიის მიმართ შეიძლება აიხსნას **X ქრომოსომის ინაქტივაციით**, პროცესით, როდესაც ქალის ერთ-ერთ X ქრომოსომაში არსებული გენები ეპიგენეტიკურად "გაჩუმებულები" არიან, როგორც ეს მე-3 თავში იყო განხილული. X ინაქტივაციისა და მისი შედეგების კავშირი X-შეჭიდულ დაავადებებთან აღწერილია მე-7 თავში. აქ ჩვენ განვიხილავთ X-ინაქტივაციის ქრომოსომულ და გენომურ მექანიზმებს და მათ მნიშვნელობას ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკაში (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი ამ ქვეთავის ბოლოს).

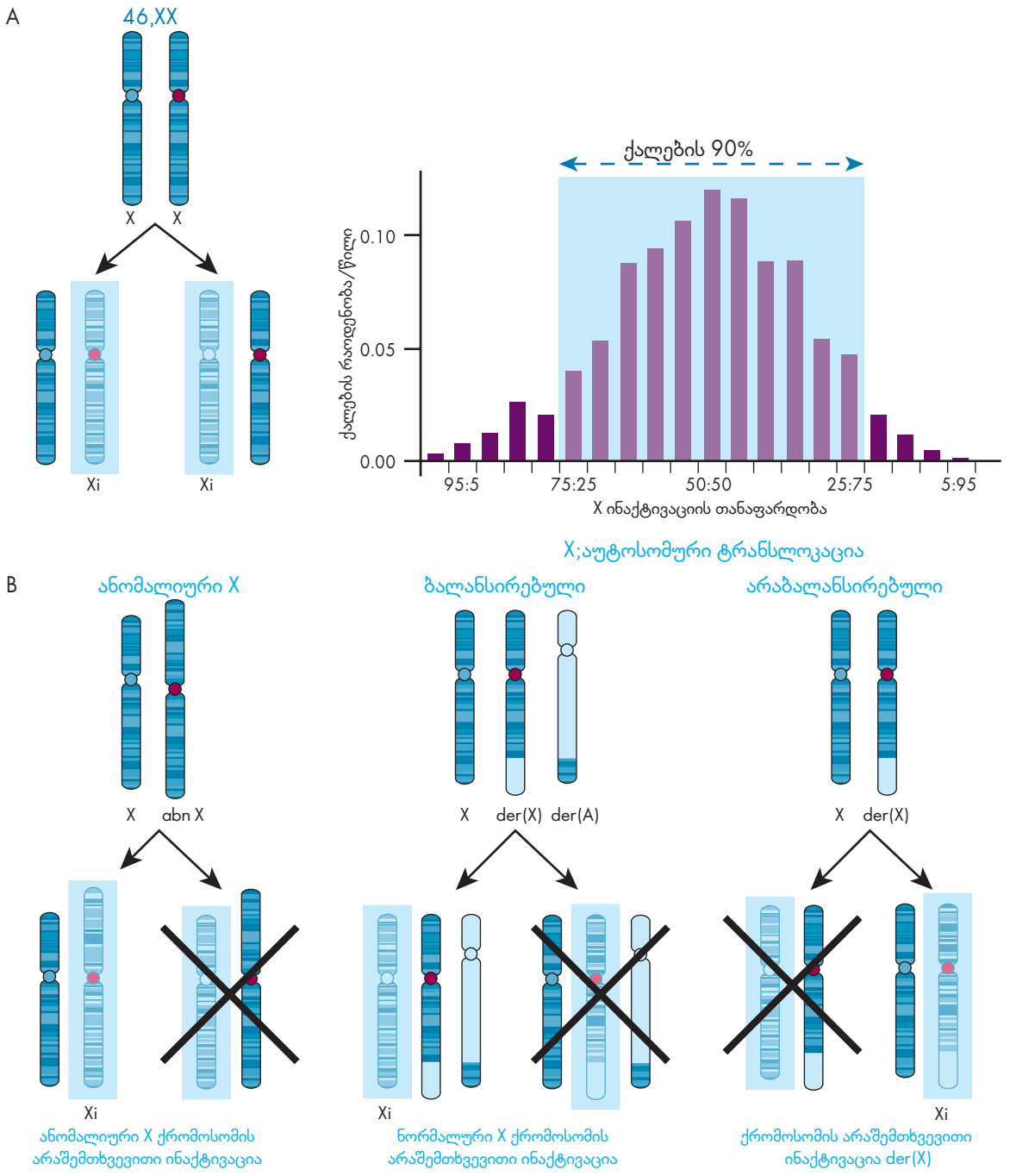
X ქრომოსომის ინაქტივაცია

X ინაქტივაციის პრინციპი იმას გულისხმობს, რომ ნორმალური ქალების (მაგრამ არა ნორმალური მამაკაცების) სომატურ უჯრედებში, ადრეული განვითარების ეტაპზე ხდება ერთი X ქრომოსომის ინაქტივაცია, რათა გათანაბრდეს X შეჭიდული გენების ექსპრესია ორივე სქესში. ნორმალური ქალის უჯრედებში, თუ რომელმა X ქრომოსომამ უნდა განიცადოს ინაქტივაცია არჩევანი შემთხვევითია, და ინაქტივირებული მდგომარეობა შენარჩუნდება ამ უჯრედის ყველა კლონურ ხაზში. შესაბამისად, ქალები X-შეჭიდული გენის ექსპრესიის მხრივ მოზაიკურები არიან (იხ. სურ. 3-13).

არსებობს ბევრი ეპიგენეტიკური მახასიათებელი, რომელთა მეშვეობით შესაძლებელია სომატურ უჯრედებში აქტიური და არააქტიური X ქრომოსომების ერთმანეთისაგან გარჩევა (ცხრილი 6-5). ეს მონაცემები წარმატებით გამოიყენება სადიაგნოსტიკოდ კლინიკურ მასალაში არააქტიური X ქრომოსომ(ებ)ის იდენტიფიკაციისათვის. პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ზედმეტი X ქრომოსომა (არა აქვს მნიშვნელობა იქნება ეს ქალი თუ მამაკაცი), ერთის გარდა ყველა ზედმეტი X ქრომოსომა ინაქტივირდება (სურ. 6-12). ამრიგად, მამაკაცებში და ქალებში ყველა დიპლოიდური სომატური უჯრედი შეიცავს ერთ აქტიურ X ქრომოსომას, X და Y ქრომოსომების საერთო რაოდენობის შემცველობის მიუხედავად.

X ქრომოსომა დაახლოებით 1000 გენს შეიცავს, თუმცა ამ ქრომოსომის ყველა გენი არ ინაქტივირდება. საინტერესოა, რომ ინაქტიურ X ქრომოსომაზე მდებარე გენები, რომლებიც გარკვეულ დონეზე მაინც განაგრძობენ ექსპრესიას, შემთხვევითად არ არიან განლაგებული X ქრომოსომის გასწვრივ; გაცილებით მეტი გენი "გაექცევა" ინაქტივაციას დისტალურ Xp-ზე (დაახლოებით 50%) ვიდრე Xq-ზე (მხოლოდ რამდენიმე პროცენტი). ამ აღმოჩენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს გენეტიკური კონსულტაციისთვის X ქრომოსომის ნაწილობრივი ანეუპლოიდიის დროს, რადგან Xp-ზე არსებული გენების დისბალანსს მეტი კლინიკური დატვირთვა აქვს, ვიდრე Xq-ს დისბალანსს.

X ინაქტივაციის თავისებურებები. როგორც წესი, ქალის სომატურ უჯრედებში X ქრომოსომის ინაქტივაციას შემთხვევითი ხასიათი აქვს და იწვევს მოზაიციზმს – წარმოშობს უჯრედების ორ პოპულაციას, რომლებშიც ალელები ექსპრესირებენ ერთი ან მეორე X ქრომოსომიდან (სურ. 6-13). გამოკვლეული ქალების უმეტესობას უჯრედების თანაბარი რაოდენობა აქვს, სადაც დედისეული ან მამისეული X ქრომოსომა (ე. ი. დაახლოებით 50:50) ექსპრესირებს, ხოლო ფენოტიპურად ჯანმრთელი ქალების 90%-ში ეს თანაფარდობა მერყეობს 75:25-დან 25:75-მდე (იხ. სურ. 6-13). სავარაუდოდ, ამგვარი განაწილება იმ შემთხვევითი მოვლენის მოსალოდნელ გამოსავალს ასახავს (ე. ი. არჩევანს,



სურ. 6-13. X ქრომოსომის ინაქტივაცია კარიოტიპებში ნორმალური ან ანომალიური X ქრომოსომებით ან X;აუტოსომური ტრანსლოკაციებით. A, ქალის ნორმალური უჯრედები (46,XX) განიცდიან შემთხვევით X-ინაქტივაციას, მიიღება ორი ტიპის უჯრედების პოპულაციის მოზაიკური ვარიანტი (*მარცხნივ*), სადაც ინაქტივირებულია მამისეული ან დედისეული X ქრომოსომა (Xi *მონიშნულია ლურჯი ფონით*). ფენოტიპურად ნორმალურ ქალებში ორი უჯრედული პოპულაციის თანაფარდობა არის დაახლოებით 50:50, თუმცა უჯრედთა პოპულაციაში აღინიშნება სხვაობები (*მარჯვნივ*), სადაც შეიძლება ჭარბობდეს მამისეული X ქრომოსომის შემცველი უჯრედებიდან ექსპრესირებული ალელები ან დედისეული X ქრომოსომის შემცველი უჯრედებიდან ექსპრესირებული ალელები. **B**, X ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიის (abnX) ან X;აუტოსომური ტრანსლოკაციის მატარებელი ინდივიდების უჯრედები ბალანსირებულ და არაბალანსირებულ მდგომარეობაში განიცდიან არაშემთხვევით ინაქტივაციას და ყველა ეს უჯრედი ერთსა და იმავე ინაქტივირებულ X ქრომოსომას შეიცავს. უჯრედების სხვა პოპულაციები სიცოცხლისუუნაროა ან გენეტიკური დისბალანსის გამო არ ვითარდება და, შესაბამისად, ისინი არ არის მონიშნული. der(X) და der(A) აღნიშნავს X;აუტოსომური ტრანსლოკაციის ორ წარმოებულს. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები* .

თუ რომელი X ქრომოსომა იქნება ინაქტიური), რომელსაც ადგილი აქვს ადრეული ემბრიოგენეზის დროს უჯრედების მცირე რაოდენობაში. ინდივიდებში, რომლებიც X-შეჭიდული გენური დაავადებების მატარებლები არიან (იხ. თავი 7), X ინაქტივაციის თანაფარდობა შესაძლოა კლინიკური ფენოტიპის განმსაზღვრელი გახდეს; ეს დამოკიდებულია იმაზე, თუ შესაბამის ქსოვილში უჯრედების რა რაოდენობაში მოხდება დეფექტური ალელის ექსპრესია აქტიური X ქრომოსომიდან.

თუმცა შემთხვევითი X ინაქტივაციის მოსალოდნელი განაწილების დროს არსებობს გამონაკლისებიც, როდესაც კარიოტიპი შეიცავს სტრუქტურულად ანომალიურ X ქრომოსომას. მაგალითად, X ქრომოსომის არაბალანსირებული სტრუქტურული ცვლილების (მათ შორის დელეციების, დუპლიკაციების და იზოქრომოსომების) მატარებელ თითქმის ყველა ინდივიდში, ინაქტივაციას ყოველთვის **სტრუქტურულად დაზიანებული X ქრომოსომა** განიცდის. რადგან თავდაპირველი ინაქტივაცია ადრეულ ემბრიონულ სტადიაზე შემთხვევითი მოვლენაა, დაბადების შემდგომ ნანახი თავისებურებები, სავარაუდოდ, ასახავს მეორეულ გადარჩევას გენეტიკურად არაბალანსირებული სიცოცხლისუუნარო უჯრედების საწინააღმდეგოდ (იხ. სურ. 6-13). ანომალიური X ქრომოსომის შერჩევითი ინაქტივაციის გამო, X ქრომოსომის ამგვარ ანომალიებს ნაკლები ზეგავლენა აქვთ ფენოტიპზე, ვიდრე აუტოსომების იგივე ზომის ან გენების იგივე რაოდენობის დაუბალანსებელ ანომალიებს.

არაშემთხვევითი ინაქტივაცია ნანახია აგრეთვე **X;აუტოსომების ტრანსლოკაციების** შემთხვევათა უმეტესობაში (იხ. სურ. 6-13). თუ ასეთი ტრანსლოკაცია ბალანსირებულია, მაშინ უპირატესად ინაქტივირდება ნორმალური X ქრომოსომა და ტრანსლოცირებული ქრომოსომის ორივე ნაწილი აქტიური დარჩება, რაც, სავარაუდოდ, ასევე ასახავს გადარჩევას, მიმართულს ისეთი უჯრედების წინააღმდეგ, სადაც ინაქტივირებულია მნიშვნელოვანი აუტოსომური გენები თუმცა ბალანსირებული მატარებლის არაბალანსირებულ შთამომავლებში მხოლოდ ტრანსლოკაციური პროდუქტი, რომელიც შეიცავს **X ინაქტივაციის ცენტრს,** მუდმივად ინაქტივირებულია, ხოლო ნორმალური X ქრომოსომა – ყოველთვის აქტიურია. ინაქტივაციის ამგვარი არაშემთხვევითი ხასიათი განაპირობებს გარკვეული ქრომოსომული დეფექტის კლინიკური შედეგების მინიმუმამდე დაყვანას და, ზოგჯერ, ელიმინაციასაც. ვინაიდან X ინაქტივაციის თავისებურებები მკაცრად ასოცირდება კლინიკურ გამოვლინებასთან, X;აუტოსომური ტრანსლოკაციის ნებისმიერ შემთხვევაში რეკომენდებულია ინდივიდის X ქრომოსომის ინაქტივაციის ხასიათის განსაზღვრა ციტოგენეტიკური ან მოლეკულური ანალიზის მეთოდებით.

X ინაქტივაციის ცენტრი. X ქრომოსომის ინაქტივაცია დამოკიდებულია X ინაქტივაციის ცენტრის (*XIC* – X inactivation center) არსებობაზე, მიუხედავად იმისა, ეს X ქრომოსომა ნორმალურია თუ სტრუქტურულად დეფექტური. სტრუქტურულად ანომალიური ინაქტივირებული X ქრომოსომების დეტალური ანალიზის შედეგად შესაძლებელი გახდა გამოევლინათ *XIC*, რომელიც მდებარეობს 800 კ.ბ. სიდიდის Xq პროქსიმალურ უბანში, Xq13.2 ბენდში (სურ. 6-14); *XIC* არეგულირებს თითქმის ყველა იმ უმნიშვნელოვანეს ეტაპს, რომელიც აუცილებელია ქრომატინის "გაჩუმებული" მდგომარეობის ინიცირებისთვის და შენარჩუნებისათვის იმ კონკრეტული X ქრომოსომის გასწვრივ, რომლის ინაქტივაციაც მოხდება. როგორც უკვე ვისაუბრეთ მე-3 თავში, ამ რთული მოვლენების განსახორციელებლად საჭიროა არამაკოდირებელი რნმ-ის - *XIST* გენის არსებობა, რომელიც X ინაქტივაციის ძირითად მარეგულირებელ ლოკუსს წარმოადგენს. ეს არამაკოდირებელი რნმ-ის გენების ერთ-ერთი ტიპია ამ ინტერვალში, მაშინ, როცა სხვა გენები შესაძლოა ჩართული იყოს *XIST* გენის ექსპრესიის რეგულაციაში და X ინაქტივაციის პროცესის სხვა ადრეულ მოვლენებში.

X ინაქტივაციის მნიშვნელობა სამედიცინო გენეტიკაში

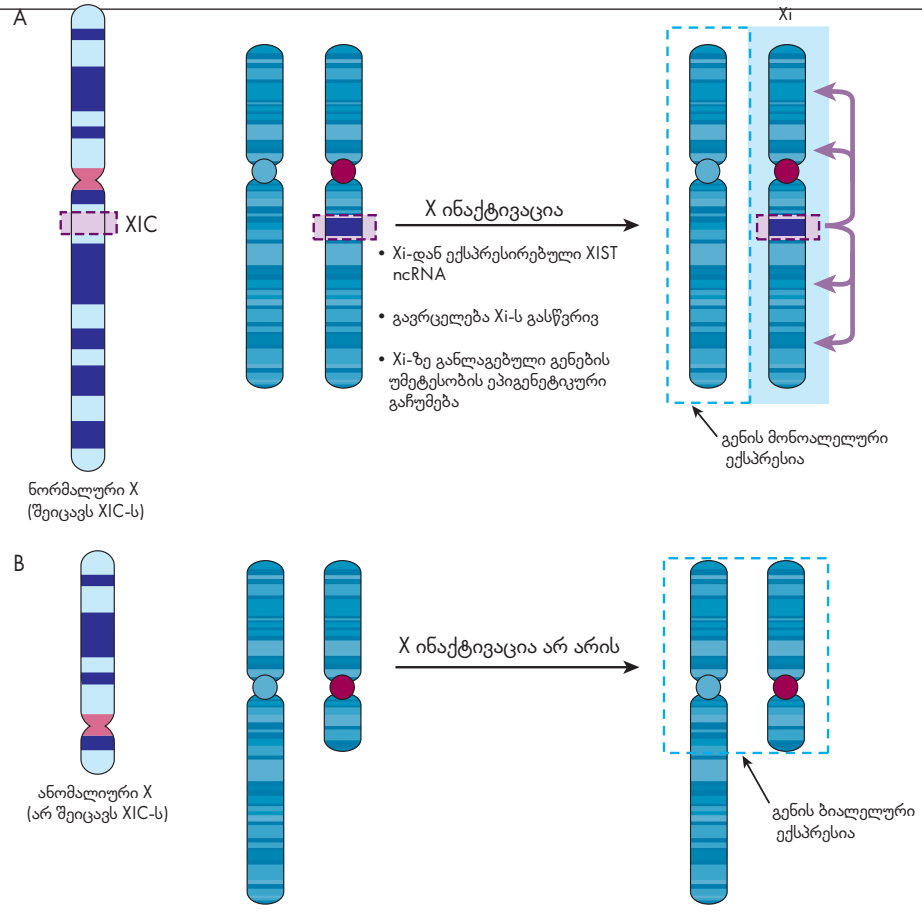
X ქრომოსომის ინაქტივაციის განმაპირობებელი ბევრი დეტალი ეპიგენეტიკური დათრგუნვის სისტემების მსგავსია (იხ. ცხრ. 3-2). მიუხედავად ამისა, არსებობს X ინაქტივაციის რიგი მახასიათებლები, რომლებიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკის თვალსაზრისით:

- მისი **ქრომოსომული ბუნება** ამცირებს სეგმენტური ან მთლიანი ქრომოსომის გენეტიკურ დისბალანსს, ასე რომ, X ქრომოსომის მრავალი რაოდენობრივი და სტრუქტურული ანომალია შედარებით ნაკლებ საზიანოა, ვიდრე მსგავსი აუტოსომური ანომალიები.
- მის **შემთხვევით ბუნებას** და ამის შედეგად განვითარებულ **კლონურ მოზაიციზმს** უაღრესად დიდი ზეგავლენა აქვს იმ ქალების კლინიკურ ფენოტიპზე, რომლებიც ატარებენ X-შეჭიდული ერთეული გენის მუტაციებს ერთ-ერთ X ქრომოსომაზე (იხ. თავი 7).
- მისი **დამოკიდებულება *XIC*-ზე** აუცილებელია XX ქალების ნორმალური განვითარებისათვის, რადგან *XIC*-გან განცალკევებული X ქრომოსომის ძალიან მცირე ზომის ფრაგმენტებსაც კი შეუძლიათ გამოიწვიონ მძიმე ფენოტიპური ანომალიები, რაც X ქრომოსომის ფრაგმენტში მდებარე გენების ორივე ასლის ექსპრესიის შედეგი იქნება (იხ. სურ. 6-14).

სასქესო ქრომოსომების ციტოგენეტიკური ანომალიები

სასქესო ქრომოსომების ანომალიები ყველაზე გავრცელებულია ადამიანის გენეტიკურ დაავადებებს შორის, რომელთა სიხშირე არის დაახლოებით 1 ყოველ 400 ახალშობილზე. აუტოსომური დარღვევების მსგავსად, სასქესო ქრომოსომის ანომალიები შეიძლება იყოს რაოდენობრივი და სტრუქტურული და წარმოდგენილი იყოს ორგანიზმის ყველა უჯრედში ან მოზაიკური ფორმით. როგორც წესი, სასქესო ქრომოსომების დარღვევები ერთეული შემთხვევების სახით ვლინდება რაიმე გამოხატული წინასწარგანწყობის ფაქტორების გარეშე. გამონაკლისია დედის ხანდაზმულობის გავლენა ნაყოფზე, რაც ხელს უწყობს I მეიოზში დარღვევების წარმოშობას. არსებობს კლინიკური ნიშნების მთელი რიგი, რომლებიც სასქესო ქრომოსომის ანომალიების შესაძლებლობას და, შესაბამისად, ქრომოსომული და გენომური გამოკვლევების ჩატარების აუცილებლობას ზრდის. ეს განსაკუთრებით სასურველია ისეთ შემთხვევებში, როგორიცაა გვიანი სქესობრივი მომწიფება, პირველადი ან მეორეული ამენორეა, უნაყოფობა და გაურკვეველი გენიტალიები.

სასქესო ქრომოსომების ყველაზე ხშირი ანომალიებია X და/ან Y ქრომოსომების ანეუპლოიდია. როგორც წესი, ამგვარი ქრომოსომული დარღვევები მსგავსი აუტოსომური დარღვევებით გამოწვეულ ფენოტიპებთან შედარებით ნაკლებად მძიმე ფენოტიპებს განაპირობებს. ამის მიზეზია X ქრომოსომის ინაქტივაცია და Y ქრომოსომაში გენების



სურ. 6-14. X ქრომოსომის ინაქტივაცია და დამოკიდებულება X ინაქტივაციის (*XIC*) ცენტრზე. **A**. ნორმალურ X ქრომოსომაზე *XIC* განლაგებულია Xq13.2-ში მდებარე დაახლოებით 800 კბ კანდიდატ უბანში, რომელიც შეიცავს რიგ არამაკოდირებელი რნმ-ების (ncRNA) გენებს, მათ შორის *XIST*-ს, რომელიც წარმოადგენს X ინაქტივაციის მაკონტროლებელ მთავარ გენს. XX ემბრიონების ადრეული განვითარების ეტაპზე *XIST* რნმ ვრცელდება ერთი X ქრომოსომის მთელ სიგრძეზე, რომელიც შემდგომში გახდება არააქტიური X (Xi), რადგან ამ X ქრომოსომაზე მდებარე გენების უმრავლესობის ეპიგენეტიკური გაჩუმება და X-შეჭიდული უმეტესი, მაგრამ არა ყველა, გენის მონოალელური ექსპრესია მოხდება. **B.** სტრუქტურულად ანომალიურ X ქრომოსომებზე, რომლებიც არ შეიცავს *XIC*-ს, X ინაქტივაცია ვერ ხდება და ანომალიურ X ქრომოსომაზე მდებარე გენები ექსპრესირდება ბიალელურად. მიუხედავად იმისა, რომ სქემაზე თვალსაჩინოებისთვის გამოსახულია საკმაოდ დიდი ზომის ანომალიური X ქრომოსომა, სინამდვილეში მდედრობითი სქესის პაციენტებში ნანახია მხოლოდ ძალიან მცირე ზომის ასეთი ფრაგმენტები; ასეთ პაციენტებს აღენიშნებათ მნიშვნელოვანი თანდაყოლილი ანომალიები, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ მრავალი X-შეჭიდული გენის ბიალელური ექსპრესია არ შეესაბამება ნორმალურ განვითარებას და, სავარაუდოდ, სიცოცხლისუუნაროა.

მცირე რაოდენობა, რაც მინიმუმამდე ამცირებს სასქესო ქრომოსომების დისბალანსის კლინიკურ შედეგებს. გაცილებით ხშირია სასქესო ქრომოსომების ტრისომიის ტიპის (XXY, XXX, XYY) დეფექტები ცოცხლადშობილებში და ნაყოფებში, მაგრამ სპონტანურ ააბორტე მასალაში სამივე მათგანი იშვიათად გვხვდება. ამის საპირისპიროდ, X ქრომოსომის მონოსომია (ტერნერის სინდრომი) გაცილებით ნაკლები სიხშირით გვხვდება ახალშობილებში, თუმცა ის ყველაზე გავრცელებული ქრომოსომული ანომალიაა სპონტანური აბორტების შემთხვევაში (იხ. ცხრილი 5-2).

სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდია

სასქესო ქრომოსომების ოთხი ყველაზე გავრცელებული ანეუპლოიდიის ძირითადი მახასიათებლები და მათი სიხშირე მოცემულია ცხრილებში 6-6 და 6-7. ეს კარგად ცნობილი სინდრომები უნაყოფობის, ანომალიური განვითარების (ან ორივესი ერთად) მნიშვნელოვანი მიზეზია და ამიტომ დეტალურ განხილვას საჭიროებს. ამ ქრომოსომული ანომალიების გავლენას განვითარებაზე დიდი ხნის განმავლობაში მრავალი მიმართულებით სწავლობდნენ ასობით დაავადებულ ინდივიდში, რომელთაგან ზოგიერთს ხანგრძლივად, 40 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, აკვირდებოდნენ. სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიის მქონე ინდივიდებს აღენიშნებათ ფსიქოლოგიური ადაპტაციის უნარის, განათლების დონის, შრომის ეფექტურობის ხარისხის დაქვეითება; ეკონომიკურად ძირითადად სხვაზე არიან დამოკიდებული და თანატოლებთან შედარებით საშუალოდ ინტელექტის კოეფიციენტის (IQ) ოდნავ დაბალი მაჩვენებლები აქვთ. მიუხედავად ამისა, ცხრილში მოცემული თითოეული ჯგუფი მაღალი ცვალებადობით ხასიათდება,

ცხრილი. 6-6 სასქესო ქრომოსომების ანომალიების სიხშირე

სქესი	დაავადება	კარიოტიპი	დაახლოებითი სიხშირე
მამაკაცი	კლაინფელტერის სინდრომი	47,XXY	1/600 მამაკაცი
		48,XXXY	1/25000 მამაკაცი
		სხვა (48, XXYY;49,XXXYY; მოზაიკურები)	1/10000 მამაკაცი
	47,XYYსინდრომი	47,XYY	1/1000 მამაკაცი
	X ან Y ქრომოსომების სხვა ანომალიები		1/1500 მამაკაცი
	XX ტესტიკულური DSD	46,XX	1/20,000 მამაკაცი
		საერთო სიხშირე: 1/300 მამაკაცი	
ქალი	ტერნერის სინდრომი	45,X	1/4000 ქალი
		46,X,i(Xq)	1/50000 ქალი
		სხვა (დელეციები, მოზაიკურები)	1/15000 ქალი
	X ტრისომია	47,XXX	1/1000 ქალი
	X ქრომოსომის სხვა ანომალიები		1/3000 ქალი
	XY გონადური დისგენეზია	46,XY	1/20000 ქალი
	ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარობის სინდრომი	46,XY	1/20000 ქალი
		საერთო სიხშირე: 1/650ქალი	

DSD, Disorder of sex development; სქესობრივი განვითარების დარღვევები.
Data updated from Robinson A, Linden MG, Bender BG: Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In Milunsky A, editor: *Genetic disorders of the fetus*, ed 4, Baltimore, 1998, Johns Hopkins University Press, pp 249-285.

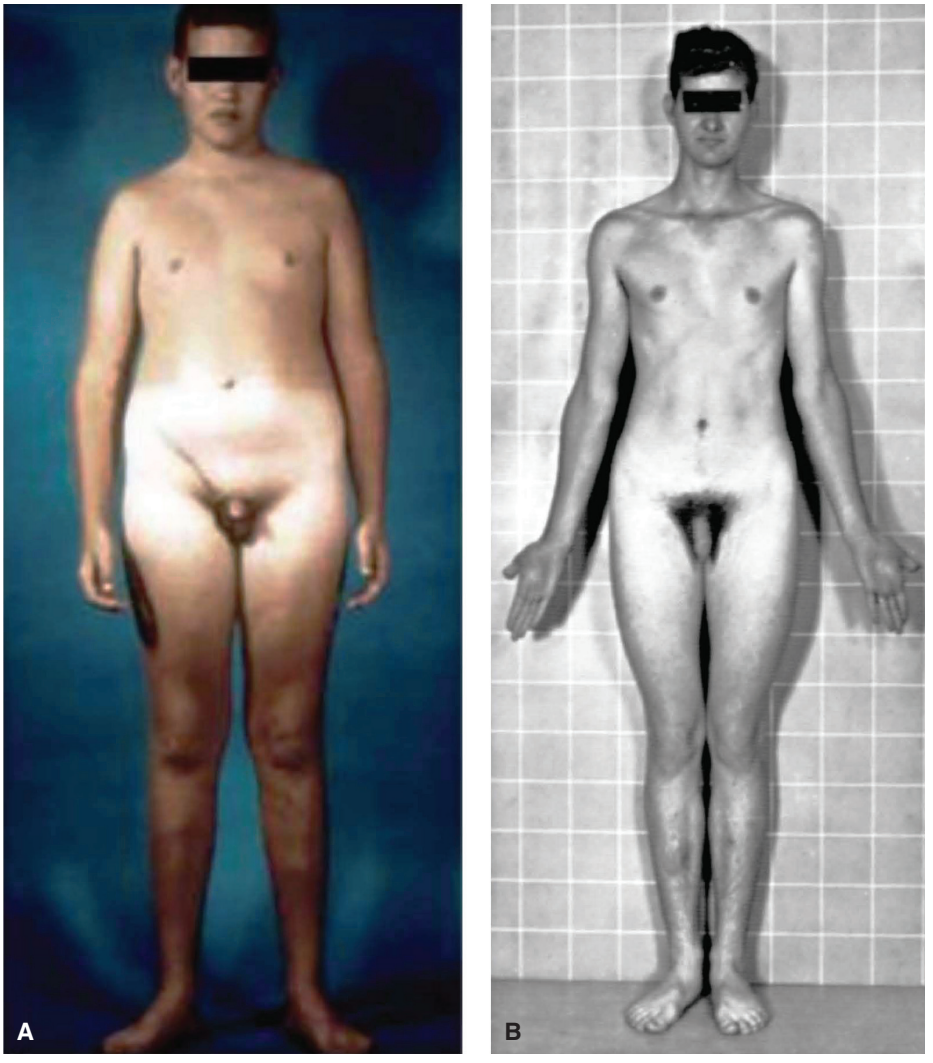
ცხრილი. 6-7 სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიების მახასიათებლები

მახასიათებელი	47,XXY კლაინფელტერის სინდრომი	47,XYY	47,XXX ტრისომია X	45,X ტერნერის სინდრომი
სიხშირე	1/600 ახალშობილ ბიჭებში	1/1000 ახალშობილ ბიჭებში	1/1000 ახალშობილ გოგონებში	1/2500-4000 ახალშობილ გოგონებში
კლინიკური ფენოტიპი	მაღალი მამაკაცი; იხ. სურ 6-15 და ტექსტი	მაღალი, მაგრამ სხვა მხრივ ტიპური მამაკაცური გარეგნობა	ჰიპოტონია, განვითარებაში ჩამორჩენა, მეტყველების და დასწავლის სიძნელეები	ტანმორჩილობა, კეფის ფრთისებრი ნაოჭი, ლიმფოდემა; გულის ანომალიების რისკი
შემეცნება/ინტელექტი	ვერბალური IQ დაქვეითებულია; დასწავლის სიძნელეები	ვერბალური IQ დაქვეითებულია; უჭირთ კითხვა; მეტყველება გაძნელებულია	ნორმალური ან ნორმის ქვედა ზღვარი (დაქვეითებულია როგორც ვერბალური, ისე მოქმედების IQ)	როგორც წესი ნორმალური, თუმცა მოქმედების IQ უფრო დაბალია, ვიდრე ვერბალური IQ
ქცევითი ფენოტიპი	მნიშვნელოვანი დარღვევები არ აღენიშნებათ; უჭირთ სოციუმთან შეგუება, თუმცა ნორმალური ზრდასრული ურთიერთობები შეუძლიათ	ზოგიერთს აღენიშნება დამახასიათებელი ქცევითი პრობლემები, რაც დაკავშირებულია დაბალ IQ-სთან	როგორც წესი ქცევითი პრობლემები არ აღინიშნება; ხანდახან შფოთვა ან დაბალი თვითშეფასება; დაქვეითებული სოციალური უნარები	როგორც წესი ნორმალური, თუმცა სოციუმთან შეგუება უჭირთ
სქესობრივი განვითარება/ შვილოსნობის უნარი	ჰიპოგონადიზმი, აზოოსპერმია, უნაყოფობა	ნორმალური	შვილოსნობის უნარი დაქვეითებულია ზოგიერთში საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი შეწყვეტა	გონადური დისგენეზია, დაგვიანებული სქესობრივი მომწიფება, უნაყოფობა
ვარიანტული კარიოტიპები	იხ. ცხრილი 6-6		48,XXXX; 49,XXXXX ფენოტიპი უფრო მძიმეა X ქრომოსომების მატებასთან ერთად	46,Xi(Xq); 45,X/46,XX მოზაიკურები; სხვაგვარი მოზაიკურები

Summarized from Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, et al: Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 129:769-778, 2012; Pinsker JE: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E994-E1003, 2012; and AXYS, http: www.genetic.org.

რაც ართულებს სპეციფიკური შემთხვევების განზოგადების შესაძლებლობას. ფაქტობრივად, მთლიანობაში იქმნება შთაბეჭდილება, რომ ეს ინდივიდები თითქმის ნორმალურები არიან, განსაკუთრებით, ზრდასრულ ასაკში. ეს პირველ რიგში შეეხება ქრომოსომული ანომალიების მატარებლებს. ვინაიდან თითქმის ყველა პაციენტს სასქესო ქრომოსომის ანომალიებით განვითარების მხოლოდ მსუბუქი გადახრები აქვს, მშობლებს ძალიან უჭირთ გადაწყვეტილების მიღება ორსულობის შეწყვეტასთან დაკავშირებით, როდესაც შეიტყობენ რომ მათი ნაყოფი ამ ტიპის ქრომოსომულ ანომალიას ატარებს.

კლაინფელტერის სინდრომი (47,XXY). სასქესო ქრომოსომული დარღვევებიდან კლაინფელტერის სინდრომით დაავადებული ტიპური პაციენტების ფენოტიპი მე-6-15 სურათზეა გამოსახული. კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდები თითქმის ყოველთვის უნაყოფონი არიან, რადგან მათში არ ხდება სასქესო უჯრედების განვითარება,



სურ. 6-15. 47,XXY კლაინფელტერის სინდრომის მქონე მამაკაცების ფენოტიპი. პაციენტები არიან ტანმაღლები და გამხდრები, შედარებით გრძელი ფეხები აქვთ. ისინი პუბერტულ ასაკამდე ნორმალურად გამოიყურებიან, ვიდრე თვალსაჩინო არ გახდება ჰიპოგონადიზმი. პუბერტული პერიოდი შეესაბამება ნორმალურ ასაკს, თუმცა სათესლეები პატარა ზომისაა და მეორადი სასქესო ნიშნები სრულად არაა განვითარებული. ყურადღება მიაქციეთ ვიწრო ბეჭებსა და გულმკერდს. კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ზოგიერთ მამაკაცს აღენიშნება გინეკომასტია, რაც კარგად ჩანს სურ. A-ზე გამოსახულ 16 წლის პაციენტში. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

რაც პირველი გამოკვლევისთანავე კლინიკური დიაგნოზის დასმას აადვილებს. კლასიფიკაციის მიხედვით კლაინფელტერის სინდრომი **სქესობრივი განვითარების დარღვევების** ჯგუფს მიეკუთვნება. კლაინფელტერის სინდრომი საკმაოდ ხშირია უნაყოფო მამაკაცებში (დაახლოებით 4%) და ოლიგოსპერმიის ან აზოოსპერმიის მქონე მამაკაცებში (დაახლოებით 10%). ზრდასრულ ასაკში ანდროგენების მუდმივმა დეფიციტმა შესაძლოა გამოიწვიოს კუნთების ტონუსის დაქვეითება, ლიბიდოს დაკარგვა და ძვლებში მინერალების შემცველობის დაქვეითება.

კლაინფელტერის სინდრომის სიხშირე ცოცხლადშობილ ვაჟებში არის დაახლოებით 1 ყოველ 600 ახალშობილ ვაჟზე. კლაინფელტერის სინდრომის შემთხვევათა ნახევარი მამისეულ I მეიოზში არსებული დარღვევებით არის გამოწვეული; კერძოდ, ფსევდოავტოსომურ რეგიონში დარღვეულია ნორმალური Xp/Yp რეკომბინაცია. დედის მიზეზით ამ სინდრომის გამოწვევა დაკავშირებულია დარღვევებთან I მეიოზში; ასეთ შემთხვევებში ხშირად დედის ასაკი მომატებულია.

კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდთა 15%-ს აქვს მოზაიკური კარიოტიპი, უფრო ხშირად 46,XY/47,XXY. ზოგადად, ასეთ მოზაიკურ პირებს ვარიაბელური ფენოტიპი აქვთ; ზოგს შესაძლოა ნორმალურად განვითარებული სათესლე ჯირკვალიც კი ჰქონდეს.

მიუხედავად იმისა, რომ როგორც კლაინფელტერის სინდრომის, ისე სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიის სხვა შემთხვევების დროს, აღინიშნება ფენოტიპური ცვალებადობის ფართო სპექტრი, მაინც არსებობს ზოგიერთი სტაბილური ფენოტიპური ნიშნები, რომლებიც განასხვავებს კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდებს ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების მქონე მამაკაცებისაგან (იხ. ცხრილი 6-7). სინდრომის მქონე პაციენტებს აქვთ ზეპირმეტყველების და შემეცნების დაქვეითებული უნარი ნორმალურ მამაკაცებთან შედარებით. მათ აქვთ დასწავლასთან

დაკავშირებული მრავალი პრობლემა, განსაკუთრებით უჭირთ კითხვა და საჭიროებენ დახმარებას სწავლის პროცესში. გაძნელებული მეტყველება ხშირად ხდება მათი მორცხვობის, თავდაუჯერებლობის და მოუმწიფებლობის მიზეზი. მიუხედავად იმისა, რომ კლაინფელტერის სინდრომის მქონე მამაკაცებს შეუძლიათ ნორმალური ურთიერთობების ჩამოყალიბება, ბევრ ვაჟს მაინც აქვს შეგუებასთან დაკავშირებული გარკვეული სირთულეები. იმის გამო, რომ ფენოტიპურად ეს დარღვევა შედარებით სუსტად გამოიხატება, ბევრი შემთხვევა შეუმნეველი რჩება.

სქესობრივი განვითარების დარღვევები

ზემოთ ჩვენ განვიხილეთ Y ქრომოსომისა და *SRY* გენის როლი პირველადი სქესის განსაზღვრაში. აქ შევისწავლით სხვადასხვა გენის როლს საკვერცხის და სათესლე ჯირკვლების განვითარებაში და აგრეთვე მამრობითი და მდედრობითი გარეგანი გენიტალიების ჩამოყალიბებაში. როგორც ამაზე უკვე ვისაუბრეთ, გონადური და სქესობრივი განვითარების დარღვევები შეიძლება წარმოიქმნას სქესის ნორმალური განსაზღვრის ნებისმიერ ეტაპზე (იხ. ცხრილი 6-8). ამ დაავადებებს, გონადური ანომალიებიდან ქრომოსომული და ფენოტიპური სქესის სრულ შეუთავსებლობამდე, **სქესობრივი განვითარების დარღვევები (DSD – disorders of sex development)** ეწოდება. ისინი თანდაყოლილი დეფექტების ყველაზე ხშირ მიზეზს წარმოადგენენ; მთელ მსოფლიოში გაურკვეველი გენიტალიების მქონე ახალშობილების სიხშირე არის 1/4500, ხოლო სქესის განვითარების დარღვევები დაბადების დეფექტების დაახლოებით 7%-ს შეადგენს.

მიუხედავად იმისა, რომ ემბრიონის ქრომოსომული სქესი განაყოფიერებისთანავე ყალიბდება, ზოგიერთ ახალშობილში ძნელია სქესის დადგენა ან ზოგჯერ შეუძლებელიც კი, რადგან მათი გენიტალიები გაურკვეველია და ანომალიური ფენოტიპის გამო ზოგჯერ მათ საპირისპირო ქრომოსომულ სქესს მიაკუთვნებენ ხოლმე. ასეთი ანომალიები შესაძლოა იცვლებოდეს მამაკაცებში სუსტად გამოხატული ჰიპოსპადიიდან (განვითარების ანომალია, როდესაც შარდსაწვეთი პენისის ქვედა მხარეს ან შორისზე იხსნება) ქალებში გადიდებული კლიტორის ჩათვლით. ზოგიერთ პაციენტს, როგორც ამას მოგვიანებით განვიხილავთ, ერთდროულად აქვს სათესლის და საკვერცხის ქსოვილები. გარეგანი და შინაგანი სასქესო ორგანოების ანომალიები აუცილებლად სასქესო ქრომოსომების ციტოგენეტიკურ დარღვევებზე არ მიუთითებს და შესაძლოა, ისინი განპირობებული იყოს ნებისმიერი სახის ქრომოსომული ცვლილებით კარიოტიპში, მონოგენური დეფექტებით ან არაგენეტიკური მიზეზებით. ნებისმიერ შემთხვევაში, კარიოტიპის

გენების ბალანსი და სქესობრივი განვითარების დარღვევები

სხვადასხვა პაციენტში აღმოჩენილი Y-შეჭიდული, X-შეჭიდული და აუტოსომური ქრომოსომული, გენომური და ერთეული გენით გამოწვეული ანომალიები ხაზს უსვამს დოზა მგრძნობიარე გენების ბუნებას, რომლებიც აკონტროლებენ გონადურ განვითარებას. სათანადო გენები და მათი პროდუქტები განვითარებად ემბრიონში უნდა ექსპრესირდეს სათანადო რაოდენობით, სათანადო დროს და სათანადო ადგილას.

სქესის განვითარებაში მონაწილე ძირითადი გენების ექსპრესიის დისბალანსმა შესაძლოა გადააჭარბოს ქრომოსომული სქესისათვის დამახასიათებელ ტიპურ სიგნალებს, რაც გამოიწვევს სათესლის ჩამოყალიბებას Y ქრომოსომის არარსებობის შემთხვევაშიც კი და საკვერცხის ჩამოყალიბებას Y ქრომოსომის არსებობის შემთხვევაში. სქესის ჩამოყალიბებაში მონაწილე უმთავრესი გენების მუტაციებს ან/და დოზის დარღვევას შეუძლია გადალახოს ქრომოსომული სქესი და გამოიწვიოს შეუთავსებლობა ქრომოსომულ სქესსა და გონადურ სქესს შორის ან გონადურ და ფენოტიპურ სქესს შორის (სურ. 6-16).

განსაზღვრა, რომელსაც ხშირად თან სდევს ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზი, ასეთი პაციენტების კვლევის მნიშვნელოვანი ნაწილია, რაც დიდ დახმარებას უწევს ქირურგიული და ფსიქოსოციალური მკურნალობის, ასევე გენეტიკური კონსულტაციის სწორად წარმართვას.

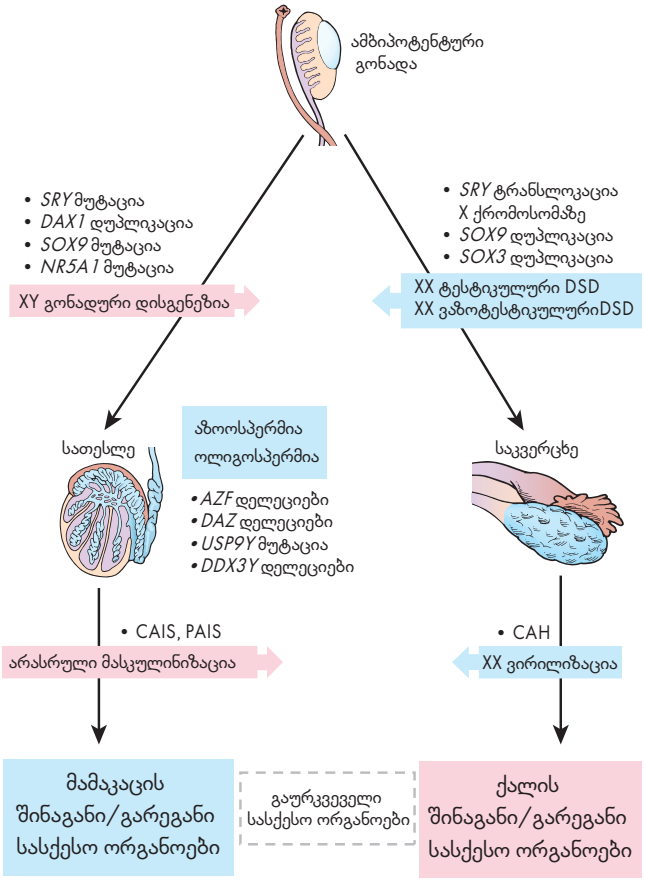
ციტოგენეტიკური დარღვევების აღმოჩენა, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ის ნანახია მრავალ პაციენტში, ასევე მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაწვდის სქესის განსაზღვრაში და სქესის დიფერენციაციაში მონაწილე გენების ლოკალიზაციასა და ბუნებაზე (იხ. ცხრ. 6-8). სქესობრივი განვითარების

ცხრილი. 6-8. სქესობრივი განვითარების დარღვევათა გამომწვევი გენების მაგალითები

გენი	მდებარეობა	გენეტიკური ანომალია	ფენოტიპური სქესი, დაავადება
46,XY კარიოტიპი			
SRY	Yp11.3	*SRY* გენის მუტაცია	ქალი, XY გონადური დისგენეზია
DAX1 (NR0B1)	Xp21.3	*DAX1* გენის დუპლიკაცია	ქალი, XY გონადური დისგენეზია
SOX9	17q24	*SOX9* მუტაცია	ქალი, XY გონადური დისგენეზია კამპტომელური დისპლაზიით
NR5A1	9q33	*NR5A1* მუტაცია	გაურკვეველი სასქესო ორგანოები, XY ნაწილობრივი გონადური დისგენეზია
WNT4	1p35	*WNT4* გენის დუპლიკაცია	გაურკვეველი სასქესო ორგანოები, კრიპტორქიდიზმი
AR	Xq12	*AR* მუტაცია	ქალი, ანდროგენების მიმართ მგრძნობელობის დაკარგვის სრული ან ნაწილობრივი ფორმა
46,XX კარიოტიპი			
SRY	Yp11.3	*SRY* გენის ტრანსლოკაცია X ქრომოსომაზე	მამაკაცი, XX (ოვო)ტესტიკულური DSD
SOX3	Xq27.1	*SOX3* გენის დუპლიკაცია	მამაკაცი, XX ტესტიკულური DSD
SOX9	17q24	*SOX9* გენის დუპლიკაცია	მამაკაცი, XX ტესტიკულური DSD
CYP21A2	6p21.3	*CYP21A2* მუტაცია	გაურკვეველი სასქესო ორგანოები, ვირილიზაცია, მიკროპენისი

DSD, Disorder of sex development.; სქესობრივი განვითარების დარღვევები

Updated from Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 12, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 886-934.



სურ. 6-16. სქესობრივი განვითარების დარღვევები (DSD), წარმოდგენილი სქესის განსაზღვრისა და გონადური დიფერენციაციის განვითარების ეტაპების მიხედვით (იხ. სურ. 6-10). რამდენიმე DSD-სთან ერთად ნაჩვენებია გარკვეული გენური მუტაციები და გენომური ცვლილებები, რომლებიც ხელს უშლიან სასქესო ქრომოსომების (XX ან XY) პირველად ეფექტს სქესობრივ განვითარებაზე და სქესობრივ განვითარებას ნაწილობრივ ან სრულად საწინააღმდეგო მიმართულებით წარმართავენ. ეს მუტაციები, დუპლიკაციები და დელეციები ასახავს გენების ბალანსის და დისბალანსის როლს გონადური სქესის განვითარებაში, სპეციფიკურ სქესობრივ დიფერენციაციაში და ფენოტიპური სქესის ჩამოყალიბებაში. იხ. ტექსტი და ცხრ. 6-8 და 6-9. CAH, თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია; CAIS, ანდროგენის მიმართ სრული არამგრძნობიარობის სინდრომი; PAIS, ანდროგენის მიმართ ნაწილობრივი არამგრძნობიარობის სინდრომი.

დარღვევების კლასიფიკაცია შესაძლებელია მათი ძირითადი ფენოტიპური ნიშნების ან გამომწვევი ფაქტორების მიხედვით, რომელთა მაგალითებსაც მომდევნო ქვეთავებში განვიხილავთ. ყურადღებას რამდენიმე მაგალითზე გავამახვილებთ, რომლებიც ასახავს სხვადასხვა გენის და მისი პროდუქტების ბალანსის მნიშვნელობას, რაც აუცილებელია მამაკაცის და ქალის ნორმალური გონადების და სასქესო ორგანოების განვითარებისათვის (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). მოყვანილი მაგალითები აგრეთვე ხაზს უსვამს სხვადასხვა ციტოგენეტიკური და გენომური მეთოდის გამოყენების აუცილებლობას, იქნება ეს სტანდარტული კარიოტიპირება, FISH, მიკრომატრიცების ანალიზი თუ მუტაციების პირდაპირი ანალიზი; ამგვარი კვლევები აუცილებელია ამ დაავადებათა დიაგნოსტიკისათვის, კლინიკური და ფსიქოლოგიური მართვისათვის და გენეტიკური კონსულტირებისათვის.

გონადური განვითარების დარღვევები

გონადური დისგენეზია გერმინაციული უჯრედების პროგრესულ დაკარგვას წარმოადგენს, რაც ხშირად იწვევს განუვითარებელ და უფუნქციო ("თასმისებურ") გონადებს, რის შედეგადაც მეორადი სასქესო ნიშნები ვერ ვითარდება. როგორც წესი, გონადური დისგენეზიის კლასიფიკაცია ხდება პაციენტის კარიოტიპის მიხედვით. **სრული გონადური დისგენეზია (CGD – complete gonadal dysgenesis)**, როგორიცაა, მაგალითად, XX მამაკაცები (ამჟამად 46,XX ტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევა ეწოდება) და XY ქალები (ამჟამად 46,XY სრული გონადური დისგენეზია ეწოდება), ხასიათდება საპირისპირო ქრომოსომული სქესის ნორმალური გარეგანი სასქესო ორგანოებით. ნაწილობრივი გონადური დისგენეზია ეწოდება მდგომარეობას, როდესაც გარეგანი სასქესო ორგანოები გაურკვეველია. გონადური დისგენეზია აგრეთვე შეიძლება უკავშირდებოდეს **სასქესო ქრომოსომის სქესობრივი განვითარების დარღვევას (DSD)**, რომლის მაგალითსაც ტერნერის სინდრომი წარმოადგენს (იხ. ცხრ. 6-7), ხოლო 45,X/46,XY კარიოტიპის მქონე პაციენტებს **შერეული გონადური დისგენეზია** აქვთ.

მე-6-9 ცხრილში და მე-6-16 სურათზე მოცემულია სხვადასხვა ტიპის გონადური დისგენეზიის მაგალითები, მათი კლინიკური ფენოტიპები და გენეტიკური მიზეზები.

46,XY კარიოტიპთან ასოცირებული დაავადებები

დავიწყებთ 46,XY კარიოტიპთან ასოცირებული DSD-ებით. ამ დაავადებათა საერთო სიხშირე არის 1ყოველ 20,000 ახალშობილზე. მიუხედავად იმისა, რომ ნანახია რიგი ციტოგენეტიკური და ერთეული გენით გამოწვეული მიზეზები, მრავალი შემთხვევა კვლავ ამოუცნობი რჩება. 46,XY კარიოტიპის მქონე პაციენტების 15%-ს აქვს *SRY* გენის დელეციები ან მუტაციები, რაც ხელს უშლის მამაკაცის ნორმალურ განვითარებას. თუმცა 46,XY კარიოტიპის მქონე ქალების უმეტესობას ერთი შეხედვით ნორმალური *SRY* გენი აქვს.

Xq21.3-ში მდებარე *DAX1* გენი ტრანსკრიფციის ფაქტორებს კოდირებს; იგი დოზა-მგრძნობიარე როლს თამაშობს გონადური სქესის განსაზღვრაში, რაც გულისხმობს *DAX1* და *SRY* გენების მჭიდრო ურთიერთკავშირს. მიუხედავად იმისა, რომ განვითარების ადრეული ეტაპის კრიტიკულ დროს *SRY* ექსპრესია განაპირობებს სათესლეების ჩამოყალიბებას, გენის დუპლიკაციით გამოწვეული *DAX1* გენის ზედმეტი დოზა თრგუნავს *SRY*-ის ნორმალური მამრობითი სქესის განსაზღვრის ფუნქციას, რაც საკვერცხეების განვითარებას იწვევს (იხ. სურ. 6-16).

გონადური განვითარების უმთავრესი გენი და *SRY* გენის სასიგნალო ფუნქციის სამიზნე არის *SOX9* გენი, რომელიც მდებარეობს მე-17 ქრომოსომაზე. ნორმალურ პირობებში *SOX9* გენი ექსპრესირებს განვითარების ადრეულ ეტაპზე გენიტალურ ქედში და აუცილებელია სათესლეების ნორმალური განვითარებისათვის. მუტაციები *SOX9* გენის ერთ-ერთ ასლში ასოცირებულია ძვლოვანი მალფორმაციის დაავადებასთან – **კამპტომელურ დისპლაზიასთან** და 46,XY ინდივიდების დაახლოებით 75%-ში სრულ გონადურ

ცხრილი. 6-9 სქესობრივი განვითარების დარღვევები და მათი მახასიათებლები

დაავადება	გონადური სქესი	ფენოტიპური სქესი	მახასიათებლები
სასქესო ქრომოსომების DSD-ები			
კლაინფელტერის სინდრომი	სათესლეები (დისგენეზური)	მამაკაცი	გონადური დისგენეზია; ჰიპოგონადიზმი; აზოოსპერმია
ტერნერის სინდრომი	საკვერცხე (თასმისებური გონადები)	ქალი	გონადური დისგენეზია; ამენორეა
46,XX ტესტიკულური DSD	სათესლეები (ბილატერალური)	ნორმალური მამაკაცი (≈80%) (≈20%) გაურკვეველი	ხშირად კლინიკურად ვლინდება პუბერტული ასაკის შემდეგ, როდესაც თვალსაჩინო ხდება მცირე ზომის სათესლეები, გინეკომასტია და აზოოსპერმია
46,XX ოვოტესტიკულური DSD	საკვერცხის და სათესლის ქსოვილი (ოვოტესტისი ან თითოეულიდან ერთი)	გაურკვეველი	შეიძლება საშვილოსნო ჰქონდეს; ხშირად საჭიროა ოპერაცია გარე სასქესო ორგანოების აღსადგენად; ყალიბდება მამაკაცი ან ქალი
46,XY DSD	სათესლე (დისგენეზური)	გაურკვეველი	სხვადასხვაგვარი მიულერისეული სტრუქტურები; პენოსკროტული ჰიპოსპადია; გონადობლასტომის რისკი; ყალიბდება მამაკაცი ან ქალი
46,XY სრული გონადური დისგენეზია	განუვითარებელი თასმისებური გონადები; სპერმა არ წარმოიქმნება	ქალი	ნორმალური მიულერისეული სტრუქტურები; გონადობლასტომის რისკი
46,XY ნაწილობრივი გონადური დისგენეზია	რეგრესირებული სათესლეები	ვარიაბელური (მამაკაცი, ქალი ან გაურკვეველი)	გაურკვეველი გარე სასქესო ორგანოები მიულერისეული სტრუქტურებით ან მათ გარეშე; ყალიბდება მამაკაცი ან ქალი
45,X/46,XY შერეული გონადური დისგენეზია	ასიმეტრიული (დისგენეზური სათესლეები და თასმისებური გონადები	ვარიაბელური (მამაკაცი, ქალი ან გაურკვეველი)	სხვადასხვაგვარი ფენოტიპი, ტიპური (ტანმორჩილი) მამაკაციდან ტერნერის სინდრომის მქონე ქალამდე; გონადობლასტომის რისკი

DSD, Disorder of sex development სქესობრივი განვითარების დარღვევები.

Summarized from Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 12, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 886-934; and Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors: GeneReviews [Internet]. Seattle, 1993-2013, University of Washington, Seattle, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/.

დისგენეზიას იწვევს (იხ. ცხრ. 6-8). *SOX9* გენის ერთი ასლის ნაკლებობის შემთხვევაში არ ვითარდება სათესლე და, შესაბამისად, განვითარება საკვერცხეების ჩამოყალიბების გზით წარიმართება. ამ პაციენტების ფენოტიპი იმაზე მიუთითებს, რომ სათესლეების განვითარებისა და მამრობითი სქესის ჩამოსაყალიბებლად საჭიროა *SOX9* გენის სათანადო ექსპრესია, რაც ნორმალურ პირობებში *SRY* გენის ზერეგულაციის შემდეგ ხდება. მიუხედავად იმისა, მუტაცია *SRY* გენში მოხდა თუ *SOX9* გენში, 46,XY სრული გონადური დისგენეზიის (CGD-ის) დროს, *SOX9* გენის ექსპრესია ძალიან დაბალია იმისათვის, რომ უზრუნველყოს სათესლეების დიფერენციაცია, რასაც საკვერცხეების დიფერენციაცია მოჰყვება.

46,XY DSD-ის სრული გონადური დისგენეზიის ფენოტიპის მქონე პაციენტების დაახლოებით 10% ატარებს *NR5A1* გენის მუტაციას, რომელიც კოდირებს რამდენიმე გენის ტრანსკრიპციის ფაქტორებს, მათ შორის *SOX9* და *DAX1* გენების. ეს მუტაციები ასოცირებულია გარეგანი სასქესო ორგანოების არასათანადო ანდროგენიზაციასთან, რაც იწვევს გაურკვეველი გენიტალიების ჩამოყალიბებას, ნაწილობრივ გონადურ დისგენეზიას და რუდიმენტულ ან განუვითარებელ მიულერის სტრუქტურებს.

46,XX კარიოტიპთან ასოცირებული დაავადებები

ფენოტიპები, რომლებიც ცნობილია **46,XX ტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევების** სახელწოდებით (მათ ადრე XX სქესის რევერსიას უწოდებდნენ), ხასიათდება 46,XX კარიოტიპის მქონე ინდივიდებში მამრობითი გარეგანი სასქესო ორგანოების არსებობით. მათი საერთო სიხშირე არის 1/20,000.

პაციენტების უმეტესობა დაბადებისას გამოიყურება, როგორც ნორმალური მამრობითი სქესის წარმომადგენელი და, როგორც წესი, მათი დიაგნოსტირება პუბერტულ ასაკში ხდება მცირე ზომის სათესლეების, გინეკომასტიის და უნაყოფობის გამო, მიუხედავად ნორმალური გარეგანი სასქესო ორგანოების და ბოქვენის თმიანობის არსებობისა (იხ. ცხრ. 6-9). როგორც ამაზე Y ქრომოსომის განხილვის დროს უკვე ვისაუბრეთ, ასეთი პაციენტების უმეტესობას აღენიშნება ნორმალური *SRY* გენის ტრანსლოკაცია X ქრომოსომაზე, რაც ანომალიური რეკომბინაციის შედეგია (იხ. სურ. 6-11) (შემთხვევა 41).

საინტერესოა, რომ *SRY* გენის არმქონე 46,XX მამაკაცები კლინიკურად უფრო ჰეტეროგენურები არიან. ამგვარი პაციენტების 15-20%-ს იდენტიფიკაცია შესაძლებელია დაბადებისას, რადგან მათ აღენიშნებათ გაურკვეველი გენიტალიები, მათ შორის პენოსკროტული ჰიპოსპადია და კრიპტორქიდიზმი (ჩამოუსვლელი სათესლე ჯირკვალი); ამ დროს არ აღინიშნება მიულერისეული სტრუქტურები და მათი სქესის იდენტიფიკაცია მამრობითია. თუმცა პაციენტების უფრო მცირე ნაწილს შეიძლება ერთდროულად ჰქონდეს როგორც სათესლეების, ისე საკვერცხეების ქსოვილი; ეს შეიძლება იყოს ოვოტესტისი ანდა ერთდროულად არსებული სათესლეები და საკვერცხეები, რასაც **46,XX ოვოტესტიკულა-რული სქესობრივი განვითარების**

დარღვევა ეწოდება (ადრე მას ჭეშმარიტ ჰერმაფროდიტიზმს უწოდებდნენ).

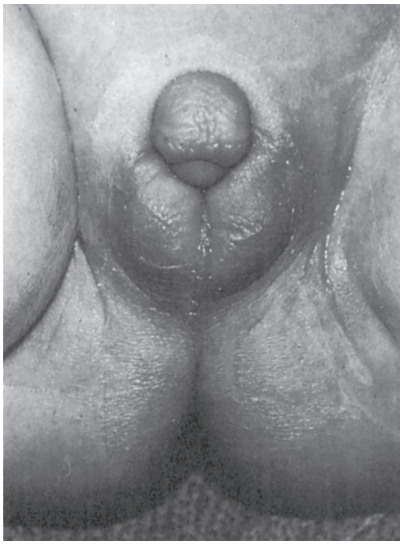
ტესტიკულური ან ოვოტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე პაციენტები, რომელთაც არ ჰქონდათ ტრანსლოცირებული *SRY* გენი, კვლევის განსაკუთრებული ინტერესის ქვეშ იმყოფებოდნენ, რათა აღმოეჩინათ გამომწვევი გენეტიკური მიზეზ(ებ)ი. აღწერილია მინიმუმ ორი გენის დუპლიკაცია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ *SRY* გენის არარსებობის მიუხედავად, ტრანსკრიპციული რეგულატორების მომატებულ დოზას შეუძლია განვითარება სათესლეების ჩამოყალიბების გზით წარმართოს (იხ. ცხრ. 6-8 და სურ. 6-16). ორივე გენის დუპლიკაციას და რეგულატორულ მუტაციებს შეუძლიათ გაზარდონ *SOX9* გენის ექსპრესია და დაძლიონ *SRY* გენის არსებობის აუცილებლობა. მსგავსად, X-შეჭიდული *SOX3* გენის დუპლიკაციას, რომელიც თავისი მდებარეობით და აგებულებით ძალიან ახლოსაა *SRY* გენის თანამიმდევრობასთან, შეუძლია გამოიწვიოს *SOX9* გენის მომატებული ექსპრესია, რაც ჩაანაცვლებს *SRY* გენის არსებობის აუცილებლობას.

საკვერცხეების განვითარება და შენარჩუნება

სქესობრივი განვითარების დარღვევების შესწავლის შედეგად გამოვლინდა საკვერცხეების ნორმალურ განვითარებაში მონაწილე რამდენიმე გენი (იხ. ცხრ. 6-8). ასე რომ, შესაძლოა საკვერცხეების განვითარება არ წარმოადგენდეს განვითარების "პასიურ" გზას, როგორც ეს ადრე მიაჩნდათ; არამედ იგი სხვადასხვა გენის დაბალანსებული ურთიერთქმედების შედეგია, სადაც ზოგიერთი მათგანი იწვევს საკვერცხეების ჩამოყალიბებას, ხოლო სხვები აკავებს მამრობითი სქესის განვითარებას.

ნორმალურ ქალებში საკვერცხეების ფუნქცია შენარჩუნებულია სიცოცხლის მეხუთე დეკადამდე. ქალების 1%-ს აღენიშნება საკვერცხეების ნორმალური ფუნქციის დაკარგვა 40 წლამდე, რასაც **საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა** (ანუ **საკვერცხეების ნაადრევი უკმარისობა**) ეწოდება. დიდი ხნის განმავლობაში ფიქრობდნენ, რომ საკვერცხეების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის საჭიროა ორი X ქრომოსომა, რადგან მიუხედავად იმისა, რომ 45,X ქალებში საკვერცხეების განვითარება ნორმალურად იწყებოდა მუცლადყოფნის პედიოდში, შემდგომში მათ აღენიშნებოდათ გერმინაციული უჯრედების დაკარგვა, ოოციტების დეგენერაცია და საკვერცხეების დისგენეზია. შემდგომში დადგინდა, რომ 47,XXX ან Xq ციტოგენეტიკური ანომალიის მქონე ქალებს, ისევე, როგორც **ფრაგილური X სინდრომის** მატარებელ ქალებს (შემთხვევა 17), აღენიშნებოდათ საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვა. რადგან Xq-ზე მდებარე ბევრი არაგადამფარავი დელეცია იწვევს ერთსა და იმავე ეფექტს, უნდა ვიფიქროთ, რომ ოოგენეზისათვის საჭიროა ორი სტრუქტურულად ნორმალური X ქრომოსომის არსებობა, ან უბრალოდ, უნდა არსებობდეს მრავლობითი X-შეჭიდული გენი.

საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი დაკარგვის ოჯახური შემთხვევების დროს და აგრეთვე სხვადასხვა ფორმის 46,XX გონადური დისგენეზიის დროს დაახლოებით ათი სპეციფიური გენი მონაწილეობს.



სურ. 6-17. 46,XX ახალშობილის თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიით გამოწვეული მასკულინიზებული გარე სასქესო ორგანოები (ვირილიზებული ფორმა). განსჯისთვის იხილეთ ტექსტი. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

ფენოტიპურ სქესზე მოქმედი სქესობრივი განვითარების დარღვევები

აქამდე განხილული შემთხვევები ასახავდა შეუთავსებლობას ქრომოსომულ და გონადურ სქესს შორის, რაც ხშირად გონადურ დისგენეზიას იწვევს (იხ. სურ. 6-16). ამის საპირისპიროდ, 46,XX ან 46,XY სქესობრივი განვითარების დარღვევების მქონე ინდივიდებს გააჩნიათ ისეთი გონადური ქსოვილი, რომელიც ემთხვევა მათ ქრომოსომულ სქესს. თუმცა ამ შემთხვევაში განსხვავებულია მათი ფენოტიპური სქესი: ანუ მათი შინაგანი ან/და გარეგანი სასქესო ორგანოები განსხვავადება მათი ქრომოსომული და გონადური სქესისაგან (იხ. სურ. 6-16). ასე რომ, 46,XX სქესობრივი განვითარების დარღვევების მქონე პაციენტების კარიოტიპი არის 46,XX და მათ აქვთ საკვერცხეები ნორმალური ქსოვილით, თუმცა ამ დროს გენეტალიები გაურკვეველია ან მამრობითი სქესისაა. ხოლო 46,XY სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე ინდივიდებს აქვთ 46,XY კარიოტიპი და სათესლეების ქსოვილი, თუმცა ამ დროს გენეტალიები არასრულადაა მასკულინიზებული ან მდედრობითი სქესისაა. აქედან გამომდინარე, ორივე ტიპის პაციენტების მიმართ ტერმინი "ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი" აღარ გამოიყენება.

46,XX ახალშობილების ვირილიზაცია: თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია

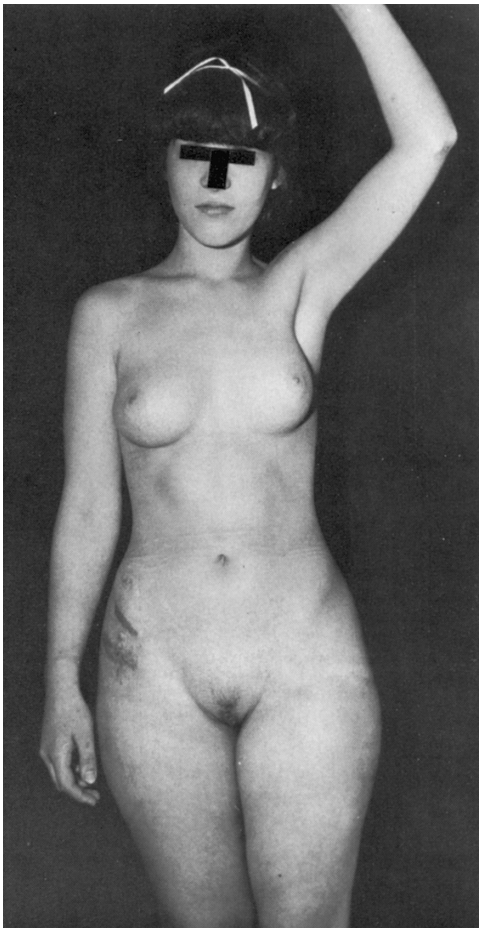
ამ პაციენტებს აქვთ 46,XX კარიოტიპი, ნორმალური საშვილოსნო და საკვერცხეები და გაურკვეველი ან მამრობითი გარეგანი სასქესო ორგანოები, რაც გამოწვეულია მომატებული ვირილიზაციით. პაციენტების უმეტესობას აღენიშნება თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია (CAH); ეს არის თანდაყოლილი დაავადება, რომელიც ვითარდება თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში კორტიზოლის ბიოსინთეზში მონაწილე ფერმენტების ფუნქციის დარღვევის შედეგად და იწვევს მდედრობითი სქესის ახალშობილების მასკულინიზაციას.

გარდა იმისა, რომ ეს არის ქალების ვირილიზაციის ერთ-ერთი ხშირი მიზეზი, CAH -ის შემთხვევათა თითქმის ნახევარში წარმოდგენილია გაურკვეველი გარეგანი სასქესო ორგანოები. საკვერცხეები ნორმალურად ვითარდება, მაგრამ ანდროგენების ჭარბი წარმოქმნა იწვევს გარეგანი სასქესო ორგანოების მასკულინიზაციას, კლიტორის გადიდებას და ბაგეების შეზრდას, რის გამოც ფორმირდება სათესლე პარკის მსგავსი სტრუქტურა (სურ. 6-17).

CAH-ის შემთხვევაში შეიძლება რამდენიმე ფერმენტული საფეხურიდან რომელიმე ერთი დეფექტური იყოს. ყველაზე ხშირია 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი, რომლის სიხშირე ახალშობილებში არის 1/12,500. 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი იწვევს გლუკოკორტიკოიდების და მინერალკორტიკოიდების ბიოსინთეზის გზის ბლოკირებას; ეს კი, თავის მხრივ, იწვევს წინამორბედი ნივთიერებების ჭარბ პროდუქციას, რომლებიც შემდეგ ანდროგენის ბიოსინთეზის პროცესში ჩაერთვებიან. ამას შედეგად მოსდევს ანდროგენების უჩვეულოდ მაღალი შემცველობა XY და XX ჩანასახებში. მიუხედავად იმისა, რომ 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტის მქონე მდედრობითი სქესის ჩანასახებს დაბადებისას აქვთ გაურკვეველი გენიტალიები, მამრობითი სქესის ჩვილებს აქვთ ნორმალური გარეგანი სასქესო ორგანოები და შესაძლოა ადრეულ ასაკში ისინი ამოუცნობი დარჩნენ. იმ ინდივიდებიდან, რომლებსაც აქვთ 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტის კლასიკური ფორმა, 25%-ს აქვს მარტივი ტიპის მასკულინიზაცია, ხოლო შემთხვევათა 75%-ში აღინიშნება მინერალკორტიკოიდის დეფიციტით განპირობებული მარილების დაკარგვა, რაც კლინიკურად მძიმედ მიმდინარეობს და იწვევს ახალშობილებში სიკვდილიანობის მაჩვენებლის გაზრდას. მრავალ ქვეყანაში იყენებენ სპეციალურ სკრინინგ ტესტს, რომლის მეშვეობითაც ამგვარი მდგომარეობის ნახვა ახალშობილებშივეა შესაძლებელი (იხ. თავი 16). 46,XX CAH პაციენტების დროული სამედიცინო, ქირურგიული და ფსიქოლოგიური მართვა იწვევს მათი შვილოსნობის უნარის გაზრდას და ნორმალური მდედრობითი სქესის იდენტობის განსაზღვრას.

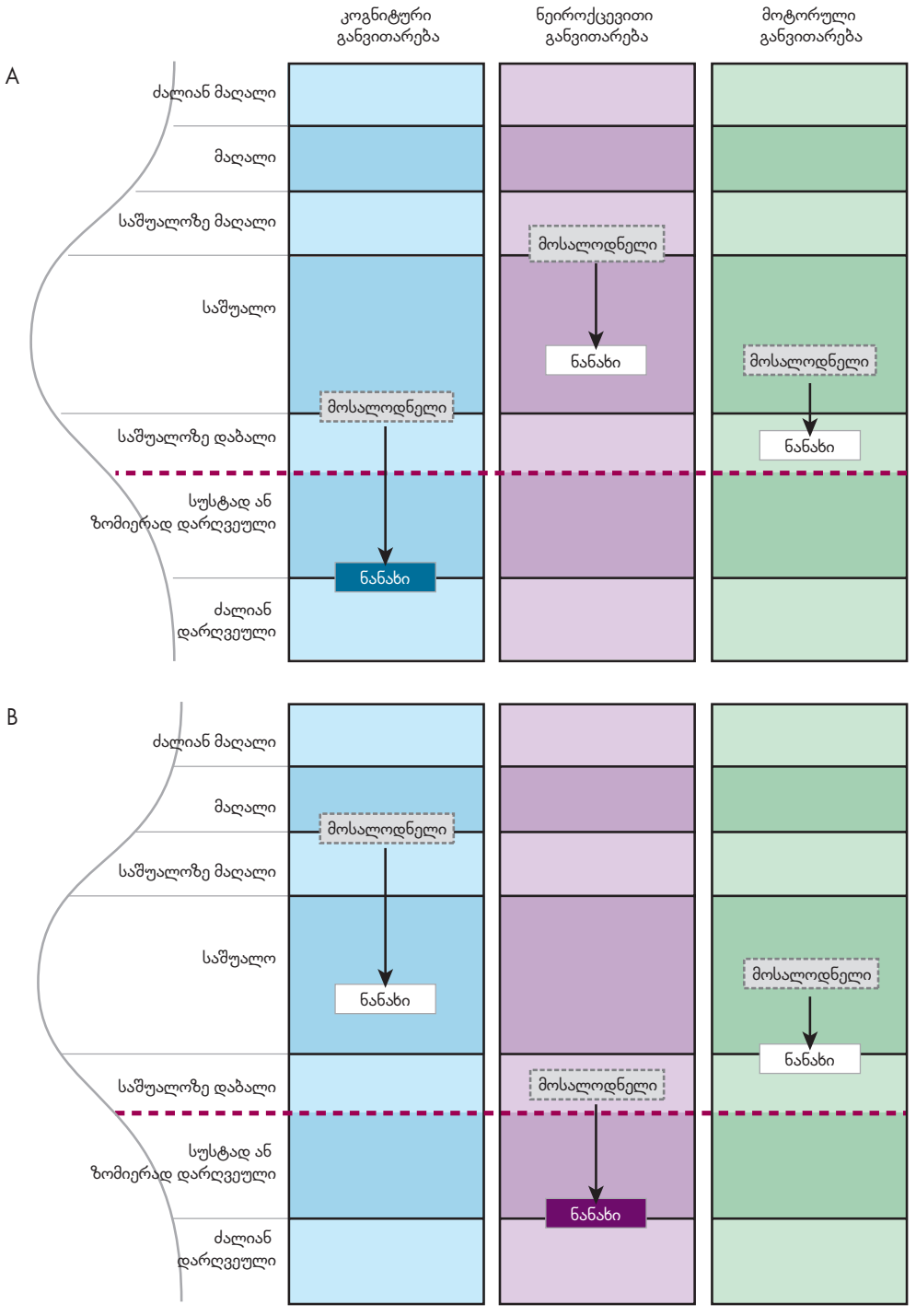
46,XY ახალშობილების არასრული მასკულინიზაცია: ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარობის სინდრომი

ემბრიოლოგიური განვითარების პროცესში სათესლე ჯირკვლების ჩამოყალიბების დროს წარმოშობილ დარღვევებთან ერთად, 46,XY ინდივიდებში სქესობრივი განვითარების დარღვევების მიზეზები შესაძლებელია იყოს გონადოტროპინის ცვლილებები, ტესტოსტერონის სინთეზის და მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დეფექტები და ანდროგენის სამიზნე უჯრედების ანომალიები. ოვოტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევები როგორც გენეტიკურად, ისე კლინიკურად ჰეტეროგენური ბუნებისაა და შეიძლება მსუბუქი გამოვლინებებით მიმდინარეობდეს. ზოგჯერ ეს დარღვევები იგივე მიზეზებით შეიძლება იყოს გამოწვეული, რითაც 46,XY სქესობრივი განვითარების დარღვევები, თუმცა დაავადება უფრო მსუბუქად მიმდინარეობს. მიუხედავად იმისა, რომ ამ შემთხვევაში გონადები ყოველთვის მამრობითია, გენიტალიური სადინრები ან გარეგანი სასქესო ორგანოები შეიძლება მთლიანად მასკულინიზებული არ იყოს (იხ. სურ. 6-16).



სურ. 6-18. 46,XY ინდივიდის ფენოტიპი ანდროგენის მიმართ სრული არამგრძნობიარობის სინდრომით. ყურადღებას იქცევს სხეულის ქალური ფორმები, მკერდის განვითარება, იღლიის თმიანობის უქონლობა და მეჩხერი თმიანობა ბოქვენის არეში. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

არსებობს ანდროგენების მიმართ მგრძნობელობის დაკარგვის კიდევ რამდენიმე ფორმა, რომლებიც იწვევს 46,XY ინდივიდების სრულ მასკუილნიზაციას. აქ ჩვენ განვიხილავთ X-შეჭიდულ სინდრომს, რომელსაც **ანდროგენის მიმართ არამგრძნობელობის სინდრომი** (ადრე მას **ტესტიკულური ფემინიზაციის** სახელით მოიხსენიებდნენ) ეწოდება. როგორც ძველი სახელწოდებიდან ჩანს, სათესლეები მუცლის ღრუში ან საზარდულის არხში მდებარეობს და ზოგჯერ იგი ახალშობილების თიაქარში ეშლებათ, რომლებიც სხვა მხრივ ნორმალური გოგონები არიან. მიუხედავად იმისა, რომ სათესლეები ანდროგენს გამოიმუშავებს, სამიზნე ორგანოს არამგრძნობელობა ანდროგენების მიმართ გამოწვეულია შესაბამის სამიზნე უჯრედებში ანდროგენული რეცეპტორების არარსებობით. იმ რეცეპტორულმა ცილამ, რომელსაც კოდირებს ნორმალური ალელი X-შეჭიდული ანდროგენული რეცეპტორის ლოკუსში, უნდა წარმოქმნას კომპლექსი ტესტოსტერონთან და დიჰიდროტესტოსტერონთან. ამ კომპლექსის ჩამოყალიბება თუ არ მოხდა ჰორმონის მოლეკულა ვერ შევა ბირთვში და ვერ შეძლებს სათანადო გენების ტრანსკრიფციის სტიმულაციას, რათა ორგანიზმი მამრობითი სქესის მიმართულებით განვითარდეს. ცნობილია ასობით შემთხვევა, რომლის დროსაც



სურ. 6-19. გენეტიკური ან გენომური ცვლილებების ზეგავლენის მოდელი ინდივიდის კოგნიტურ, ნეიროქცევით და მოტორულ განვითარებაზე. მოცემულ სურათზე პრობანდების უნარების პროფილი (აღნიშნულია *მუქი ფერით*) ასახავს ასლის რიცხვის ვარიანტების (CNV) საზიანო ეფექტს სავარაუდო პროფილზე, რომელიც მოსალოდნელია ოჯახური ისტორიის მიხედვით (აღნიშნულია *ნაცრისფერით*). კონკრეტული CNV-ების ფენოტიპური ეფექტი განსხვავებულია ნერვული სისტემის განვითარების სამ ელემენტს შორის. *იასამნისფერი წყვეტილი ხაზი* ასახავს დიაგნოსტიკურ ზღურბლს (2 სტანდარტული გადახრა საშუალო მაჩვენებლიდან). **A**. ამ ოჯახში CNV-ების საზიანო ეფექტი რაოდენობრივ კოგნიტურ ნიშან-თვისებებზე (მაგ. IQ) გამოიხატება გონებრივი უნარშეზღუდულობით, მაშინ, როდესაც ფსიქო-ფიზიოლოგიური და მოტორული მახასიათებლები არ ჯდება კლინიკურად საყურადღებო დიაპაზონში. **B**. ამის საპირისპიროდ, სხვა ოჯახში, განსხვავებული ოჯახური ნორმების გამო, იგივე CNV-ების საზიანო ეფექტი ფსიქოფიზიოლოგიურ დარღვევას (მაგ, შიზოფრენიას) იწვევს, გონებრივი უნარშეზღუდულობის და მოტორული განვითარების შეფერხების გარეშე. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები* .

გამოვლენილია მოლეკულური დეფექტი ანდროგენის რეცეპტორის (*AR*) გენში და ის ვარიირებს *AR* გენის სრული დელეციიდან ანდროგენის რეცეპტორული ცილის ანდროგენ-დაკავშირებული ან დნმ - დაკავშირებული დომენების წერტილოვან მუტაციებამდე.

ამ დარღვევის მატარებელი ინდივიდები ქრომოსომული ნაკრების მიხედვით მამაკაცები არიან (46,XY კარიოტიპით) და გააჩნიათ ქალის ნორმალური გარეგანი სასქესო ორგანოები და "ბრმა" საშო, თუმცა არა აქვთ საშვილოსნო ან მისი მილები. ანდროგენის არამგრძნობელობის სიხშირე არის ერთი ყოველ 10,000-20,000 ცოცხლადშობილზე და, გენეტიკური დეფექტის სიმძიმიდან გამომდინარე, როგორც სრული, ისე ნაწილობრივი ფორმები აქვს. დაავადების სრული ფორმის დროს იღლიის და ბოქვენის თმიანობა სუსტად ან საერთოდ არ არის გამოხატული და სარძევე ჯირკვლის განვითარება შეესაბამება ასაკს, თუმცა მენსტრუაცია არასოდეს იწყება; ხშირად, პირველადი ამენორეა წარმოადგენს იმ კლინიკურ ნიშანს, რომლის მიხედვითაც თავდაპირველ დიაგნოზს სვამენ. როგორც წესი, სქესის მინიჭება პრობლემას არ წარმოადგენს; ფსიქოსექსუალური განვითარება და სქესობრივი ფუნქციაც (ფერტილობის გარდა) ისეთივეა, როგორც ტიპური 46,XX ქალებში.

ნეიროგანვითარების დარღვევები და გონებრივი უნარშეზღუდულობა

და ბოლოს, განვიხილავთ დაავადებათა კიდევ ერთ კლასს, რომელიც, სქესობრივი განვითარების დარღვევების მსგავსად, დიაგნოზირების, მართვისა და გენეტიკური კონსულტირების მიზნით ხშირად საჭიროებს სხვადასხვა ქრომოსომულ და გენომურ მიდგომას. ნეიროგანვითარების დარღვევები გამოირჩევა მაღალი ჰეტეროგენურობით, რაც კოგნიტური, კომუნიკაციის, ქცევისა და მოტორული ფუნქციების დარღვევებს გულისხმობს. ნეიროგანვითარების დარღვევები მოიცავს მრავალ სხვადასხვა ურთიერთგადამფარავ დიაგნოზს, როგორიცაა **გონებრივი უნარშეზღუდულობა** (რაც განისაზღვრება, როგორც კოგნიტური და ადაპტაციური ფუნქციების დარღვევა ბავშვებში), **აუტიზმის სპექტრის დარღვევა (ASD)** (შემთხვევა 5) და **ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის დარღვევა (ADHD).** ამ კატეგორიაში შედის აგრეთვე სხვადასხვა ნეირო-ფსიქიატრიული მდგომარეობა, როგორიცაა შიზოფრენია და ბიპოლარული დაავადება, რომელთა კომპლექსური ნიშნებიც განხილულია ქვემოთ, მე-8 თავში.

სავარაუდოდ, გონებრივი უნარშეზღუდულობისა და განვითარებაში ჩამორჩენის საერთო სიხშირე არის დაახლოებით 2-3%, მაშინ როდესაც ASD-ს სიხშირე 1% შეადგენს. გონებრივი უნარშეზღუდულობის გენეტიკური მიზეზის დადგენა საკმაოდ რთულია პაციენტთა უმეტესობაში, განსაკუთრებით კი მაშინ, როდესაც სხვა რაიმე კლინიკური ნიშანი არ არის ან როდესაც არ მოიპოვება ინფორმაცია დაავადების გამომწვევი სპეციფიური გენების ან გენომის უბნის შესახებ. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დიაგნოზის დასმა ისეთ პაციენტებში, როდესაც საქმე ეხება სპორადულ შემთხვევებს ოჯახური ისტორიის გარეშე, რათა მოხდეს მათი სწორი კლინიკური მართვა და გენეტიკური კონსულტირება. ამრიგად, უნდა გავითვალისწინოთ სკრინინგის მეთოდების სრული სპექტრი, მათ შორის კარიოტიპირება, ქრომოსომული მიკრომატრიცები, მთლიანი ეგზომის და მთლიანი გენომის სექვენირება.

გენომური დისბალანსი ნეიროგანვითარების დარღვევების დროს

ამ ჯგუფის პაციენტების შესწავლის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზით პათოგენური გენომური დისბალანსის აღმოჩენის დიაგნოსტიკური ღირებულება შეადგენს დაახლოებით 12-16%-ს, რაც დაახლოებით ხუთჯერ აღემატება G-ბენდირებულ კარიოტიპირებას. ამ მონაცემების საფუძველზე ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზი სულ უფრო და უფრო ხშირად გამოიყენება აუხსნელი გონებრივი უნარშეზღუდულობის და ASD-ს შემთხვევებში. გონებრივი უნარშეზღუდულობისა და ASD-ს დროს ნანახია მრავალი სხვადასხვა იშვიათი ასლის რაოდენობის ვარიანტი (CNVs), თუმცა გონებრივი უნარშეზღუდულობის მქონე პაციენტებში CNV-ები უფრო გრძელია, მოიცავს უფრო მეტ გენს და თავისი წარმომავლობით უფრო ხშირად არის *დე ნოვო*, ვიდრე ეს აღმოჩენილია ASD პაციენტებში. დღეისათვის ნანახია ნეიროგანვითარების დარღვევების გამომწვევი რამდენიმე ასეული გენი (ვარაუდობენ, რომ მათი რაოდენობა გენომში ათასზე მეტიც კი შეიძლება იყოს); მრავალი ნეიროგანვითარების დარღვევა შეიძლება გამოწვეული იყოს ამ გენების ზედმეტი ან ნაკლები რაოდენობით.

მიუხედავად იმისა, რომ დიაგნოზირების მიზნით CNV-ებით გამოწვეული გენომური დისბალანსის სკრინინგი სულ უფრო ხშირად გამოიყენება, ერთეული გენების და მათი პათოგენური მუტაციების იდენტიფიკაცია საკმაოდ რთულია, რისი მიზეზიც კლინიკური და გენეტიკური ჰეტეროგენურობაა. ზოგიერთი გენი უფრო ხშირად მუტირებს და საერთო შემთხვევათა რამდენიმე პროცენტს შეადგენს; ეგზომის სექვენირებით შესაძლებელია მაკოდირებელ უბანში მდებარე *დე ნოვო* დადასტურებული პათოგენური ან შესაძლო პათოგენური ვარიანტების იდენტიფიკაცია მძიმე, სპორადული არასინდრომული გონებრივი უნარშეზღუდულობის და ASD მქონე პაციენტების დაახლოებით 15% -ში. მთლიანი გენომის სექვენირებით როგორც გონებრივი უნარშეზღუდულობის, ისე ASD დროს აგრეთვე შესაძლებელია *დე ნოვო* ან მემკვიდრული, სავარაუდოდ, პათოგენური მუტაციების ნახვა.

ამ მეთოდებით გენების აღმოჩენა შეიძლება, თუმცა იმისათვის, რომ მთლიანი ეგზომის ან მთლიანი გენომის სექვენირება კლინიკურ პრაქტიკაში რუტინულად გამოვიყენოთ, საჭირო იქნება ამ კვლევების ფასის შემცირება, ისევე, როგორც პათოგენური მუტაციების და უცნობი მნიშვნელობის მქონე ვარიანტების ერთმანეთისაგან უფრო ზუსტად გარჩევის შესაძლებლობის გაუმჯობესება.

X-შეჭიდული გონებრივი უნარშეზღუდულობა

ცნობილია, რომ გონებრივი უნარშეზღუდულობა უფრო ხშირია მამრობითი სქესის წარმომადგენლებში. ნანახია მრავალი მუტაცია, მიკროდელეცია და დუპლიკაცია, რომლებიც X-შეჭიდულ გონებრივ უნარშეზღუდულობას იწვევს. ამგვარი

X-შეჭიდული დეფექტების საერთო სიხშირე შეადგენს ერთს ყოველ 500-1000 ცოცხლადშობილზე.

X-შეჭიდული გონებრივი უნარშეზღუდულობის ყველაზე ხშირ მიზეზს მამაკაცებში *FMR1* გენის მუტაცია წარმოადგენს, რომელიც ფრაგილურ X სინდრომს იწვევს (შემთხვევა 17). თუმცა მრავალი ოჯახური შემთხვევის შესწავლის შედეგად აღმოაჩინეს 100-მდე სხვადასხვა X-შეჭიდული გენი, რომლებიც პასუხისმგებელია X-შეჭიდულ გონებრივ უნარშეზღუდულობაზე. ამ ოჯახებში ქრომოსომული მიკრომატრიცების ანალიზის მეშვეობით დადგინდა დაავადების სავარაუდო გამომწვევი CNV-ები და დამატებით 10%-ში ინსერცია-დელეციები აღმოჩნდა. ამასთან, მთლიანი ეგზომის სექვენირებით აღმოჩნდა გონებრივი უნარშეზღუდულობის გამომწვევი *დე ნოვო* ცვლილებები, რომელთა დიდი ნაწილი ლოკალიზებულია X ქრომოსომაზე..

კლინიკური ჰეტეროგენურობა და დიაგნოსტიკური გადაფარვა

ნერვული სისტემის განვითარების დარღვევების შესწავლის, ეტიოლოგიისა და კლინიკური მიმდინარეობის ყველაზე დიდ სირთულეს წარმოადგენს მათი კლინიკური ჰეტეროგენურობა, სიმპტომების თანაარსებობა და დიაგნოსტიკური გადაფარვა. ხშირია შემთხვევები, როდესაც ერთი და იგივე CNV-ებით ან ერთეული გენის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების დროს ერთი ოჯახის სხვადასხვა წევრს შორისაც კი ისმება განსხვავებული კლინიკური დიაგნოზი – გონებრივი უნარშეზღუდულობა, აუტიზმის სპექტრის დაავადება და ფსიქიატრიული დარღვევები. ამგვარი ჰეტეროგენურობა და გადაფარვა, მაშინაც კი, როდესაც დაავადებების კატეგორიზაცია ხდება გენეტიკური/გენომური დიაგნოზის და არა კლინიკური დიაგნოზის მიხედვით, მიუთითებს გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის შესწავლის აუცილებლობაზე, რადგან ხშირად ერთი და იმავე გენეტიკური დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს მრავალი ფენოტიპით. როგორც ეს სურ. 6-19-ზე ჩანს, CNV-ების და მუტაციების ეფექტური შესწავლის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გზაა დაავადებული ინდივიდების შედარება მათი ოჯახის ჯანმრთელ წევრებთან (და არა საერთო პოპულაციის ჯანმრთელ ინდივიდებთან). ეს ამცირებს კოგნიტიური და ქცევითი ფენოტიპების ფართო სპექტრის შერეულ გავლენას, რაც მთელ პოპულაციაშიც კი შეინიშნება.

ძირითადი ლიტერატურა

Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 12, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 886–934.

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, ed 4, Oxford, England, 2012, Oxford University Press.

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 9, Philadelphia, 2013, W.B. Saunders.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ:

Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC: Mammalian genomic imprinting, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:a002592, 2011.

Baxter R, Vilain R: Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:371–392, 2013.

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al: Prader-Willi syndrome, *Genet Med* 14:10–26, 2012.

Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al: A copy number variation morbidity map of developmental delay, *Nat Genet* 43:838–846, 2011.

de Ligt J, Willemsen H, van Bon BWM, et al: Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability, *N Engl J Med* 367:1921–1929, 2012.

Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG: Genetic basis of intellectual disability, *Ann Rev Med* 64:441–450, 2013.

Gajecka M, MacKay KL, Shaffer LG: Monosomy 1p36 deletion syndrome, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:346–356, 2007.

Higgins AW, Alkuraya FS, Bosco AF, et al: Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project, *Am J Hum Genet* 82:712–722, 2008.

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al: Androgen insensitivity syndrome, *Lancet* 380:1419–1428, 2012.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Arch Dis Child* 91:554–563, 2006.

Huguet G, Ey E, Bourgeron T: The genetic landscapes of autism spectrum disorders, *Ann Rev Genomics Hum Genet* 14:191–213, 2013.

Jiang Y, Yuen RKC, Jin X, et al: Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing, *Am J Hum Genet* 93:1–15, 2013.

Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, et al: An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities, *Genet Med* 13:777–784, 2011.

Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, et al: The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies, *Proc Natl Acad Sci USA* 106:12031–12036, 2009.

Leggett V, Jacobs P, Nation K, et al: Neurocognitive outcomes of individuals with a sex chromosome trisomy: XXX, XYY, or XXY: a systematic review, *Devel Med Child Neurol* 52:119–129, 2010.

Mabb AM, Judson MC, Zylka MJ, et al: Angelman syndrome: insights into genomic imprinting and neurodevelopmental phenotypes, *Trends Neurosci* 34:293–303, 2011.

Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, et al: Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence, *Lancet Neurol* 12:406–414, 2013.

Morris JK, Alberman E, Mutton D, et al: Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales 1989-2009, *Am J Med Genet A* 158A:1151–1157, 2012.

Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, et al: Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders, *Nature* 478:57–63, 2011.

Silber SJ: The Y chromosome in the era of intracytoplasmic sperm injection, *Fertil Steril* 95:2439–2448, 2011.

Talkowski ME, Maussion G, Crapper L, et al: Disruption of a large intergenic noncoding RNA in subjects with neurodevelopmental disabilities, *Am J Hum Genet* 91:1128–1134, 2012.

Talkowski ME, Rosenfeld JA, Blumenthal I, et al: Sequencing chromosomal abnormalities reveals neurodevelopmental loci that confer risk across diagnostic boundaries, *Cell* 149:525–537, 2012.

Weischenfeldt J, Symmns O, Spitz F, et al: Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease, *Nat Rev Genet* 14:125–138, 2013.

Zufferey F, Sherr EH, Beckmann ND, et al: A 600 kb deletion syndrome at 16p11.2 leads to energy imbalance and neuropsychiatric disorders, *J Med Genet* 49:660–668, 2013.

პრობლემები

1. 47,XXX კარიოტიპის მქონე ქალში თეორიულად როგორი ტიპის გამეტები შეიძლება ჩამოყალიბდეს და რა თანაფარდობით? როგორი იქნება მისი შთამომავლების თეორიული კარიოტიპები და ფენოტიპები? როგორი იქნება მისი შთამომავლების რეალური კარიოტიპები და ფენოტიპები?

2. ტექსტში აღწერილი inv(9) ასლის მატარებელი ინდივიდები კლინიკურად ჯანმრთელები არიან. მოიყვანეთ ამის ორი შესაძლო მიზეზი.

3. 47,XXY და 47,XYY მამაკაცების დაბადების სიხშირე თითქმის თანაბარია. შეესაბამება თუ არა სიხშირეების ასეთი თანაფარდობა იმას, რასაც თქვენ შეიძლება მოელოდეთ, ამ ორი ანომალიური კარიოტიპის წარმომავლობიდან გამომდინარე? ახსენით.

4. როგორ შეიძლება XX კარიოტიპის მქონე ინდივიდი ფენოტიპურად ნორმალური მამაკაცი იყოს?

5. ტანმორჩილ, გონადური დისგენეზიის და გონებრივი უნარშეზღუდულობის მქონე პაციენტში ნანახია მცირე ზომის ცენტრული რგოლური X ქრომოსომა, რომელსაც არ გააჩნია X ინაქტივაციის ცენტრი. რადგანაც გონებრივი უნარშეზღუდულობა არ წარმოადგენს ტერნერის სინდრომის ტიპურ ნიშანს, ახსენით 46,X,r(X) კარიოტიპის მქონე ინდივიდის გონებრივი უნარშეზღუდულობის მიზეზი, რაც შეიძლება იყოს ან არ იყოს ასოცირებული სხვა ფიზიკურ ანომალიებთან. პრენატალურ დიაგნოსტიკაში ჩართულია სხვა ოჯახი, სადაც აღმოჩენილია უფრო დიდი ზომის რგოლური ქრომოსომა X ინაქტივაციის ცენტრით. როგორი ფენოტიპია მოსალოდნელი ამ ორსულობის ნაყოფისთვის?

6. გაურკვეველი სასქესო ორგანოების მქონე პატარა გოგონას აღმოაჩნდა 21-ჰიდროქსილაზას დეფიციტის ერთ ერთი ფორმა? როგორი კარიოტიპია მოსალოდნელი? რა დაავადებაა? რა გენეტიკური ანალიზი უნდა შესთავაზოთ მის მშობლებს?

7. რა კლინიკური შედეგებია მოსალოდნელი შემდეგ დელეციებში, თუ ყველა შემთხვევაში დნმ-ის ერთი და იგივე რაოდენობა არის დელეცირებული? რატომ არიან ისინი განსხვავებული სიმძიმის?
   a. 46,XX,del(13)(pter p11.1:)
   b. 46,XY,del(Y)(pter q12:)
   c. 46,XX,del(5)(p15)
   d. 46,XX,del(X)(q23q26)

8. შეძლებისდაგვარად ახსენით, თუ რატომ ხდება, რომ X ქრომოსომის ანეუპლოიდიის მქონე ინდივიდები კლინიკურად სავსებით ჯანმრთელები არ არიან.

9. გენეტიკურ კლინიკაში კონსულტაციისათვის თქვენთან მოვიდა ხუთი ორსული ქალი, რომელთაც სურთ გაიგონ, თუ როგორია იმის რისკი, რომ მათ ნაყოფს ექნება დაუნის სინდრომი. რა წარმოადგენს მათ რისკ-ფაქტორებს და რატომ?

ა. 23 წლის დედას ჰყავს ერთი 21 ტრისომიით დაავადებული ბავშვი

ბ. 41 წლის დედას ჰყავს ერთი 21 ტრისომიით დაავადებული ბავშვი

გ. 27 წლის ქალს ჰყავს დაუნის სინდრომით დაავადებული ძმისშვილი/დისშვილი

დ. 14;21 რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელი

ე. ქალი, რომლის მეუღლე არის 14;21 რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელი

10. დაუნის სინდრომის მქონე ახალგაზრდა გოგონას ჩაუტარდა კარიოტიპირება და დაუდგინდა 21q21q ტრანსლოკაცია. როგორია მისი კარიოტიპი სტანდარტული ციტოგენეტიკური ნომენკლატურის მიხედვით?

11. როგორც წესი, პარაცენტრული ინვერსიები არ იწვევს დისბალანსის პრობლემას შთამომავლობაში. რატომ ხდება ასე?

თავი 7

ერთეული გენის მემკვიდრეობის ტიპები

პირველ თავში მოკლედ განვიხილეთ გენეტიკურ დარღვევათა სამი ძირითადი კატეგორია – ერთეული გენის, ქრომოსომული და მულტიფაქტორული. მოცემულ თავში დეტალურადაა აღწერილი ერთეული გენით გამოწვეული დარღვევების მემკვიდრეობით გადაცემის თავისებურებები, რაც ემყარება მე-2 და მე-3 თავში განხილული მემკვიდრეობით გადაცემის გენურ და გენომურ მექანიზმებს; აგრეთვე, განსაკუთრებული ყურადღება მიექცევა ოჯახებში გენეტიკური დაავადებების მემკვიდრეობის სხვადასხვა ტიპს. მე-8 თავში კი განვიხილავთ მემკვიდრეობის უფრო რთულ ტიპებს, მათ შორის მულტიფაქტორული დარღვევების მაგალითებს, რომლებიც ერთი ან რამდენიმე გენის ვარიანტების ერთმანეთთან, და ასევე გარემო ფაქტორებთან ურთიერთქმედებით არის გამოწვეული.

მიმოხილვა და კონცეფციები

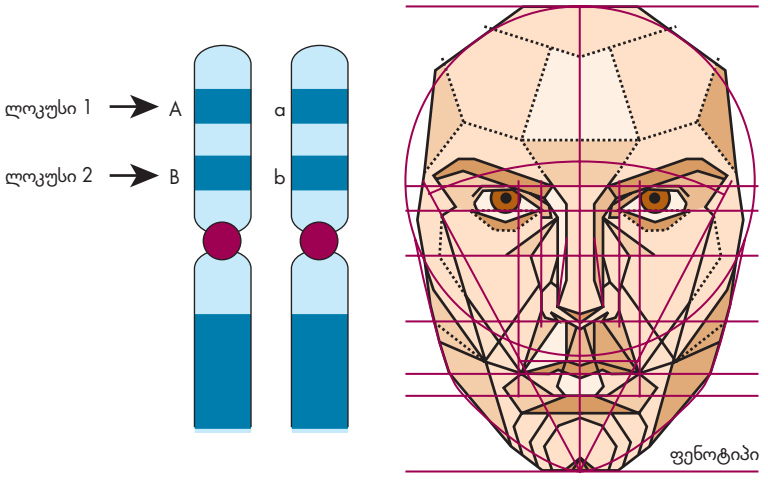
გენოტიპი და ფენოტიპი

აუტოსომური ლოკუსებისთვის (და X-შეჭიდული ლოკუსებისთვის ქალებში), ადამიანის **გენოტიპი** შედგება ორი ჰომოლოგიური ქრომოსომის მოცემულ ლოკუსში მდებარე ორივე ალელისაგან (სურ. 7-1). გენოტიპი არ უნდა აგვერიოს **ჰაპლოტიპში**, რომელიც აღნიშნავს ორიდან ერთ-ერთ ჰომოლოგიურ ქრომოსომაზე ორი ან მეტი ახლომდებარე ლოკუსის ალელების ნაკრებს. უფრო ფართო გაგებით, ტერმინი გენოტიპი აღნიშნავს ალელთა ყველა წყვილს, რომლებიც მთლიან გენომში ერთობლივად ქმნიან ინდივიდის გენეტიკურ კონსტიტუციას. **ფენოტიპი**, როგორც მე-3 თავში აღვწერეთ, არის გენოტიპის გამოვლინება, რაც მორფოლოგიურ, ბიოქიმიურ, უჯრედულ ან მოლეკულურ ნიშან-თვისებებში აისახება, რომელიც შეიძლება კლინიკურად თვალსაჩინო იყოს ან გამოვლინდეს მხოლოდ სისხლის ან ქსოვილის ანალიზის შედეგად. ფენოტიპი შეიძლება იყოს დისკრეტული, მაგალითად, დაავადება არსებობს ან არ არსებობს, ანდა შეიძლება იყოს გაზომვადი, როგორიცაა, სხეულის მასის ინდექსი ან სისხლში გლუკოზის დონე. რა თქმა უნდა ინდივიდის ფენოტიპი შეიძლება იყოს ნორმალური ან ანომალიური, თუმცა ამ წიგნში ყურადღება სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვან დარღვევებზეა გამახვილებული და აქცენტი გადატანილია ანომალიურ ფენოტიპებზე ანუ გენეტიკურ დარღვევებზე.

თუ ინდივიდს აქვს იდენტურ ალელთა წყვილი, მას **ჰომოზიგოტურს** ან **ჰომოზიგოტს** უწოდებენ; თუ ალელები განსხვავებულია, ინდივიდი ითვლება **ჰეტეროზიგოტურად** ან **ჰეტეროზიგოტად**. ცნება **კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი** ისეთ გენოტიპს აღნიშნავს, რომელიც გენის ორი სხვადასხვა მუტანტური ალელით არის წარმოდგენილი და არა ერთი მუტანტური და ერთი ველური ტიპის ალელით. ტერმინები (*ჰომოზიგოტური, ჰეტეროზიგოტური, კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი*) შეიძლება გამოვიყენოთ როგორც ინდივიდის, ისე გენოტიპის მიმართ. განსაკუთრებულ შემთხვევაში, როდესაც მამაკაცს აქვს X ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენის ანომალიური ალელი და არ არსებობს ამ გენის მეორე ასლი, ის არც ჰომოზიგოტური და არც ჰეტეროზიგოტური იქნება და მას **ჰემიზიგოტურს** უწოდებენ. მიტოქონდრიული დნმ კიდევ ერთი განსაკუთრებული შემთხვევაა. თითოეული გენის ორი ასლისაგან განსხვავებით, მიტოქონდრიული დნმ-ის მოლეკულები და მიტოქონდრიული გენომით კოდირებული გენები ათობით ან ათასობით ასლის სახით არსებობს უჯრედში (იხ. მე-2 თავი). ამ მიზეზის გამო ტერმინები *ჰომოზიგოტური, ჰეტეროზიგოტური* და *ჰემიზიგოტური* არ გამოიყენება მიტოქონდრიულ ლოკუსებში არსებული გენოტიპების მიმართ.

ერთეული გენის დარღვევებს ძირითადად ერთი ლოკუსის ალელები განსაზღვრავს. ერთეული გენის მემკვიდრეობით გამოწვეული ცნობილი დაავადებები თავმოყრილია ვიქტორ ა. მაკკუსიკის მონაცემთა ბაზაში - *მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში* (*Mendelian Inheritance in Man*), რომელიც სამედიცინო გენეტიკოსებისთვის ათწლეულების მანძილზე ინფორმაციის შეუცვლელ წყაროს წარმოადგენს. ამ დაავადებებს ახასიათებს ოჯახებში მემკვიდრეობის ერთ-ერთი კლასიკური ტიპის არსებობა (აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური, X-შეჭიდული) და ამიტომაც ეწოდებათ **მენდელისეული**, რადგან გრეგორ მენდელის მიერ შესწავლილი ბაღის ბარდის მსგავსად, ისინიც ფიქსირებული და წინასწარ განსაზღვრული თანაფარდობით გვხვდება კონკრეტული შეუღლების შედეგად წარმოქმნილ თაობაში.

ერთეული გენის ან გენური წყვილის დაზიანებას ხშირად შეიძლება ორგანოთა სხვადასხვა სისტემის მრავლობითი ფენოტიპური გამოვლინებები მოჰყვეს; ხშირად დაავადების სხვადასხვა ნიშანი და სიმპტომი სიცოცხლის სხვადასხვა ეტაპზე ვლინდება. მაგალითისთვის განვიხილოთ *VHL* გენი, რომლის მუტაცია იწვევს თავის ტვინის, ზურგის ტვინის და ბადურის ჰემანგიობლასტომას; თირკმელის და პანკრეასის კისტებს; თირკმელის უჯრედების კარცინომას; ფეოქრომოციტომას; შიდა ყურის ენდოლიმფურ სიმსივნეებს; მამაკაცებში სათესლე დანამატების და ქალებში საშვილოსნოს განივი იოგის სიმსივნეებს და *ყველა* ეს დაავადება განპირობებულია იგივე ერთადერთი მუტაციით. ასეთ დროს ამბობენ, რომ დაავადებას ახასიათებს **პლეიოტროპია** (ბერძნულიდან *pleion* და *tropos*, მრავალჯერ), ხოლო გენის დეფექტური ექსპრესია **პლეიოტროპულია**. ამჟამად მრავალი პლეიოტროპული დარღვევისთვის კავშირი გენის დეფექტსა



სურ. 7-1 გენოტიპის და ფენოტიპის კონცეფციები. (*მარცხნივ*) გენოტიპი შეესაბამება გენომში კოდირებულ ინფორმაციას. დიაგრამაზე ნაჩვენებია ჰომოლოგიური ქრომოსომების ერთი წყვილი და თითოეულ ქრომოსომაში მდებარე ორი ლოკუსი, ლოკუსი 1 და ლოკუსი 2, სადაც ინდივიდი ჰეტეროზიგოტურია ორივე ლოკუსის მიმართ. მას აქვს ალელები A და a პირველ ლოკუსში და ალელები B და b მე-2 ლოკუსში. ამ ქრომოსომებზე მდებარე ორი ჰაპლოტიპია A-B და a-b. (*მარჯვნივ*) ფენოტიპი არის გენოტიპის ფიზიკური, კლინიკური, უჯრედული ან ბიოქიმიური გამოვლინება, როგორც ეს ნაჩვენებია ადამიანის სახის მორფომეტრიული მახასიათებლებით

და დარღვევების განსხვავებულ გამოვლინებას შორის გაურკვეველია და არ არის ცნობილი.

ერთეული გენის დარღვევები ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, ბავშვობის ასაკიდანვე ვლინდება. სერიოზული ერთეული გენის დარღვევების სიხშირე არის 1 ყოველ 300 ახალშობილზე და შეადგენს პედიატრიული ჰოსპიტალიზაციის დაახლოებით 7%-ს. მიუხედავად იმისა, რომ ერთეული გენის დარღვევების 10%-ზე ნაკლები გამოვლინდება პუბერტული პერიოდის შემდეგ და მხოლოდ 1% ვლინდება რეპროდუქციული პერიოდის დასრულების შემდეგ, მენდელისეული დაავადებები მაინც საყურადღებოა მოზრდილთა მედიცინისთვის. არსებობს დაახლოებით 200 მენდელისეული დაავადება, რომელთა ფენოტიპები მოზრდილთა ასაკში ვლინდება, როგორიცაა, მაგალითად, გულის დაავადებები, ინსულტი, სიმსივნე და დიაბეტი. მენდელისეული დარღვევები რა თქმა უნდა არ არის აღნიშნული გავრცელებული დაავადებების მთავარი განმაპირობებელი ფაქტორები პოპულაციაში, თუმცა ისინი მნიშვნელოვანია ცალკეულ პაციენტში, მათი როლის გამო ოჯახის სხვა წევრების ჯანმრთელობისთვის და ასევე, იმ თვალსაზრისით, რომ შესაძლებელია მათი გენეტიკური ტესტირება და, მრავალი მათგანისთვის დეტალური მკურნალობის შერჩევა.

პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა

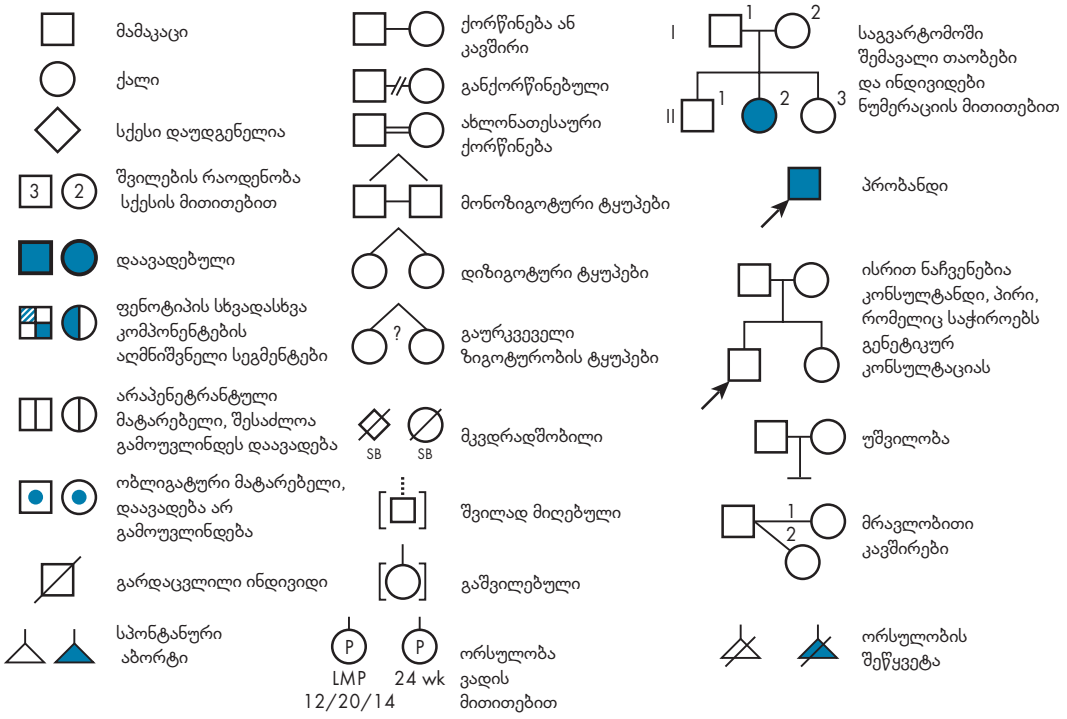
ზოგიერთი გენეტიკური მდგომარეობის დროს, დაავადების გამომწვევი გენოტიპი ყოველთვის სრულად ექსპრესირდება დაბადებისას ანომალიური ფენოტიპის სახით. თუმცა, კლინიკური გამოცდილებიდან გამომდინარე, რიგი დაავადებები საერთოდ არ ვლინდება ანდა მათი ნიშნები და სიმპტომები, გამოვლენის სიმძიმე და განვითარების ასაკი განსხვავებულია ერთი ოჯახის წევრებს შორისაც კი, რომელთაც გააჩნიათ დაავადების გამომწვევი ერთნაირი გენოტიპი. კლინიკური ექსპრესიის ამგვარი სხვაობების აღწერისათვის გენეტიკოსები იყენებენ სპეციალურ განმარტებებს.

პენეტრანტობა არის იმის ალბათობა, რომ მუტანტურ ალელს ან ალელებს ექნებათ რაიმე ფენოტიპური გამოვლენა. როდესაც ფენოტიპის გამოვლენის სიხშირე 100%-ზე დაბალია, ანუ როდესაც ინდივიდთა ნაწილს აქვს შესაბამისი გენოტიპი ის *სრულიად* არ ავლენს მას, ამ შემთხვევაში ამბობენ, რომ მოცემული გენის **პენეტრანტობა დაქვეითებული** ან არასრულია. პენეტრანტობის კონცეფციაა – "სულ ან არაფერი". პენეტრანტობა არის ნებისმიერი ასაკის ადამიანების გარკვეული პროცენტი წინასწარგანწყობის გენოტიპით, რომლებიც დაავადებულები არიან ამ დაავადების სიმძიმის მიუხედავად.

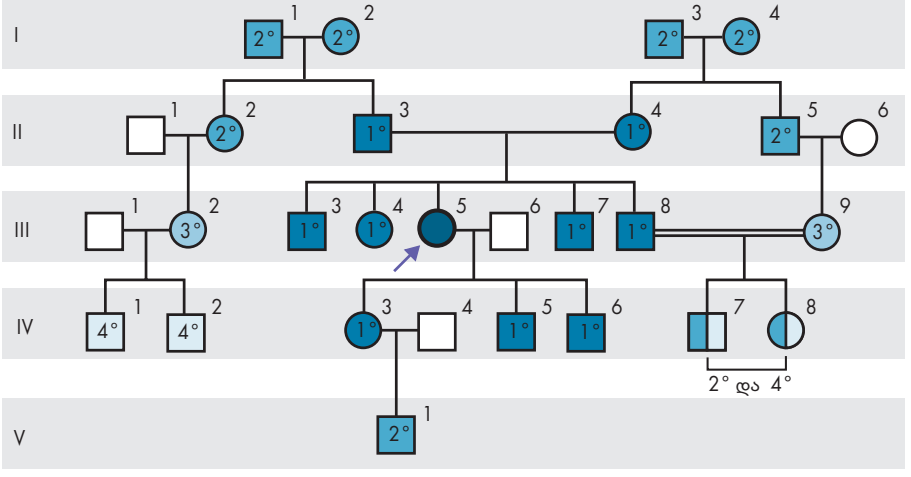
ზოგიერთი დაავადების პენეტრანტობა ასაკზეა დამოკიდებული; ანუ იგი შეიძლება ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს, როგორც ადრეულ პრენატალურ პერიოდში, ისე რეპროდუქციული ასაკის დასრულების შემდეგ. ზოგიერთი დაავადება პრენატალური ლეტალობით მთავრდება, მაშინ როდესაც შესაძლებელია სხვა დაავადებების პრენატალური დიაგნოზირებით (მაგ. ულტრასონოგრაფიით; იხ. მე-17 თავი) გამოვლენა (ამ შემთხვევაში შეიძლება მიღებული იქნას ბავშვის დაბადების გადაწყვეტილება); კიდევ სხვა დაავადებების დიაგნოზირება შესაძლებელია მხოლოდ დაბადების შემდეგ **(თანდაყოლილი)**.* რიგ დაავადებებს ახასიათებს გამოვლენის კონკრეტული – ბავშვობის თუ მოზრდილობის – ასაკი. თუმცა, ასეთ შემთხვევებშიც კი, ერთი ოჯახის სხვადასხვა წევრში დაავადება შეიძლება განსხვავებულ ასაკში გამოვლინდეს.

პენეტრანტობისაგან განსხვავებით, **ექსპრესიულობა** აღნიშნავს არა ფენოტიპის არსებობას ან არარსებობას, არამედ ამ ფენოტიპის *გამოვლენის სიმძიმეს* დაავადების გამომწვევი ერთი და იგივე გენოტიპის მქონე ინდივიდებში. როდესაც დაავადების სიმძიმე განსხვავდება ერთი და იგივე გენოტიპის მქონე ადამიანებში, ამბობენ, რომ ფენოტიპს **ვარიაბელური ექსპრესიულობა** ახასიათებს. ერთ სანათესაოშიც კი, ერთნაირი მუტანტური გენის მატარებელ ორ ინდივიდს შესაძლოა ამ დაავადების რამდენიმე საერთო ნიშანი ან სიმპტომი ჰქონდეს, თუმცა დაავადების სხვა გამოვლინებები შესაძლოა განსხვავებული იყოს, რაც დამოკიდებული იქნება იმაზე, თუ რომელი ქსოვილი ან ორგანოა დაზიანებული. კლინიცისტებს, რომლებსაც ასეთ ოჯახებთან მუშაობა უწევთ, არ უნდა გამორჩეთ ამგვარი დარღვევის მცირედი გამოვლინებაც კი ოჯახის სხვადასხვა წევრში და, შესაბამისად, არ უნდა შეეშალოთ დაავადების მსუბუქი ექსპრესიულობა პენეტრანტობის არარსებობაში და არ ჩათვალონ, რომ ინდივიდს დაავადების გამომწვევი გენოტიპი არა აქვს.

*ტერმინები გენეტიკური და თანდაყოლილი ხშირად გაუგებრობას იწვევენ. გასათვალისწინებელია, რომ გენეტიკური დაავადება განპირობებულია გენების ვარიაციებით, მაშინ როცა თანდაყოლი დაავადება წარმოდგენილია დაბადებისას და შესაძლებელია ჰქონდეს ან არ ჰქონდეს გენეტიკური საფუძველი.



სურ. 7-2 საგვარტომო ნუსხის სქემებში გამოყენებული სიმბოლოები. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს საგვარტომო ნუსხის ჩაწერის ერთიანი სისტემა, აქ წარმოდგენილი სიმბოლური აღნიშვნები შეესაბამება გენეტიკური კონსულტაციის სფეროს წამყვანი სპეციალისტების მიერ შემუშავებულ უახლეს რეკომენდაციებს.



სურ. 7-3 ნათესაური კავშირები. ისრით მითითებულია პრობანდი, III-5, გენეტიკური დაავადების მქონე ერთადერთი პირია. ჰყავს ოთხი და-ძმა: III-3, III-4, III-7 და III-8. მისი პარტნიორი/მეუღლე არის III-6 და მათ ჰყავთ სამი შვილი (მათი F1 თაობა). პრობანდს ჰყავს ცხრა პირველი რიგის ნათესავი (მშობლები, სიბსები და შთამომავლები) და ცხრა მეორე რიგის ნათესავი (ბებია-ბაბუები, ბიძები/დეიდები, დისშვილები/ძმისშვილები, შვილიშვილები), ორი მესამე რიგის ნათესავი (პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილები) და ოთხი მეოთხე რიგის ნათესავი (პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილების შთამომავლები). IV-3, IV-5 და IV-6 არიან მეორე რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილები IV-1 და IV-2-დან. IV-7 და IV-8, რომელთა მშობლებიც არიან ნათესავები, და ისინი ორმაგად ენათესავებიან პრობანდს: მეორე რიგის ნათესავები მამის და მეოთხე რიგის ნათესავები დედის მხრიდან.

საგვარტომო ნუსხა

ერთეული გენის დარღვევები ოჯახური მემკვიდრეობით ხასიათდება. მემკვიდრეობის ტიპის დასადგენად თავდაპირველად პაციენტის ოჯახის წევრებზე მონაცემები უნდა შეგროვდეს, შემდეგ კი შეჯამებული დეტალური მონაცემები სტანდარტული სიმბოლოების გამოყენებით შეაქვთ **საგვარტომო ნუსხაში** (სურ. 7-2). საგვარტომო ნუსხა ოჯახური ისტორიის გრაფიკული გამოსახულებაა. ამგვარ საგვარტომო ნუსხებში ასახული ოჯახი **საგვარეულოს** წარმოადგენს. დაავადებულ ინდივიდს, რომლის მეშვეობითაც გენეტიკური დაავადების მქონე ოჯახი პირველად მოხვდა გენეტიკოსის ყურადღების ქვეშ, **პრობანდი**,

პროპოზიტუსი ან **გამოსაკვლევი პირი** ეწოდება. ინდივიდს, რომელიც გენეტიკოსის კონსულტაციას საჭიროებს, **კონსულტანდს** უწოდებენ. კონსულტანდი შეიძლება იყოს თავად დაავადებული ადამიანი ან პრობანდის ჯანმრთელი ნათესავი. ოჯახში შეიძლება იყოს ერთზე მეტი პრობანდი, თუ მათი გამოკვლევის საჭიროება განაპირობა სხვადასხვა მიზეზმა. ძმებს და დებს სიბსებს ან დედმამიშვილებს უწოდებენ, რომელთა ოჯახები **სანათესაოს** ქმნიან; ნათესავებში გამოყოფენ **პირველი რიგის** (მშობლები, სიბსები და პრობანდის შთამომავლები), **მეორე რიგის** (ბებია-ბაბუები, შვილიშვილები, ბიძები და დეიდები/მამიდები, დისშვილები, ძმისშვილები, ნახევარდები და ნახევარძმები), **მესამე რიგის** (დეიდაშვილები, ბიძაშვილები, მამიდაშვილები) და ა.შ. ნათესავებს. ნათესაობის ხარისხი დამოკიდებულია საგვარტომოში ორ ნათესავს შორის კავშირის საფეხურთა რაოდენობაზე. პირველი თაობის ბიძაშვილ-მამიდაშვილთა შთამომავლები არიან მეორე თაობის ბიძაშვილები-მამიდაშვილები. საერთო წარმომავლობის წყვილები, რომელთაც ჰყავთ ერთი ან მეტი საერთო წინაპარი, **სისხლით მონათესავენი** არიან. თუ პრობანდი ერთადერთი დაავადებული ადამიანია ოჯახში, მაშინ იგი **იზოლირებულ** შემთხვევას წარმოადგენს (იხ. სურ. 7-3). თუკი დადასტურდა, რომ იზოლირებული შემთხვევა ახალი მუტაციითაა გამოწვეული, მაშინ მას **სპორადულ** შემთხვევას უწოდებენ. როდესაც საბოლოო დიაგნოზი სხვა პაციენტებთან შედარების საფუძველზეა დასმული, ინდივიდუალური კონსულტაციისთვის ხშირად იყენებენ იმ კარგად ცნობილ მემკვიდრეობის ტიპებს, რომლებიც იგივე დარღვევების მქონე სხვა ოჯახებშია გამოვლენილი; ამ მონაცემების გამოყენება ხდება იმ შემთხვევაშიც თუკი პაციენტი ოჯახში იზოლირებულ შემთხვევას წარმოადგენს. ამრიგად, მაშინაც კი, როდესაც პაციენტს არ ჰყავს მსგავსი დაავადების მქონე ნათესავი, შესაძლებელია ადვილად ამოვიცნოთ, რომ დაავადება გენეტიკურია და განვსაზღვროთ მისი რისკი ოჯახის სხვა წევრებში.

საგვარტომო ნუსხის შესწავლა აუცილებელია ოჯახში გენეტიკური დარღვევების მემკვიდრეობის ტიპის დასადგენად. თუმცა არსებობს ისეთი მდგომარეობებიც, როდესაც საგვარტომო ნუსხაზე წარმოდგენილი მემკვიდრეობის ტიპი რთული გასაანალიზებელია. მემკვიდრეობის ტიპი დაუდგენელია ოჯახებში ისეთი ლეტალური დარღვევებით, რომლებიც გავლენას ახდენენ ნაყოფზე ადრეული ორსულობის პერიოდში, ვინაიდან მხოლოდ ორსულობის შეწყვეტის და დაქვეითებული ფერტილობის აღრიცხვაა შესაძლებელი. ამის საპირისპიროდ, ისეთი ფენოტიპების დროს, როდესაც დაავადება სხვადასხვა ასაკში გამოვლინდება, დაავადებულ ადამიანს შეიძლება ჰყავდეს ოჯახის ჯანმრთელი წევრები, რომელთაც ჯერ არ მიუღწევიათ იმ ასაკამდე, როდესაც მუტანტური გენი თავის მოქმედებას ავლენს. ხშირად, დაქვეითებული პენეტრანტობის და ვარიაბელური ექსპრესიულობის გამო, დაავადება შეიძლება შეინიღბოს მუტანტური გენოტიპის მატარებელ ნათესავებში, რაც გენეტიკოსს სირთულეს უქმნის დაავადებული ნათესავების იდენტიფიკაციის თვალსაზრისით. და ბოლოს, როდესაც ოჯახი მცირერიცხოვანია, რაც დღეს მრავალი განვითარებული ქვეყანისთვის დამახასიათებელია, პაციენტი შეიძლება ოჯახის ერთადერთი დაავადებული წევრი იყოს, რაც დაავადების მემკვიდრეობის მექანიზმის განსაზღვრისას სირთულეს ქმნის.

მენდელისეული მემკვიდრეობა

ერთეული გენის დარღვევების მემკვიდრეობის ტიპი ოჯახის ფარგლებში ძირითადად ორ ფაქტორზეა დამოკიდებული:

- გენური ლოკუსის ქრომოსომულ მდებარეობაზე, რომელიც შესაძლოა იყოს აუტოსომაზე (1-დან 22-ე ქრომოსომების ჩათვლით), სასქესო ქრომოსომაზე (X და Y ქრომოსომა) ან მიტოქონდრიულ გენომში.
- ფენოტიპის **დომინანტურობაზე** (ვლინდება მაშინ, როდესაც მხოლოდ ერთი ქრომოსომა ატარებს მუტანტურ ალელს) ან **რეცესიულობაზე** (ვლინდება მაშინ, როდესაც მოცემულ ლოკუსში წყვილიდან ორივე ქრომოსომა ატარებს მუტანტურ ალელს).

აუტოსომური, X-შეჭიდული და მიტოქონდრიული მემკვიდრეობა

მეიოზის დროს აუტოსომების, სასქესო ქრომოსომების და მიტოქონდრიების გადაცემის განსხვავებული ტიპები ამ სხვადასხვა ქრომოსომაზე მდებარე მუტანტური ალელების მემკვიდრეობის სხვადასხვა ტიპს განაპირობებს (იხ. მე-2 თავი). რადგან მეიოზის დროს გამეტას თითოეული აუტოსომის ორი ასლიდან მხოლოდ ერთი გადაეცემა, აუტოსომური მუტანტური ალელის მიმართ ჰეტეროზიგოტი ქალები და მამაკაცები 50%-იანი ალბათობით გადასცემენ ამ ალელს მათი ნებისმიერი სქესის შვილს. თუმცა X ქრომოსომაზე მდებარე მუტანტური ალელების გადაცემა გოგონებსა და ვაჟებში ერთნაირად არ ხდება. მამაკაცები თავიანთ Y ქრომოსომას ვაჟებს გადასცემენ, ხოლო X ქრომოსომას - გოგონებს; შესაბამისად, მამაკაცები X ქრომოსომაზე მდებარე ალელს ვაჟებს ვერ გადასცემენ და მას ყოველთვის გადასცემენ გოგონებს (თუ ეს ალელი ერთ-ერთ ფსევდოაუტოსომურ უბანში არ მდებარეობს; იხ. მე-6 თავი). რადგან მიტოქონდრიების გადაცემა მხოლოდ დედისგან ხდება, შვილის სქესის მიუხედავად, მიტოქონდრიული გენომის მუტაციები მენდელისეული ტიპით არ მემკვიდრეობს. აუტოსომურ, X-შეჭიდულ და მიტოქონდრიულ მემკვიდრეობას ქვემოთ განვიხილავთ.

დომინანტური და რეცესიული ნიშნები

აუტოსომური ლოკუსები

კლასიკური განსაზღვრების თანახმად, ფენოტიპი **რეცესიულია** თუ იგი ვლინდება *მხოლოდ* ჰომოზიგოტებში, ჰემიზიგოტებში ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებში, რომელთაგან არც ერთი არ შეიცავს ველური ტიპის ალელს, და *არასოდეს* ვლინდება ჰეტეროზიგოტებში რომლებიც ველური ტიპის ალელს შეიცავენ. ამის საპირისპიროდ, **დომინანტურია** მემკვიდრეობა, როდესაც ფენოტიპი ვლინდება *როგორც* ჰეტეროზიგოტებში, *ისე* ჰომოზიგოტებში (ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებში). მემკვიდრული დომინანტური დაავადებების უმეტესობის დროს აუტოსომებზე ლოკალიზებული მუტანტური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტები ან კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტები უფრო მძიმედ არიან დაავადებულნი, ვიდრე ჰეტეროზიგოტები; მემკვიდრეობის ასეთ ტიპს **არასრული დომინანტური** (ან **ნახევრად დომინანტური**) ეწოდება. ცნობილია ძალიან ცოტა დაავადება, რომელთა ფენოტიპი ერთნაირია ჰომოზიგოტებში

ცხრილი 7-1. ABO გენოტიპები და შრატის რეაქტიულობა

გენოტიპი	ერითროციტების ფენოტიპი	რეაქცია ანტი-A-სთან	რეაქცია ანტი-B-სთან	ანტისხეულები შრატში
OO	O	–	–	ანტი-A, ანტი-B
AA ან *AO*	A	+	–	ანტი-B
BB ან *BO*	B	–	+	ანტი-A
AB	AB	+	+	არც ერთი

– აღნიშნავს რეაქციის არარსებობას; + აღნიშნავს რეაქციას

(ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებში) და ჰეტეროზიგოტებში; ასეთ შემთხვევაში ამბობენ, რომ დაავადება **წმინდა დომინანტურია**. და ბოლოს, თუ კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტში ლოკუსის ორივე ალელის ფენოტიპური ექსპრესია ხდება, მაშინ ვამბობთ, რომ მემვიდრეობა **კოდომინანტურია.**

ABO სისხლის ჯგუფი. ABO სისხლის ჯგუფი წარმოადგენს სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვან ნიშანთვისებას (იგი გასათვალისწინებელია სისხლის გადასხმის და ქსოვილთა გადანერგვის დროს), რომელსაც კოდომინანტური ექსპრესია ახასიათებს. ABO ლოკუსში მდებარე A, B და O ალელები ქმნის სამალელიან სისტემას, სადაც ორი ალელი (A და B) **კოდომინანტურად** წარმართავენ სისხლის წითელი უჯრედების ზედაპირზე მდებარე A ან B ნახშირწყლოვანი ანტიგენის ექსპრესიას; მესამე ალელი (O) არ წარმოქმნის არც A და არც B ანტიგენს და, შესაბამისად, რეცესიულია. A და B ანტიგენები ერთმანეთისგან იმით განსხვავდება თუ რომელი ტერმინალური შაქარია წარმოდგენილი ორი სხვადასხვა შაქრის მოლეკულიდან უჯრედის ზედაპირულ H გლიკოპროტეინზე. A ან B ფორმის გლიკოპროტეინის წარმოქმნა დამოკიდებულია *ABO* გენის მიერ კოდირებულ ფერმენტზე, რომელიც H ანტიგენს ერთ ან მეორე შაქრის მოლეკულას ამატებს; ეს, თავის მხრივ, დამოკიდებული იმაზე, თუ რომელ ცილას წარმოქმნის *ABO* ლოკუსში მდებარე ალელი. შესაბამისად, არსებობს ოთხი ფენოტიპი: O, A, B და AB (ცხრილი 7-1). A ტიპის ინდივიდებს გააჩნიათ A ანტიგენი სისხლის წითელ უჯრედებზე, B ტიპის ინდივიდებს - B ანტიგენი, AB ტიპის ინდივიდებს - ორივე, ხოლო O ტიპის ინდივიდებს - არც ერთი ანტიგენი.

ABO სისხლის ჯგუფის თვისება, რომელიც სხვა სისხლის ჯგუფების სისტემებს არ გააჩნიათ, არის რეციპროკული დამოკიდებულება სისხლის წითელი უჯრედის ზედაპირზე მდებარე ანტიგენსა და შრატის ანტისხეულებს შორის (იხ. ცხრილი 7-1). როდესაც სისხლის წითელ უჯრედს არ აქვს A ანტიგენი, შრატი შეიცავს ანტი-A ანტისხეულებს; როდესაც უჯრედებს არ აქვთ B ანტიგენი, შრატი შეიცავს ანტი-B ანტისხეულებს. მიიჩნევენ, რომ ანტი-A და ანტი-B ანტისხეულების წარმოქმნა უკავშირდება გარემოში (მაგ., ბაქტერიებში) ბუნებრივად არსებული A-ს და B-ს მსგავსი ანტიგენების მიმართ საპასუხო რეაქციას.

X-შეჭიდული ლოკუსები

X-შეჭიდული დარღვევების დროს დაავადებას X-შეჭიდული რეცესიული ეწოდება, თუკი იგი ვლინდება *მხოლოდ* ჰემიზიგოტებში და *არასოდეს* ვლინდება ჰეტეროზიგოტებში; ხოლო თუ ფენოტიპი ყოველთვის ვლინდება ჰეტეროზიგოტებშიც და ჰემიზიგოტებშიც, მაშინ დაავადება X-შეჭიდული დომინანტურია. მატარებელ ქალებში X-შეჭიდული გენების ექსპრესიის ეპიგენეტიკური რეგულაციის გამო, რაც X ქრომოსომის ინაქტივაციით არის გამოწვეული (იხ. მე-3 და მე-6 თავები), ფენოტიპურად რთულია იმის დადგენა, X-შეჭიდული დაავადების მემკვიდრეობის ტიპი დომინანტურია თუ რეცესიული; ამიტომ X-შეჭიდული დაავადების მემკვიდრეობის ტიპის აღწერის დროს ზოგიერთი გენეტიკოსი ამ ტერმინების გამოყენებისგან თავს იკავებს.

უფრო ზუსტად რომ ვთქვათ, ტერმინები დომინანტური და რეცესიული ეხება ფენოტიპის მემკვიდრეობის ტიპს და არა ამ ფენოტიპის გამომწვევ ალელებს. ასე რომ, თავად გენი არ არის დომინანტური ან რეცესიული; ამ გენის კონკრეტული მუტანტური ალელის მიერ წარმოქმნილი ფენოტიპი ავლენს დომინანტურ ან რეცესიულ მემკვიდრეობას.

მენდელისეული აუტოსომური მემკვიდრეობის ტიპები

აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობა

აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები მხოლოდ იმ ინდივიდებში ვლინდება, რომელთაც ორი მუტანტური ალელი აქვთ და საერთოდ არ აქვთ ველური ტიპის ალელი. ასეთ ჰომოზიგოტებს მუტანტური ალელი მიღებული აქვთ თითოეული მშობლისგან, რომლებიც თავის მხრივ ჰეტეროზიგოტები არიან ამ ალელის მიმართ (იშვიათ გამონაკლისებს მოგვიანებით განვიხილავთ).

როდესაც დაავადება ავლენს რეცესიული მემკვიდრეობის ტიპს, დაავადებაზე პასუხისმგებელი მუტანტური ალელი ამცირებს ან საერთოდ თრგუნავს გენის პროდუქტის ფუნქციას, რასაც **ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია** ეწოდება. მაგალითად, მრავალი რეცესიული დაავადება გამოწვეულია მუტაციებით, რომლებიც აღმოფხვრის ან ამცირებს ფერმენტის ფუნქციას. ჰეტეროზიგოტში დარჩენილი, ნორმალური გენის ასლი აკომპენსირებს მუტანტურ ალელს და შედეგად დაავადება არ ვლინდება. თუმცა როდესაც საერთოდ არ არის ნორმალური ალელი, როგორც ეს ხდება ჰომოზიგოტებში ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებში, დაავადება იჩენს თავს. რეცესიული დაავადებების მექანიზმები და მაგალითები განხილულია მე-11 და მე-12 თავებში.

აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე ჰომოზიგოტი შთამომავლები სამგვარი შეუღლების შედეგად მიიღება. ჩვეულებრივ, ყველაზე გავრცელებულია ორი ჯანმრთელი ჰეტეროზიგოტის შეუღლების ვარიანტი, რომელთაც **მატარებლები** ეწოდებათ, თუმცა ნებისმიერი შეუღლების შედეგად, როდესაც თითოეულ მშობელს ერთი რეცესიული ალელი მაინც აქვს, შეიძლება დაიბადოს ჰომოზიგოტი დაავადებული ბავშვი. მუტანტურ რეცესიულ ალელს აღნიშნავენ r სიმბოლოთი, მის შესაბამის დომინანტურ ალელს კი – R-ით.

როგორც ცხრილში ვხედავთ, როდესაც დაავადებული პირის ორივე მშობელი ჰეტეროზიგოტი მატარებელია, მათი შვილებისათვის რისკი იმისა, რომ თითოეული მშობლისაგან

ერთ რეცესიულ ალელს მიიღებენ, 50%-ს შეადგენს. ამრიგად, ორი რეცესიული ალელის მიღების და დაავადების რისკი ყოველი ორსულობის დროს იქნება 1/2 x 1/2, ანუ 4 შესაძლებლობიდან ერთი. ორი ჰეტეროზიგოტისთვის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე შვილის გაჩენის 25%-იანი ალბათობა არ არის დამოკიდებული იმაზე, მანამდე რამდენი ჯანმრთელი ან დაავადებული შვილი ჰყავდათ მათ. პრობანდი შესაძლოა ოჯახში ერთადერთი დაავადებული წევრი იყოს და, თუ ოჯახში სხვებიც არიან დაავადებულნი, ჩვეულებრივ, ისინი სიბსები არიან და არა სხვა ნათესავები (სურ. 7-4).

აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობა

მატარებელი და მატარებელი		მშობელი 2 გენოტიპი R/r გამეტები R	r	დაავადების რისკი
მშობელი 1 გენოტიპი R/r	R	R/R	R/r	1/4 ჯანმრთელი(R/R) 1/2 ჯანმრთელი მატარებლები (R/r) 1/4 დაავადებული (r/r)
	r	R/r	r/r	

მატარებელი და დაავადებული		მშობელი 2 გენოტიპი r/r გამეტები r	r	დაავადების რისკი
მშობელი 1 გენოტიპი R/r	R	R/r	R/r	1/2 ჯანმრთელი მატარებლები (R/r) 1/2 დაავადებული (r/r)
	r	r/r	r/r	

დაავადებული და დაავადებული		მშობელი 2 გენოტიპი r/r გამეტები r	r	დაავადების რისკი
მშობელი 1 გენოტიპი r/r	r	r/r	r/r	ყველა დაავადებული (r/r)
	r	r/r	r/r	

ველური ტიპის ალელი აღნიშნულია R-ით, მუტანტური ალელი კი - r-ით.

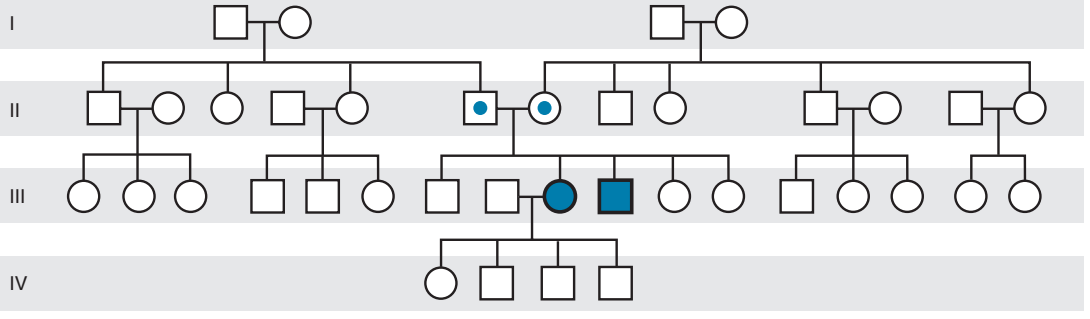
სქესით განპირობებული აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები

რადგან მამაკაცებს და ქალებს აუტოსომების ერთნაირი კომპლექტი აქვთ, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევები, ზოგადად, თანაბარი სიმძიმით ვლინდება ორივე სქესის წარმომადგენლებში. თუმცა ამ წესიდან გამონაკლისიც არსებობს. ზოგიერთი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება ავლენს **სქესით განპირობებულ ფენოტიპს**, რაც იმას ნიშნავს, რომ დაავადება ვლინდება ორივე სქესში, მაგრამ განსხვავებული სიხშირით და სიმძიმით. მაგალითად, **მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი** წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიულ ფენოტიპს, რომელიც 5-10-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში (შემთხვევა 20). დაავადებულ ადამიანებს აქვთ საკვებიდან რკინის გაძლიერებული შეთვისების უნარი, რაც ორგანიზმში რკინის აკუმულაციას იწვევს და შედეგად ზიანდება გული, ღვიძლი და პანკრეასი. ფიქრობენ, რომ ჰომოზიგოტ ქალებში დაავადების კლინიკური ნიშნების შედარებით დაბალი სიხშირე დაკავშირებული უნდა იყოს კვებით რაციონში რკინის ნაკლებ შემცველობასთან, ალკოჰოლის ნაკლებად მოხმარებასთან და მენსტრუაციის გამო რკინის გაძლიერებულ კარგვასთან.

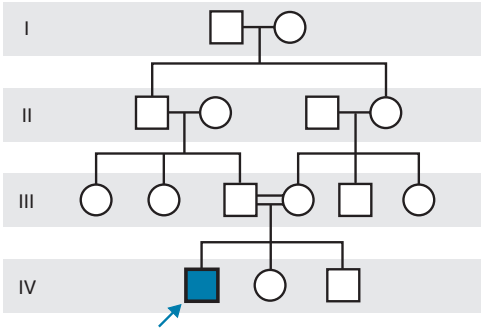
გენის სიხშირე და მატარებელ ინდივიდთა სიხშირე

როგორც წესი, რეცესიული დაავადების გამომწვევი მუტანტური ალელები იშვიათია; შესაბამისად, ადამიანების უმეტესობას არ გააჩნია მუტანტური ალელის არც ერთი ასლი. რადგან აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე ადამიანი მუტანტურ ალელს *ორივე* მშობლისგან იღებს, რისკი, რომ მუტანტური ალელის მატარებელს ეყოლოს დაავადებული ბავშვი, ნაწილობრივ, დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა მისი პარტნიორი იგივე მუტანტური ალელის მატარებელი. შესაბამისად, გენის მატარებლობის სიხშირის განსაზღვრა კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას.

ყველაზე გავრცელებული აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება თეთრკანიან ბავშვებში არის **კისტური ფიბროზი (CF)** (შემთხვევა 12), რომელიც გამოწვეულია მუტაციით *CFRT* გენში (იხ. თავი 12). თეთრკანიან მოსახლეობაში 2000-იდან დაახლოებით ერთ ბავშვს აქვს ორი მუტანტური *CFRT* ალელი და დაავადებულია; საიდანაც შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ 23-დან 1 ინდივიდი ჩუმი მატარებელია, რომელიც თავად არ არის დაავადებული. (ჰეტეროზიგოტთა სიხშირის გამოთვლა



სურ. 7-4 აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის ტიპური საგვარტომო ნუსხა.



სურ. 7-5 საგვარტომო ნუსხა, სადაც ახლონათესაური ქორწინება მიანიშნებს აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრეობაზე. ისარი პრობანდს აღნიშნავს.

აუტოსომურ- რეცესიული დაავადებების დროს განხილული იქნება მე-9 თავში). მუტანტური ალელი შეიძლება გადაეცეს მატარებლიდან მატარებელს მრავალი თაობის მანძილზე და ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობის გამო არ გამოიწვიოს დაავადება. ამგვარი დამალული რეცესიული გენების არსებობა შეიძლება არც არასოდეს გამოვლინდეს, თუ ამ ალელის მატარებელი ერთი ინდივიდი არ შეუღლდება ამავე გენის მეორე მატარებელთან და მათი შვილი მუტანტურ ალელებს ორივე მშობლისგან არ მიიღებს.

ვარაუდობენ, რომ თითოეული ადამიანის გენომი შეიცავს დაახლოებით 50-დან 200-მდე საზიანო ალელს. ეს მონაცემი ეყრდნობა ინდივიდის მთლიანი ეგზომის ან გენომის სექვენირებას, რომლის მეშვეობთაც დგინდება გენომის მაკოდირებელ უბნებში მუტაციების არსებობა (იხ. მე-4 თავი). თუმცა ეს რაოდენობა ზუსტი არ არის. შესაძლებელია, მუტანტური ალელების რაოდენობა უფრო მეტი იყოს, რადგან მთლიანი გენომის ან ეგზომის სექვენირება არ მოიცავს იმ მუტანტურ ალელებს, რომელთა საზიანო ეფექტი ვლინდება მხოლოდ დნმ-ის სექვენირებით. თუმცა შესაძლებელია, რომ ამ ალელების რაოდენობა უფრო ნაკლები იყოს, რადგან ეს მეთოდი მოიცავს მრავალი ისეთი გენის მუტაციას, რომლის კავშირი დაავადების გამოწვევასთან უცნობია.

ახლონათესაური კავშირი

რადგან მუტანტური ალელების უმეტესობა იშვიათია საერთო პოპულაციაში, იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე ადამიანები, როგორც წესი, კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტები არიან და არა "წმინდა" ჰომოზიგოტები. ამ წესის ერთ-ერთი კარგად ცნობილი გამონაკლისია მდგომარეობა, როდესაც დაავადებულ ადამიანს ორივე მშობლისგან მიღებული აქვს იდენტური მუტანტური ალელები, რადგან ამ შემთხვევაში მშობლები სისხლით ნათესავები არიან (ე. ი. მათ საერთო წინაპრისგან იდენტური მუტანტური ალელები აქვთ მიღებული). პაციენტის მშობლების ახლონათესაური კავშირი მკვეთრად მიუთითებს (თუმცა არ ადასტურებს) დაავადების აუტოსომურ-რეცესიული ბუნების არსებობაზე. მაგალითად, 7-5 სურათზე ნაჩვენები საგვარტომო ნუსხა, სავარაუდოდ, ასახავს აუტოსომურ-რეცესიული ტიპის მემკვიდრეობას, მიუხედავად იმისა, რომ სხვა გენეალოგიური მონაცემები ასეთი დაშვებისათვის არასაკმარისია.

ახლონათესაური ქორწინება უფრო ხშირად ნანახია ძალიან იშვიათი რეცესიული დაავადების მქონე პაციენტებში, ვიდრე უფრო გავრცელებული დაავადების მქონე პირებში. ამის მიზეზია ის, რომ ნაკლებ სავარაუდოა, ორ შემთხვევით შეუღლებული არამონათესავე ადამიანი იშვიათი დაავადების გამომწვევი ერთი და იგივე ალელის მატარებელი იყოს; რა თქმა უნდა, იშვიათი დაავადების გამომწვევი ერთი და იგივე მუტანტური ალელების მატარებელთა შეხვედრის ალბათობა იზრდება, თუ ეს ორნი ნათესავები არიან და დაავადების გამომწვევი მუტანტური ალელი საერთო წინაპრისაგან აქვთ მიღებული. მაგალითად, **პიგმენტური ქსეროდერმა** (შემთხვევა 48), რომელიც ძალიან იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული

აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- აუტოსომურ-რეცესიული ფენოტიპი, თუ იგი იზოლირებული შემთხვევა არ არის, როგორც წესი, პრობანდის მხოლოდ და-ძმებში გამოვლინდება და არა მშობლებში, შთამომავლობაში ან სხვა ნათესავებში.
- აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების უმეტესობისთვის მამაკაცებშიც და ქალებშიც დაავადების გამოვლენის ალბათობა თანაბარია.
- დაავადებული ინდივიდის მშობლები ზოგ შემთხვევაში შეიძლება სისხლით ნათესავები იყვნენ. ეს განსაკუთრებით სავარაუდოა მაშინ, როცა დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენი პოპულაციაში იშვიათად გვხვდება.
- პრობანდის თითოეული და-ძმისთვის დაავადების გამეორების რისკი ოთხიდან ერთია (25%).

დარღვევაა დნმ-ის რეპარაციულ სისტემაში (იხ. მე-15 თავი), შემთხვევათა თითქმის 20%-ში გამოწვეულია პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინებით. ამის საპირისპიროდ, უფრო გავრცელებული აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დროს შემთხვევათა უმეტესობა გამოწვეულია არამონათესავე ადამიანების ქორწინების შედეგად. ასე რომ, კისტური ფიბროზით (CF) დაავადებული ადამიანების უმეტესობა *ახლონათესაური კავშირის* შედეგი არ არის ვინაიდან მუტანტური ალელის სიხშირე ძალაინ მაღალია საერთო პოპულაციაში. ახლონათესაური კავშირის განსაზღვრა სხვადასხვა შეუღლების დროს განხილულია მე-9 თავში.

გენეტიკური რისკი ნათესავთა შთამომავლებში არ არის ისეთი მაღალი, როგორც ამას ზოგჯერ წარმოაჩენენ ხოლმე. პათოლოგიური შთამომავლების დაბადების რისკი (მკვდრადშობადობა, ნეონატალური სიკვდილიანობა და თანდაყოლილი ანომალიები) პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინების შემთხვევაში 3%-დან 5%-მდეა, რაც თითქმის ორჯერ აღემატება არსებულ ზოგად ფონურ რისკს და არამონათესავე წყვილის შვილებისათვის 2%-3%-ს შეადგენს (იხ. მე-16 თავი). მესამე თაობის ბიძაშვილებს შორის ან უფრო შორეულ ნათესავებს შორის ახლონათესაურ კავშირს გენეტიკური თვალსაზრისით არა აქვს მნიშვნელობა და ამ შემთხვევაში დაავადების მქონე შვილების გაჩენის რისკი ძალიან დაბალია.

დღეისათვის დასავლეთის მრავალ ქვეყანაში ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინება იშვიათია (დაახლოებით 1-10 შემთხვევა 1000-დან). თუმცა ამგვარი ქორწინება ჯერ კიდევ საკმაოდ ხშირია ზოგიერთ ეთნიკურ ჯგუფში, როგორიცაა, მაგალითად, ინდოეთის სუბკონტინენტის სოფლის ტიპის

დასახლებებში, აზიის სხვა ქვეყნებში და შუა აზიაში, სადაც პირველი რიგის ბიძაშვილ-მამიდაშვილებს შორის ქორწინება შეუღლებათა 20-60%-ს შეადგენს.

აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა

ცნობილი მენდელისეული დაავადებებიდან ნახევარზე მეტი აუტოსომურ-დომინანტური ტიპით მემკვიდრეობს. ზოგიერთი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება საკმაოდ ხშირად გვხვდება.

აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა

		მშობელი 2 გენოტიპი d/d გამეტები		
დაავადებული და ჯანმრთელი		d	d	დაავადების რისკი
მშობელი 1 გენოტიპი D/d	D	D/d	D/d	1/2 დაავადებული (D/d) 1/2 ჯანმრთელი (d/d)
	d	d/d	d/d	

		მშობელი 2 გენოტიპი D/d გამეტები		
დაავადებული და დაავადებული		D	d	დაავადების რისკი
მშობელი 1 გენოტიპი D/d	D	D/D	D/d	მკაცრად დომინანტური 3/4 დაავადებული (D/D და D/d), 1/2 ჯანმრთელი (d/d)
	d	D/d	d/d	არასრულად დომინანტური 1/4 მძიმედ დაავადებული (D/D) 1/2 დაავადებული (D/d) 1/4 ჯანმრთელი (d/d)

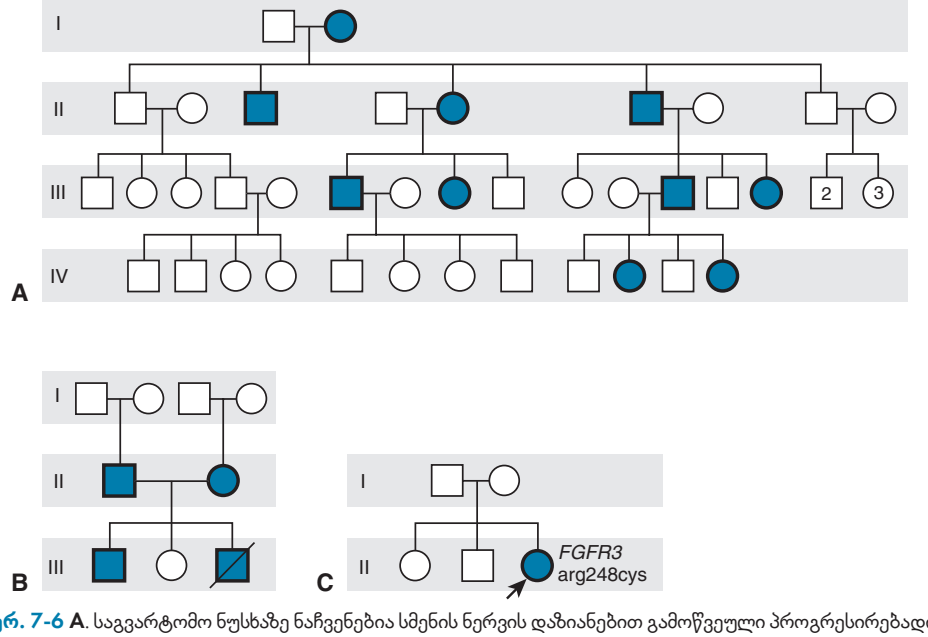
მუტანტური ალელი, რომელიც იწვევს დომინანტური მემკვიდრეობის დაავადებას აღნიშნულია D-თი, ნორმალური ანუ ველური ტიპის ალელი კი – d-თი.

მაგალითად, ამერიკის შეერთებულ შტატებში მოზრდილთა **თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადების** (შემთხვევა 37) სიხშირე არის 1 ინდივიდი 1000-იდან. სხვა აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებები უფრო ხშირად გვხვდება მხოლოდ მოცემული გეოგრაფიული რეგიონების გარკვეულ პოპულაციებში: მაგალითად, **ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის** (შემთხვევა 16) სიხშირე სამხრეთ აფრიკის აფრიკულ პოპულაციებში არის 1 ინდივიდი 100-იდან, ხოლო **მიოტონური დისტროფიის** სიხშირე კვებეკის ჩრდილო-აღმოსავლეთით, შარლევუ და საგანე-ლაკ სან ჟანის რეგიონებში, შეადგენს 1 ინდივიდს 550-იდან. აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევებით გამოწვეული სირთულეები მათი მემკვიდრული ბუნების გამოც მატულობს. როდესაც დაავადება ოჯახიდან ოჯახს გადაეცემა, იგი როგორც სამედიცინო, ისე სოციალურ პრობლემას წარმოშობს არა მარტო ცალკეული ინდივიდისათვის, არამედ მთელი სანათესაოსათვის მრავალი თაობის მანძილზე.

შთამომავლებში დომინანტური დაავადების განვითარების რისკი და სიმძიმე დამოკიდებულია იმაზე, მხოლოდ ერთი მშობელია დაავადებული თუ ორივე და როგორია ნიშანი – სრული თუ არასრული დომინანტობის. არსებობს მრავალი მექანიზმი, რომლის დროსაც ერთი მუტანტური ალელი ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში იწვევს ნიშან-თვისების დომინანტურად მემკვიდრეობას მეორე ნორმალური ალელის არსებობის მიუხედავად. სხვადასხვა დომინანტური დაავადების გამომწვევი მექანიზმები განხილულია მე-12 თავში.

თუკი *D*-თი აღვნიშნავთ მუტანტურ, ხოლო *d*-თი – ნორმალურ ალელს, აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მქონე ბავშვები დაიბადებიან ორი ჰეტეროზიგოტის (*D/d*) ან უფრო ხშირად, ჰეტეროზიგოტის (*D/d*) და ნორმალური ჰომოზიგოტის (*d/d*) შეუღლების შედეგად.

თითოეული ბავშვისათვის ალბათობა იმისა, რომ *D/dxd/d* შეუღლების შედეგად მშობლისაგან მიიღებს ანომალიურ *D* ალელს, ანუ იქნება დაავადებული, არის 50%, დარჩენილ 50%-ს



სურ. 7-6 A. საგვარტომო ნუსხაზე ნაჩვენებია სმენის ნერვის დაზიანებით გამოწვეული პროგრესირებადი სიყრუის (DFNA1) ფორმა, რომელიც მემკვიდრეობს, როგორც აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი. **B.** საგვარტომო ნუსხაზე ნაჩვენებია აქონდროპლაზიის მემკვიდრეობა, არასრული დომინანტობის (ანუ სემიდომინანტური) ნიშანი. **C**, საგვარტომო ნუსხაზე ნაჩვენებია ლეტალური ქონდრისკაცობის სპორადული შემთხვევა, რომელიც პრობანდში (*ისარი*) გენეტიკურად ლეტალურია.

კი შეადგენს იმის ალბათობა, რომ დაავადებული მშობლისაგან შვილი მიიღებს ნორმალურ d ალელს და იქნება ჯანმრთელი. *D/d x d/d* მშობელთა შთამომავლობის დაახლოებით 50%-ს შეადგენს *D/d*, ხოლო 50%-ს – *d/d*. თუ სტატისტიკის თვალსაზრისით, ყოველი ორსულობა "დამოუკიდებელი მოვლენაა" და არ არის დაკავშირებული წინა ორსულობასთან. ამრიგად, ჯანმრთელი და დაავადებული ბავშვების თანაფარდობა ოჯახში შეიძლება სრულიად განსხვავებული იყოს თეორიულად მოსალოდნელი 1:1 თანაფარდობისაგან, განსაკუთრებით მაშინ, როცა შვილების რაოდენობა მცირეა. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპური სურათი შეგიძლიათ იხილოთ დომინანტური ნიშნის, მემკვიდრული სიყრუის მატარებელი ოჯახის საგვარტომო ნუსხის მაგალითზე (სურ. 7-6A).

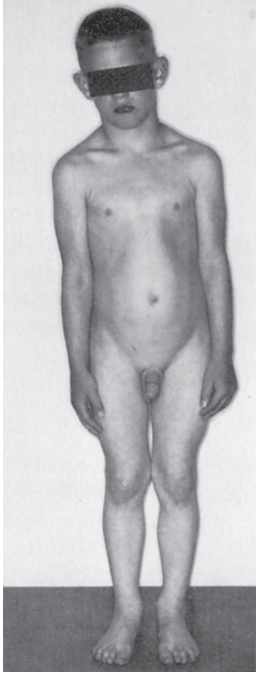
სამედიცინო პრაქტიკაში იშვიათად გვხვდებიან ჰომოზიგოტები იშვიათი დომინანტური ფენოტიპით, რადგან არცთუ ხშირია ისეთი შეუღლებები, როცა მშობლებს ჰომოზიგოტური თაობის მოცემა შეუძლიათ. ამ შემთხვევაშიც, თუკი *D*-თი აღვნიშნავთ მუტანტურ ალელს, ხოლო *d*-თი ნორმალურ ალელს, მაშინ ისეთი შეუღლება, რომელსაც შეუძლია *D/D* ჰომოზიგოტის მოცემა, თეორიულად შეიძლება იყოს შემდეგნაირი: *D/d x D/d, D/D x D/d* ან *D/D X D/D*. ორი ჰეტეროზიგოტის შეუღლების შემთხვევაში, *D/d x D/d*, მიღებული შთამომავლების 3/4 დაავადებული იქნება, ხოლო 1/4 - ჯანმრთელი.

წმინდა დომინანტური მემკვიდრეობა

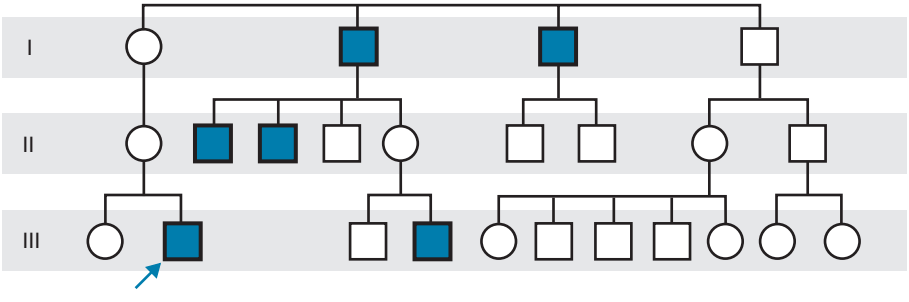
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ადამიანებში მხოლოდ რამდენიმე დაავადება მემკვიდრეობს წმინდა დომინანტური გზით. ჰანტინგტონის დაავადებაც კი (შემთხვევა 24), რომელსაც, იმის გამო, რომ დაავადების ბუნება და სიმძიმე მსგავსია ჰეტეროზიგოტებში და ჰომოზიგოტებში, ხშირად მოიხსენიებენ როგორც წმინდა დომინანტურ დაავადებას, მაინც უფრო დაჩქარებულად ვითარდება ჰომოზიგოტებში და უფრო მალე მთავრდება ლეტალური შედეგით, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებში.

არასრული დომინანტური მემკვიდრეობა

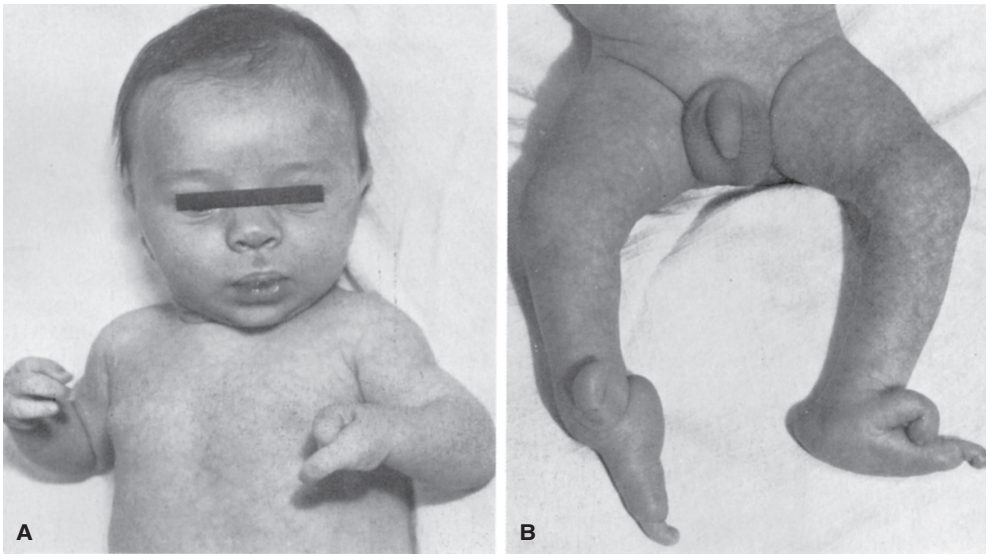
როგორც მე-4 თავში ვახსენეთ, **აქონდროპლაზია** (შემთხვევა 2) ძვალ-სახსროვანი სისტემის დაავადებაა, რომელიც არასრულად დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპს მიეკუთვნება. დაავადებას ახასიათებს მოკლე კიდურები და დიდი ზომის თავი და გამოწვეულია ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის მე-3 რეცეპტორის (fibroblast growth factor receptor 3 gene – *FGFR3*) გენის კონკრეტული მუტაციით. პაციენტთა უმეტესობას ნორმალური ინტელექტი აქვს და შეძლებისდაგვარად ნორმალურ ცხოვრებას ეწევა, რამდენადაც ამის საშუალებას მათი ფიზიკური შესაძლებლობები იძლევა. აქონდროპლაზიით დაავადებული პაციენტების შეუღლება არცთუ იშვიათია. მე-7-6 B სურათზე გამოსახულია აქონდროპლაზიის გამომწვევი მუტაციის მატარებელი ორი ჰეტეროზიგოტი ინდივიდის საგვარტომო ნუსხა. გარდაცვლილი ბავშვი, ინდივიდი III-3, ჰომოზიგოტური იყო და უფრო მძიმე ფორმით გამოხატული დარღვევები ჰქონდა, ვიდრე მის მშობლებს, რამაც დაბადებიდან ძალიან მალე ბავშვის გარდაცვალება გამოიწვია.



სურ. 7-7 ვაჟების ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება (ოჯახური ტესტოტოქსიკოზი), სქესით შეზღუდული აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება, რომელიც მხოლოდ მამაკაცებში ვლინდება. სურათზე გამოსახული ბავშვი 4,75 წლისაა და მისი სიმაღლე არის 120 სმ (საშუალოდ, ამ ასაკის ვაჟების სიმაღლე არის 97-ე პროცენტილზე ზემოთ). ყურადღებას იქცევს კარგად განვითარებული კუნთები და გარეგანი სასქესო ორგანოების ნაადრევი ფორმირება. ადრეულ ასაკში აღინიშნება ეპიფიზის ჰიპოფუნქცია. დაავადებული ბავშვები ზრდასრულ ასაკში შედარებით ტანმორჩილები არიან.



სურ. 7-8 სურ. 7-7-ზე გამოსახული სქესით შეზღუდული ნაადრევი სქესობრივი მომწიფების მქონე ვაჟის ოჯახის დიდი საგვარტომო ნუსხის ნაწილი. პაციენტს ეს აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა შესაძლოა მიღებული ჰქონდეს დაავადებული მამისაგან ან ჯანმრთელი მატარებელი დედისგან. მამიდან ვაჟიშვილზე ნიშნის გადაცემა იმაზე მიუთითებს, რომ მემკვიდრეობა აუტოსომურია და არა X-შეჭიდული. ვინაიდან ნიშან-თვისება ზოგჯერ მატარებელი დედისგან გადაეცემა, ის არ შეიძლება იყოს Y-შეჭიდული. *ისრით* აღნიშნულია პრობანდი.



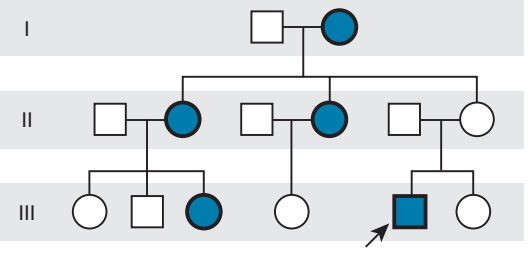
სურ. 7-9 **3 თვის ბიჭი ხელის დეფორმაციით ("გაპობილი" ხელის მტევნით). აუტოსომურ-დომინანტური ნიშან-თვისება, რომელიც მოიცავს ხელის მტევნებს და ტერფებს. A.** სხეულის ზედა ნაწილი; **B.** სხეულის ქვედა ნაწილი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

სქესით შეზღუდული ფენოტიპი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში

აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის, ჰემოქრომატოზის, მსგავსად, აუტოსომურ-დომინანტური ფენოტიპის შემთხვევაშიც

აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- ჩვეულებრივ, ფენოტიპი ყველა თაობაში გამოვლენილია, ყველა დაავადებულ ინდივიდს დაავადებული მშობელი ჰყავს. კლინიკურ გენეტიკაში ამ წესის გამონაკლისს წარმოადგენს: (1) ფენოტიპურად ჯანმრთელი მშობლის გამეტაში წარმოქმნილი ახალი მუტაციების შემთხვევები და (2) შემთხვევები, როდესაც დაავადება არ გამოვლინდება (არაპენეტრანტულია) ან მხოლოდ სუსტად გამოვლინდება ინდივიდში, რომელმაც დაავადებაზე პასუხისმგებელი მუტანტური ალელი მემკვიდრეობით მიიღო.
- დაავადებული მშობლის ნებისმიერ შვილს დაავადების მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი აქვს. ეს იმ ოჯახების უმეტესობაზე ვრცელდება, სადაც მეორე მშობელი ფენოტიპურად ჯანმრთელია. იმის გამო, რომ სტატისტიკურად ოჯახის თითოეული წევრის დაბადება "დამოუკიდებელი მოვლენაა", მოსალოდნელი 1:1 თანაფარდობიდან მკვეთრი გადახრა ცალკეულ ოჯახებში შესაძლოა შემთხვევით მოხდეს.
- ოჯახის ფენოტიპურად ჯანმრთელი წევრები ფენოტიპს შვილებს არ გადასცემენ. არასრული პენეტრანტობა ან სუსტად გამოხატული დაავადება შეიძლება ამ წესის გამონაკლისად ჩაითვალოს.
- მამაკაცებშიც და ქალებშიც ფენოტიპის გადაცემის ალბათობა ნებისმიერი სქესის შვილებისთვის თანაბარია. კერძოდ, დაავადება შეიძლება მამაკაციდან მამაკაცს გადაეცეს, და მამაკაცს ჯანმრთელი ქალიშვილები ჰყავდეს.
- ცალკეული შემთხვევების მნიშვნელოვანი წილი ახალი მუტაციის გამო წარმოშობილ სპორადულ დაავადებებზე მოდის. რაც უფრო ნაკლებია შემგუებლობა, მით უფრო დიდია ახალი მუტაციის შედეგად წარმოქმნილი შემთხვევების წილი.



სურ. 7-10 ხელის მტევნის დეფორმაციის საგვარტომო ნუსხა, სადაც აღნიშნულია, რომ პრობანდის (ისარი) დედა და მისი და, კონსულტანდი, არაპენეტრანტულები არიან. კონსულტაციის დროს მხედველობაში უნდა მივიღოთ დაქვეითებული პენეტრანტობა.

თანაფარდობა სქესის მიხედვით ზოგჯერ განსხვავდება 1:1-ისგან. განსაკუთრებით ძლიერი გადახრა სქესის ნორმალური თანაფარდობიდან აღინიშნება სქესით შეზღუდული ფენოტიპის დროს. მას განსაზღვრავენ აუტოსომური გენები, რომლებიც მხოლოდ ერთი სქესის წარმომადგენლებში ექსპრესირებენ, მაგალითად, როგორც ეს ხდება **ვაჟების ნაადრევი სქესობრივი მომწიფების** (ოჯახური ტესტოტოქსიკოზის) შემთხვევაში. ვაჟებს ნაადრევად უვითარდებათ მეორადი სასქესო ნიშნები და სქესობრივი გარდატეხა დაახლოებით ოთხი წლის ასაკში ეწყებათ (იხ. სურ. 7-7). ზოგიერთ ოჯახში აღმოჩნდა, რომ დაავადება გამოწვეულია *LCGR* გენის დეფექტით, რომელიც ლუტეინიზაციის ჰორმონის რეცეპტორს კოდირებს. ამ გენის მუტაციები გამუდმებით იწვევენ სასიგნალო რეცეპტორის მოქმედების აქტივაციას ჰორმონის არარსებობის პირობებშიც კი. აღსანიშნავია, რომ ჰეტეროზიგოტ ქალებში დაავადების ნიშნები არ ვლინდება. მე-7-8 სურათზე მოცემულია დიდი საგვარტომო ნუსხის ნაწილი, რომელზეც გამოსახულია ჯანმრთელი ქალების მიერ დაავადების მემკვიდრეობით გადაცემის სურათი. დარღვევა შესაძლოა გადაეცეს მამისგანაც. აქედან გამომდინარე, დაავადება აუტოსომურია და არა X ქრომოსომასთან შეჭიდული.

განსაკუთრებით რთულია სქესით შეზღუდული აუტოსომური მემკვიდრეობის გარჩევა X-შეჭიდული მემკვიდრეობისაგან მაშინ, როდესაც დაავადებული მამაკაცი უნაყოფოა, რადგან ამ დროს ვერ დასტურდება დაავადების აუტოსომური ბუნება - მამაკაციდან მამაკაცზე გადაცემა. ასეთ შემთხვევაში საჭიროა მუტანტური გენის იდენტიფიკაცია და განსაზღვრა, თუ სად მდებარეობს გენი, X ქრომოსომაზე თუ აუტოსომაზე (იხ. მე-10 თავი), რის შედეგადაც შესაძლებელი იქნება მემკვიდრეობის ტიპის და რეციდივის რისკის განსაზღვრა (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

არასრული პენეტრანტობის, ვარიაბელური ექსპრესიულობის და ახალი მუტაციების გავლენა აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპებზე

განსაკუთრებით რთულია მემკვიდრეობის ტიპის დადგენა დაავადების ფენოტიპის მიხედვით არასრული პენეტრანტობის დროს; ასეთი მაგალითია **გაპობილი ხელის მტევნის/ტერფის მანკი**, ექტროდაქტილიის ერთ-ერთი ფორმა (სურ. 7-9). გაპობილი ხელის მტევნის მანკი ყალიბდება განვითარების მეექვსე ან მეშვიდე კვირას, როდესაც მიმდინარეობს ხელის მტევნებისა და ტერფების ფორმირება. გენეალოგიურ კვლევაში გაპობილი ხელის მტევნის მანკის პენეტრანტობის არარსებობამ შეიძლება თაობების გამოტოვება გამოიწვიოს, რაც ართულებს გენეტიკურ კონსულტირებას, რადგან რისკის ქვეშ მყოფ ინდივიდს ნორმალური ხელის მტევნებით, შეიძლება გააჩნდეს დაავადების გამომწვევი გენი და, შესაბამისად, შესაძლოა, მას ეყოლოს დაავადებული შვილები.

სურათზე 7-10 ნაჩვენებია საგვარტომო ნუსხა, რომელზეც დაავადებული მამაკაცის ჯანმრთელი და საჭიროებს გენეტიკურ კონსულტაციას. მისი დედა არის ხელის მტევნის დეფორმაციის გამომწვევი მუტაციის არაპენეტრანტული მატარებელი. მონაცემები გაპობილი ხელის მტევნის მანკის შესახებ მიუთითებს დაავადების 70%-იან პენეტრანტობაზე (ე. ი. დეფექტი ვლინდება ამ გენის მატარებელ ადამიანთა მხოლოდ 70%-ში). ამ საგვარტომოდან მიღებული ინფორმაციის საფუძველზე შეგვიძლია გამოვთვალოთ ალბათობა (როგორც ეს შემდგომში განხილულია მე-16 თავში), რომ კონსულტანდის რისკი, თავად იყოს მუტაციის მატარებელი, არის 23%, ხოლო ალბათობა იმისა, რომ მას გაუჩნდეს დაავადებული შვილი, შეადგენს დაახლოებით 8%-ს (მატარებლობის რისკი x გადაცემის რისკი x პენეტრანტობა, ანუ 23% x 50% x 70%).

აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპის დადგენა შეიძლება ასევე გართულდეს ვარიაბელური ექსპრესიულობის გამო. პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზი (NF1) ნერვული სისტემის გავრცელებული დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს ასაკზე დამოკიდებული პენეტრანტობა და ვარიაბელური ექსპრესიულობა ერთი ოჯახის სხვადასხვა წევრს შორისაც კი. ზოგიერთ ზრდასრულ ადამიანს შეიძლება ჰქონდეს მხოლოდ მრავლობითი ბრტყელი, არასწორი კიდეების მქონე პიგმენტური ლაქები, რომლებიც ცნობილია რძიანი ყავის ფერი ლაქების (cafe au lait spots) სახელწოდებით და მცირე ზომის კეთილთვისებიანი სიმსივნეები (hamartomas) თვალის ფერად გარსზე ე. წ. ლიშის კვანძები (Lisch nodules). ოჯახის სხვა წევრებს ზემოთ ჩამოთვლილ სიმპტომებთან ერთად შეიძლება აგრეთვე ჰქონდეთ კანის მრავლობითი რბილი ქსოვილის კეთილთვისებიანი სიმსივნეები (ნეიროფიბრომები). სხვა შემთხვევებში რძიანი ყავის ფერი ლაქების, ლიშის კვანძებისა და ნეიროფიბრომების არსებობასთან ერთად დაავადება გაცილებით მძიმედ მიმდინარეობს გონებრივი ჩამორჩენილობით, დიფუზური პლექსიფორმული ნეიროფიბრომების და ნერვული სისტემის ან კუნთების ავთვისებიანი სიმსივნეებით. პრობანდის ნათესავებში თუ არ მოხდა იოლი ფორმით მიმდინარე დაავადების გამოვლინებებზე განსაკუთრებულად დაკვირვება, შესაძლოა, ჰეტეროზიგოტი მატარებლები არასწორად მივიჩნიოთ ჯანმრთელებად და არამატარებლებად.

და ბოლოს, კლასიკური აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის დროს საგვარტომო ნუსხაში ყველა დაავადებულ ინდივიდს ჰყავს დაავადებული მშობელი, რომელსაც, თავის მხრივ, ჰყავს დაავადებული მშობელი და ა.შ. (იხ. სურ. 7-6 A). თუმცა ფაქტობრივად, სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი დომინანტური დაავადება თაობიდან თაობას გადაეცემა არა მხოლოდ მატარებელი მშობლის მიერ მუტანტური ალელის გადაცემის გზით, არამედ არაჰეტეროზიგოტი მშობლის გამეტის საშუალებით, რომელშიც სპონტანურად მოხდა ახალი მუტაცია (იხ. სურ. 7-6 C). ახალი მუტაციით გამოწვეული აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მქონე ინდივიდი იზოლირებულ შემთხვევას ჰგავს და ამ შემთხვევაში მისი მშობლები, ბიძები, დეიდები, მამიდები და ბიძაშვილ-მამიდაშვილები ჯანმრთელი არამატარებლები არიან. თუმცა ასეთ ადამიანს აქვს რისკი გადასცეს მუტაცია თავის შთამომავლებს. ახალი მუტაციის დროს მუტანტური ალელის გადაცემა მომდევნო თაობებზე მემკვიდრეობის ტიპის სტანდარტულ პრინციპებს ემყარება და, როგორც ამას, შემდგომში განვიხილავთ, მისი გადარჩენა პოპულაციაში დამოკიდებულია მუტაციის მატარებელი ინდივიდების შემგუებლობაზე.

ახალწარმოქმნილ მუტაციასა და შემგუებლობას შორის ურთიერთდამოკიდებულება აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევების დროს

მრავალი დარღვევის დროს, მდგომარეობა თაობიდან თაობას გადაეცემა თუ არა, დამოკიდებულია დაავადებული ინდივიდის გამრავლების უნარზე. გენეტიკოსებმა შემოიღეს ტერმინი **შემგუებლობა**, რომელიც ასახავს დაავადების ზეგავლენას რეპროდუქციის უნარზე. შემგუებლობა განისაზღვრება, როგორც რეპროდუქციულ ასაკს მიღწეული დაავადებული ინდივიდების შვილების რაოდენობის შეფარდება იმ ინდივიდების შვილების რაოდენობასთან, რომელთაც არ გააჩნიათ მუტანტური ალელი. შემგუებლობა მერყეობს 0-დან (რეპროდუქციულ ასაკს მიღწეული დაავადებული ინდივიდები, რომელთაც შვილები არასოდეს ჰყოლიათ) 1-მდე (დაავადებული ინდივიდები, რომელთაც იგივე რაოდენობის შვილები ჰყავთ, როგორიც ჯანმრთელ საკონტროლო ინდივიდებს). მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ მე-9 თავში უფრო დეტალურად განვიხილავთ მუტაციის, გადარჩევის და შემგუებლობის გავლენას ალელთა სიხშირეზე, აქ აუცილებლად მოვიყვანთ ისეთ მაგალითებს, რომლებიც ნათლად ასახავენ შემგუებლობის ზეგავლენას აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრეობაზე.

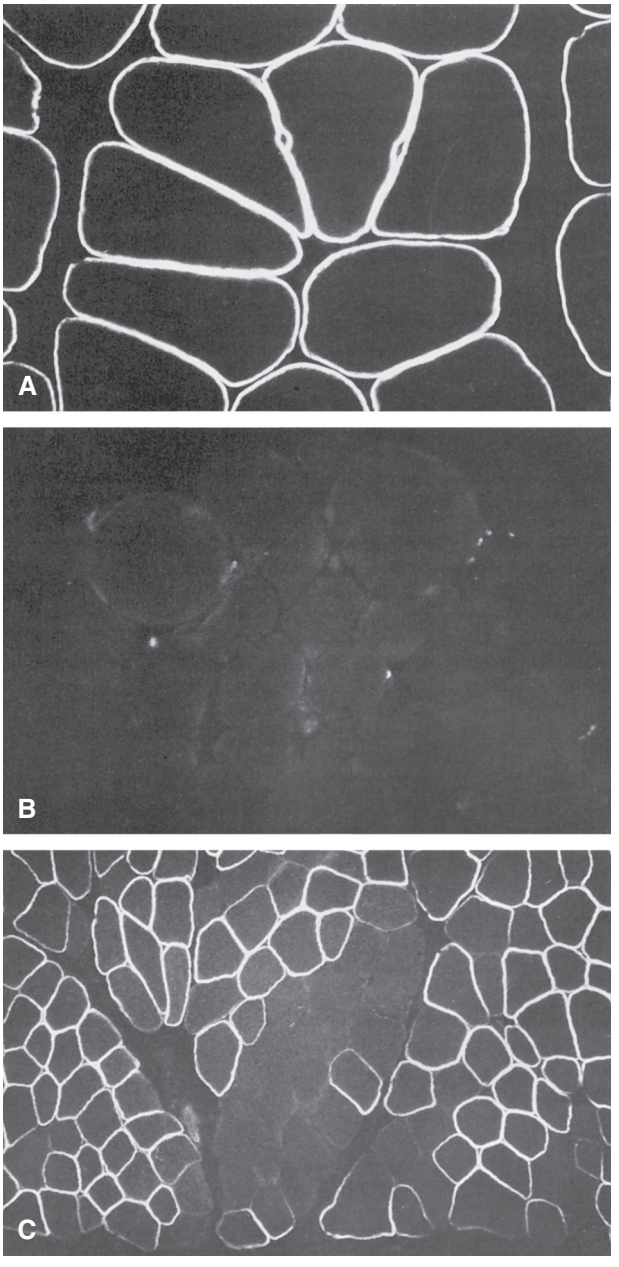
განვიხილოთ დაავადებები, რომელთა შემგუებლობა ნულის ტოლია; სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ასეთი პაციენტები არასოდეს მრავლდებიან და ასეთ დარღვევას **გენეტიკურ ლეტალურ** დაავადებას უწოდებენ. ყველა აუტოსომურ-დომინანტური გენეტიკური ლეტალური დაავადება გამოწვეული უნდა იყოს ახალი მუტაციით, რადგან მემკვიდრეობით მათი გადაცემა არ ხდება. დაავადებული პირი საგვარტომო ნუსხაში მოჩანს, როგორც იზოლირებული შემთხვევა. ასეთი მაგალითია **ლეტალური ქონდრისკაცობა**, რომელიც წარმოადგენს მოკლე კიდურების მქონე ქონდრისკაცობის მძიმე ფორმას და გვხვდება *FGFR3* გენის მუტაციის მატარებელ ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებში (იხ. სურ. 7-6 C). ლეტალური ქონდრისკაცობა ლეტალურია ნეონატალურ პერიოდში და, შესაბამისად, ყველა დაავადებულ პრობანდს უნდა ჰქონდეს ახალი მუტაცია, რადგან ეს მუტაციები თაობიდან თაობაში არ გადაეცემა.

არსებობს სხვა დაავადებები, რომელთაც ახასიათებთ პრაქტიკულად ნორმალური რეპროდუქციული შემგუებლობა, რადგან დაავადება ხანდაზმულ ასაკში ან იოლი ფორმით ვლინდება და არ აისახება ავადმყოფის გამრავლების უნარზე. თუ შემგუებლობა ნორმალურია, დაავადება იშვიათად იქნება გამოწვეული ახალი მუტაციით. ასეთ შემთხვევაში უნდა ვივარაუდოთ, რომ პაციენტმა დაავადება მშობლისგან მიიღო და ეს არ არის ახალი მუტანტური გენით გამოწვეული. ასეთ დროს საგვარტომო ნუსხაში, სავარაუდოდ, იქნება რამდენიმე დაავადებული ადამიანი მკვეთრად გამოხატული აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპით. ამგვარი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების თვალსაჩინო მაგალითია გვიან გამოვლენილი **სმენის პროგრესული** დაკარგვა, როდესაც შემგუებლობა თითქმის ერთს უტოლდება (იხ. სურ. 7-6A). ასე რომ, მოცემული აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების შემგუებლობა დეფექტური გენის მემკვიდრეობით მიღებულ პაციენტთა რაოდენობის ახალი მუტაციების მქონე ინდივიდთა რაოდენობასთან შეფარდების უკუპროპორციულია. მუტაციის სიხშირის გამოთვლას და მუტაციის სიხშირის შემგუებლობასთან ურთიერთკავშირის საკითხს მე-9 თავში დავუბრუნდებით.

მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ შემგუებლობა არ არის ფიზიკური ან გონებრივი უნარშეზღუდულობის მარტივი შეფასება. აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მქონე ზოგიერთი ინდივიდი შეიძლება ფენოტიპურად ნორმალური იყოს, თუმცა მათი შემგუებლობა ნულს უტოლდება; სხვა შემთხვევაში, ინდივიდებს შეიძლება ჰქონდეთ ნორმალური ან თითქმის ნორმალური შემგუებლობის მაჩვენებელი, მიუხედავად იმისა, რომ მათ ისეთი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მძიმე ფენოტიპი აქვთ გამოხატული, როგორიცაა, მაგალითად **ალცჰაიმერის დაავადების ოჯახური ფორმა** (შემთხვევა 4).

X-შეჭიდული მემკვიდრეობა

აუტოსომებზე ლოკალიზებული გენებისგან განსხვავებით, X და Y ქრომოსომებზე განლაგებული გენები არათანაბრადაა განაწილებული ქალებსა და მამაკაცებში. ნათელია, რომ Y ქრომოსომის გადაცემა მამისგან ხდება. თუმცა როგორც ეს მე-6 თავში იყო განხილული, არსებობს ძალიან ცოტა Y-შეჭიდული გენი, რომელიც მონაწილეობს პირველადი სქესის განსაზღვრაში ან მამაკაცის მეორადი სასქესო ნიშნების ჩამოყალიბებაში, და მათ ჩვენ აქ არ განვიხილავთ. დღეისათვის X ქრომოსომაზე აღმოჩენილია დაახლოებით 800 ცილამაკოდირებელი და 300 არამაკოდირებელი რნმ-ის გენი, რომელთაგან 300-ზე მეტი ასოცირებულია X-შეჭიდულ ფენოტიპებთან. X ქრომოსომაზე მდებარე გენებით გამოწვეულ ფენოტიპებს დამახასიათებელი მემკვიდრეობის ტიპი აქვთ და, როგორც წესი, მეკვიდრეობის ასეთი ტიპის იდენტიფიკაცია და გარჩევა აუტოსომური მემკვიდრეობის ტიპებისგან სირთულეს არ წარმოადგენს.



სურ. 7-11 იმუნოშეღებვის მეთოდით შეღებილი დისტროფინი კუნთის ანათალში: A. ნორმალური ქალის (გადიდება x480), **B.** დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის მქონე მამაკაცის (x480) და **C.** მატარებელი ქალის (x240) ნიმუშები. DMD-ით დაავადებული ინდივიდების კუნთებში დისტროფინი არ იღებება. DMD-ს მატარებლების კუნთში შეღებილი და შეუღებავი უბნები მონაცვლეობენ, რომლებიც აქტიურ X ქრომოსომაზე ნორმალური ან მუტანტური ალელების შემცველობას ასახავს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ვინაიდან მამაკაცებს მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ, ქალებს კი – ორი, X-შეჭიდული ლოკუსის მუტანტურ ალელებთან მიმართებაში მამაკაცებში შესაძლებელია ორგვარი გენოტიპის, ქალებში კი – ოთხი სახის გენოტიპის არსებობა. მამაკაცები **ჰემიზიგოტურები** არიან X-შეჭიდული მუტანტური ალელის მიხედვით, ქალები კი შეიძლება ჰომოზიგოტურები იყვნენ ველური ტიპის ალელის მიხედვით, ჰომოზიგოტურები – მუტანტური ალელის მიხედვით, კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტები ორი სხვადასხვა მუტანტური ალელის მიხედვით ან მუტანტური ალელის ჰეტეროზიგოტური მატარებლები. მაგალითად, თუ X_H არის X-შეჭიდული დაავადების გამომწვევი გენის ველური ტიპის ალელი, ხოლო მუტანტური ალელი X_h – დაავადების გამომწვევი ალელი, მაშინ მამაკაცებში და ქალებში მოსალოდნელია შემდეგი გენოტიპები:

X-შეჭიდული დაავადების გენოტიპები და ფენოტიპები

	გენოტიპები	ფენოტიპები
მამაკაცები	ჰემიზიგოტური X_H ჰემიზიგოტური X_h	ჯანმრთელი დაავადებული
ქალები	ჰომოზიგოტური X_H/X_H ჰეტეროზიგოტური X_H/X_h ჰომოზიგოტური (კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური) X_h/X_h	ჯანმრთელი მატარებელი (შეიძლება იყოს ან არ იყოს დაავადებული) დაავადებული

X ქრომოსომის ინაქტივაცია, დოზის კომპენსაცია და X ქრომოსომასთან შეჭიდული გენების ექსპრესია

როგორც უკვე მე-3 და მე-6 თავებში, აღვნიშნეთ X ქრომოსომის ინაქტივაცია ნორმალური ფიზიოლოგიური პროცესია, რომლის დროსაც ქალების ერთ-ერთ X ქრომოსომაზე მდებარე გენების უმეტესობა ინაქტივაციას განიცდის სომატურ უჯრედებში, მაგრამ არა მამაკაცების ერთადერთ X ქრომოსომაზე მდებარე გენები, რის შედეგადაც უმეტესი X-შეჭიდული გენების ექსპრესია ორივე სქესში თანაბარია. დიდია X ქრომოსომის ინაქტივაციის კლინიკური მნიშვნელობა X-შეჭიდულ დაავადებებთან მიმართებაში. სწორედ ამ მოვლენით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ქალებს აქვთ უჯრედების ორი ხაზი, რომლებიც X-შეჭიდულ გენებს ექსპრესირებენ ერთი ან მეორე X ქრომოსომიდან (იხ. სურ. 3-13 და მე-6 თავი). ამრიგად, უჯრედების ეს ორი პოპულაცია გენეტიკურად იდენტური, მაგრამ ფუნქციურად განსხვავებულია და ზოგიერთი დაავადების დროს ქალებში უჯრედთა ორივე პოპულაციის დეტექცია ადვილად შეიძლება. მაგალითად, **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის** (შემთხვევა 14) დროს დაავადების მატარებელი ქალები ტიპურ მოზაიციზმს ავლენენ დისტროფინის იმუნოშეღებვის მიმართ (სურ. 7-11). X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაციის ბუნებიდან გამომდინარე, X-შეჭიდული დაავადების განმსაზღვრელი გენის მიხედვით ორ ჰეტეროზიგოტ ქალს შეიძლება ჰქონდეს ძლიერ განსხვავებული კლინიკური გამოვლინება, ვინაიდან მათ შესაბამის ქსოვილებში განსხვავებულია იმ უჯრედების რაოდენობა, რომლებიც შეიცავენ მუტანტურ ალელებს აქტიურ X-ზე (**მანიფესტირებული ჰეტეროზიგოტის** შესახებ იხ. ქვემოთ).

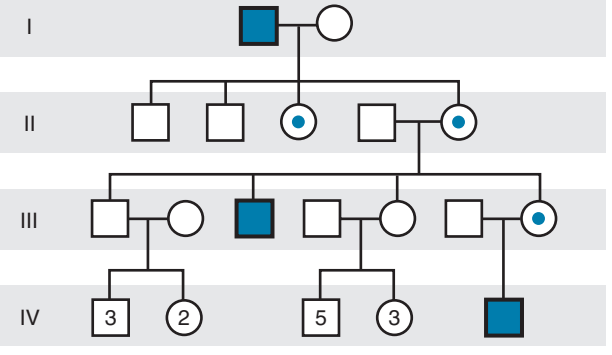
X-შეჭიდული დაავადებების რეცესიული და დომინანტური მემკვიდრეობა

როგორც ამ თავის დასაწყისში უკვე აღვნიშნეთ, აუტოსომური დაავადებებისგან განსხვავებით ტერმინებს *დომინანტური* და *რეცესიული* სხვაგვარად ვიყენებთ X-შეჭიდულ დაავადებებთან მიმართებით. ეგრეთ წოდებული X-შეჭიდული დომინანტური და რეცესიული მემკვიდრეობის ტიპების ერთმანეთისგან განსხვავება ძირითადად ხდება იმის მიხედვით, თუ როგორ ვლინდება ფენოტიპი ჰეტეროზიგოტ ქალებში. ზოგიერთი X-შეჭიდული ფენოტიპი თითქმის ყოველთვის, გარკვეულ დონეზე მაინც, ვლინდება კლინიკურად მატარებელ ქალებში და, შესაბამისად, მათ დომინანტური ეწოდებათ, მაშინ როცა სხვა ფენოტიპები თითქმის არ ვლინდება მატარებელ ქალებში და მათ რეცესიული ეწოდებათ. X-შეჭიდული დაავადებების კლასიფიკაცია დომინანტურად ან რეცესიულად რთულდება იმ ფაქტით, რომ ერთი და იგივე მუტანტური ალელის მიმართ

X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა

		ქალი X_H/X_H გენოტიპი გამეტები		
დაავადებული მამაკაცი და არამატარებელი ქალი		X_H	X_H	დაავადების რისკი
მამაკაცი X_h/Y გენოტიპი	X_h	X_H/X_h	X_H/X_h	ყველა ქალი მატარებელი (X_H/X_h)
	Y	X_H/Y	X_H/Y	ყველა მამაკაცი ჯანმრთელი (X_H/Y)
ჯანმრთელი მამაკაცი და მატარებელი ქალი		ქალი X_H/X_h გენოტიპი გამეტები X_H	X_h	დაავადების რისკი
მამაკაცი X_H/Y გენოტიპი	X_H	X_H/X_H	X_H/X_h	1/4 არამატარებელი ქალი (X_H/X_H) 1/4 მატარებელი ქალი (X_H/X_h)
	Y	X_H/Y	X_h/Y	1/4 ჯანმრთელი მამაკაცი (X_H/Y) 1/4 დაავადებული მამაკაცი (X_h/Y)

ველური ტიპის ალელი X-შეჭიდული ჰემოფილიის ლოკუსში აღნიშნულია X_H, ხოლო მუტანტური ალელი აღნიშნულია, როგორც X_h.



სურ. 7-12 საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია X-შეჭიდული რეცესიული დაავადება, ჰემოფილია A, რომელიც დაავადებული მამაკაციდან ქალების მეშვეობით გადაეცემა მამრობითი სქესის შვილიშვილს და შვილთაშვილს.

ჰეტეროზიგოტ ქალებს შეიძლება გამოუვლინდეთ ან არ გამოუვლინდეთ დაავადება, რაც დამოკიდებულია X ინაქტივაციის შემთხვევით ბუნებაზე და შესაბამის ქსოვილში იმ უჯრედების თანაფარდობაზე, რომლებიც შეიცავენ აქტიურ ან ინაქტიურ X ქრომოსომაზე მდებარე მუტანტურ ალელს.

X-შეჭიდული დაავადებების თითქმის 1/3 პენეტრანტულია ზოგიერთ, მაგრამ არა ყველა ჰეტეროზიგოტ ქალში და,

X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- ნიშან-თვისების გამოვლენის სიხშირე გაცილებით მაღალია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში.
- ჰეტეროზიგოტი ქალები, როგორც წესი, დაავადებულები არ არიან, თუმცა ზოგიერთ მათგანში შესაძლოა დაავადება სხვადასხვა სიმძიმით გამოვლინდეს, რაც X ინაქტივაციის ხასიათით განისაზღვრება.
- დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენი დაავადებული მამაკაციდან ყველა მის ქალიშვილს გადაეცემა. მისი ნებისმიერი ქალიშვილის ვაჟებს დაავადების მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი აქვთ.
- მუტანტური ალელი მამისგან პირდაპირ ვაჟიშვილს არასოდეს გადაეცემა, მაგრამ ის დაავადებული მამაკაცისგან ყველა მის ქალიშვილს გადაეცემა.
- მუტანტური ალელი თაობებს შეიძლება გადაეცეს მატარებელი ქალების საშუალებით; ასეთ შემთხვევაში, დაავადებული მამაკაცები ერთმანეთთან ნათესაურ კავშირში არიან ამ ქალების საშუალებით.
- იზოლირებული შემთხვევების მნიშვნელოვანი წილი ახალი მუტაციით არის გამოწვეული.

შესაბამისად, ვერ კლასიფიცირდება დომინანტურ ან რეცესიულ ნიშნად. ის დაავადებებიც კი, რომელთა კლასიფიკაცია ამგვარად არის შესაძლებელი, არასრულ პენეტრანტობას ამჟღავნებენ, რაც გამოწვეულია არა მემკვიდრეობის ტიპით, არამედ X ქრომოსომის ინაქტივაციის ხასიათით. ვინაიდან, X-შეჭიდული დაავადების კლინიკური გამოვლინება მკაცრად არ არის დამოკიდებული კონკრეტულ გენზე ან თუნდაც, კონკრეტულ მუტაციაზე ერთსა და იმავე ლოკუსში, ზოგიერთი გენეტიკოსის მიერ რეკომენდებულია არ გამოვიყენოთ ტერმინები რეცესიული და დომინანტური X-შეჭიდულ დაავადებებთან მიმართებით. ასეა თუ ისე, ეს ტერმინები ფართოდ გამოიყენება X-შეჭიდული დაავადებების მიმართ და ამ წესიდან არც ჩვენ გადავუხვევთ – განვაგრძობთ მათ გამოყენებას პენეტრანტობისა და ექსპრესიულობის მნიშვნელობის გათვალისწინებით X-შეჭიდული დაავადებების მატარებელ ქალებში.

X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა

X-ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული ფენოტიპების მემკვიდრეობის სურათი ადვილად ამოსაცნობია (იხ. სურ. 7-12 და ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). X-შეჭიდული მუტაცია ფენოტიპურად გამოვლინდება ყველა მამაკაცში, რომელსაც მიღებული აქვს ეს მუტაცია და, შესაბამისად, X-შეჭიდული დაავადებები ძირითადად მამაკაცებში ვლინდება.

ჰემოფილია A X ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადების კლასიკური მაგალითია, რომლის დროსაც დაავადებული ადამიანის სისხლს არა აქვს შედედების უნარი, რადგან ამ დროს არ გამომუშავდება სისხლის შედედების VIII ფაქტორი (შემთხვევა 21). ჰემოფილიის მემკვიდრული ბუნება და მისი მემკვიდრეობით გადაცემის ტიპიც კი ძველი დროიდან არის ცნობილი. მას "სამეფო ჰემოფილიას" უწოდებდნენ, რადგანაც ბრიტანეთის დედოფალ ვიქტორიას შთამომავლობაში (რომელიც მატარებელი იყო) დაავადების არაერთი შემთხვევა გამოვლინდა.

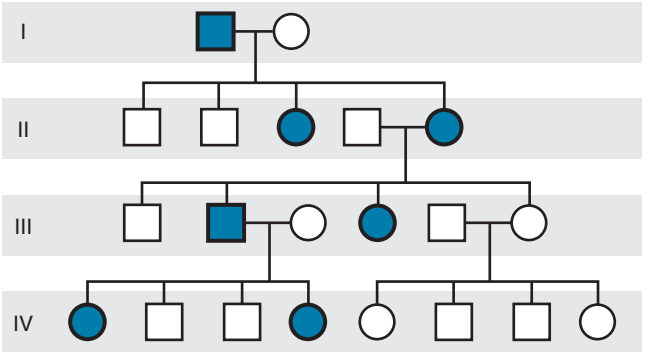
VIII ფაქტორის ნორმალურ ალელს აღნიშნავენ X_H-ით, ხოლო ჰემოფილია A-ს გამომწვევ მუტანტურ ალელს – X_h-ით. თუ ჰემოფილიით დაავადებული მამაკაცი ჯანმრთელ ქალზე იქორწინებს, მათ შთამომავლობაში ყველა ვაჟი მამისაგან მიიღებს Y ქრომოსომას, ხოლო დედისაგან – X ქრომოსომას და ჯანმრთელი იქნება; მაგრამ ქალიშვილების გენოტიპში მამისეული X ქრომოსომა ჰემოფილიის რეცესიულ გენს შეიცავს და ამიტომ ყველა გოგონა დაავადების ობლიგატური მატარებელი იქნება. თუ დაავადებული მამაკაცის ქალიშვილი იქორწინებს ნორმალურ მამაკაცზე, ერთნაირი ალბათობით შეიძლება ოთხნაირი გენოტიპის შთამომავლების მიღება: თუ დაავადებული ბაბუის პირველ თაობაში ჰემოფილია ფენოტიპურად არ გამოვლინდა, არსებობს 50%-იანი შესაძლებლობა, რომ დაავადება მისი ქალიშვილის რომელიმე ვაჟში გამოვლინდეს. მიუხედავად ამისა, დაავადება ხელახლა აღარ იჩენს თავს მისი ვაჟიშვილების შთამომავლებში. მუტანტური ალელის მატარებლის ქალიშვილს აქვს 50%-იანი რისკი იმისა, რომ თვითონაც იქნება მუტანტური ალელის მატარებელი (იხ. სურ. 7-12). შემთხვევით, X-შეჭიდული რეცესიული ალელი შესაძლოა ქალის ხაზით შთამომავლობით გადაეცეს ქალიშვილებს ისე, რომ იგი არ გამოვლინდეს რამდენიმე თაობაში, სანამ ვაჟიშვილში არ ექსპრესირდება.

X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა

ჯანმრთელი მამაკაცი და დაავადებული ჰეტეროზიგოტი ქალი		ქალი X_D/X_d გენოტიპი გამეტები		
		X_D	X_d	დაავადების რისკი
მამაკაცი X_d/Y გენოტიპი გამეტები	X_d	X_D/X_d	X_d/X_d	1/4 დაავადებული ქალი (X_D/X_d) 1/4 ჯანმრთელი ქალი (X_d/X_d)
	Y	X_D/Y	X_d/Y	1/4 დაავადებული მამაკაცი (X_D/Y) 1/4 ჯანმრთელი მამაკაცი (X_d/Y)

დაავადებული მამაკაცი და არამატარებელი ქალი		ქალი X_D/X_d გენოტიპი გამეტები		
		X_d	X_d	დაავადების რისკი
მამაკაცი X_D/Y გენოტიპი გამეტები	X_D	X_D/X_d	X_D/X_d	ყველა ქალი დაავადებულია (X_D/X_d)
	Y	X_d/Y	X_d/Y	ყველა მამაკაცი ჯანმრთელია (X_d/Y)

ჰიპოფოსფატური რაქიტის ლოკუსზე ველური ტიპის ალელი აღნიშნულია X_d-ით, ხოლო მუტანტური ალელი – X_D-ით.



სურ. 7-13 საგვარტომო ნუსხა, რომელიც ასახავს X-შეჭიდულ დომინანტურ მემკვიდრეობას.

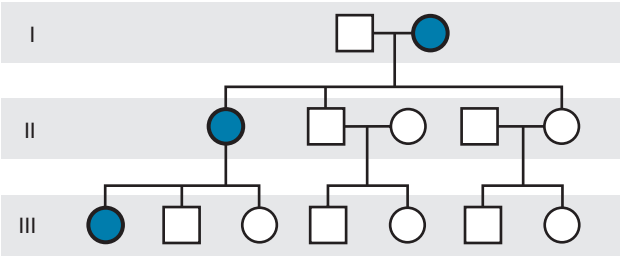
X-შეჭიდული რეცესიული დაავადების გამოვლენა ქალებში

მიუხედავად იმისა, რომ, როგორც წესი, X-შეჭიდული დაავადებები ძირითადად მამაკაცებში ვლინდება, ორი გარემოების დროს ისინი შეიძლება ქალებშიც შეგვხვდეს. პირველ შემთხვევაში, ასეთი ქალი შეიძლება იყოს ჰომოზიგოტი მოცემული ალელის მიმართ, თუმცა X-შეჭიდული დაავადების უმეტესობა იმდენად იშვიათია, რომ ასეთი სცენარის წარმოდგენა რთულია, თუ არ ვივარაუდებთ, რომ მისი მშობლები ახლონათესაურ ქორწინებაში იმყოფებიან. თუმცა არსებობს რამდენიმე X-შეჭიდული მდგომარეობა, როგორიცაა, მაგალითად, X-შეჭიდული ფერების განურჩევლობა, როდესაც დაავადებულ მამაკაცს და მატარებელ ქალს შეიძლება გაუჩნდეთ დაავადებული ქალიშვილი.

X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- დაავადებულ მამაკაცს, რომელიც დაქორწინებულია ნორმალურ ქალზე, არ ჰყავს დაავადებული ვაჟები და ჯანმრთელი ქალიშვილები.
- მატარებელი ქალის შთამომავლებს (როგორც ქალიშვილებს, ისე ვაჟებს) აქვთ ფენოტიპის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. საგვარტომო ნუსხა აუტოსომური-დომინანტური მემკვიდრეობის სურათს ემსგავსება.
- დაავადებული ქალები დაახლოებით ორჯერ უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე დაავადებული მამაკაცები, თუმცა ქალებში ფენოტიპი შედარებით სუსტად (თუმცა ვარიაბელურად) გამოვლინდება.
- X-შეჭიდული დომინანტური დაავადებების ერთი მაგალითია **ჰიპოფოსფატემიური რაქიტი** (ეს დაავადება ასევე ცნობილია, როგორც D ვიტამინის მიმართ რეზისტენტული რაქიტი), რომლის დროს თირკმლის მილაკების მიერ გაფილტრული ფოსფატების რეაბსორბციის უნარი დარღვეულია. ეს დაავადება შეესაბამება X-შეჭიდულ დომინანტურ მემკვიდრეობას, რადგან იგი ვლინდება ორივე სქესის წარმომადგენლებში, თუმცა ჰეტეროზიგოტ ქალებში სისხლის შრატში ფოსფატების შემცველობა ნაკლებადაა შემცირებული და რაქიტიც ნაკლებადაა გამოხატული, ვიდრე დაავადებულ მამაკაცებში.

უფრო ხშირად, დაავადებული ქალი არის რეცესიული X-შეჭიდული ალელის მატარებელი, რომელსაც გამოხატული აქვს დაავადების ნიშნები და მათ **მანიფესტირებულ ჰეტეროზიგოტებს** უწოდებენ. იქნება თუ არა მატარებელი ქალი მანიფესტირებული ჰეტეროზიგოტი, დამოკიდებულია X ინაქტივაციის რიგ თავისებურებებზე. პირველ ყოვლისა,



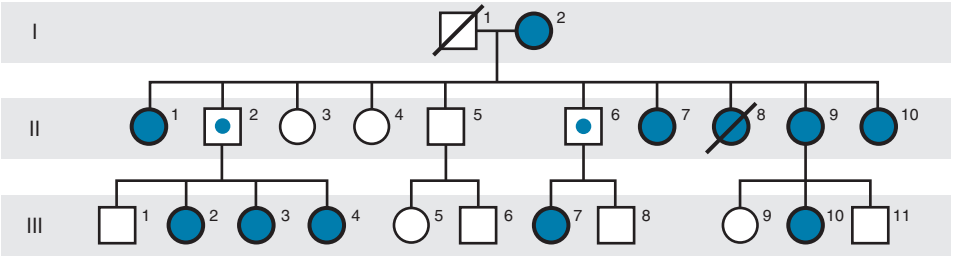
სურ. 7-14 საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევა, რომელიც განვითარების პრენატალურ პერიოდში ვაჟებში ლეტალურია.

როგორც მე-3 თავში უკვე აღვნიშნეთ, იმის ალბათობა, თუ რომელი X ქრომოსომის ინაქტივაცია მოხდება, შემთხვევითია და ეს ქალის ემბრიონული განვითარების ადრეულ ეტაპზე ხდება, როდესაც ემბრიონში უჯრედების რაოდენობა შედარებით მცირეა. თუმცა მხოლოდ შემთხვევის წყალობით, მატარებელი ქალების სხვადასხვა ქსოვილში უჯრედების რაოდენობა, რომლებიც შეიცავენ მუტანტური ალელის მატარებელ აქტიურ ან ინაქტიურ X ქრომოსომას, შეიძლება არ იყოს 50% და ასეთ შემთხვევაში ადგილი აქვს **არაბალანსირებულ** ანუ **"ასიმეტრიულ" X-ინაქტივაციას** (იხ. სურ. 6-13A). თუ ასიმეტრიული ინაქტივაცია არახელსაყრელია (ე. ი. პაციენტის ქსოვილებში აქტიური X ქრომოსომების უმეტესობა შეიცავს მუტაციის მატარებელ ალელს), მატარებელ ქალს შესაძლოა ჰქონდეს X-შეჭიდული დაავადების ნიშნები და სიმპტომები.

შესაძლოა მოხდეს ისე, რომ ასიმეტრიული ინაქტივაცია ხელსაყრელი აღმოჩნდეს; ამ დროს ქსოვილების უმეტესობა ან ყველა ქსოვილი შეიცავს მუტანტური ალელის შემცველ ინაქტივირებულ X ქრომოსომას. ასეთი ასიმეტრიული ინაქტივაცია შეიძლება მოხდეს შემთხვევითად, როგორც ახლახან ვნახეთ (თუმცა საპირისპირო მიმართულებით). თუმცა არსებობს გარკვეული X-შეჭიდული მდგომარეობები, როდესაც განვითარების ადრეულ ეტაპზე მუტანტური ალელის მატარებელი აქტიური X ქრომოსომის შემცველი უჯრედები ვერ გადარჩებიან ან ვერ მრავლდებიან; ასეთ შემთხვევაში აქტიური და ინაქტიურ X ქრომოსომების შემცველი უჯრედების რაოდენობა უფრო მეტად დაუბალანსებელია და შესაბამისად უჯრედების უმეტესობა შეიცავს აქტიურ X ქრომოსომას ნორმალური ალელით. მაგალითად, მაღალი დონის ასიმეტრიული ინაქტივაცია ნანახია თითქმის ყველა ქალში, რომლებიც განსაზღვრული **X-შეჭიდული იმუნოდეფიციტური** დაავადების გამომწვევი ალელების მატარებლები არიან; ამ დროს მხოლოდ ის წინამორბედი უჯრედები წარმოქმნიან იმუნური სისტემის გარკვეული ხაზის უჯრედებს, რომლებიც შეიცავენ აქტიურ X ქრომოსომას ნორმალური ალელით.

X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა

როგორც ზემოთ განვიხილეთ, X-შეჭიდული ფენოტიპი დომინანტურია, თუ ის ყოველთვის ექსპრესირდება ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში. X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობისაგან მთავარი განმასხვავებელი ნიშანია **მამაკაციდან მამაკაცზე** ნიშნის გადაცემის შემთხვევათა სრული არარსებობა, რაც იმითაა გამოწვეული, რომ მამები ვაჟებს მხოლოდ Y ქრომოსომას გადასცემენ.



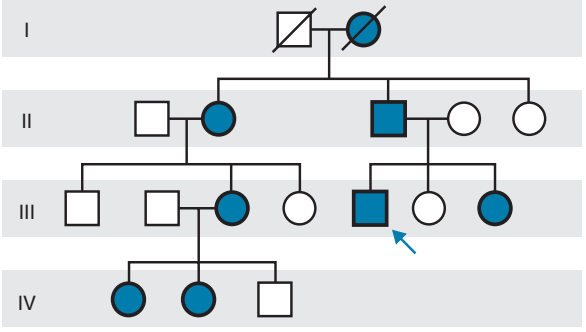
სურ. 7-15 საგვარტომო ნუსხა, რომელზეც ნაჩვენებია მდედრობითი სქესის ეპილეფსიისა და გონებრივი უნარშეზღუდულობის ოჯახური შემთხვევა. საგვარტომო ნუსხა ასახავს X-შეჭიდულ დომინანტურ მემკვიდრეობას, რომელიც არ ვლინდება ჰემიზიგოტ მამაკაცებში გენის, პროტოკადჰერინ19-ის ნაადრევი სტოპ-კოდონის წარმოქმნით განპირობებული მუტაციის დროს.

ამრიგად, სრული პენეტრანტობის მქონე X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის საგვარტომო ნუსხის ნიშანია ის, რომ დაავადებული მამის *ყველა* ქალიშვილი დაავადებულია, ხოლო *არც ერთი* ვაჟიშვილი დაავადებული არ არის (სურ. 7-14). თუ დაავადებული მამის რომელიმე ქალიშვილი ჯანმრთელია, ხოლო ვაჟი – დაავადებული, ეს იმას ნიშნავს, რომ საქმე გვაქვს აუტოსომურ და არა X ქრომოსომასთან შეჭიდულ დომინანტურ მემკვიდრეობასთან. ქალებში ამგვარი მემკვიდრეობის ტიპი არ განსხვავდება აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპისგან, რადგან ქალებს გააჩნიათ როგორც წყვილი X ქრომოსომა, ისე წყვილი აუტოსომები; ასე რომ, დაავადებული ქალის ნებისმიერ შვილს, განურჩევლად სქესისა, აქვს ნიშან-თვისების მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. X-შეჭიდული დომინანტური დაავადების მქონე მრავალი ოჯახის შესწავლის შედეგად გამოვლინდა, რომ დაავადება ჰეტეროზიგოტ ქალებში უფრო ნაკლები სიმძიმით ვლინდება, რადგან მათი უჯრედების ნაწილში მუტანტური ალელი ლოკალიზებულია ინაქტივირებულ X ქრომოსომაზე. ამრიგად, უმეტესი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მსგავსად, X-შეჭიდული დომინანტური დაავადებების უმეტესობაც არასრულად დომინანტურია (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევები მამაკაცების ლეტალობით

მიუხედავად იმისა, რომ, როგორც წესი, X-შეჭიდული დარღვევები მხოლოდ მამაკაცებში ვლინდება, რამდენიმე იშვიათი X-შეჭიდული დეფექტი ყოველთვის ან თითქმის ყოველთვის ქალებში გამოვლინდება. ასეთი X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევები ლეტალურია მამაკაცებში მათ დაბადებამდე (სურ. 7-14). ასეთი დომინანტური მდგომარეობების საგვარტომო ნუსხაზე ჩანს, რომ დაავადება გადაეცემა დაავადებული ქალებისგან, რომელთაც თანაბარი პროპორციით ჰყავთ დაავადებული ქალიშვილები, ჯანმრთელი ქალიშვილები და ჯანმრთელი ვაჟები (1 : 1 : 1) და არ ჰყავთ დაავადებული ვაჟები.

რეტის სინდრომი (შემთხვევა 40) მძიმე დაავადებაა, რომელიც თითქმის ყოველთვის ქალებში გვხვდება და აკმაყოფილებს X-შეჭიდული დომინანტური დაავადებისათვის დამახასიათებელ ყველა კრიტერიუმს; როგორც წესი, იგი ლეტალურია ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში. სინდრომს დაავადებულ გოგონებში ახასიათებს ნორმალური ზრდა და განვითარება პრე- და პოსტნატალურ პერიოდში, რასაც თან სდევს ნევროლოგიური სიმპტომების სწრაფი განვითარება. ფიქრობენ,

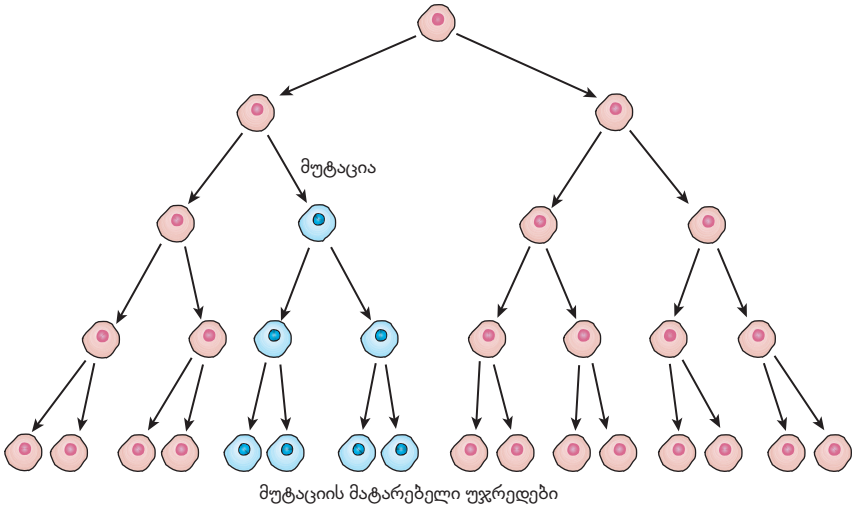


სურ. 7-16 საგვარტომო ნუსხა, სადაც ნაჩვენებია X და Y ქრომოსომებში ლოკალიზებული ფსევდოაუტოსომური *SHOX* გენის მუტაციით განპირობებული დისქონდროსტეოზის მემკვიდრეობა. ისრით მითითებულია ვაჟი, რომელმაც ეს დაავადება მამის Y ქრომოსომიდან მიიღო, მამას კი, თავის მხრივ, ეს დაავადება მიღებული ჰქონდა დედისეული X ქრომოსომიდან. იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.

რომ დაავადების მექანიზმი ასახავს რიგი გენების რეგულაციის დარღვევებს განვითარებად თავის ტვინში; მამრობითი სქესის ლეტალობის მიზეზი უცნობია, თუმცა როგორც ჩანს, ემბრიონის ადრეული განვითარების სტადიაზე აუცილებელია X ქრომოსომაზე მდებარე *MECP2* გენის თუნდაც ერთი ფუნქციური ასლის არსებობა, რომელიც მუტანტურია ამ სინდრომის დროს.

X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევები, რომლებიც არ ვლინდება მამაკაცებში

არსებობს სხვა დარღვევები, რომლებიც მხოლოდ მატარებელ ქალებში ვლინდება, რადგან ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში მუტაციის ეფექტი არ იჩენს თავს. ერთ-ერთი ასეთი დარღვევაა **X-შეჭიდული ეპილეფსია და გონებრივი უნარშეზღუდულობა**, რომელიც მხოლოდ ქალებში ვლინდება. დაავადებული გოგონები დაბადებისას ასიმპტომურები არიან და ნორმალურად ვითარდებიან, თუმცა დაახლოებით ორი წლის ასაკში, უვითარდებათ გულყრები, რის შემდეგაც განვითარება რეგრესირებს. დაავადებული გოგონების უმეტესობას აღენიშნება განვითარების საშუალო ან მძიმე ხარისხის შეფერხება. ამის საპირისპიროდ, იგივე ოჯახის ჰემიზიგოტური მამაკაცები აბსოლუტურად ჯანმრთელები არიან (სურ. 7-15). დაავადება გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით X ქრომოსომაზე მდებარე გენ პროტოკადჰერინ19 -ში, რომელიც ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეირონებში ექსპრესირებად უჯრედის ზედაპირის მოლეკულას კოდირებს.



სურ. 7-17 ჩასახვის შემდგომ მომხდარი მუტაციის სქემატური გამოსახულება უჯრედების მიტოზური დაყოფის დროს. ამგვარი მუტაციები იწვევს მუტაციის მატარებელი უჯრედების გარკვეული პროპორციით ჩამოყალიბებას – სომატური ან ჩანასახოვანი უჯრედების მოზაიციზმს, რაც დამოკიდებულია იმაზე, ემბრიოგენეზის ან პოსტნატალური განვითარების რომელ სტადიაზე მოხდა მუტაცია.

ასეთი უჩვეულო მემკვიდრეობის ტიპი ბოლომდე ნათელი არ არის. სავარაუდოდ, ეპილეფსია გოგონებს იმიტომ ემართებათ, რომ ისინი მოზაიკურები არიან პროტოკადჰერინი 19-ის ექსპრესიის მიმართ, რაც თავის ტვინში X ქრომოსომის შემთხვევითი ინაქტივაციით არის გამოწვეული, ეს კი ხელს უშლის უჯრედის ზედაპირული ცილის მქონე და არმქონე ნეირონების ჯგუფებს შორის ნორმალურ კომუნიკაციას. მამაკაცებში არც ერთ ნეირონს არ გააჩნია უჯრედის ზედაპირული ცილა, თუმცა ამ შემთხვევაში უჯრედებს შორის კავშირი არ არის დარღვეული, რაც, სავარაუდოდ, სხვა, პროტოკადჰერინი19-ის მაკომპენსირებელი მექანიზმით არის განპირობებული.

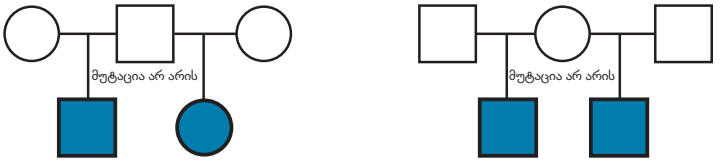
ურთიერთკავშირი ახალ მუტაციასა და შემგუებლობას შორის X-შეჭიდული დარღვევების დროს

ისევე, როგორც აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევების დროს, მრავალი X-შეჭიდული დომინანტური დარღვევის იზოლირებული შემთხვევა ახალი მუტაციის შედეგია. მამაკაცებში X ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადებები სელექციას ექვემდებარება, რომელიც ზოგიერთი დარღვევისთვის შეიძლება იყოს სრული, ზოგისთვის – ნაწილობრივი, სხვებისთვის კი საერთოდ არ იყოს გამოხატული, რაც გენოტიპის შემგუებლობაზეა დამოკიდებული. მამაკაცები, რომლებიც ისეთი X-შეჭიდული დაავადების გამომწვევი მუტანტური ალელის მატარებლები არიან, როგორიცაა **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია** (შემთხვევა 14), ახალგაზრდა მამაკაცებში იწვევს კუნთების სისუსტეს და არა აქვთ გამრავლების უნარი. ამჟამად დაავადებული ბიჭების შემგუებლობა ნულს უდრის, თუმცა მიმდინარე კვლევებში მიღწეული წარმატებების წყალობით, რომლებიც მიმართულია დაავადებული ბიჭების მკურნალობისაკენ, მდგომარეობა შეიძლება შეიცვალოს (იხ. მე-12 თავი). ამისგან განსხვავებით, **ჰემოფილიის** (შემთხვევა 21) მქონე პაციენტების შემგუებლობა ასევე დაქვეითებულია, თუმცა მდგომარეობა გენეტიკურად ლეტალური არ არის. დაავადებული მამაკაცების მხოლოდ 70%-ს შეუძლიათ ისეთივე რაოდენობით შვილების ყოლა, როგორიც ჯანმრთელ მამაკაცებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ დაავადებულ მამაკაცთათვის შემგუებლობა დაახლოებით 0.70-ის ტოლია. შემგუებლობის მაჩვენებელი შეიძლება ასევე გაიზარდოს დაავადების მკურნალობაში მიღწეული წარმატებების გამო.

როდესაც შემგუებლობა კლებულობს, მუტანტური ალელები, რომელთაც ეს მამაკაცები ატარებენ, პოპულაციიდან იკარგება. თუმცა, აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევებისაგან განსხვავებით, შემცირებული შემგუებლობის მქონე X-შეჭიდული მუტანტური ალელები შეიძლება ნაწილობრივ ან სრულად იყოს დაცული სელექციისგან, როდესაც მათი მატარებლები ქალები არიან. ასე რომ, ნულოვანი შემგუებლობის მქონე X-შეჭიდული დარღვევების დროსაც კი, ახალი შემთხვევების ნახევარზე ნაკლები ახალი მუტაციებით იქნება განპირობებული. მაშინ, დაავადების საერთო რაოდენობა განპირობებული იქნება როგორც მატარებელი დედიდან გადაცემის გზით, ისე შესაბამისი ლოკუსის ახალი მუტაციებით. ახალ მუტაციასა და სელექციას შორის წონასწორობის საკითხებს უფრო სრულად მე-9 თავში განვიხილავთ.

ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობა

როგორც მე-2 თავში ვნახეთ, მეიოზური რეკომბინაცია X-შეჭიდულ ლოკუსებს შორის მხოლოდ ორ ჰომოლოგიურ X ქრომოსომას შორის ხდება და, შესაბამისად, მხოლოდ ქალებს ახასიათებს. X-შეჭიდული ლოკუსები არ მონაწილეობენ მეიოზურ რეკომბინაციაში მამაკაცებში, რომელთაც მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ. თუმცა X და Y ქრომოსომების გრძელი (q) და მოკლე (p) მხრების ბოლოებთან მომიჯნავე ლოკუსების მცირე რაოდენობა მდებარეობს, რომლებიც ჰომოლოგიურია X და Y ქრომოსომებს შორის და მამაკაცის მეიოზის დროს რეკომბინაციას განიცდიან. შედეგად, სპერმატოგენეზის დროს X ქრომოსომაზე მდებარე ერთ-ერთი ასეთი ლოკუსის მუტანტური ალელი შეიძლება გადავიდეს Y ქრომოსომაზე და ადგილი ჰქონდეს დაავადების მამაკაციდან მამაკაცზე გადაცემას, რაც დამახასიათებელია აუტოსომური მემკვიდრეობისათვის. რადგანაც ეს განსაკუთრებული ლოკუსები X და Y ქრომოსომებზე მდებარეობს და ახასიათებთ აუტოსომური მემკვიდრეობა, მაგრამ არ მდებარეობს აუტოსომებზე, მათ მოიხსენიებენ როგორც **ფსევდოაუტოსომურ** ლოკუსებს,



სურ. 7-18 საგვარტომოებზე წარმოდგენილია სიბსები, რომელთაც აქვთ აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება მარფანის სინდრომი (ოჯახი A) და X-შეჭიდული დაავადება ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია (ოჯახი B). A ოჯახში დაავადებულ და-ძმას ერთი და იგივე წერტილოვანი მუტაცია აქვს, რომელიც მათ მამისგან მიიღეს; მამა ჯანმრთელია და მას სომატური უჯრედებიდან აღებულ დნმ-ში მუტაცია არ აღენიშნება. სავარაუდოდ, მისი გერმინაციული უჯრედები მოზაიკური უნდა იყოს *FBN1* მუტაციის მიმართ. B ოჯახში დაავადებულ ბავშვებს ერთი და იგივე წერტილოვანი მუტაცია აქვთ, რომელიც მათ დედისგან მიიღეს; დედა ჯანმრთელია და მას სომატური უჯრედებიდან აღებულ დნმ-ში მუტაცია არ აღენიშნება. სავარაუდოდ, მისი გერმინაციული უჯრედები მოზაიკური უნდა იყოს *DMD* მუტაციის მიმართ.

ხოლო X და Y ქრომოსომების იმ უბნებს, სადაც ეს გენები მდებარეობენ, **ფსევდოაუტოსომური უბნები** ეწოდებათ.

ფსევდოაუტოსომური ლოკუსის მუტაციით გამოწვეული დაავადების მაგალითია **დისქონდროსტეოზი**, რომელიც დომინანტური მემკვიდრეობის მქონე ჩონჩხის დისპლაზიას წარმოადგენს; მისთვის დამახასიათებელია არაპროპორციულად მოკლე ტანი და წინამხრების დეფორმაცია. დაავადება უფრო ხშირად გვხვდება ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში და ამიტომ ვარაუდობდნენ, რომ ის X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპს განეკუთვნება; თუმცა დაავადების მამაკაციდან ვაჟიშვილზე გადაცემის შემთხვევების არსებობამ გამორიცხა მკაცრად X-შეჭიდული მემკვიდრეობის შესაძლებლობა (სურ. 7-16). აღმოჩნდა, რომ დარღვევას იწვევს *SHOX* გენის მუტაციები, რომელიც Xp და Yp ფსევდოაუტოსომურ უბნებში მდებარეობს.

მოზაიციზმი

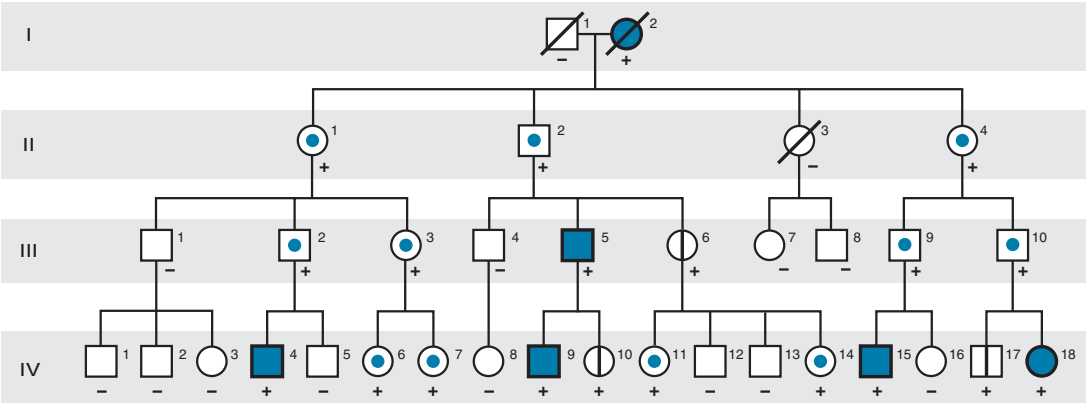
არასწორი იქნება თუ დავუშვებთ, რომ ორგანიზმის ყველა უჯრედი ფუნქციური თვალსაზრისით ზუსტად ერთნაირ გენურ და ქრომოსომულ ნაკრებს შეიცავს. სინამდვილეში ყველაფერი ასე მარტივად არ არის. მოზაიციზმი განისაზღვრება როგორც, სულ მცირე, ორი უჯრედული ხაზის არსებობა ინდივიდში ან ქსოვილში, რომლებიც გენეტიკურად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, მაგრამ აქვთ საერთო წარმომავლობა – ვითარდებიან ერთი ზიგოტიდან. მუტაციები, რომლებიც ჩასახვის შემდეგ ჩნდება ერთ უჯრედში განვითარების პრენატალურ ან პოსტნატალურ სტადიაზე, დასაბამს აძლევს თავდაპირველი ზიგოტისაგან განსხვავებულ უჯრედების კლონებს, რადგან, დნმ-ის რეპლიკაციის ბუნებიდან გამომდინარე, მუტაცია შენარჩუნდება მოცემული უჯრედიდან წარმოქმნილ ყველა კლონურ უჯრედში (სურ. 7-17). ქრომოსომების სტრუქტურული ან რაოდენობრივი ცვლილებებით გამოწვეული მოზაიციზმი კლინიკურად მნიშვნელოვანი მოვლენაა (იხ. თავი 5 და 17), ხოლო სომატური მუტაცია სიმსივნეთა უმეტესობის გამომწვევ მიზეზს წარმოადგენს (იხ. მე-15 თავი).

მოზაიციზმი შეიძლება ახასიათებდეს განვითარებადი ემბრიონის ნებისმიერ უჯრედს ან ქსოვილს და იგი შეიძლება მოხდეს განვითარების ნებისმიერ ეტაპზე, ჩასახვიდან ზრდასრულობის ასაკამდე. ხშირად მოზაიციზმის მასშტაბის დადგენა შეიძლება დიაგნოსტიკური დილემაც კი გახდეს. მაგალითად, მუტაციის მატარებელი უჯრედების პოპულაცია მოზაიკური ორსულობის დროს შეიძლება მოიცავდეს: მხოლოდ ექსტრაემბრიონულ ქსოვილებს და არ მოიცავდეს ემბრიონის ქსოვილებს (**შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი**; იხ. მე-17 თავი), მხოლოდ ემბრიონის ქსოვილებს, მაგრამ არ მოიცავდეს გამეტებს (**წმინდა სომატური მოზაიციზმი**), მოიცავდეს მხოლოდ სასქესო უჯრედების ხაზს და არ მოიცავდეს სხვას (**წმინდა გერმინაციული მოზაიციზმი**) ან მოიცავდეს როგორც სომატურ, ისე გერმინაციულ უჯრედულ ხაზებს; ეს ყოველივე დამოკიდებულია იმაზე, თუ ემბრიოგენეზის რომელ ეტაპზე წარმოიშვა მუტაცია, შიდა უჯრედული მასის, გერმინაციული უჯრედების და სომატური უჯრედების ერთმანეთისგან გამიჯვნამდე თუ გამიჯვნის შემდეგ (იხ. მე-17 თავი). რადგან მეიოზამდე ქალის გერმინაციული უჯრედები განიცდიან დაახლოებით 30 მიტოზურ გაყოფას, ხოლო მამაკაცის გერმინაციული უჯრედები – რამდენიმე ასეულს (იხ. მე-2 თავი), ალბათობა იმისა, რომ მუტაცია მოხდეს მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებში მათი სომატური უჯრედებიდან გამიჯვნის შემდეგ, უფრო მაღალია, რაც გამოიწვევს წმინდა გონადურ მოზაიციზმს.

იმის განსაზღვრა, მოიცავს თუ არა მოზაიციზმი მხოლოდ გერმინაციულ უჯრედებს ან მხოლოდ სომატურ უჯრედებს, შეიძლება რთული იყოს, რადგან მუტაციის არარსებობა იოლად მოსაპოვებელი ქსოვილების უჯრედებში (მაგ., პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტები, კანის ან ბუკალური უჯრედები) არ გამორიცხავს მუტაციის არსებობას სხვა ქსოვილებში, გერმინაციული უჯრედების ჩათვლით.

სეგმენტური მოზაიციზმი

მუტაცია, რომელსაც გავლენა აქვს მორფოგენეზზე და ხდება ემბრიონული განვითარების დროს, შეიძლება გამოვლინდეს როგორც სეგმენტური ანომალია, რაც იმაზეა დამოკიდებული, თუ რა ეტაპზე მოხდა მუტაცია და რომელ სომატურ უჯრედულ ხაზს მოიცავს. მაგალითად, **პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზი (NF1)** (შემთხვევა 34) შეიძლება სეგმენტური იყოს და ამ დროს ორგანიზმის მხოლოდ გარკვეული უჯრედები იქნებიან მუტაციის მატარებელი. სეგმენტური NF1 გამოწვეულია სომატური მოზაიციზმით, რომელიც ჩასახვის შემდეგ მოხდა. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი პაციენტის მშობლები შეიძლება არ იყვნენ დაავადებულები და შვილებზე მუტაციის გადაცემის საშიშროება არ ემუქრებოდეთ, თავად სეგმენტური NF1-ის მოზაიციზმის მქონე პაციენტს შეიძლება გაუჩნდეს დაავადებული



სურ. 7-19 პირველი ტიპის პარაგანგლიომის სინდრომის მქონე ოჯახის საგვარტომო ნუსხა, რომელსაც იწვევს *SDHD* გენის მუტაცია. II-1, II-2, II-4, III-2, III-3, III-9, III-10, IV-6, IV-7, IV-11 და IV-14 ინდივიდებს მუტაცია მიღებული აქვთ დედებისგან, მაგრამ თავად დაავადებულები არ არიან. თუმცა, როდესაც ამ ჯგუფში მუტაციას გადასცემენ მამაკაცები, მათი შვილები შეიძლება დაავადებულები იყვნენ. იმპრინტინგთან ერთად, ჰეტეროზიგოტი მამების შვილებში (III-6, IV-10, IV-17) დაქვეითებული და ასაკზე დამოკიდებული პენეტრანტობა აღინიშნება. "+" და "-" სიმბოლოები ამ ოჯახში *SDHD* მუტაციის არსებობაზე ან არარსებობაზე მიუთითებს.

შვილი, რომელსაც ექნება NF1-ისათვის დამახასიათებელი ტიპური ფენოტიპი და ამ შემთხვევაში იგი *არ* იქნება სეგმენტური. პაციენტი არის თუ არა დაავადების მემკვიდრეობით გადაცემის საფრთხის ქვეშ, დამოკიდებული იქნება იმაზე, თუ როდის მოხდა მუტაცია – გერმინაციული უჯრედების ხაზის და მუტაციის მატარებელი სომატური უჯრედების ხაზის ერთმანეთისგან გამიჯვნამდე თუ გამიჯვნის შემდეგ.

გერმინაციული მოზაიციზმი

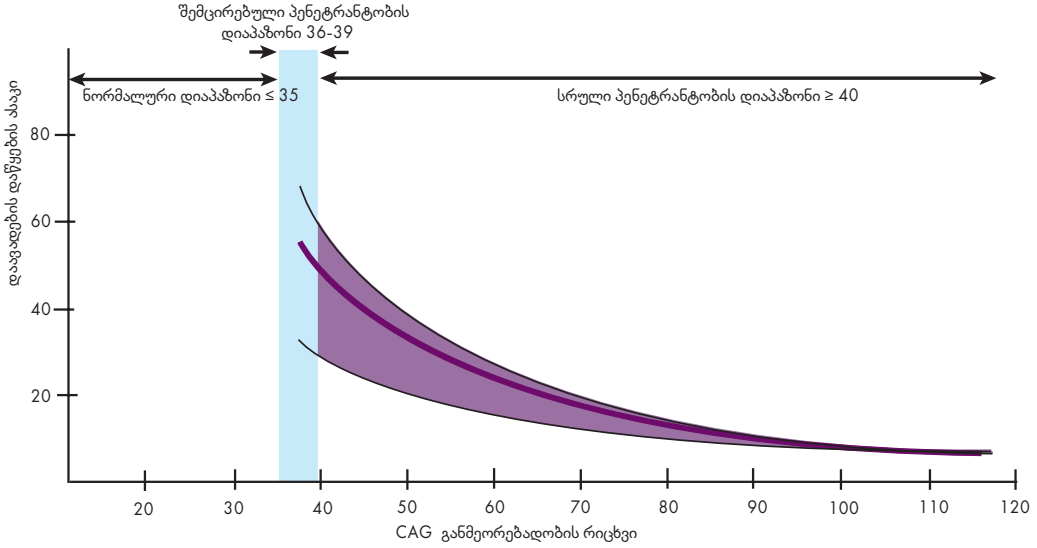
საგვარტომო ნუსხაში გერმინაციული მოზაიციზმის მქონე ჯანმრთელ ინდივიდებს, რომელთაც გენომში დაავადების გამომწვევი მუტაცია არა აქვთ (რასაც მათი პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებიდან, კანის ან ბუკალური უჯრედებიდან აღებულ დნმ-ის ნიმუშში მუტაციის არარსებობა ადასტურებს), შეიძლება მაინც გაუჩნდეს რამდენიმე დაავადებული შვილი, რომელთაც მუტაცია მშობლისგან აქვთ მიღებული (სურ. 7-18). ამიტომ გენეტიკოსებმა და გენეტიკოს-კონსულტანტებმა უნდა გაითვალისწინონ, რომ მშობლების გენეტიკური ტესტირების ნორმალური პასუხი, რომელთაც ჰყავთ აუტოსომურ-დომინანტური და X-შეჭიდული ფენოტიპის მქონე ბავშვი, შეიძლება არაზუსტი იყოს და ამ შემთხვევაში დაავადება შეიძლება გამოწვეული იყოს გერმინაციული მოზაიციზმით. ასეთი შესაძლებლობის ზეგავლენას რისკის შეფასებაზე მე-16 თავში განვიხილავთ.

მშობლისეული წარმომავლობის გავლენა მემკვიდრეობის ტიპზე

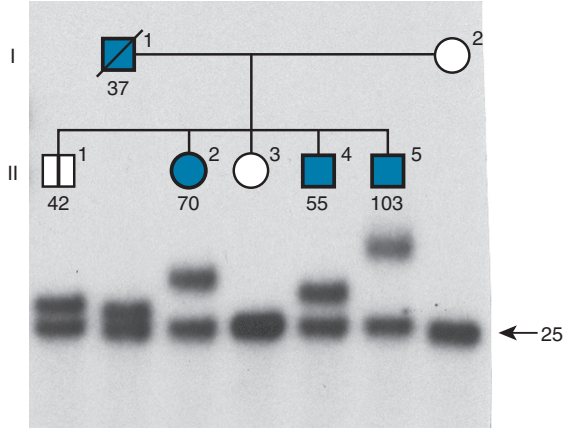
გენომური იმპრინტინგით განპირობებული უჩვეულო მემკვიდრეობის მაგალითები

მენდელის კანონებიდან გამომდინარე, თანაბარია იმის ალბათობა, თუ რომელი სქესის შვილს რომელი მშობლისგან გადაეცემა მემკვიდრეობით აუტოსომური გენის მუტანტური ალელი. ამავე კანონების თანახმად, დედას თანაბრად შეუძლია გადასცეს მუტანტური X-შეჭიდული გენი ორივე სქესის შვილს. თავდაპირველად თითქმის არ ექცეოდა ყურადღება იმ გარემოებას, ახდენდა თუ არა მშობლის სქესი რაიმე გავლენას მის მიერ გადაცემული გენების *ექსპრესიაზე*. როგორც მე-6 თავში განვიხილეთ, უკვე ცნობილია, რომ ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების დროს მშობლის სქესი გენის ექსპრესიის განმსაზღვრელი ფაქტორია. ამის დადასტურებაა ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების დროს, როგორიცაა **პრადერ-ვილის** (შემთხვევა 38) და **ანგელმანის სინდრომები**, პათოლოგიური ფენოტიპური გამოვლინება დამოკიდებულია იმაზე, დედისეული წარმოშობისაა მუტანტური გენი თუ მამისეული. ასეთ ფენომენს **გენომური იმპრინტინგი** ეწოდება. გენომური იმპრინტინგის დამახასიათებელი თვისებაა ის, რომ ბავშვში დაავადების გამოვლინება დამოკიდებულია იმ მშობლის სქესზე, რომელიც მას მუტანტურ ალელს *გადასცემს*. ეს ძირეულად განსხვავდება სქესით შეზღუდული მემკვიდრეობისაგან (რომელიც ამ თავის დასაწყისში აღვწერეთ), როდესაც დაავადების გამოვლენა დამოკიდებულია ბავშვის სქესზე, რომელიც ანომალიას *მემკვიდრეობით იღებს*.

იმპრინტინგს შეუძლია ძლიერ შეცვალოს მემკვიდრეობის სურათი საგვარტომო ნუსხაში და გვაფიქრებინოს, რომ დაავადებას აქვს დომინანტური მემკვიდრეობის ტიპი, როდესაც იგი გადაეცემა მხოლოდ ერთი მშობლისგან, მაგრამ არა მეორისაგან. მაგალითად, **მემკვიდრული პარაგანგლიომები (PGL)** წარმოადგენს აუტოსომურ-დომინანტურ დაავადებათა ჯგუფს, რომლის დროსაც ავტონომიური ნერვული სისტემის სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ განგლიებში მრავლობითი სიმსივნეები ვითარდება. პარაგანგლიომით დაავადებულ პაციენტებს, ასევე, შეიძლება განუვითარდეთ ფეოქრომოციტომის სახელით ცნობილი კატექოლამინ-წარმომქმნელი სიმსივნე, რომელიც თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვან ნაწილში ან ხერხემლის გასწვრივ, სიმპათიკურ განგლიებში ვითარდება. სურ. 7-19-ზე ნაჩვენებია PGL ოჯახის საგვარტომო ნუსხა. საყურადღებოა, რომ ამ დროს ავადდებიან როგორც ქალები, ისე მამაკაცები, თუმცა დაავადება თავს იჩენს მხოლოდ მაშინ, როდესაც იგი მამისგან გადაეცემა. ჰეტეროზიგოტი მამაკაცი, რომელსაც მუტაცია დედისგან აქვს მიღებული, მთელი ცხოვრების მანძილზე ჯანმრთელი იქნება, თუმცა მას



სურ. 7-20 ჰანტინგტონის დაავადების დაწყების მიახლოებითი ასაკისა და HD გენში ნანახი CAG განმეორებათა რიცხვის კორელაციის გრაფიკი. უწყვეტი ხაზი მიუთითებს დაავადების დაწყების საშუალო ასაკს, ხოლო დაჩრდილული არე უჩვენებს დავადების დაწყების ასაკის დიაპაზონს განმეორებათა სხვადასხვა რიცხვისათვის. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

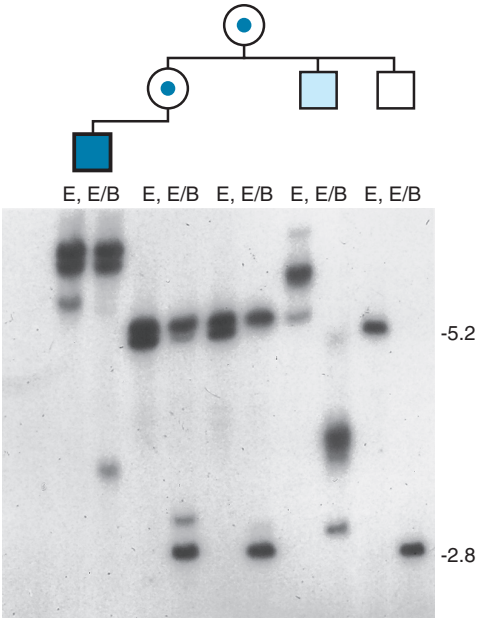


სურ. 7-21 ჰანტინგტონის დაავადების მქონე ოჯახის საგვარტომო ნუსხა. ქვემოთ გამოსახულია *HD* გენში საუზერნ-ბლოთინგის ანალიზი CAG განმეორებადობის ექსპანსიისათვის. ნორმალური ალელი შეიცავს 25 CAG განმეორებადობას; I-1 ინდივიდი და აგრეთვე მისი შვილები II-1, II-2, II-4 და II-5 ჰეტერიზიგოტურები არიან ექსპანსირებული ალელების მიმართ, რომლებიც შეიცავენ CAG განმეორებადობების განსხვავებულ რაოდენობებს. განმეორებადობების რაოდენობა აღნიშნულია ციფრით ყოველი ინდივიდის ქვემოთ. II-2, II-4 და II-5 დაავადებულები არიან; II-1 ინდივიდი 50 წლის არის და იგი არ არის დაავადებული, მაგრამ დაავადება მოგვიანებით განუვითარდება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

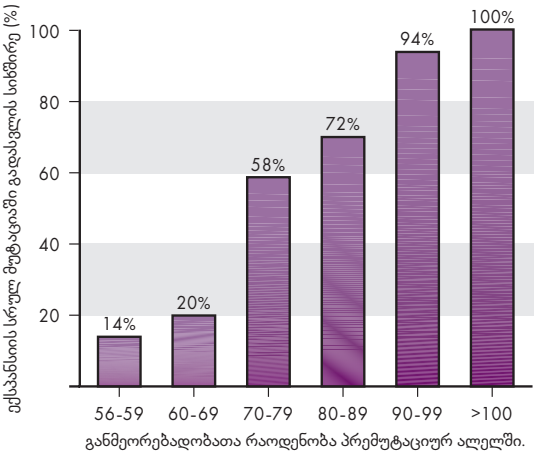
50%-იანი ალბათობა აქვს, გადასცეს მუტაცია თავის ნებისმიერ შვილს, რომელსაც დაავადების განვითარების მაღალი რისკი ექნება.

დინამიკური მუტაციები: არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიები

მემკვიდრეობის ყველა ტიპი, რომლებიც ამ თავში განვიხილეთ, განპირობებული იყო მუტაციით, რომელიც თაობიდან თაობას სტაბილურად გადაეცემოდა; ამრიგად, ოჯახის ყველა დაავადებული წევრი იდენტურ მემკვიდრულ მუტაციას იზიარებდა. ამის საპირისპიროდ, აღმოჩენილ იქნა გენეტიკური დაავადებების სრულად განსხვავებული კლასი, რომლებიც გამოწვეულია **დინამიკური მუტაციებით**, ანუ მუტაციებით, რომლებიც თაობიდან თაობაში იცვლება (იხ. მე-4 თავი). ამ მდგომარეობებს ახასიათებთ ტანდემურად, ერთმანეთის მიმდევრობით განლაგებული სამი ან მეტი ნუკლეოტიდისაგან შედგენილი განმეორებადი ერთეულების ექსპანსია დნმ-ის სეგმენტში, დაზიანებული გენის შიგნით. მაგალითად, განმეორებადი უბანი ხშირად სამი ნუკლეოტიდისაგან შედგება, როგორიცაა CAG ან CCG, ხოლო მათი განმეორებადობები იქნება CAGCAGCAG CAG ან CCGCCGCCG CCG. ასეთ დაავადებებთან ასოცირებულ ყველა გენს ველური ტიპის ალელები აქვს, რომლებიც პოლიმორფულობით გამოირჩევიან; ეს იმას ნიშნავს, რომ ნორმალურ პოპულაციაში არსებობს ვარიაბელური, მაგრამ შედარებით მცირერიცხოვანი განმეორებადი ერთეულები, როგორც მე-4 თავში ვნახეთ. გენის თაობიდან თაობაში გადაცემისას განმეორებათა რიცხვი შესაძლოა გაიზარდოს ანუ განიცადოს **ექსპანსია** და მნიშვნელოვნად გასცდეს ნორმალური პოლიმორფიზმის ფარგლებს, რაც გენის ექსპრესიის და ფუნქციის მოშლას იწვევს. დაავადებების ამ უჩვეულო ჯგუფის აღმოჩენამ დაამსხვრია ორთოდოქსული წარმოდგენები გერმინაციული უჯრედების სტაბილურობაზე და მოამზადა ერთგვარი ბიოლოგიური საფუძველი ოჯახური გადაცემის თავისებურებისათვის, რასაც ამავე თავში ქვემოთ განვიხილავთ, და რომელსაც აქამდე რაიმე მექანისტური ახსნა ვერ მოუძებნეს.



სურ. 7-22 ოჯახის წევრების გამოკვლევის შედეგად მიღებული დნმ საუზერნ ბლოტი, რომლიდანაც ჩანს რომ ფრაგილური X სინდრომი ოჯახის წევრებს შორის გადანაწილებულია. ოჯახში, რომელიც ნაჩვენებია ზემოთ, დნმ-ის ნიმუშებზე იმოქმედეს ან მხოლოდ *EcoRI* (E) ენდონუკლეაზით ან *EcoRI* და *BssH2* (B) კომბინაციით; *BssH2* წარმოადგენს ენდონუკლეაზას, რომელიც არ ჭრის დნმ-ის ფრაგმენტს, როდესაც ციტოზინები მის ამოსაცნობ უბანში მეთილირებულია. EcoRI-ით დახლეჩის დროს წარმოიქმნება განმეორებადობის შემცველი 5.2 კბ სიდიდის ფრაგმენტი, თუმცა ფრაგმენტის სიგრძე პროპორციულად იზრდება განმეორებადობის ზრდასთან ერთად. *EcoRI* და *BssH2* (E/B) ერთობლივი კომბინაციით მოქმედების დროს ფრაგმენტის სიგრძე 5.2 კბ-დან 2.8 კბ-მდე მცირდება, თუ CGG განმეორებადობები მეთილირებული არ არის, როგორც ეს ქალების აქტიურ X ქრომოსომაზე ხდება, ან თუ განმეორებადობა არ არის სრული მუტაციის დიაპაზონში (>200). *BssH2*-ს არ შეუძლია გაჭრას ინაქტიურ X ქრომოსომაზე მდებარე 5.2 კბ ფრაგმენტი ანდა სრულად ექსპანსირებული *FMR1* ალელი. დაავადებულ ადამიანს აქვს უფრო დიდი ზომის *EcoRI*-ით წარმოქმნილი ფრაგმენტი, რომელიც საგრძნობლად აჭარბებს 5.2 კილობასს და შეიცავს ექსპანსი-რებულ CGG განმეორებადობას; იგი რეზისტენტულია *BssH2*-ის მოქმედების მიმართ, რადგან მისი უმეტესი ნაწილი მეთილირებულია. პაციენტის დედას *EcoRI*-ით ზემოქმედების შემდეგ აქვს ორი ფრაგმენტი, ერთი ნორმალური ზომისაა, მეორე კი დიდია რამდენიმე ასეული ნუკლეოტიდური წყვილით, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ იგი პრემუტაციის მატარებელია, ისევე, როგორც პრობანდის ბებია. ორმაგი დახლეჩის დროს ჩანს ორი ფრაგმენტი: ნორმალური, რომელიც 2.8 კბ ტოლია და პრემუტაციული ალელი, რომელიც დიდია რამდენიმე ასეული ფუძეთა წყვილით.პრობანდს ჰყავს ორი ბიძა, ერთი (აღნიშნულია ცისფერით), რომელსაც დაავადების იოლი ფორმა აქვს და შეიცავს მხოლოდ ნაწილობრივ მეთილირებულ (*BssH2* დახლეჩის მიხედვით) ექსპანსირებულ ალელს (*EcoRI* დახლეჩის მიხედვით). *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 7-23 *FMR1* გენში პრემუტაციის ტრიპლეტური განმეორებადობის სრულ მუტაციად გარდაქმნის ექსპანსიის სიხშირე ოოგენეზში, როგორც პრემუტაციური ალელის სიგრძის ფუნქცია ჰეტეროზიგოტ მატარებელ ქალში. მის ვაჟიშვილებზე ფრაგილური X სინდრომის გადაცემის რისკი ამ სიხშირის დაახლოებით ნახევარია, რადგან ვაჟებისთვის ექსპანსირებული ალელის მემკვიდრეობით მიღების ალბათობა 50%-ია. მის ქალიშვილებზე ფრაგილური X სინდრომის გადაცემის რისკი კი ამ სიხშირის დაახლოებით მეოთხედი იქნება, რადგან ქალიშვილების მიერ სრული მუტაციის მიღების ალბათობა არის 50%, ქალებში სრული მუტაციის პენეტრანტობა კი დაახლოებით 50%-ია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

პოლიგლუტამინური დარღვევები

რამდენიმე ნევროლოგიური დაავადების საერთო ნიშანს წარმოადგენს მუტანტური გენის მიერ კოდირებულ ცილაში თანამიმდევრულად განლაგებული გლუტამინის ნაშთების განსხვავებული რაოდენობის არსებობა, რომელსაც CAG ტრინუკლეოტიდი კოდირებს. ეს ეგრეთ წოდებული **პოლიგლუტამინური დაავადებები** გამოწვეულია CAG განმეორებადობის ექსპანსიით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ცილა, რომელიც შეიცავს იმაზე მეტ გლუტამინს, ვიდრე საჭიროა მისი ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. **ჰანტინგტონის დაავადება (HD)** კარგად ცნობილი დარღვევაა, რომელიც აერთიანებს არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით გამოწვეული პოლიგლუტამინის დარღვევების მრავალ გენეტიკურ ნიშანს (შემთხვევა 24). ნევროპათოლოგიური ცვლილებებიდან აღსანიშნავია ზოლიანი სხეულის და ქერქის დეგენერაცია. დაავადება ვლინდება შუახნის ასაკიდან და ახასიათებს თავისებური ფენოტიპი, რომელიც ვლინდება მოტორული დარღვევებით (ქორეა, დისტონია), პიროვნული თვისებების ცვლილებებით, ცნობიერების თანდათანობით დაკარგვით და, საბოლოოდ, სიკვდილით.

დიდი ხნის განმავლობაში მიაჩნდათ, რომ HD იყო ტიპური აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელიც ასაკზე დამოკიდებული პენეტრანტობით ხასიათდება. დაავადება მემკვიდრეობით გადაეცემა თაობიდან თაობას თითოეული ინდივიდისთვის ავადმყოფობის მატარებლობის 50%-იანი რისკით. ამასთან, მუტაციის მატარებელ ჰეტეროზიგოტ და ჰომოზიგოტ პაციენტებს აქვთ ძალიან მსგავსი ფენოტიპები, თუმცა ჰომოზიგოტებში ავადმყოფობა უფრო სწრაფად პროგრესირებს. მიუხედავად საერთო ნიშნებისა, არსებობს ზოგიერთი თვალშისაცემი განსხვავებაც, რომლებიც ვერ აიხსნება მარტივი აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობის

დღეისათვის ცნობილია არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიით გამოწვეული ათზე მეტი დაავადება. ყველა მათგანი, ძირითადად, ნევროლოგიური ბუნებისაა. აქ ჩვენ მიმოვიხილავთ არასტაბილური განმეორებადობებით გამოწვეული ორი სხვადასხვა დაავადების მემკვიდრეობის ფორმას, რომლებიც ასახავენ სხვადასხვა დინამიკური მუტაციის ზეგავლენას მემკვიდრეობის ტიპზე. არასტაბილური განმეორებადობებით გამოწვეული დაავადებების სრული პათოგენური მექანიზმები მე-12 თავშია გადმოცემული.

კანონზომიერებებით. პირველი, დაავადება ვლინდება უფრო ადრეულ ასაკში, როდესაც იგი გადაეცემა თაობიდან თაობაში, ეს ფენომენი **ანტიციპაციის** სახელითაა ცნობილი. მეორე, ანტიციპაცია აღინიშნება მაშინ, როდესაც მუტანტური ალელის გადაცემა ხდება დაავადებული მამისგან, მაგრამ არა დაავადებული დედისგან, რასაც **მშობლისეული გადაცემის ცდომილება** ეწოდება.

HD-ის მემკვიდრეობის თავისებურებათა ახსნა ახლა უკვე ადვილია მას შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს, რომ მუტაცია წარმოადგენს *HD* გენის მაკოდირებელ უბანში CAG ნუკლეოტიდების რიგის ანომალიურად ვრცელ ექსპანსიას. ნორმალური ინდივიდები *HD* გენში შეიცავენ 9-დან 35-მდე CAG განმეორებადობას, საშუალოდ 18-ს ან 19-ს. დაავადებულ ინდივიდებში განმეორებადობათა რიცხვი 40-ს აღემატება და საშუალოდ 46-ის ტოლია. როგორც წესი, როდესაც განმეორებათა რაოდენობა 40-დან 50-მდეა, დაავადება ხანდაზმულობისას ვლინდება, რაც ხსნის დაავადების ასაკზე დამოკიდებულ პენეტრანტობას, რაც ამ დარღვევის დამახასიათებელ ნიშანს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ როგორც წესი, განმეორებათა ზღვრული მაჩვენებელი 36-დან 39-მდე ასოცირებულია HD-თან, აღწერილია რამდენიმე ინდივიდი, რომელთაც დაავადების ნიშნები ხანდაზმულ ასაკშიც კი არ აღენიშნებათ. დაავადების დაწყების ასაკი დამოკიდებულია CAG განმეორებადობათა რაოდენობაზე (სურ. 7-20).

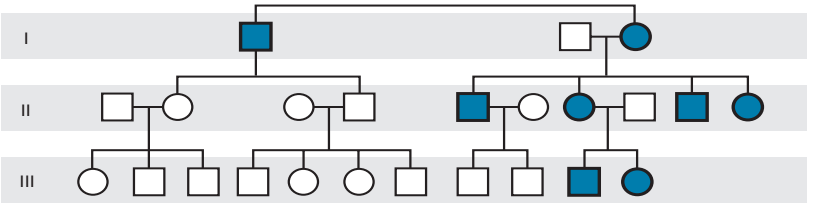
საინტერესოა, მაინც რა იწვევს CAG განმეორებადობის ექსპანსიას პაციენტის *HD* გენში? პირველი, ინდივიდმა შეიძლება იგი მშობლისგან მიიღოს, რომელიც უკვე ატარებს ექსპანსირებულ განმეორებათა განსაზღვრულ რაოდენობას, მაგრამ მასში ჯერ დაავადება არ გამოვლენილა. მეორე, ინდივიდმა შეიძლება მემკვიდრეობით მიიღოს ექსპანსირებული განმეორებადობები მშობლისგან, რომელშიც მათი რაოდენობა 35-დან 40-მდეა; ამ შემთხვევაში თავად მშობელს დაავადება შეიძლება გამოუვლინდეს ან არ გამოუვლინდეს, თუმცა განმეორებადობის ზომა შეიძლება გადაცემისას გაიზარდოს, რაც მომდევნო თაობებში დაავადების გამოვლენის ასაკის გაახალგაზრდავებას გამოიწვევს (ამით აიხსნება ანტიციპაცია). მაგალითად, 7-21-ე სურათზე ნაჩვენებია საგვარტომო ნუსხა, სადაც ამჟამად უკვე გარდაცვლილ I-1 ინდივიდს HD-ს დიაგნოზი 64 წლის ასაკში დაუსვეს; იგი ჰეტეროზიგოტი იყო, მისი ექსპანსირებული ალელი შეიცავდა 37 CAG განმეორებადობას, ხოლო ნორმალური სტაბილური ალელი შედგებოდა 25 განმეორებადობისაგან. მისმა ოთხმა შვილმა მემკვიდრეობით მიიღო არასტაბილური ალელი და CAG განმეორებადობის სიგრძე 42-დან 100-ზე მეტ ასლამდე მერყეობდა. და ბოლოს, შესაძლოა ჯანმრთელი ადამიანებიც ატარებდნენ ნორმის ზედა ზღვართან მიახლოებული სიგრძის ალელებს (29-დან 35-მდე CAG განმეორებადობას), რომლებიც მეიოზის დროს შეიძლება ექსპანსირდნენ და 40-ს გადააჭარბონ. ალელები CAG განმეორებადობით, რომელთა რაოდენობა ნორმის ზედა ზღვართან არის და არ იწვევენ დაავადებას, მაგრამ ადვილად შეუძლიათ გასცდნენ ლიმიტირებულ ფარგლებს და გადავიდნენ დაავადების გამომწვევ "ზონაში", ცნობილია **პრემუტაციების** სახელწოდებით.

HD-ის დროს ექსპანსია მამისეულ გადაცემას ავლენს და უმეტესად ხდება მამაკაცის გამეტოგენეზის დროს. სწორედ ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ადრეულ ასაკში დაწყებული იუვენილური დაავადების მძიმე ფორმის შემთხვევაში, როდესაც აღინიშნება განმეორებადობების ძალზე ვრცელი ექსპანსია (70-დან 121-მდე) დარღვევა ყოველთვის მამისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული.

ფრაგილური X სინდრომი

ფრაგილური X სინდრომი (შემთხვევა 17) საშუალო სიმძიმის მემკვიდრული გონებრივი უნარშეზღუდულობის ყველაზე ხშირი ფორმაა, რომელიც დღეისათვის, სხვა მრავალ დაავადებასთან ერთად, აუტიზმის სპექტრის დარღვევად ითვლება. სახელწოდება ფრაგილური X ეხება X ქრომოსომის Xq27.3 ციტოგენეტიკურ მარკერულ უბანს, რომელიც ე. წ. **ფრაგილურ უბანს** წარმოადგენს და ამ უბანში ქრომატინი არ განიცდის კონდენსაციას მიტოზის დროს. სინდრომი გადაეცემა როგორც X-შეჭიდული დარღვევა, რომლის პენეტრანტობაც ქალებში 50-60%-ის ტოლია. ფრაგილური X სინდრომის სიხშირე 1-ის ტოლია ყოველ 3000-4000 მამრობითი სქესის ახალშობილში და იმდენად ხშირია, რომ აუცილებელია მისი გათვალისწინება გონებრივი უნარშეზღუდულობის და აუტიზმის დიფერენციული დიაგნოზის დროს როგორც მამრობითი, ისე მდედრობითი სქესის წარმომადგენლებში. ფრაგილურ X სინდრომზე ტესტირება ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ჩვენებაა გენომის ანალიზის, გენეტიკური კონსულტაციისა და პრენატალური დიაგნოსტიკის დროს.

ჰანტინგტონის დაავადების მსგავსად, ფრაგილური X სინდრომი გამოწვეულია არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით. თუმცა ამ დროს ადგილი აქვს *FMR1* გენის 5' არატრანსლირებად უბანში მდებარე CGG ტრიპლეტის მასიურ ექსპანსიას. ნორმაში განმეორებადობების რაოდენობა 55-მდეა, მაშინ, როდესაც "სრული" ფრაგილური X სინდრომის შემთხვევაში განმეორებადობათა რიცხვი 200-ზე მეტია (და ხანდახან შეიძლება რამდენიმე ათასსაც მიაღწიოს). სინდრომი გამოწვეულია იმით, რომ *FMR1* გენი არ ექსპრესირებს და არ წარმოქმნის შესაბამისი ცილას. ექსპანსირებული



სურ. 7-24 ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათიის, გვიან გამოვლენილი სიბრმავის ფორმის საგვარტომო ნუსხა. დაავადება გამოწვეულია მიტოქონდრიული დნმ-ის დეფექტით. ნიშანი მემკვიდრეობით გადაეცემა მხოლოდ დედის ხაზით, მიტოქონდრიული დნმ-ის დედისეული გადაცემის ცნობილი წესის თანახმად. აღსანიშნავია, რომ დაავადებული მამაკაცებიდან დაავადების გადაცემა არ ხდება.

განმეორებადობა იწვევს ციტოზინების გადაჭარბებულ მეთილირებას *FMR1* გენის პრომოტორში; როგორც მე-3 თავში განვიხილეთ, დნმ-ის მეთილირება CpG კუნძულებში აფერხებს პრომოტორი უბნის ნორმალურ ფუნქციონირებას და იწვევს გენის გაჩუმებას.

60-დან 200-მდე ტრიპლეტური განმეორებადობის შემთხვევაში ყალიბდება ფრაგილური X სინდრომის ერთგვარი შუალედური პრემუტაციური მდგომარეობა. ექსპანსიები ასეთ ფარგლებში მოკლებულია სტაბილურობას, როდესაც ისინი დედიდან ბავშვს გადაეცემა, ამასთან, მას აქვს ზრდის ტენდენცია; ქალის (მაგრამ თითქმის არასდროს მამაკაცის) გამეტოგენეზის პროცესში სრული ექსპანსია ხდება 200-ზე მეტი ასლის წარმოქმნით. ასლის ზრდასთან ერთად მკვეთრად იზრდება პრემუტაციის "ზომა" (სურ. 7-23). ვარაუდობენ, რომ პრემუტაციის პოპულაციური სიხშირე ყოველ 200 ქალზე შეადგენს 1-ს.

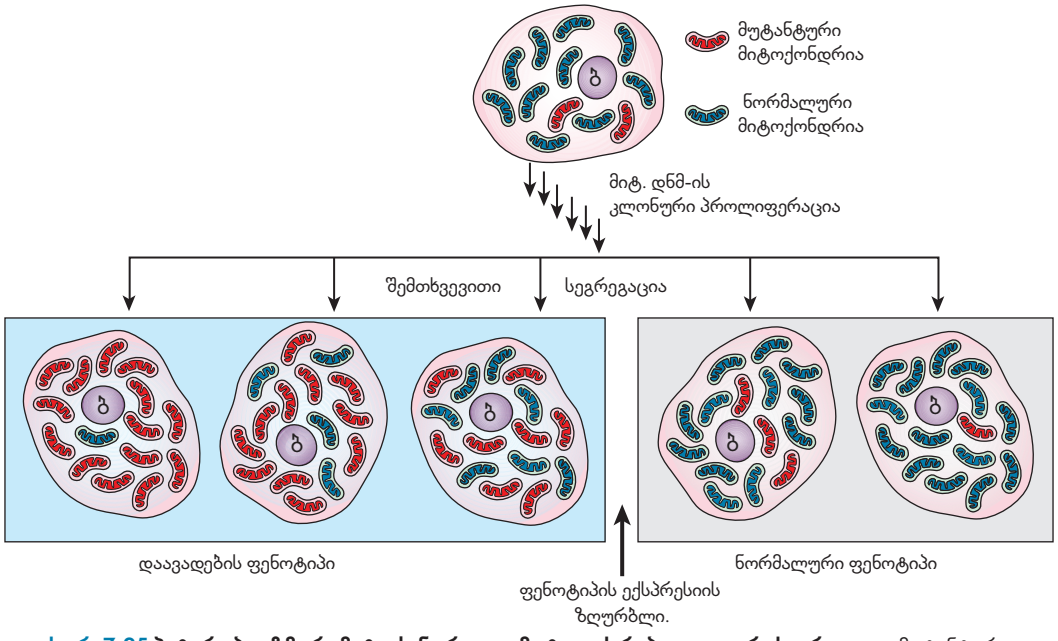
ჰანტინგტონის დაავადების და ფრაგილური X სინდრომის მსგავსებები და განსხვავებები

HD და ფრაგილური X სინდრომს რამდენიმე მსგავსება გააჩნიათ, თუმცა, ამასთანავე ისინი განსხვავდებიან ერთმანეთისგან, რაც დინამიკური მუტაციების მრავალ თავისებურებას ასახავს:

- ორივე დარღვევისთვის დამახასიათებელია პრემუტაციის ექსპანსია, რაც ზრდის მომდევნო თაობაში გენის სრული მუტაციის გადაცემის რისკს; ანტიციპაცია ხშირი მოვლენაა ორივე დაავადების დროს.
- HD-ის პრემუტაციის ალელებში განმეორებათა რიცხვი გაცილებით ნაკლებია (29-დან 55-მდე), ვიდრე ფრაგილური X სინდრომის პრემუტაციის დროს (55-დან 200-მდე).
- ფრაგილური X სინდრომის პრემუტაციის მატარებელ მამაკაცებში გაზრდილია მოზრდილთა ასაკში ატაქსიის განვითარების რისკი, ქალებში კი ხშირია საკვერცხეების ფუნქციის მოშლა. თუმცა HD-ის პრემუტაციის მატარებლებს არა აქვთ ამ მდგომარეობასთან ასოცირებული სხვა რაიმე დაავადების განვითარების რისკი.
- ფრაგილური X სინდრომის დროს პრემუტაციური ალელის ექსპანსია უმეტესად ქალის გამეტოგენეზის დროს ხდება,

მიტოქონდრიული მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- მუტაციის მიხედვით *ჰომოპლაზმური* ქალების ყველა შვილი მემკვიდრეობით მიიღებს მუტაციას; მსგავსი მუტაციის მატარებელი მამაკაცების შვილები კი – თითქმის არასდროს.
- წერტილოვანი *მუტაციების და დუპლიკაციების მიხედვით ჰეტეროპლაზმური* ქალები ამ დარღვევებს თავის ყველა შვილს გადასცემენ; მაგრამ მუტანტური მიტოქონდრიების წილი შთამომავლებში და, შესაბამისად, დაავადების სიმძიმე შეიძლება მნიშვნელოვნად ცვალებადობდეს და დამოკიდებულია მუტანტური მიტოქონდრიების წილზე დედაში და ასევე, ბოთლის ყელის ეფექტის შედეგად თითოეულ ოოციტში მოტოქონდრიების შემთხვევით გადარჩენაზე. ჰეტეროპლაზმური *დელეციები* ძირითადად არამემკვიდრულია.
- მუტაციის მიხედვით ჰეტეროპლაზმური ინდივიდის სხვადასხვა ქსოვილში მუტანტური მიტოქონდრიების შემცველობა შეიძლება ძლიერ განსხვავდებოდეს, რაც იწვევს დაავადების სპექტრს ოჯახის იმ წევრებში, რომლებიც ჰეტეროპლაზმური არიან მიტოქონდრიული მუტაციის მიხედვით. ოჯახის დაავადებულ წევრებში ხშირია პლეიოტროპიის და ვარიაბელური ექსპრესიულობის შემთხვევები.



სურ. 7-25 ჰეტეროპლაზმური მიტოქონდრიული მუტაციის რეპლიკაციური სეგრეგაცია. მუტანტური და ველური ტიპის მიტოქონდრიების შემთხვევითი განაწილება მრავლობითი მიტოზების შედეგად მიღებულ შვილეული უჯრედებში, რომლებიც სხვადასხვა პროპორციით შეიცავენ მუტანტურ და ველური ტიპის მიტოქონდრიებს. უჯრედებისა და ქსოვილების ფუნქციის მოშლას იწვევს მუტაციის მატარებელი მიტოქონდრიები, როდესაც მათი რაოდენობა ზღურბლს გადააჭარბებს. მიტ-დნმ – მიტოქონდრიული დნმ; ბ – ბირთვი.

ხოლო იუვენილური HD-ის გამომწვევი უდიდესი ექსპანსიები – მამაკაცის გერმინაციულ უჯრედებში.

მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დარღვევების დედისეული მემკვიდრეობა

აქამდე აღწერილი მემკვიდრეობის ყველა ტიპი დაკავშირებული იყო ბირთვული გენომის მუტაციებთან, როგორც აუტოსომურ, ისე X-შეჭიდულ გენებში. თუმცა აღმოჩნდა, რომ მემკვიდრული დაავადებების ზოგიერთი საგვარტომო ნუსხა, რომელთა ახსნა ვერ ხერხდებოდა ტიპური მენდელისეული მემკვიდრეობით, ასახავს მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით გამოწვეულ დარღვევებს, რომლებიც დედის ხაზით მემკვიდრეობს. მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები რიგი უჩვეულო ნიშნებით ხასიათდება, რომლებსაც მიტოქონდრიათა უნიკალური ბიოლოგიური და ფუნქციური მახასიათებლები განაპირობებს.

როგორც მე-2 თავში უკვე აღვნიშნეთ, უჯრედში დასინთეზებული ყველა რნმ და ცილა არ არის კოდირებული ბირთვული დნმ-ით; მათი მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი ნაწილი მიტოქონდრიული დნმ-ის (მიტ-დნმ) გენებით კოდირდება. მიტოქონდრიული გენომი შედგება 37 გენისაგან, რომლებიც კოდირებენ ჟანგვით ფოსფორილირებაში მონაწილე ფერმენტების 13 სუბერთეულს, რიბოსომულ რნმ-ებს და ტრანსპორტულ რნმ-ებს, რომლებიც საჭიროა მიტოქონდრიაში კოდირებული პოლიპეპტიდების ტრანსკრიპტების ტრანსლაციისთვის. რადგანაც მიტოქონდრია აუცილებელია თითქმის ყველა უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის, მიტ-დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული ენერგიის წარმოქმნის მოშლა იწვევს მძიმე დაავადებებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ მრავალ სხვადასხვა ქსოვილზე. შესაბამისად, მიტოქონდრიული დაავადებების დროს პლეიოტროპია კანონს წარმოადგენს და არა გამონაკლისს.

მიტ-დნმ-ში იდენტიფიცირებულია დაავადებათა გამომწვევი 100-ზე მეტი რეარანჟირება და 100-ზე მეტი სხვადასხვა სახის წერტილოვანი მუტაცია, რომლებიც მრავალ სხვადასხვა დარღვევას იწვევს, მათ შორის, ხშირად ცენტრალურ ნერვული და ძვალ-კუნთოვანი სისტემების დარღვევებს, როგორიცაა **მიოკლონური ეპილეფსია წითელი დაფლეთილი ბოჭკოებით** (შემთხვევა 33). ამ ნაწილში ყურადღებას გავამახვილებთ მემკვიდრეობის განსაკუთრებულ ტიპზე, რაც მიტოქონდრიის სამი თავისებურებითაა განპირობებული: **დედისეული მემკვიდრეობით, რეპლიკაციური სეგრეგაციით** და **ჰომოპლაზმია-ჰეტეროპლაზმიით**. მიტოქონდრიული დაავადებების განმაპირობებელი მექანიზმები უფრო დეტალურად განხილულია მე-12 თავში.

მიტოქონდრიული დნმ-ის დედისეული მემკვიდრეობა

მიტოქონდრიული დნმ-ის პირველი განმსაზღვრელი ნიშანთვისება მისი დედისეული მემკვიდრეობაა. როგორც წესი, ზიგოტაში სპერმატოზოიდის მიტოქონდრიები არ არის წარმოდგენილი, ასე რომ, მიტ-დნმ დედის ხაზით გადაეცემა შემდეგ თაობებს. ამრიგად, მიტ-დნმ-ის მუტაციის მიმართ ჰომოპლაზმიური *ქალის* ყველა შვილს ექნება მუტაცია, მაშინ როდესაც იგივე მუტაციის მატარებელი *მამაკაცი* არც ერთ შვილს არ გადასცემს დეფექტურ მიტ-დნმ-ს. ამგვარ დარღვევებს საკმაოდ დამახასიათებელი საგვარტომო ნუსხა აქვთ, რაც ნაჩვენებია სურ 7-24-ზე წარმოდგენილ **ლებერის თანდაყოლილი მხედველობის ნეიროპათიის** საგვარტომო ნუსხაზე, სადაც ნათლად ჩანს დაავადების მხოლოდ დედისეული გადაცემა. მიუხედავად იმისა, რომ დედისეული მემკვიდრეობა ზოგადი მახასიათებელია, მიტოქონდრიული მიოპათიით დაავადებულ პაციენტში აღწერილია მიტ-დნმ-ის მამისეული მემკვიდრეობის ერთი შემთხვევა. შესაბამისად, არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ მიტ-დნმ-ის აშკარად სპორადული მუტაციის მატარებელ პაციენტებშიც კი შეიძლება ადგილი ჰქონდეს მიტ-დნმ-ის მამისეული მემკვიდრეობის იშვიათ შემთხვევებს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

რეპლიკაციური სეგრეგაცია

მიტოქონდრიული გენომის მეორე თავისებურებაა მკაცრად კონტროლირებული სეგრეგაციის არარსებობა მიტოზის და მეიოზის დროს. უჯრედის დაყოფის დროს, უჯრედის ყოველი რეპლიკაციისას ყოველი მიტოქონდრიის მიტ-დნმ-ის მრავლობითი ასლი რეპლიცირდება, რომლებიც შემდეგ, 46 ბირთვული ქრომოსომის წინასწარ განსაზღვრული და დაპროგრამებული სეგრეგაციისგან განსხვავებით, შემთხვევითად გადანაწილდებიან ახლად დასინთეზებულ მიტოქონდრიებში. მიტოქონდრიები, თავის მხრივ, შემთხვევითად გადანაწილდებიან ორ შვილეულ უჯრედში. ეს პროცესი ცნობილია **რეპლიკაციური სეგრეგაციის** სახელწოდებით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მიტოქონდრიულ დაავადებათა გამოვლენის მნიშვნელოვანი ვარიაბელურობა სხვადასხვა ქსოვილში და/ან პაციენტში.

ჰომოპლაზმია და ჰეტეროპლაზმია

და ბოლოს, მიტ-დნმ-ის კიდევ ერთი უნიკალური თვისება ნანახია მაშინ, როდესაც რეპლიკაციური სეგრეგაცია ხდება მიტოქონდრიებში, რომელიც შეიცავს როგორც მუტანტურ ისე ველური ტიპის მიტ-გენომს. როდესაც მუტაცია მიტ-დნმ-ში პირველად ხდება, იგი წარმოიქმნება მიტოქონდრიის მიტ-დნმ-ის მხოლოდ ერთ მოლეკულაში. უჯრედის გაყოფის დროს ყველა მიტ-დნმ რეპლიცირებს, მიტოქონდრიები იყოფა და მუტანტური და ველური ტიპის დნმ-ები შემთხვევითად გადანაწილდება შვილეულ მიტოქონდრიებში, რომლებიც შეიძლება შეიცავდნენ მუტანტური და ველური ტიპის მიტოქონდრიული გენომების განსხვავებულ თანაფარდობებს. უჯრედი, რომელიც შეიცავს ნორმალური და მუტანტური მიტ-დნმ-ების შემცველი მიტოქონდრიების სხვადასხვა თანაფარდობას, თავადაც შემთხვევითად გადაანაწილებს ამ მიტოქონდრიებს შვილეულ უჯრედებში. ასე რომ, შვილეულმა უჯრედმა შეიძლება მიიღოს მიტოქონდრიების ისეთი ნაკრები, სადაც ზოგი მუტაციის შემცველია და ზოგი კი ნორმალური (მდგომარეობა, რომელსაც **ჰეტეროპლაზმია** ეწოდება; სურ. 7-25). ერთმა შვილეულმა უჯრედმა შეიძლება შემთხვევით მიიღოს მხოლოდ ნორმალური მიტ-დნმ-ის პოპულაციების

შემცველი მიტოქონდრიები ან მხოლოდ მუტანტური მიტ-დნმ-ის პოპულაციების შემცველი მიტოქონდრიები (ასეთი მდგომარეობა ცნობილია **ჰომოპლაზმიის** სახელით). ვინაიდან მიტ-დნმ-ში მუტაციის ფენოტიპური ექსპრესია დამოკიდებულია სხვადასხვა ქსოვილის შემადგენელ უჯრედებში ნორმალური და მუტანტური მიტ-დნმ-ების ფარდობით შემცველობაზე, დაქვეითებული პენეტრანტობა და ვარიაბელური ექსპრესიულობა მიტოქონდრიული დარღვევების ტიპურ მახასიათებლებს წარმოადგენს.

დედაში დედისეული მემკვიდრეობა ჰეტეროპლაზმიასთან ერთად ასოცირებულია მიტ-დნმ-ის დამატებით სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვან გენეტიკურ ნიშნებთან. განვითარებად ოოციტში მიტ-დნმ-ის მოლეკულების რაოდენობა თავდაპირველად მცირდება და შემდგომ ამპლიფიცირდება; ამის შემდეგ მომწიფებულ ოოციტში მათი რიცხვი მკვეთრად იზრდება. ოოგენეზის დროს მიტ-დნმ-ის ამ შემცირებას და მის შემდგომ ამპლიფიკაციას გადატანითი მნიშვნელობით, **მიტოქონდრიულ გენეტიკურ "ბოთლის ყელის" ეფექტს** (mitochondrial genetic bottleneck) უწოდებენ. აქედან გამომდინარე, ჰეტეროპლაზმური დედის შთამომავლებში ნანახი მუტანტური მიტ-დნმ-ის განსხვავებული პროპორცია, ნაწილობრივ მაინც, განპირობებულია ოოგენეზის დროს "ბოთლის ყელის" ეფექტით. მოსალოდნელია, რომ დედები მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების მაღალი შემცველობით, სავარაუდოდ, წარმოქმნიან კვერცხუჯრედებს მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების უფრო მაღალი თანაფარდობით; შესაბამისად, მეტია იმის ალბათობა, რომ მათ კლინიკურად დაავადებული შვილები ეყოლებათ, ვიდრე დედებს მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების დაბალი შემცველობით

კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის

სამედიცინო გენეტიკის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტია გარკვეული დაავადების ფენოტიპზე პასუხისმგებელი გენოტიპების იდენტიფიკაცია და დახასიათება. ამასთანავე, მნიშვნელოვანია ის, რომ ზედმეტად არ გავამარტივოთ ჩვენი წარმოდგენა იმის შესახებ, რომ ყოველი დაავადების ფენოტიპი გამოწვეულია ერთი სპეციფიკური გენის კონკრეტული მუტაციით ან, რომ კონკრეტული გენის მუტაციები ყოველთვის იწვევს ერთსა და იმავე ფენოტიპს. სინამდვილეში, ხშირად დაავადების ფენოტიპებს, ამ დაავადებათა გამომწვევ მუტანტურ გენებსა და ამ გენების მუტაციების ბუნებას შორის არსებობს საკმაოდ რთული და ჰეტეროგენური ურთიერთკავშირი. გამოარჩევენ ჰეტეროგენურობის სამ ძირითად ტიპს, რომელთაც უფრო დეტალურად მე-11 და მე-12 თავებში განვიხილავთ. ამ თავში მათ ძირითად მახასიათებლებს წარმოგიდგენთ.

- **ალელური ჰეტეროგენურობა**, როდესაც ერთი გენის *სხვადასხვა* ტიპის მუტაცია იწვევს *ერთსა და იმავე* ფენოტიპს
- **ლოკუსური ჰეტეროგენურობა**, როდესაც *სხვადასხვა* გენის მუტაციები იწვევენ *ერთსა და იმავე* ფენოტიპს
- **კლინიკური ან ფენოტიპური ჰეტეროგენურობა**, როდესაც ერთი გენის *სხვადახვა* ტიპის მუტაცია იწვევს *განსხვავებულ* ფენოტიპებს.

ალელური ჰეტეროგენურობა

მრავალი ლოკუსი ერთზე მეტ მუტანტურ ალელს შეიცავს; ფაქტობრივად მოცემულ ლოკუსში შეიძლება იყოს რამდენიმე ან მრავალი მუტაცია პოპულაციაში. ალელური ჰეტეროგენურობა შეიძლება განაპირობებდეს გარკვეული დაავადების სიმძიმეს ან პლეიოტროპიის ხარისხს. მაგალითად, მთელ მსოფლიოში კისტური ფიბროზით დაავადებულ პაციენტებში კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარობის მარეგულირებელი გენის (*CFTR*) 1000-ზე მეტი სხვადასხვა ტიპის მუტაციაა ნანახი (შემთხვევა 12). ხანდახან ეს განსხვავებული მუტაციები იწვევენ ერთმანეთისგან კლინიკურად განურჩეველ დაავადებებს. სხვა შემთხვევებში კი ერთი და იმავე ლოკუსის სხვადასხვა მუტანტური ალელი იწვევს მსგავს, მაგრამ განსხვავებული სიმძიმის ფენოტიპს. ის ფაქტი, რომ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე მრავალი პაციენტი არის კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტი ორი განსხვავებული ალელის მიმართ, იწვევს დარღვევების ფენოტიპურ ვარიაბელურობას. მაგალითად, *CFTR*-ის მრავალი მუტაციის მიმართ ჰომოზიგოტ ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებს შეიძლება ჰქონდეთ კისტური ფიბროზის კლასიკური ფორმა, რომელსაც ახასიათებს პანკრეასის უკმარისობა, მძიმე ფორმის პროგრესირებადი ფილტვის დაავადება და თესლგამომტანი სადინარის განუვითარებლობა მამაკაცებში; სხვა მუტანტური ალელების კომბინაციის მქონე პაციენტებს შესაძლოა ჰქონდეთ ფილტვის დაავადება, მაგრამ არ აღენიშნებოდეთ პანკრეასის ფუნქციის მოშლა; ხოლო კიდევ სხვებს შეიძლება მხოლოდ მამაკაცის რეპროდუქციულ ორგანოებთან დაკავშირებული ანომალიები ჰქონდეთ.

ალელური ჰეტეროგენურობა შეიძლება აგრეთვე გამოვლინდეს მემკვიდრეობის ტიპში, რომელიც თავს იჩენს გარკვეული მდგომარეობის დროს. მაგალითად, **პიგმენტური რეტინიტი** მხედველობის დარღვევის გავრცელებულ მემკვიდრულ პათოლოგიას წარმოადგენს, რომელიც მიმდინარეობს ფოტორეცეპტორთა დეგენერაციით; *ORP1* გენის ზოგიერთი მუტაცია, რომელიც ჟანგბადით რეგულირებად ფოტორეცეპტორის ცილას კოდირებს, იწვევს დაავადების აუტოსომურ-რეცესიულ ფორმას, მაშინ როდესაც იგივე გენის სხვა მუტაციები – დაავადების აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას.

ლოკუსური ჰეტეროგენურობა

ლოკუსური ჰეტეროგენურობა ასახავს ისეთ მდგომარეობას, როდესაც სხვადასხვა პაციენტში კლინიკურად მსგავსი და ხანდახან იდენტური დაავადებებიც კი შეიძლება განპირობებული იყოს სხვადასხვა ლოკუსის მუტაციებით. ზოგიერთი ფენოტიპის დროს საგვარტომო ნუსხის ანალიზი საკმარისია ლოკუსური ჰეტეროგენურობის გამოსავლენად. მაგალითისთვის ისევ განვიხილოთ პიგმენტური რეტინიტი; უკვე მრავალი წელია ცნობილია, რომ არსებობს დაავადების როგორც აუტოსომური, ისე X-შეჭიდული ფორმები. ამჟამად, საგვარტომო ნუსხის ანალიზისა და გენეტიკური კარტირების კომბინაციის შედეგად, გამოვლინდა, რომ მოცემული

კლინიკური მდგომარეობა შეიძლება გამოწვეული იყოს სულ ცოტა 56 სხვადასხვა გენის მუტაციით; აქედან 54 აუტოსომური გენია, 2 კი – X-შეჭიდული!

კლინიკური ჰეტეროგენურობა

სხვადასხვა ოჯახში, ერთი და იმავე გენის სხვადასხვა მუტაციამ შეიძლება წარმოქმნას ძალიან განსხვავებული ფენოტიპები, რასაც **კლინიკური** ანუ **ფენოტიპური ჰეტეროგენურობა** ეწოდება. მაგალითისთვის განვიხილოთ *LMNA* გენის მუტაციები, რომელიც კოდირებს ბირთვული მემბრანის ცილას. *LMNA* გენის სხვადასხვა მუტაცია იწვევს მინიმუმ ხუთ ფენოტიპურად განსხვავებულ დაავადებას, მათ შორის ემერი-დრეიფუსის კუნთოვან დისტროფიას, მემკვიდრული კარდიომიოპათიის ერთ-ერთ ფორმას, შარკო-მარი-თუსის პერიფერიულ ნეიროპათიას, ნორმალური ცხიმოვანი ქსოვილის განუვითარებლობას – ლიპოდისტროფიას და ნაადრევი დაბერების სინდრომს, რომელიც ცნობილია ჰათჩინსონ-გილფორდის პროგერიის სახელწოდებით.

ოჯახური ისტორიის მნიშვნელობა სამედიცინო პრაქტიკაში

სამედიცინო სპეციალობებს შორის სამედიცინო გენეტიკა იმით გამოირჩევა, რომ მის ინტერესს წარმოადგენს არა მხოლოდ პაციენტი, არამედ პაციენტის მთელი ოჯახიც. ნებისმიერი დარღვევის ანალიზის დროს ოჯახური ისტორიის დეტალური შესწავლა მნიშვნელოვან პირველ ნაბიჯს წარმოადგენს, მიუხედავად იმისა, არის თუ არა დარღვევა გენეტიკური. როგორც ბარტონ ჩაილდსმა თქვა: "ოჯახური ისტორიის უგულებელყოფა ცუდი მედიცინაა."

მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკოსებისათვის უკვე ხელმისაწვდომია კარგად აპრობირებული ციტოგენეტიკური, მოლეკულური და გენომური ტესტირების მეთოდები, გენეალოგიური მონაცემების ზუსტი ოჯახური ისტორია (მათ შორის ოჯახის საგვარტომო ნუსხის შედგენა) ექიმების და გენეტიკოს-კონსულტანტებისათვის ძირითად საშუალებად რჩება ინდივიდუალური თერაპიის მეთოდების შერჩევის და ავადმყოფის მკურნალობის გეგმის შედგენის პროცესში. გარდა ამისა, სამედიცინო დარღვევის დროს ოჯახური კომპონენტის დადგენა საშუალებას გვაძლევს განისაზღვროს დაავადების რისკი ოჯახის სხვა წევრებში, დაიგეგმოს მკურნალობისა და პრევენციის სწორი სტრატეგიები და ჩაუტარდეს სათანადო გენეტიკური კონსულტაცია პაციენტსა და მის ოჯახს.

ძირითადი ლიტერატურა:

Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors, *J Genet Counsel* 17:424–433, 2008.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, Baltimore, Johns Hopkins University. Updated online at: http://omim.org/.

Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR, editors: *Emery and Rimoin's essential medical genetics*, Oxford, 2013, Academic Press.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, ed 8, New York, 2000, McGraw-Hill. Updated online version available at: http://genetics.accessmedicine.com/.

პრობლემები

1. ქეითი მეორედ არის ფეხმძიმედ. დონალდი, მისი პირველი შვილი, დაავადებულია კისტური ფიბროზით (CF). ქეითს ჰყავს ორი ძმა, ჩარლზი და კოლინი, და ერთი და, სინდი. კოლინი და სინდი არ არიან დაოჯახებული. ჩარლზს ჰყავს ცოლი - კეროლაინი და 2 წლის ქალიშვილი დები. ქეითის მშობლებს ჰქვიათ ბობი და ბეტი. ბეტის და, ბარბარა, არის ქეითის ქმრის, კელვინის, დედა. კელვინი 25 წლისაა. აქამდე ოჯახის ისტორიაში CF-ის შემთხვევა არ ყოფილა.

ა. შეადგინეთ საგვარტომო ნუსხა სტანდარტული სიმბოლოების გამოყენებით.

ბ. როგორია CF-ის მემკვიდრეობის ტიპი და როგორი იქნება იმის რისკი, რომ ქეითის მომდევნო შვილი CF-ით დაავადებული იყოს?

გ. რომელი ინდივიდები არიან ობლიგატური ჰეტეროზიგოტები ამ საგვარტომო ნუსხაში?

2. ჯორჯს და გრეისს, რომელთაც ნორმალური სმენა აქვთ, ჰყავთ 8 შვილი - 5 გოგო და 3 ბიჭი. 3 გოგოს და 2 ბიჭს აქვს თანდაყოლილი სიყრუე. მეორე წყვილს, ჰარის და ჰელენს, რომელთაც ასევე ნორმალური სმენა აქვთ, აგრეთვე ჰყავთ 8 შვილი - 6 გოგო და 2 ბიჭი. მათ 2 გოგოს და 1 ბიჭს აქვს თანდაყოლილი სიყრუე. მესამე წყვილი, ჯილბერტი და ჟიზელი, დაბადებიდან სმენადაქვეითებულები არიან და ჰყავთ 4 შვილი, ყველა სმენადაქვეითებული. მათი ქალიშვილი, ჰედი, ცოლად გაჰყვა ჯორჯის და გრეისის შვილს, ჰორასს, და ჰყავთ 4 სმენადაქვეითებული შვილი. მათი უფროსი ვაჟიშვილი ისააკი დაქორწინდა ინგრიდზე, ჰარის და ჰელენის ქალიშვილზე; თუმცა ისააკიც და ინგრიდიც ყრუები არიან, მათ ექვსივე ვაჟიშვილს აქვს ნორმალური სმენა. შეისწავლეთ საგვარტომო ნუსხა და უპასუხეთ შემდეგ შეკითხვებს. (მინიშნება: რამდენი ტიპის თანდაყოლილი სიყრუეა გამოყოფილი ამ საგვარტომო ნუსხაში?)

ა. განსაზღვრეთ ბავშვების შესაძლო გენოტიპები ბოლო თაობაში.

ბ. რატომ არის ჯილბერტისა და ჯიზელის, ჰეიდისა და ჰორასის ყველა შვილი სმენადაქვეითებული?

3. იმსჯელეთ შემდეგი სიტუაციების შესახებ:

ა. პიგმენტური რეტინიტი არსებობს X-შეჭიდული და აუტოსომური ფორმებით.

ბ. ორივე მშობელს აქვს ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის კლასიკური ფორმა, რომლის დიაგნოზიც შემდეგ მონაცემებზე დაყრდნობით დაისვა: ჰიპერქოლესტეროლემია, arcus corneae, მყესის ქსანტომები, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორების ნაკლებობა და ავადმყოფობის ოჯახური ისტორია. მათ ჰყავთ შვილი, რომელსაც დაბადებისას აღენიშნებოდა პლაზმური ქოლესტეროლის ძალიან მაღალი დონე. ბავშვს რამდენიმე წელიწადში გაუჩნდა ქსანტომები და განუვითარდა გენერალიზებული ათეროსკლეროზი.

გ. ნორმალური მხედველობის მქონე წყვილს იზოლირებული საზოგადოებიდან ჰყავთ შვილი, რომელსაც აქვს ბადურის აუტოსომურ-რეცესიული ატროფია. ბავშვი გაიზარდა, მოიყვანა ცოლად ნორმალური მხედველობის მქონე ქალი იმავე იზოლირებული საზოგადოებიდან და შეეძინა თვალის იმავე დაავადების მქონე შვილი.

დ. გოგონას აქვს მძიმე ფორმის ნეიროფიბრომატოზი (NF1). მისი მამა ფენოტიპურად ჯანმრთელია; მისი დედა, ერთი შეხედვით, კლინიკურად ჯანმრთელია, მაგრამ აქვს რძიანი ყავისფერი რამდენიმე დიდი ლაქა და ჰიპოპიგმენტაციის ზონები. ოფთალმოლოგიურმა მიკროსკოპულმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ მას აღენიშნება რამდენიმე ლიშის კვანძიც (ჰამარტომული წანაზარდები ფერად გარსზე).

ე. ნორმალური აღნაგობის მშობლებს ჰყავთ აქონდროპლაზიით დაავადებული შვილი.

ვ. მიოტონური დისტროფიით დაავადებულ ზრდასრულ მამაკაცს მიოტონიასთან ერთად აღენიშნება კატარაქტა, შუბლის წილის გამელოტება და ჰიპოგონადიზმი.

ზ. D-ვიტამინის მიმართ რეზისტენტული რაქიტით დაავადებული მამაკაცის ყველა ქალიშვილს აქვს რაქიტი, ოღონდ შედარებით იოლი ფორმით; მისი არც ერთი ვაჟიშვილი არ არის დაავადებული. ქალიშვილებს ჰყავთ დაახლოებით ერთნაირი რაოდენობის დაავადებული და ჯანმრთელი გოგონები და ვაჟები, მათგან დაავადებული ვაჟების მდგომარეობა გაცილებით უფრო მძიმეა, ვიდრე დაავადებული გოგონების.

თ. ვაჟს აქვს პროგრესული კუნთოვანი დისტროფია, რომელიც ადრეული ბავშვობის ასაკში დაეწყო და 12 წლის ასაკიდან მიჯაჭვულია ინვალიდის სავარძელს. მის არამონათესავე 30 წლის მამაკაცს აგრეთვე აქვს პროგრესირებადი კუნთოვანი დისტროფია, მაგრამ შეუძლია დამოუკიდებლად სიარული. მოლეკულურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ორივე პაციენტს აქვს დიდი ზომის დელეცია დისტროფინის გენში, რომელიც კოდირებს ცილას, რომლის ნაკლებობა ან დეფექტი აღინიშნება დიუშენის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის დროს.

ი. რეცესიული დაავადების მქონე პაციენტს ქრომოსომის ორივე ასლი მხოლოდ ერთი მშობლისგან აქვს მიღებული, მეორე მშობლისგან კი არც ერთი ქრომოსომა არ მიუღია.

კ. აციდოპათიით ("ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის სინდრომით") დაავადებული პაციენტის მშობლები ერთმანეთის ბიძაშვილები არიან.

ქვემოთ ჩამოთვლილი კონცეფციებიდან რომელი ასახავს "ა"-დან "კ"-მდე სიტუაციებს?

- ვარიაბელური ექსპრესიულობა
- ერთი მშობლის დისომია
- ახლონათესაური ქორწინება
- ინბრიდინგი
- X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა
- ახალი მუტაცია
- ალელური ჰეტეროგენურობა
- ლოკუსური ჰეტეროგენურობა
- აუტოსომური არასრული დომინანტური ნიშან-თვისება
- პლეიოტროპია

4. დონი, ბარი და მათი ბაბუა დედის მხრიდან, დაავადებულები არიან A ჰემოფილიით. დონის პარტნიორი დიანა არის მისი დეიდაშვილი. დონსა და დიანას ჰყავთ ვაჟი, ედუარდი, და ორი გოგონა, ელზა და ემილი, რომლებიც დაავადებულნი არიან A ჰემოფილიით. მათ აგრეთვე ჰყავთ ჯანმრთელი გოგონა, ენიდი.

ა. გამოსახეთ საგვარტომო ნუსხა

ბ. რატომ არიან ელზა და ემილი დაავადებულები?

გ. როგორია ალბათობა, რომ ელზას ვაჟს ექნება ჰემოფილია? როგორია ალბათობა, რომ მისი ქალიშვილიც დაავადებული იქნება ჰემოფილიით?

დ. როგორია ალბათობა, რომ ენიდის ვაჟი დაავადებული იქნება ჰემოფილიით? მისი ქალიშვილი?

5. დაიბადა ვაჟი, რომელსაც აქვს რამდენიმე სიმახინჯე, მაგრამ არა აქვს რომელიმე ცნობილი სინდრომი. მისი მშობლები არ არიან სისხლით ნათესავები და ოჯახის ისტორიაშიც მსგავსი დარღვევები არ აღინიშნება. რომელი ქვემოთ ჩამოთვლილი მდგომარეობა აღწერს უკეთ ამ სიტუაციას? რომელია ყველაზე შეუსაბამო? რატომ?

ა. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა ახალწარმოშობილი მუტაციით

ბ. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა დაქვეითებული პენეტრანტობით

გ. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრება ვარიაბელური ექსპრესიით

დ. აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობა

ე. X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა

ვ. აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა, მამის ვინაობა დაუდგენელია

ზ. დედის მიერ ტერატოგენული წამლის მიღება ემბრიონული განვითარების მგრძნობიარე სტადიაში

6. წყვილს ჰყავს შვილი, რომელიც დაავადებულია ნეიროფიბრომატოზით (NF1). ორივე მშობელი კლინიკურად ჯანმრთელია და ეს დაავადება არც ერთი მათგანის ოჯახის ისტორიაში არ აღინიშნება.

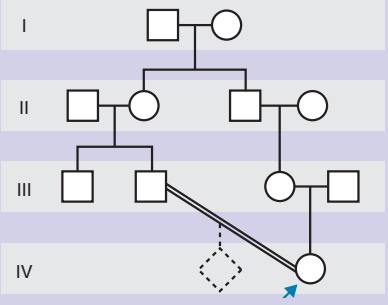
ა. როგორია მათი შვილის NF1-ით დაავადების შესაძლო ახსნა?

ბ. როგორია ალბათობა იმისა, რომ მათ მომდევნო შვილებსაც აღმოაჩნდებათ იგივე დაავადება?

გ. თუ ქმარს ეყოლება კიდევ ერთი შვილი სხვა ქალისაგან, ექნება თუ არა ბავშვს NF1-ის განვითარების რისკი?

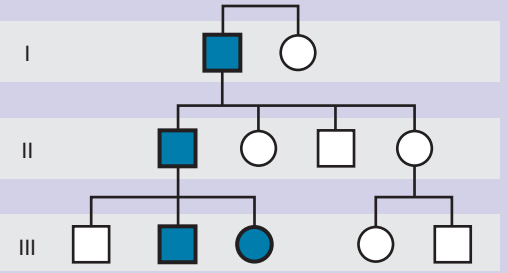
დ. როგორია რისკი, რომ ამ დაავადებული ბავშვის შვილებიც დაავადებულები იქნებიან NF1-ით?

7. კონსულტაციაზე მოსულ პირს (ნაჩვენებია ისრით) სურს წინასწარ იცოდეს, დაავადებული შვილის გაჩენის როგორ რისკ-ფაქტორს ატარებს, რადგან იგი და მისი მეუღლე სისხლით ნათესავები არიან (იხ. საგვარტომო ნუსხა). ოჯახურ ისტორიაში არ არის ცნობილი რეცესიული დაავადების რაიმე შემთხვევა. როგორია იმის შანსი, რომ მათი შვილი ჰომოზიგოტური იქნება რეცესიული დაავადების გამომწვევი მუტაციის მიმართ, რომლის მატარებელიც I თაობის ორი საერთო წინაპრიდან ერთ-ერთია (ინბრიდინგის კოეფიციენტი)? (მინიშნება: მუტაცია შეიძლება იყოს ორი საერთო წინაპრიდან ნებისმიერის ორი ქრომოსომიდან ნებისმიერ ქრომოსომაზე.)



8. ისარგებლეთ ქვემოთ მოცემული საგვარტომო ნუსხით და უპასუხეთ შემდეგ შეკითხვებს: რომელია ყველაზე სავარაუდო მემკვიდრეობის ტიპი? შესაძლო, თუმცა ყველაზე ნაკლებად სავარაუდო მემკვიდრეობის ტიპი? შეუსაბამო მემკვიდრეობის ტიპი?

მემკვიდრეობის ტიპებია: აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური, X-შეჭიდული რეცესიული, X-შეჭიდული დომინანტური, მიტოქონდრიული. დაასაბუთე შენი არჩევანი.



9. როდესაც ბავშვს აღენიშნება აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, მივიჩნევთ, რომ მისი ორივე მშობელი ამ დაავადების ჰეტეროზიგოტური მატარებელია. თუმცა გამეტების ჩამოყალიბების დროს ახალი მუტაციები წარმოიქმნება (იხ. მე-4 თავი). შეიძლება თუ არა, რომ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების გამომწვევი ორი მუტანტური ალელის მქონე ინდივიდს ერთი ალელი მიღებული ჰქონდეს მატარებელი მშობლისგან, მეორე კი – არამატარებელი მშობლის გამეტაში წარმოშობილი ახალი მუტაციის შედეგად მიიღოს? განიხილეთ ბავშვი, რომელსაც აქვს კისტური ფიბროზი. გამოითვალეთ ალბათობების თანაფარდობა, როდესაც ორივე მშობელი მატარებელია და, როდესაც მხოლოდ დედაა მატარებელი, ხოლო de novo მუტაცია სპერმატოზოიდში მოხდა. გაითვალისწინეთ, რომ მამრობითი სქესის გამეტის მუტაციის სიხშირე ერთ თაობაში არის დაახლოებით 1×10^{-6}.

თავი 8

კომპლექსური მემკვიდრეობით გამოწვეული ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული დაავადებები

თანდაყოლილი დეფექტები, მიოკარდიუმის ინფარქტი, სიმსივნეები, ფსიქონევროლოგიური დარღვევები, დიაბეტი და ალცჰაიმერის დაავადება ყოველი სამი ადამიანიდან ორში გვხვდება და ისინი უარყოფითად მოქმედებს დაავადებულ ინდივიდთა სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე (ცხრილი 8-1). ბევრი ამ დაავადებებიდან ოჯახური ფორმისაა და გაცილებით ხშირია დაავადებულ ინდივიდთა ნათესავებში, ვიდრე მთელ მოსახლეობაში; მიუხედავად ამისა, ზემოთ ჩამოთვლილ პათოლოგიებს არ ახასიათებთ მენდელისეული მემკვიდრეობა, როგორც ეს ერთეული გენის დარღვევების შემთხვევაში აღინიშნებოდა (იხ. მე-7 თავი). ამგვარი დაავადებები არ არის გამოწვეული ერთ ლოკუსში ლოკალიზებული ერთი ან ორი ალელის მემკვიდრეობით, როგორც ეს ხდება დომინანტური და რეცესიული მენდელისეული დარღვევების დროს. ნაცვლად ამისა, ისინი გამოწვეულია რიგი გენეტიკური ვარიანტების, რომლებიც ცვლიან დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, გარკვეული გარემო ფაქტორებისა და, შესაძლოა, შემთხვევითი მოვლენების *კომპლექსური ურთიერთქმედებით*. ისინი ერთობლივი მოქმედების შედეგად იწვევენ და აჩქარებენ გარკვეული დაავადებების განვითარებას ან იცავენ ინდივიდს დაავადებისგან. ამ მიზეზის გამო მიჩნეულია, რომ ეს დაავადებები **მულტიფაქტორული** წარმოშობისაა და მათ ახასიათებთ **კომპლექსური** მემკვიდრეობის ტიპი.

მულტიფაქტორული დაავადებების დროს ნანახი ოჯახური აგრეგაცია და კომპლექსური მემკვიდრეობა შესაძლოა იმით აიხსნას, რომ ერთი ოჯახის წევრებს საერთო გენეტიკური მასალის დიდი ნაწილი და მსგავსი გარემო პირობები აქვთ, ვიდრე პოპულაციის შემთხვევითად შერჩეულ წევრებს. ამრიგად, დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში უფრო სავარაუდოა **გენის გენთან** ან **გენის გარემოსთან ურთიერთქმედების** ისეთივე ფორმის არსებობა, რაც პრობანდში დაავადების განვითარებას გამოიწვევს, ვიდრე იმ ინდივიდებში, რომლებიც პრობანდის ნათესავები არ არიან.

ამ თავში, უპირველეს ყოვლისა, შევეცდებით ვუპასუხოთ შეკითხვას, თუ როგორ ვიგებთ, რომ პოპულაციაში არსებული გენის გარკვეული ვარიანტები წინასწარგანწყობას ქმნიან გარკვეული დაავადებების მიმართ. აქვე აღვწერთ, თუ როგორ შეისწავლიან გენეტიკოსები ოჯახურ აგრეგაციას, იკვლევენ ტყუპებს, რათა განსაზღვრონ გენების და გარემოს როლი დაავადების ეტიოლოგიაში, შეიმუშავონ მულტიფაქტორული დაავადებების კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფიზიოლოგიური კრიტერიუმები. და ბოლოს, ამ თავის დანარჩენ ნაწილში განვიხილავთ კომპლექსური დაავადებების რამდენიმე მაგალითს, რომელთა მიმართ უკვე დადგენილია დაავადების გამომწვევი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების სპეციფიკური ურთიერთქმედება.

როგორც ამ თავში ვიხილავთ, ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული დაავადებების უმეტესობისთვის ჯერ კიდევ სრულად არ არის განსაზღვრული კონკრეტული გენები, ამ გენების ცალკეული ვარიანტები და ამ ვარიანტებზე მოქმედი გარემო ფაქტორები. კომპლექსური დაავადებების გამომწვევი გენეტიკური ფაქტორების უფრო დეტალური შესწავლისთვის ჯერ საჭიროა სხვადასხვა პოპულაციაში გენეტიკური ვარიანტების განაწილების სრული შეფასება. ეს საკითხი განხილულია მე-9 თავში, ხოლო მე-10 თავში დავუბრუნდებით მსჯელობას სპეციფიკურ პოპულაციაზე დამყარებული ეპიდემიოლოგიური მიდგომების შესახებ, რომელთაც გენეტიკოსები იყენებენ გარკვეული გენების და იმ გენების ვარიანტების განსაზღვრის მიზნით, რომლებიც კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე დაავადებების სულ უფრო მზარდ რაოდენობას განაპირობებენ.

ასე რომ, იმ გენების და გენების ვარიანტების აღმოჩენა, რომლებიც ურთიერთქმედებენ გარემოსთან და გარკვეული დაავადებების მიმართ წინასწარგანწყობას იწვევენ, საშუალებას მოგვცემს უკეთ გავიგოთ მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს გავრცელებულ მულტიფაქტორულ დაავადებებს და, შესაძლოა, შევიმუშავოთ მათი პრევენციის და მკურნალობის უკეთესი საშუალებები.

რაოდენობრივი და თვისობრივი მახასიათებლები

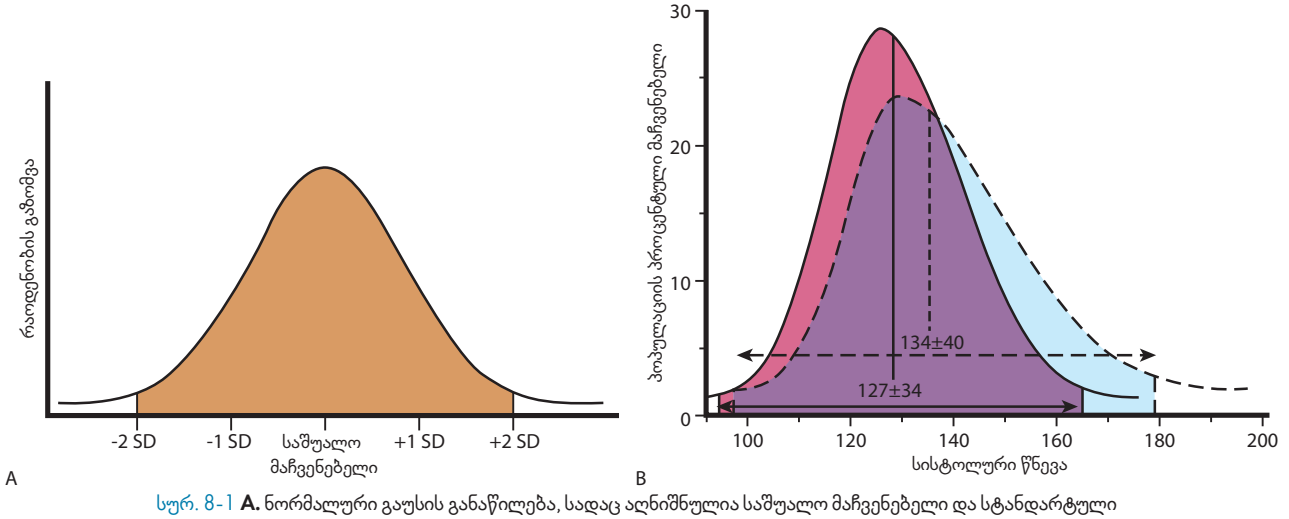
კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე მულტიფაქტორულ დაავადებათა მახასიათებლები შეიძლება დაიყოს ორ ძირითად კატეგორიად – **თვისობრივად და რაოდენობრივად**. თვისობრივი ნიშანი უფრო მარტივია; მაგალითად, დაავადება ფილტვის კიბო ან რევმატოიდული ართრიტი, ადამიანს აქვს ან არა აქვს. როგორც წესი, ისეთი ინდივიდების გარჩევა, ვისაც აქვს ან არა აქვს დაავადება, რთული არ არის, თუმცა ზოგჯერ საჭიროა ინდივიდის დეტალური გამოკვლევა ან სპეციალური ტესტების ჩატარება, თუ დაავადება ჯერ კიდევ სრულად არ არის გამოვლენილი.

ამის საპირისპიროდ, რაოდენობრივი ნიშანი წარმოადგენს გაზომვად ფიზიოლოგიურ ან ბიოქიმიურ სიდიდეს, როგორიცაა, მაგალითად, სიმაღლე, სისხლის წნევა, ქოლესტეროლის შემცველობა შრატში ან სხეულის მასის ინდექსი, რომელიც ერთი პოპულაციის სხვადასხვა ინდივიდში შეიძლება განსხვავებული იყოს. მიუხედავად იმისა, რომ რაოდენობრივი

ცხრილი. 8-1 სხვადასხვა ტიპის გენეტიკური დაავადების სიხშირე

ტიპი	დაავადების სიხშირე დაბადებისას (1000 ახალშობილზე)	დაავადების სიხშირე 25 წლის ასაკის ინდივიდებში (1000 შემთხვევაზე)	დაავადების პოპულაციური სიხშირე (1000 შემთხვევაზე)
გენომური და ქრომოსომული მუტაციებით გამოწვეული დარღვევები	6	1.8	3.8
ერთეული გენის მუტაციებით გამოწვეული დარღვევები	10	3.6	20
მულტიფაქტორული მემკვიდრეობით მუტაციებით გამოწვეული დარღვევები	≈50	≈50	≈600

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone.



სურ. 8-1 **A.** ნორმალური გაუსის განაწილება, სადაც აღნიშნულია საშუალო მაჩვენებელი და სტანდარტული გადახრები (SD). მრავალი ნიშნისთვის "ნორმალური" დიაპაზონი მიჩნეულია ±2SD ფარგლებში, როგორც ეს ნაჩვენებია დაჩრდილული უბნის სახით. **B.** სისტოლური წნევის განაწილება 40-45 წლის 3300-მდე მამაკაცში (*უწყვეტი ხაზი*) და 50-55 წლის 2200-მდე მამაკაცში (*წყვეტილი ხაზი*). საშუალო მაჩვენებელი ±2SD ფარგლებში ნაჩვენებია *ორმხრივი ისრით. იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ნიშნის მაჩვენებელი შეიძლება მუდმივად მერყეობდეს გარკვეულ დიაპაზონში, არსებობს ზოგიერთი დაავადების დიაგნოზი, როგორიცაა ქონდრისკაცობა, ჰიპერტენზია, ჰიპერქოლესტეროლემია ან ჭარბწონიანობა, რომელთა განსაზღვრა ხდება იმის მიხედვით, არის თუ არა გარკვეული ნიშან-თვისება ე.წ. **ნორმალური დიაპაზონის** მაჩვენებლის გარეთ, რაც განისაზღვრება საშუალო პოპულაციური მაჩვენებლის საფუძველზე. ხშირად ნორმალური დიაპაზონის გამოთვლა ეფუძნება **ნორმალური განაწილების** გამოყენებას, რასაც შემდეგ ქვეთავში აღვწერთ; იგი წარმოადგენს რაოდენობრივი ნიშნის საშუალო მაჩვენებლის განაწილებას პოპულაციაში. გაითვალისწინეთ, რომ ტერმინი *ნორმალური* აქ ორი სხვადასხვა მნიშვნელობით გამოიყენება: ერთ შემთხვევაში საუბრობენ პოპულაციაში ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის "ნორმალურ" განაწილებაზე, სხვაგან კი აღნიშნავენ, რომ ინდივიდის მახასიათებელი რომელიღაც სიდიდე "ნორმალურ" ფარგლებშია; ამ ფრაზებში ერთი და იგივე სიტყვა სხვადასხვა მნიშვნელობით არის გამოყენებული, ერთი მათგანი სტატისტიკური მაჩვენებელია, ხოლო მეორე – იმ შესაბამისობის საზომია, რაც ჩვეულებრივ გვხვდება.

ნორმალური განაწილება

როგორც ხშირად ხდება რაოდენობრივი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების, მაგალითად, სისხლის სისტოლური წნევის შემთხვევაში, გრაფიკი, რომლის ორდინატაზე (y-ღერძზე) გამოსახულია ინდივიდთა რაოდენობა პოპულაციაში, ხოლო აბსცისაზე (x-ღერძზე) – მათი კონკრეტული რაოდენობრივი მაჩვენებლები, ზარის ფორმის მრუდს მოგვაგონებს, რომელიც ცნობილია, როგორც **ნორმალური (გაუსის) განაწილება** (სურ. 8-1A). ნორმალური განაწილების მრუდის პიკის მდებარეობა და მრუდის სიგანე დამოკიდებულია ორ სიდიდეზე – **საშუალო მნიშვნელობაზე** (μ) და **დისპერსიაზე** (σ^2). შესაბამისად, საშუალო მნიშვნელობა არის სიდიდეთა საშუალო არითმეტიკული და, რადგან ადამიანთა უმრავლესობას აქვს ნიშნის საშუალო მაჩვენებელთან მიახლოებული სიდიდე, მრუდის პიკიც ახლოს იქნება საშუალო მაჩვენებელთან. დისპერსია (ან მისი კვადრატული ფესვი σ, **სტანდარტული გადახრა**, აღინიშნება როგორც SD) არის საშუალო სიდიდიდან ორივე მხარეს გადახრის სპექტრის საზომი და ამიტომაც მრუდის სიგანეს განსაზღვრავს.

ნებისმიერი ფიზიოლოგიური სიდიდე, რომელიც შეიძლება პოპულაციის შერჩეულ ნიმუშებში გაიზომოს, არის **რაოდენობრივი ფენოტიპი**, ხოლო ამ ნიმუშების საშუალო მაჩვენებელი და დისპერსია შეიძლება გამოვთვალოთ იმ პოპულაციის ძირითადი საშუალო მაჩვენებელის და დისპერსიის შესაფასებლად, საიდანაც აღებულია ნიმუში. მაგალითად, სურ. 8-1 A-ზე გამოსახულია ორი სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ათასობით მამაკაცის სისხლის სისტოლური წნევის მაჩვენებლები. უფრო ახალგაზრდა კოჰორტის სისტოლური წნევა თითქმის სიმეტრიულია; თუმცა უფრო

ასაკოვან ჯგუფში მრუდი უფრო "დამრეცი"(ასიმეტრიული) ხდება და ინდივიდთა უმეტესობის სისტოლური წნევის მაჩვენებელი საშუალოზე უფრო მაღალია, ვიდრე საშუალოზე დაბალი, რაც ამ ასაკობრივ ჯგუფში ჰიპერტენზიისადმი წინასწარგანწყობაზე მიუთითებს.

ნორმალური განაწილება საშუალებას გვაძლევს ჩამოვაყალიბოთ ნორმალური დიაპაზონის საზღვრები. ნორმალურ დიაპაზონად ხშირად მიიჩნევა რაოდენობრივი ნიშნის ისეთი მაჩვენებელი, რომელიც ნანახია პოპულაციის დაახლოებით 95%-ში. სტატისტიკური თეორიის საფუძვლების თანახმად, თუ პოპულაციაში რაოდენობრივი ნიშნის მაჩვენებლები ემთხვევა ზარის ფორმის მრუდს (ანუ ნორმალურადაა განაწილებული), მაშინ პოპულაციის დაახლოებით 5%-ს ექნება საშუალო მაჩვენებლიდან 2 SD (სტანდარტულ გადახრაზე) მეტი ან ნაკლები მაჩვენებელი. თუმცა, მოცემული ინდივიდისთვის, ეს მაჩვენებელი შეიძლება აბსოლუტურად "ნორმალური" იყოს (ე.ი. ინდივიდი ჯანმრთელია), მიუხედავად იმისა, რომ მისი მაჩვენებელი "ნორმალური" დიაპაზონის ფარგლებში არ ჯდება.

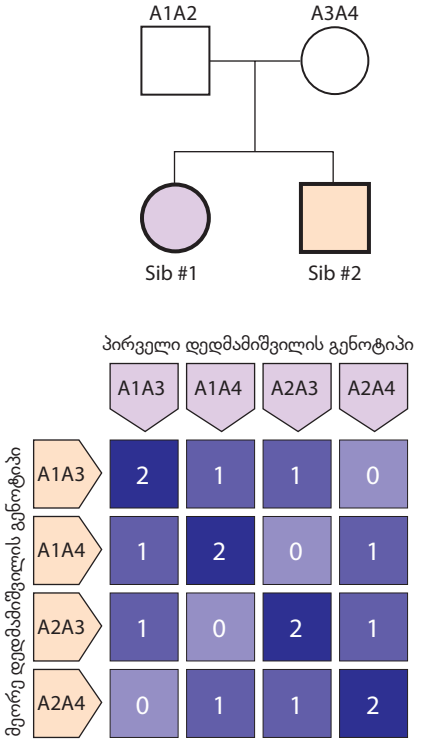
ოჯახური აგრეგაცია და კორელაცია

ალელების განაწილება ნათესავებს შორის

რაც უფრო ახლო ნათესაური კავშირია ოჯახის ორ წევრს შორის, მით მეტი, საერთო წინაპრებისგან მემკვიდრეობით მიღებული, საზიარო ალელი აქვთ მათ (იხ. მე-7 თავი). საერთო ალელების მატარებელი ორი ინდივიდის ყველაზე თვალსაჩინო მაგალითია იდენტური (**მონოზიგოტური**, MZ) ტყუპები (იხ. ქვემოთ, ამავე თავში), რომელთაც ყოველ ლოკუსში ერთნაირი ალელები აქვთ. შემდეგი, ყველაზე ახლო ნათესავები ოჯახში **პირველი რიგის ნათესავები** არიან, როგორიცაა მშობელი და შვილი ან და-ძმა, მათ შორის არაიდენტური (**დიზიგოტური**, DZ) ტყუპები. მშობელი-შვილის წყვილში შვილს ყოველ ლოკუსში თითო საერთო ალელი აქვს (50%) თითოეულ მშობელთან, ანუ ამ მშობლისგან შვილი მემკვიდრეობით იღებს ერთ ალელს. დედმამიშვილებსაც (დიზიგოტური ტყუპების ჩათვლით) თავიანთი ალელების 50% საერთო აქვთ, თუმცა მხოლოდ საშუალოდ. ასე ხდება ვინაიდან, დედმამიშვილების წყვილი ლოკუსში ორ ერთნაირ ალელს მემკვიდრეობით მიიღებს შემთხვევათა 1/4-ში, არც ერთ საერთო ალელს – შემთხვევათა1/4-ში, ხოლო ლოკუსის მხოლოდ ერთ საზიარო ალელს მიიღებს შემთხვევათა 1/2-ში (სურ. 8-2). შესაბამისად, ინდივიდის ნებისმიერ ლოკუსში ალელების საშუალო რაოდენობა, რომელიც სავარაუდოდ, საზიარო აქვთ დედმამიშვილებს, იქნება:

1/4 (2 ალელი) + 1/4 (0 ალელი) + 1/2 (1 ალელი) = 0,5 + 0 + 0,5 = 1 ალელი

რაც უფრო შორეული ნათესავია ოჯახის ორი წევრი, მით ნაკლები საზიარო ალელი ექნებათ მათ საერთო წინაპრისგან მემკვიდრეობით მიღებული.



სურ. 8-2 საზიარო ალელები დაავადების მიმართ კონკორდანტული და-ძმების ერთ-ერთ ლოკუსში. მამის გენოტიპია *A1A2*, დედის – *A3A4*; ცხრილის ზედა, ჰორიზონტალურ რიგში მოცემულია პირველი დედმამიშვილის, ხოლო ცხრილის მარცხენა ვერტიკალურ სვეტში – მე-2 დედმამიშვილის ოთხივე შესაძლო გენოტიპი. ცხრილის შიგნით, უჯრებში მითითებული რიცხვები გამოსახავს ორივე და-ძმისთვის საზიარო ალელების რაოდენობას 16 განსხვავებული გენოტიპის შესაძლო კომბინაციიდან. მაგალითად, ზედა მარცხენა უჯრაში მოცემულია ციფრი 2, ორივე დედმამიშვილს აქვს *A1A3* გენოტიპი და მათ აქვთ ორი საზიარო ალელი – *A1* და *A3*. ქვედა მარცხენა უჯრაში მოცემულია ციფრი 0, რაც იმის მაუწყებელია, რომ პირველ დედმამიშვილს აქვს *A1A3* გენოტიპი, ხოლო მე-2-ს გენოტიპი არის *A2A4* და, შესაბამისად, მათ არ გააჩნიათ საზიარო ალელები.

თვისობრივი მახასიათებლების ოჯახური აგრეგაცია

თუ გარკვეული ალელები ზრდიან დაავადების განვითარების რისკს, მოსალოდნელია, რომ დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში იგივე დაავადების განვითარების რისკი უფრო მაღალი იქნება, ვიდრე საერთო პოპულაციაში (**დაავადების ოჯახური აგრეგაცია**). ვინაიდან, რაც უფრო ახლო ნათესაური კავშირი აქვს ადამიანს მის დაავადებულ ნათესავთან, მით უფრო მეტი საზიარო ალელები აქვთ მათ და, შესაბამისად, დაავადების განვითარების რისკიც მეტი იქნება. აქ ჩვენ განვიხილავთ ორ მიდგომას, რომელიც გამოიყენება ოჯახური აგრეგაციის გასაზომად: ფარდობითი რისკის მაჩვენებელს და ოჯახური ისტორიის შემთხვევა-კონტროლის მეთოდს.

ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი

დაავადების ოჯახური აგრეგაცია შეიძლება გაიზომოს, თუ ერთმანეთს შევადარებთ დაავადების სიხშირეს დაავადებული პრობანდის ნათესავებში და სიხშირეს (პრევალენტობას) საერთო პოპულაციაში. **ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი,** λ_r განისაზღვრება, როგორც:

ცხრილი. 8-2 **ფარდობითი რისკი λs პრობანდის და-ძმებში დაავადების ოჯახური აგრეგაციის და კომპლექსური მემკვიდრეობის შემთხვევაში**

დავაადება	კავშირი	λs
შიზოფრენია	და-ძმები	12
აუტიზმი	და-ძმები	150
მანიაკურ-დეპრესიული (ბიპოლარული)	და-ძმები	7
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1	და-ძმები	35
კრონის დაავადება	და-ძმები	25
გაფანტული სკლეროზი	და-ძმები	24

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone; and King RA, Rotter JI, Motulsky AG: *The genetic basis of common diseases*, ed 2, Oxford, England, 2002, Oxford University Press.

$$\lambda_r = \frac{\text{დაავადების სიხშირე დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში}}{\text{დაავადების სიხშირე საერთო პოპულაციაში}}$$

(სადაც r ინდექსი აღნიშნავს ნათესავებს). λr სიდიდე არის ოჯახური აგრეგაციის საზომი, რომელიც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად ხშირად მეორდება დაავადება დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში (მრიცხველი) და ამ დაავადების პოპულაციურ სიხშირეზე (მნიშვნელი); რაც უფრო დიდია λr სიდიდე, მით მეტია ოჯახური აგრეგაცია. პოპულაციისთვის გამოითვლიან დაავადების პრევალენტობის მახასიათებელს, რადგან რაც უფრო ხშირია დაავადება, მით მეტია ალბათობა, რომ აგრეგაცია არის უფრო საერთო გენოფონდიდან მიღებული ალელების მხოლოდ დამთხვევის შედეგი, ვიდრე ოჯახური მემკვიდრეობით გამოწვეული. სიდიდე λr = 1 იმის მაუწყებელია, რომ ნათესავისთვის დაავადების განვითარების რისკი ისეთივეა, როგორიც პოპულაციის ნებისმიერი წევრისათვის, ხოლო მაშინ, როცა სიდიდე ერთზე მეტია, ნათესავისთვის დაავადების განვითარების რისკი მეტია. პრაქტიკაში λ სხვადასხვა ნათესავისთვის იზომება (მაგ., r = s დედმამიშვილებისთვის ან r = p მშობლებისათვის). სხვადასხვა დაავადებისათვის განსაზღვრული ფარდობითი რისკის მაჩვენებლები დედმამიშვილების მაგალითებზე (ანუ λs) მოცემულია მე-8-2 ცხრილში.

ოჯახური ისტორიის შემთხვევა-კონტროლის კვლევები

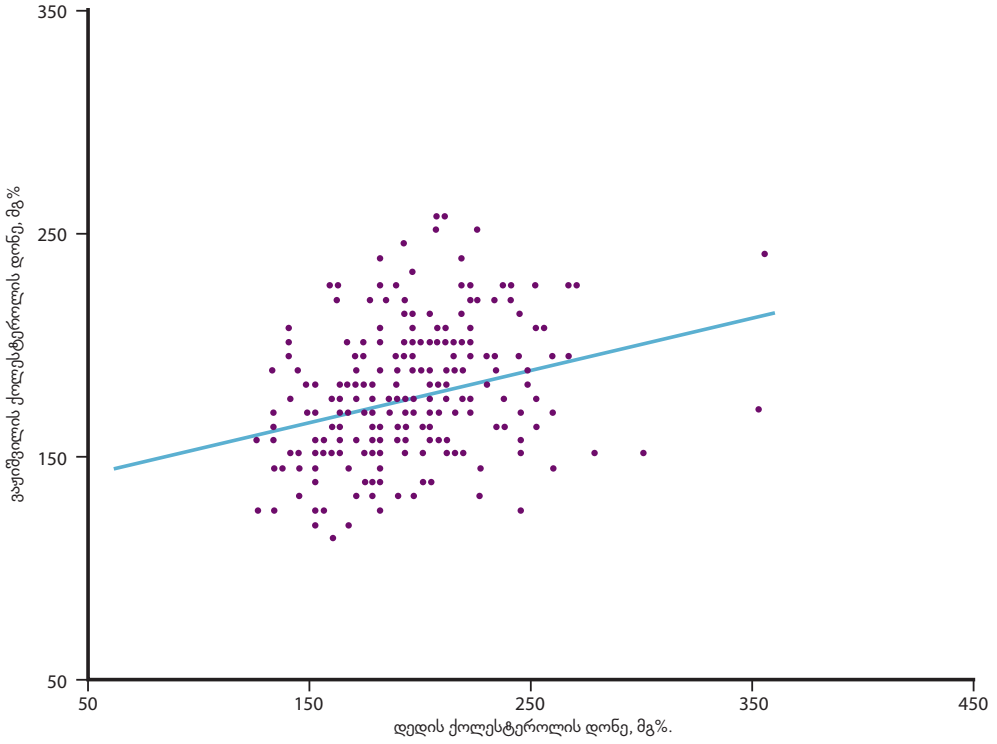
კიდევ ერთი მეთოდი დაავადების ოჯახური აგრეგაციის შესაფასებლად არის **შემთხვევა-კონტროლის კვლევა**, რომლის დროს დაავადებულ ინდივიდებს (შემთხვევებს) და სათანადოდ შერჩეულ ჯანმრთელ ინდივიდებს (საკონტროლო) ადარებენ ერთმანეთს ოჯახური ისტორიის (აგრეთვე სხვა ფაქტორების – გარემო პირობების, საქმიანობის, გეოგრაფიული ადგილსამყოფელის, შობადობის და გადატანილი დაავადებების) მიხედვით. ოჯახურ აგრეგაციაში დაავადების შესაძლო გენეტიკური ფაქტორის როლის შესაფასებლად ოჯახის ანამნეზში არსებულ დაავადების შემთხვევათა სიხშირეს, (ე.წ. **ოჯახის პოზიტიური ანამნეზი**) ადარებენ შესაბამისი ასაკისა და ეთნიკური წარმომავლობის საკონტროლო ინდივიდების პოზიტიური ანამნეზის სიხშირესთან. საკონტროლოდ ხშირად შეარჩევენ ხოლმე პაციენტთა მეუღლეებს, რადგან ისინი, როგორც წესი, შეესაბამებიან დაავადებულ ინდივიდებს როგორც ასაკით, ისე ეთნიკური წარმომავლობით და ერთნაირი ოჯახური გარემოთი. საკონტროლო ჯგუფში ასევე ხშირად აერთიანებენ ისეთ ინდივიდებს, რომლებსაც არა აქვთ დაავადების ეს ფორმა, მაგრამ შეესაბამებიან დაავადებულებს ასაკის, სამსახურებრივი საქმიანობის და ეთნიკური წარმომავლობის მიხედვით. მაგალითად, **გაფანტული სკლეროზის (MS)** გამოკვლევებში დაავადებულ ინდივიდთა პირველი რიგის ნათესავების თითქმის 3,5%-ს ასევე აქვს MS, სიხშირე გაცილებით მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფში შემავალი ჯანმრთელი ინდივიდების პირველი რიგის ნათესავებთან შედარებით (0,2%). ასე რომ, ალბათობა იმისა, რომ MS-ით დაავადებულ პაციენტს ჰყავდეს MS-ით დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი 18-ჯერ უფრო მეტია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. (მე-10 თავში ჩვენ განვიხილავთ როგორ ხდება ალბათობების შეფარდების გამოთვლა შემთხვევა-კოტროლის კვლევის დროს). შესაბამისად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ MS-ის დროს მართლაც ადგილი აქვს ოჯახურ აგრეგაციას, რაც ამ დაავადების მიმართ გენეტიკურ წინასწარგანწყობას ადასტურებს.

გენეტიკური წვლილის განსაზღვრა რაოდენობრივი ნიშნების დროს

ისევე, როგორც მემკვიდრული ფაქტორები ზრდიან ოჯახურ აგრეგაციას დაავადების მიმართ, გარკვეული რაოდენობრივი ნიშნის განმსაზღვრელი საზიარო ალელების არსებობა ოჯახის სხვადასხვა წევრში გავლენას ახდენს ამ რაოდენობრივი ნიშნების მაჩვენებელზე. რაც უფრო მეტია რაოდენობრივი ნიშნის განმსაზღვრელი საზიარო ალელების რაოდენობა ნათესავებს შორის, მით უფრო მსგავსი იქნება ამ ნიშნის მაჩვენებელი ოჯახის წევრებს შორის ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით. გენეტიკური ვარიაციის გავლენის გაზომვა რაოდენობრივ ნიშანზე ხშირად შესაძლებელია ორი სხვადასხვა გზით: ნათესავებს შორის **კორელაციით** და **მემკვიდრეობითობით.**

ოჯახური კორელაცია

ფიზიოლოგიური პარამეტრების მნიშვნელობებთან მიმართებით არსებობს ტენდენცია, რომ ის უფრო მსგავსია ნათესავებში, ვიდრე საერთო პოპულაციაში. ნათესავებს შორის განისაზღვრება კორელაციის ხარისხი კონკრეტული ფიზიოლოგიური პარამეტრისთვის. **კორელაციის კოეფიციენტი** (აღინიშნება "r" სიმბოლოთი) არის სტატისტიკური სიდიდე, რომლითაც სარგებლობენ, მაგალითად, ბავშვში და მის მშობლებში შრატის ქოლესტეროლის დონის საშუალო მაჩვენებლების განსაზღვრისას. შესაბამისად, შრატის ქოლესტეროლის დონის მაჩვენებლის მიხედვით **დადებითი კორელაცია** პაციენტების და მისი ნათესავების ჯგუფებს შორის არის იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს მომატებული აქვს ქოლესტეროლის დონე და პროპორციულად იგი მომატებული აქვთ მის ნათესავებსაც. კორელაციის არსებობის დროს პრობანდის და მისი ნათესავების გრაფიკის მაჩვენებლები, სადაც ყოველი წერტილი აღნიშნავს პრობანდისა და მისი ნათესავის წყვილ მაჩვენებელს, უმეტესად თავს მოიყრის სწორი ხაზის გასწვრივ. ასეთ დროს, r-ის მნიშვნელობა შეიძლება მერყეობდეს 0-დან (როდესაც არ არის კორელაცია) +1-მდე (სრული პოზიტიური კორელაციის შემთხვევაში). სურათზე 8-3 ნაჩვენები ქოლესტეროლის



სურ. 8-3 შრატის ქოლესტეროლის დონეების გრაფიკი 30-დან 39-მდე წლის დედებში და მათი 4-დან 9 წლამდე ვაჟებში. ყოველი წერტილი აღნიშნავს დედა-შვილის წყვილის მაჩვენებელს. სწორი ხაზი არის "საუკეთესო მაჩვენებელი". *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

დონის განსაზღვრის მაგალითზე ვხედავთ, რომ აღინიშნება მცირედი პოზიტიური კორელაცია (r = 0.294) 30-39 წლის დედების შრატში ქოლესტეროლის დონესა და მათი 4-დან 9 წლამდე მამრობითი სქესის შვილების ქოლესტეროლის დონეს შორის. ამის საპირისპიროდ, **უარყოფით კორელაციას** ადგილი აქვს, როდესაც რაც უფრო მაღალია პაციენტის მაჩვენებელი, მით უფრო დაბალია ეს მაჩვენებელი მის ნათესავებში. ამ შემთხვევაშიც შესადარებელი სიდიდეები კორელირებს ერთმანეთთან, მაგრამ ურთიერთსაპირისპიროდ. უარყოფითი კორელაციის დროს r-ის მნიშვნელობა მერყეობს 0-დან –მდე (სრული უარყოფითი კორელაციისთვის).

მემკვიდრეობითობა

რაოდენობრივი ნიშნის **მემკვიდრეობითობის** კონცეფცია (აღინიშნება H^2 სიმბოლოთი) განავითარეს იმ მიზნით, რომ დაედგინათ, თუ რამდენად განაპირობებს ერთი პოპულაციის ინდივიდებს შორის არსებული გენეტიკური განსხვავება ამ ნიშნის ვარიაბელობას პოპულაციაში. *H^2 განისაზღვრება როგორც ალელური ვარიაციებით (ფართო გაგებით) განპირობებული რაოდენობრივი ნიშნის საერთო ფენოტიპური დისპერსიის წილი,* იმის მიუხედავად თუ რა მექანიზმით ახდენს სხვადასხვა ალელი გავლენას ფენოტიპზე. რაც უფრო მაღალია მემკვიდრეობითობის მაჩვენებელი, მით მეტია ადამიანებს შორის გენეტიკურ განსხვავებათა როლი ნიშნის ვარიაბელობის მიხედვით პოპულაციაში. H^2 სიდიდე ვარირებს 0-დან (როდესაც გენოტიპი არ მონაწილეობს ტოტალურ ფენოტიპურ დისპერსიაში პოპულაციაში) 1-მდე (როდესაც ფენოტიპური დისპერსია მხოლოდ გენოტიპითაა განპირობებული).

ადამიანის ნიშან-თვისების მემკვიდრეობითობა თეორიული სიდიდეა; მას გამოითვლიან ნათესავებში ნიშან-თვისების პარამეტრებს შორის კორელაციური მაჩვენებლის მიხედვით, ნათესაობის ხარისხის გათვალისწინებით. მაგალითად, მშობლებსა და შვილებს, დედმამიშვილებს ან, როგორც ამას მოგვიანებით ვნახავთ, ტყუპებს შორის.

გენებისა და გარემოს ფარდობითი როლი კომპლექსური დაავადების განვითარებაში

გენეტიკური და გარემო ფაქტორების განსხვავებული გავლენა ოჯახური კვლევის დროს

ოჯახის წევრებს შორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ნიშნების მსგავსება შეიძლება აიხსნას საერთო გენეტიკური და არაგენეტიკური ფაქტორებით (მაგ., გარემო ფაქტორები), როგორებიცაა სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა, ადგილობრივი გარემო, კვების რაციონი ან კულტურა, რომლებიც ხშირად საერთო აქვთ ოჯახის წევრებს და არაგენეტიკური ბუნებისაა. რადგან არსებობს დაავადების ოჯახური აგრეგაციის ან რაოდენობრივი ნიშნის კორელაციის მტკიცებულება, გენეტიკოსები სხვადასხვა მიდგომის მეშვეობით ცდილობენ გაიგონ გენოტიპის და გარემო პირობების ფარდობითი როლი გარკვეული ფენოტიპის განვითარებაში. ერთ-ერთი მიდგომაა λr-ის მნიშვნელობების ან რაოდენობრივი ნიშნის კორელაციების შედარება პრობანდის სხვადასხვა

რიგის ნათესავებში. მაგალითად, თუ გენი განაპირობებს დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას, მაშინ მოსალოდ-ნელია, რომ λr მაქსიმალურ მნიშვნელობას მიაღწევს მონოზიგოტურ ტყუპებში, შედარებით ნაკლებს – პირველი რიგის ნათესავებში (და-ძმა, მშობელი-შვილი) და ეს მაჩვენებელი პროგრესულად შემცირდება, რაც უფრო შორეულია ნათესაური კავშირი ოჯახის წევრებს შორის (ცხრილი 8-3).

ამ მიდგომის საილუსტრაციოდ განვიხილოთ **გაპობილი ტუჩი და სასა** (ერთად ან ცალ-ცალკე) – CL(P), თანდაყოლილი ანომალიის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმა, რომლის საერთო პოპულაციური სიხშირეა 1.4 ყოველ 1000 ახალშობილზე. CL(P) წარმოიშობა ემბრიონული პერიოდის დაახლოებით 35-ე კვირაზე და ამ დროს არ ხდება ზედა ტუჩისა და მაგარი სასის წარმომქმნელი ქსოვილების შეერთება; CL(P) მულტიფაქტორული დაავადებაა, რომელსაც კომპლე-ქსური მემკვიდრეობა ახასიათებს და ჯერ კიდევ უცნობია იმის მიზეზი, თუ რატომაა CL(P)-ს მქონე ინდივიდთა 60-80% მამრობითი სქესის. მიუხედავად სახელების მსგავსებისა, როგორც წესი, CL(P) ეტიოლოგიურად განსხვავდება იზოლი-რებული გაპობილი სასისაგან (ანუ გაპობილი ტუჩის *გარეშე*).

CL(P) ჰეტეროგენურია და აერთიანებს ისეთ ფორმებს, რომლებშიც გაპობილი ტუჩი და სასა სხვა ანომალიების მომცველი სინდრომის მხოლოდ ერთ-ერთი გამოვლინებაა, რომელიც ცნობილია როგორც **სინდრომული CL(P)** და ფორმებს, რომლებსაც კავშირი არა აქვთ დაბადების სხვა დეფექტებთან, ცნობილია როგორც **არასინდრომული CL(P)**. სინდრომული CL(P) შეიძლება მემკვიდრეობით გადაეცეს, როგორც მენდელისეული ერთეული გენის დარღვევა, ან შეიძლება გამოწვეული იყოს ქრომოსომული დარღვევით (განსაკუთრებით მე-13 ქრომოსომის ტრისომიის და 4p⁻ დელეციის სინდრომის დროს) (იხ. მე-6 თავი), ან ტერატოგენური ფაქტორის ზემოქმედებით (წითურათი გამოწვეული ემბრი-ოპათია, ტალიდომიდის ან ანტი-კონვულსანტების მიღება) (იხ. მე-14 თავი). არასინდრომული CL(P) შეიძლება აგრეთვე მემკვიდრეობით გადაეცეს, როგორც მონოგენური დარღვევა, მაგრამ უფრო ხშირად იგი სპორადულია და გარკვეულწილად გამოხატული ოჯახური აგრეგაცია ახასიათებს, თუმცა არ ავლენს მენდელისეული მემკვიდრეობის ხასიათს.

ბავშვში CL(P)-ს განვითარების რისკი მით უფრო მატულობს, რაც უფრო მეტი CL(P)-ს მქონე ნათესავი ჰყავს მას და რაც უფრო ახლო ნათესაურ კავშირში იმყოფებიან ისინი (ცხრილი 8-3). ამ მოვლენის ყველაზე მარტივი ახსნა არის ის, რომ რაც უფრო ახლო ნათესაურ კავშირში იმყოფება ინდივიდი პრობანდთან და რაც უფრო მეტი პრობანდია ოჯახში, დაავადების წინასწარგანწყობის მით მეტი საზიარო ალელები გააჩნია ამ ინდივიდს პრობანდთან; შესაბამისად, დაავადების განვითარების რისკიც უფრო იზრდება.

მეორე მიდგომა დაავადების ფარდობითი რისკის მაჩვე-ნებელის შედარებაა პრობანდის *ბიოლოგიურ* ნათესავებსა და *ბიოლოგიურად არამონათესავე* ოჯახის წევრებს შორის (მაგ., მეუღლეები ან ნაშვილები ბავშვები), როდესაც ყველანი ერთნაირ გარემო პირობებში ცხოვრობენ. მაგალითად, გაფანტული სკლეროზის დროს λr-ის მნიშვნელობა იდენტურ ტყუპებში არის 190, პირველი რიგის ბიოლოგიურ ნათე-სავებში (მშობლები, შვილები, დედმამიშვილები) კი მხოლოდ 20-დან 40-მდე. საპირისპიროდ, λr არის 1 დაავადებული პირის *ნაშვილებ* და-ძმებში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ

ცხრილი. 8-3 გაპობილი ტუჩის ან ტუჩ-სასის ნაპრალის განვითარების რისკი ბავშვში, როდესაც მას ჰყავს დაავადებული მშობლები და ნათესავები

	CL(P) რისკი (%)		
	დაავადებული მშობლების რაოდენობა		
დაავადებული ნათესავები	**0**	**1**	**2**
არც ერთი	0.1	3	34
ერთი და/ძმა	3	11	40
ორი და/ძმა	8	19	45
ერთი და/ძმა და ერთი მეორე რიგის ნათესავი	6	16	43
ერთი და/ძმა და ერთი მესამე რიგის ნათესავი	4	14	44

CL(P), გაპობილი ტუჩი გაპობილ სასასთან ერთად ან მის გარეშე.

გაფანტული სკლეროზის დროს ნანახი ოჯახური აგრეგაცია ძირითადად გენეტიკურია და არა გარემო ფაქტორებით გამოწვეული. მსგავსი ანალიზის გაკეთება შეიძლება რაოდე-ნობრივი ნიშნების დროსაც, როგორიცაა, მაგალითად, სისხლის არტერიული წნევა: *არ არის* ნანახი არანაირი კორელაცია ბავშვის არტერიულ წნევასა და მისი ნაშვილები და-ძმის არტერიული წნევის მაჩვენებლებს შორის; საპირისპიროდ, ნანახი იქნა დადებითი კორელაცია ბავშვისა და მისი ბიოლო-გიური და-ძმების სისხლის არტერიულ წნევას შორის, რომლებიც ერთ სახლში იზრდებოდნენ.

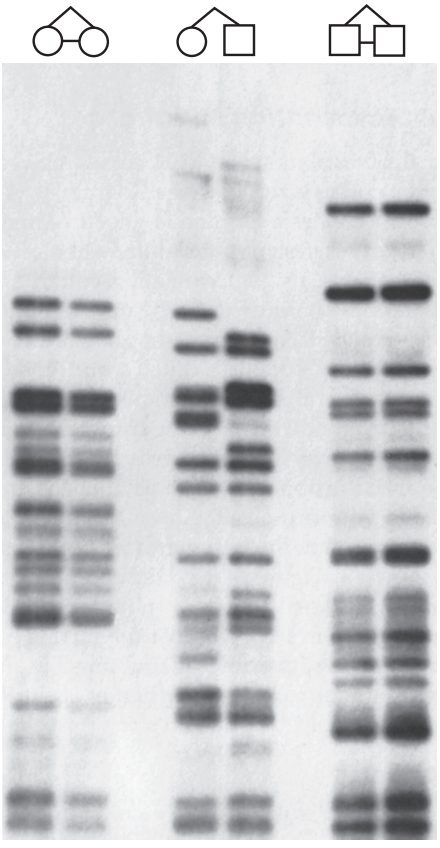
გენეტიკური და გარემო ფაქტორების განსხვავებული გავლენა ტყუპების კვლევის დროს

გენეტიკური და გარემო ფაქტორების შესწავლის მრავალი მეთოდიდან გენეტიკოსები უპირატესობას ტყუპების შესწავლის მეთოდს ანიჭებენ.

ტყუპები

მონოზიგოტურ (MZ) და დიზიგოტურ (DZ) ტყუპებს "ბუნების ექსპერიმენტს" უწოდებენ და ის საშუალებას გვაძლევს შევისწავლოთ გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ზეგავლენა ადამიანების ფენოტიპებზე. MZ ტყუპები ადრეულ ემბრიო-გენეზში ერთი განაყოფიერებული ზიგოტის ორ ცალკეულ ზიგოტად გახლეჩის შედეგად ვითარდებიან (იხ. მე-14 თავი). MZ ტყუპებზე მოდის ახალშობილთა საერთო რიცხვის დაახლოებით 0,3%; უნდა აღინიშნოს, რომ არ არის გამო-ვლენილი მნიშვნელოვანი განსხვავება ეთნიკურ ჯგუფებს შორის. მას შემდეგ, რაც ზიგოტა ორად გაიხლიჩება, MZ ტყუპების განვითარება იწყება ერთნაირი გენოტიპებით ყველა ლოკუსში და ამიტომ ხშირად მიიჩნევენ, რომ მათ ერთნაირი გენოტიპები და გენის ექსპრესიის ტიპები უნდა ჰქონდეთ.

საპირისპიროდ, DZ ტყუპები ვითარდებიან ორი კვერცხ-უჯრედის ერთდროულად ორი სპერმატოზოიდით განაყო-ფიერების შედეგად; DZ ტყუპები გენეტიკურად ჩვეულებრივი და-ძმაა, რომლებიც ერთდროულად ვითარდებიან დედის ორგანიზმში და ერთნაირი აქვთ, ყველა ლოკუსის ალელების საშუალოდ 50%. DZ ტყუპების 1/2 ერთი სქესისაა, 1/2 კი



სურ. 8-4 ტყუპების დნმ-ის დაქტილოსკოპიის მეთოდი, სადაც გამოყენებულია განსხვავებული რიცხვის ტანდემური განმეორებები; იგი წარმოადგენს პოლიმორფიზმების კლასს, რომელსაც გააჩნია ერთ ლოკუსში მდებარე მრავალი ალელი და წარმოდგენილია ტანდემურად განმეორებადი განსხვავებული რიცხვის მქონე ასლებით (იხ. მე-4 თავი). ზოლების ყოველი წყვილი შეიცავს ტყუპთა წყვილების დნმ-ს. ტყუპების პირველ და მესამე წყვილებს აქვთ დნმ-ის ზოლების იდენტური სურათი, რაც მათ მონოზიგოტურობაზე მიუთითებს. შუაში გამოსახულ ნიმუშებს აქვს აშკარად განსხვავებული დნმ-ის სურათი, რაც ტყუპების დიზიგოტურობაზე მიანიშნებს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

- განსხვავებული სქესის. DZ ტყუპების დაბადების სიხშირეები განსხვავებულია სხვადასხვა პოპულაციაში; მაგალითად, ეს მაჩვენებელი 0,2%-ია აზიის მკვიდრ ახალშობილებში, ხოლო აფრიკის ზოგიერთ ნაწილში და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში 1%-ს აღემატება.

უდიდესი განსხვავება MZ და DZ ტყუპების გენეტიკურ შემადგენლობას შორის ნანახია მათ ე.წ. დნმ-ის დაქტილოსკოპიის სურათზე (სურ. 8-4). **დნმ-ის დაქტილოსკოპიის** მეთოდი ხორციელდება გარკვეული თანამიმდევრობის მქონე სხვადასხვა სიგრძის დნმ-ის მრავალი ფრაგმენტის (მინი-სატელიტების) ერთდროული შესწავლით, რომლებიც ლოკალიზებულია გენომის სხვადასხვა უბანში. MZ ტყუპებს გააჩნიათ მინისატელიტების იდენტური ნაკრები, მაშინ როდესაც DZ ტყუპებს შორის საკმაო განსხვავებებია ნანახი, მიუხედავად იმისა, ტყუპისცალები ერთი სქესის არიან თუ არა.

ცხრილი. 8-4 **კონკორდანტობის სიხშირე MZ და DZ ტყუპებში სხვადასხვა მულტიფაქტორული დაავადების დროს**

	კონკორდანტობა (%)*	
დაავადება	MZ	DZ
არატრავმული ეპილეფსია	70	6
გაფანტული სკლეროზი	18	2
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1	40	5
შიზოფრენია	46	15
ბიპოლარული დაავადება	62	8
ოსტეოართრიტი	32	16
რევმატოიდული ართრიტი	12	3
ფსორიაზი	72	15
გაპობილი ტუჩი სასის ნაპრალით ან მის გარეშე	30	2
სისტემური წითელი მგლურა	22	0

*დამრგვალებულია უახლოეს პროცენტამდე.

DZ- დიზიგოტური; MZ- მონოზიგოტური

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone; King RA, Rotter JI, Motulsky AG: *The genetic basis of common diseases*, Oxford, England, 1992, Oxford University Press; and Tsuang MT: Recent advances in genetic research on schizophrenia. *J Biomed Sci* 5:28-30.

დაავადების კონკორდანტობა მონოზიგოტურ და დიზიგოტურ ტყუპებში

როდესაც ტყუპებს ერთი და იგივე დაავადება აქვთ, ამბობენ, რომ ისინი ამ დაავადების მიმართ კონკორდანტულები არიან. საპირისპიროდ, როდესაც მხოლოდ ერთ ტყუპისცალს აქვს დაავადება და მეორეს – არა, მაშინ ისინი დაავადების მიმართ დისკორდანტულები არიან. დაავადების კონკორდანტობის შესწავლა MZ ტყუპებში მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაწვდის იმისათვის, რომ განვსაზღვროთ გენოტიპის როლი კონკრეტული დაავადების განვითარებაში. ამ დროს ნათლად ჩანს დაავადება მენდელისეულია თუ კომპლექსური მემკვიდრეობით არის გამოწვეული. მაგალითად, თუ ერთ MZ ტყუპისცალს აქვს **ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია** (შემთხვევა 42), მეორე MZ ტყუპისცალსაც აუცილებლად ექნება ეს დაავადება. ამის საპირისპიროდ, თუ **შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1** (ინსულინდამოკიდებული ანუ იუვენილური ფორმა) (შემთხვევა 26) აქვს ერთ MZ ტყუპისცალს მეორე ტყუპისცალსაც ექნება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1 ასეთი ტყუპების წყვილის მხოლოდ 40%-ში. *MZ ტყუპებში დაავადების 100%-ზე ნაკლები კონკორდანტობა მყარი მტკიცებულებაა იმისა, რომ დაავადების განვითარებაში არაგენეტიკური ფაქტორები თამაშობენ გარკვეულ როლს.* ისინი შეიძლება იყოს ეგზოგენური, როგორიცაა ინფექცია ან კვების რაციონი, ან სხვა სახის, მაგ., სომატური მუტაცია, დაბერების ეფექტები ან ერთ-ერთი ტყუპისცალში მეორესთან შედარებით გენის ექსპრესიის განსხვავებული ეპიგენეტიკური ცვლილებები.

MZ ტყუპებს და ერთი სქესის DZ ტყუპებს საერთო აქვთ პრენატალური გარემო პირობები, სქესი და, როგორც წესი, ისინი ერთსა და იმავე მშობლებთან, ერთნაირ საცხოვრებელ გარემოში იზრდებიან. დაავადებისადმი კონკორდანტობის შედარება MZ და ერთი სქესის DZ ტყუპებში გვაჩვენებს, თუ რამდენად ხშირია დაავადების განვითარება როდესაც ნათესავებს, რომლებმაც ერთნაირ პირობებში გაიარეს პრენატალური და, შესაძლოა, პოსტნატალური განვითარება, აქვთ ერთი და იგივე ალელები ყველა ლოკუსში (MZ ტყუპები) იმასთან შედარებით როდესაც ალელების მხოლოდ 50%-ია

საერთო (DZ ტყუპები). *რაც უფრო მეტია MZ ტყუპების კონკორდანტობა DZ ტყუპებთან შედარებით, მით მეტია მტკიცებულება გენეტიკური კომპონენტის არსებობის შესახებ*, როგორც ნაჩვენებია ცხრილში 8-4 მთელი რიგი დაავადებების შემთხვევაში.

მემკვიდრეობითობის განსაზღვრა ტყუპების შესწავლის დროს

ტყუპების მეთოდი წარმატებით გამოიყენება დაავადების თვისობრივი ნიშნების განმაპირობებელი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების შესასწავლად. ამასთანავე ტყუპების მეთოდს ფართოდ იყენებენ რაოდენობრივი ნიშნების მემკვიდრეობითობის შესაფასებლად, ამისათვის კი კორელაციას ადგენენ MZ და DZ ტყუპების ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების მნიშვნელობებს შორის. თუ მივიჩნევთ, რომ ნიშან-თვისების განმაპირობებელი ალელები შეჯამებულად მოქმედებენ (რაც, რა თქმა უნდა, მეტად მარტივი და არასწორი წარმოდგენაა), მაშინ 100% საზიარო ალელების მქონე MZ ტყუპებს ორჯერ მეტი საერთო ალელების რაოდენობა აქვთ, ვიდრე DZ ტყუპებს, რომლებსაც საშუალოდ 50% საზიარო ალელები აქვთ. H^2, რომელიც ამ თავში ზემოთ უკვე ვახსენეთ, უდრის რაოდენობრივი ნიშნის კორელაციის კოეფიციენტის r ორმაგ სხვაობას MZ ტყუპებსა (r_{MZ}) და ერთნაირი სქესის DZ ტყუპებს შორის (r_{DZ}) (რაც გამოსახულია ფალკონერის ფორმულით:

$$H^2=2\times(r_{mz} - r_{dz})$$

თუ ნიშან-თვისების ვარიაბელობა ძირითადად განისაზღვრება გარემო ფაქტორებით, კორელაცია DZ და MZ მსგავსი იქნება; r-ის მნიშვნელობა DZ და MZ ტყუპებს შორის მცირედ იქნება განსხვავებული. შესაბამისად, $r_{MZ}-r_{DZ}= \approx 0$, და H^2 ნულს მიაღწევს. თუმცა, მეორე მხრივ, თუ ვარიაბელობა განსაზღვრულია მთლიანად გენეტიკური ფაქტორებით, კორელაციის კოეფიციენტის r-ის მნიშვნელობა MZ ტყუპებს შორის იქნება 1, მაშინ როდესაც r-ის მნიშვნელობა DZ ტყუპებს შორის ამის ნახევარი იქნება. ამრიგად, $r_{MZ}-r_{DZ}= \approx 1/2$, ამიტომ H^2 დაახლოებით ტოლია $2 \times (1/2) = 1$.

ერთმანეთს დაცილებული ტყუპები

მიუხედავად იმისა, რომ ეს იშვიათი მოვლენაა, ზოგჯერ გარკვეული სოციალური მიზეზების გამო ტყუპებს ერთმანეთს აშორებენ და ისინი ცალ-ცალკე ცხოვრობენ, რაც საშუალებას იძლევა დავაკვირდეთ იდენტური ან ნახევრად იდენტური გენოტიპის მქონე ინდივიდებს, რომლებიც სხვადასხვა გარემოში იზრდებიან. ამგვარი კვლევები, პირველ ყოვლისა, ფსიქიატრიული დაავადებების, ამა თუ იმ ნივთიერებაზე დამოკიდებულების და კვების დარღვევების შესასწავლად გამოიყენება, რომელთა შემთხვევაში ოჯახური გარემოს ზემოქმედებას უდიდესი მნიშვნელობა აქვს დაავადების განვითარებისთვის. მაგალითად, სიმსუქნის ერთ-ერთი ფორმის კვლევის დროს MZ და DZ ტყუპებში იზომებოდა **სხეულის მასის ინდექსი** (BMI; წონა/სიმაღლე^2, კგ/მ^2-ში); ერთმანეთს ადარებდნენ იმ MZ და DZ ტყუპების მონაცემებს, რომლებიც ერთად იზრდებოდნენ და რომლებიც დაშორებულები იყვნენ ერთმანეთს და, შესაბამისად, სხვადასხვა გარემოში იზრდებოდნენ (ცხრილი 8-5). მიუხედავად იმისა, რომ BMI-ის საშუალო მაჩვენებელი ერთნაირი იყო MZ და DZ ტყუპებს შორის, განურჩევლად იმისა, ერთად იზრდებოდნენ ისინი თუ არა, კორელაცია MZ ტყუპებს შორის უფრო მაღალი იყო, ვიდრე DZ ტყუპებს შორის. საინტერესო აღმოჩნდა ის ფაქტიც, რომ MZ ტყუპებში ნანახი უფრო მაღალი კორელაცია არ იყო დაკავშირებული იმასთან, ეს ტყუპები ერთად იზრდებოდნენ თუ არა; ეს კი იმაზე მიუთითებს, რომ გენოტიპს უმნიშვნელოვანესი ზეგავლენა აქვს მოზრდილთა წონაზე და, შესაბამისად, სიმსუქნის რისკსა და მის გართულებებზე.

ოჯახური აგრეგაციისა და მემკვიდრეობითობის შეფასების შეზღუდვები ნათესავებისა და ტყუპების კვლევის დროს

ცდომილების სავარაუდო მიზეზები

არსებობს მთელი რიგი პრაქტიკული ხასიათის სირთულეები λs სიდიდის განსაზღვრის დროს. ერთ-ერთი სირთულე ის არის, რომ დაავადების ოჯახური აგრეგაციის შესწავლის დროს ადგილი აქვს **ცდომილებებს. სტანდარტული ცდომილება** მაშინ ხდება, როცა მკვლევრის ინტერესის ობიექტი ისეთი ოჯახებია, სადაც ერთზე მეტი დაავადებულია, რაც ზრდის მის და-ძმებში რეციდივის რისკს λs. სტანდარტული ცდომილება პრობლემას წარმოადგენს ტყუპების შესწავლის დროსაც. ბევრი კვლევა დამყარებულია იმაზე, რომ კონკრეტული დაავადების მატარებელ ერთ-ერთ ტყუპისცალს სთხოვენ, დაარწმუნოს მეორე ტყუპისცალი კვლევაში მონაწილეობის მიღებაზე (**მოხალისეებზე დაფუძნებული კვლევა**), და არა იმაზე, რომ პირველ რიგში დადასტურდეს კვლევაში მონაწილეობა ტყუპების რეგისტრაციის გზით და მხოლოდ ამის შემდეგ მოხდეს მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობის

ცხრილი 8-5 სხეულის მასის ინდექსის (BMI) კორელაცია ერთად და ცალ-ცალკე გაზრდილ MZ და DZ ტყუპებში

ტყუპების ტიპი	აღზრდა	ქალები			მამაკაცები		
		წყვილებისN.	BMI*	წყვილების კორელაცია	წყვილებისN.	BMI*	წყვილების კორელაცია
მონოზიგოტური	ცალ-ცალკე†	49	24.8 ± 2.4	0.70	44	24.2 ± 3.4	0.66
	ერთად	66	24.2 ± 2.9	0.74	88	23.7 ± 3.5	0.66
დიზიგოტური	ცალ-ცალკე	75	25.1 ± 3.0	0.15	143	24.9 ± 4.1	0.25
	ერთად	89	24.6 ± 2.7	0.33	119	23.9 ± 3.5	0.27

*საშუალო ± 1 SD.

BMI, სხეულის მასის ინდექსი; DZ, დიზიგოტური; MZ, მონოზიგოტური.

Data from Stunkard A J, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE: The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322:1483-1487, 1990.

შესწავლა (**პოპულაციაზე დაფუძნებული** კვლევა). მოხალისეთა კვლევამ შესაძლოა შედეგების ცდომილება მოგვცეს, რადგან ტყუპებს (განსაკუთრებით, MZ ტყუპებს) ემოციური სიახლოვე ახასიათებთ; სავარაუდოდ, ტყუპები უფრო ხშირად თანხმდებიან კვლევაში მოხალისეებად მონაწილეობაზე, როდესაც ისინი კონკორდანტულები არიან, ვიდრე არაკონკორდანტული ტყუპები, რამაც შეიძლება კონკორდანტობის ხარისხის მაჩვენებელზე იმოქმედოს.

ანალოგიურად, რადგან ოჯახის ისტორიის შემთხვევა-კონტროლის კვლევები პრაქტიკული მიზეზების გამო ეყრდნობა პრობანდისგან მიღებულ ინფორმაციას და არა ყველა ნათესავის პირდაპირ შესწავლას, შეიძლება ადგილი ჰქონდეს მიკერძოებით გახსენებას; ამ დროს შესაძლოა პრობანდი უფრო მეტად იცნობდეს იგივე ან მსგავსი დაავადების მქონე ოჯახის წევრებს, ვიდრე საკონტროლო პირს. ასეთი ცდომილებები, რა თქმა უნდა, ოჯახური აგრეგაციის დონეს ზრდის.

სირთულეები მემკვიდრეობითობის გაზომვისა და ინტერპრეტაციის დროსაც შეიძლება მოხდეს. ერთი და იგივე ნიშან-თვისებას შეიძლება ჰქონდეს განსხვავებული მაჩვენებლები სხვადასხვა პოპულაციაში ალელთა განსხვავებული სიხშირის ან სხვადასხვა გარემო ფაქტორის გამო. მაგალითად, სიმაღლის მემკვიდრეობითობის მაჩვენებელი უფრო დაბალი იქნება, თუ მისი გაზომვა მოხდა პოპულაციაში, სადაც იმ დროს საკვების დეფიციტი იყო; იგივე პოპულაციაში ეს მაჩვენებლები უფრო მაღალი იქნება, თუ კვლევა მოხდა მაშინ, როდესაც საკვების რაოდენობა აღნიშნულ პოპულაციაში საკმარისი იყო. ასე რომ, მემკვიდრეობითობა არ უნდა განვიხილოთ, როგორც ნიშან-თვისების "გენეტიკური" ბუნების შინაგანი, უნივერსალური მაჩვენებელი, რადგან იგი დამოკიდებულია პოპულაციაზე და გარემოზე, სადაც შეფასება ხდება. მიუხედავად იმისა, რომ გენეტიკური კვლევებისათვის ჯერ კიდევ იზომება მემკვიდრეობითობა, გენეტიკოსთა უმეტესობა თვლის, რომ ფენოტიპური ცვალებადობის წარმოქმნაში გენეტიკური ცვალებადობის როლის განსაზღვრისთვის ამ კვლევას მხოლოდ ზედაპირული მნიშვნელობა აქვს.

შესაძლო გენეტიკური და ეპიგენტიკური განსხვავებები

ტყუპების შესწავლის მეთოდის აშკარა უპირატესობის მიუხედავად, ამგვარი კვლევა სრულყოფილი არ არის და მისი საშუალებით სრულად ვერ ხერხდება ისეთი ინდივიდების შესწავლა, რომელთაც გააჩნიათ საზიარო ალელების მთლიანი ან ნახევარი ნაკრები, ანდა იმყოფებიან ერთნაირ ან განსხვავებულ გარემოში. MZ ტყუპების კვლევა გულისხმობს, რომ ისინი გენეტიკურად იდენტურები არიან. მიუხედავად იმისა, რომ ეს დებულება მეტწილად მართებულია, MZ ტყუპებს არა აქვთ ზუსტად ერთნაირი გენოტიპი ან გენების ექსპრესია; ეს დამოკიდებულია იმ გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებზე, რომელსაც ადგილი აქვს ზიგოტის ორად გახლეჩის შემდეგ. ეს ერთ-ერთი მიზეზია იმისა, თუ რატომ განსხვავდება MZ ტყუპების გენოტიპი ან/და მათი გენების ექსპრესიის ტიპი ერთმანეთისგან. გენოტიპი შეიძლება განსხვავდებოდეს სომატური რეარანჟირების ან/და გახლეჩის შემდეგ მომხდარი იშვიათი სომატური მუტაციების გამოც (იხ. მე-3 თავი). ეპიგენეტიკური ცვლილებები შეიძლება წარმოიშვას გარემო ან სხვა ფაქტორების საპასუხოდ, რაც MZ ტყუპებში გამოიწვევს გენის ექსპრესიის სხვაობას. (მდედრობითი სქესის MZ ტყუპებს შორის სხვაობა შეიძლება კიდევ უფრო მეტად იყოს გამოხატული სხვადასხვა ქსოვილში X ქრომოსომის ინაქტივაციის განსხვავებების გამო, როგორც მე-6 თავშია წარმოდგენილი).

კომპლექსური დაავადებების მემკვიდრეობის მახასიათებლები

- გენეტიკური ვარიაციები განაპირობებენ დაავადებებს კომპლექსური მემკვიდრეობით, მაგრამ ეს დაავადებები არ არის მონოგენური დარღვევები და არ ავლენენ მემკვიდრეობის მარტივ მენდელისეულ სურათს
- დაავადებებს კომპლექსური მემკვიდრეობით ხშირად ახასიათებს ოჯახური აგრეგაცია, რადგან ალბათობა იმისა, რომ დაავადებული ადამიანის ნათესავებს ექნებათ ერთი და იმავე დაავადების მიმართ წინასწარ-განწყობის ალელები უფრო მეტია, ვიდრე არამონათესავე ინდივიდებს.
- დაავადება უფრო ხშირია პრობანდის ახლო ნათესავებში და შედარებით იშვიათია შორეულ ნათესავებში, რადგან მათ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის ნაკლები საერთო ალელები აქვთ. დაავადების მიმართ კონკორდანტობა მეტია მონოზიგოტურ ტყუპებში დიზიგოტურთან შედარებით
- ნათესავები, რომელთაც სათანადო ლოკუსებში აქვთ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის საზიარო ალელები, შესაძლოა დისკორდანტული იყვნენ ფენოტიპის მიხედვით (არ ავლენდენ პენეტრანტობას), რადგან ამ დროს დაავადების განვითარებაში გადამწყვეტ როლს თამაშობს არაგენეტიკური ფაქტორები. პენეტრანტობის არარსებობის ყველაზე თვალსაჩინო მაგალითი, მათი გენოტიპების იდენტურობის მიუხედავად, არის დისკორდანტული მონოზიგოტური ტყუპები.

ცხრილი. 8-6 მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის მქონე ზოგიერთი თანდაყოლილი მანკი

მანკი	ზოგადი პოპულაციური სიხშირე (1000 ინდივიდზე)
გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასით ან მის გარეშე	0.4-1.7
გაპობილი სასა	0.4
ბარძაყის თანდაყოლილი ამოვარდნილობა	2*
გულის თანდაყოლილი ანომალიები	4-8
პარკუჭების ძგიდის დეფექტი	1.7
ღია არტერიული სადინარი	0.5
წინაგულების ძგიდის დეფექტი	1.0
აორტის სტენოზი	0.5
ნერვული მილის დეფექტები	2-10
სპინა ბიფიდა და ანენცეფალია	სხვადასხვა
პილოროსტენოზი	1,† 5*

* ყოველ1000 კაცზე.
† ყოველ1000 ქალზე.
Data from Carter CO: Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* 32:21-26, 1976; Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases: the genetic environmental interaction. *Circulation* 38:604-617, 1968; and Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. *J Pediatr* 113:1105-1109, 1988.

სხვა შეზღუდვები

სხვა პრობლემა, რომელიც შეიძლება წამოიჭრას ტყუპების კვლევის დროს, ის არის, რომ გარემოს ზეგავლენა ერთად აღზრდილ MZ და DZ ტყუპებზე შეიძლება სრულიადაც არ იყოს ერთნაირი. მუცლადყოფნის პერიოდშიც კი,

შესაძლებელია, რომ ტყუპები განსხვავებულ გარემოში იმყოფებოდნენ. მაგალითად, ხშირად MZ ტყუპებს აქვთ საერთო პლაცენტა, მაგრამ ნაყოფებს მაინც შეიძლება ჰქონდეთ განსხვავებული სისხლმომარაგება,საშვილოსნოს შიდა განვითარების თავისებურებები და სხეულის წონა. გვიანი ასაკის დაავადებებისთვის, როგორიცაა, მაგალითად, ზრდასრულთა ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, დაშვება, რომ ზრდასრულობის ასაკში MZ და DZ ტყუპები ერთნაირ პირობებში იმყოფებოდნენ მთელი ზრდასრულობის ასაკის განმავლობაში, სულ უფრო ნაკლებ სარწმუნო ხდება და, შესაბამისად, სხვაობა კონკორდანტობაში ნაკლებად გვაფიქრებინებს დაავადების გენეტიკურ ბუნებაზე. ამის საწინააღმდეგოდ, ერთმანეთს დაშორებულ MZ ტყუპებში დაავადების კონკორდანტობის განსაზღვრით შესაძლებელია სხვადასხვა გარემო ფაქტორის ზეგავლენის განსაზღვრა ერთსა და იმავე გენოტიპზე. თუმცა ერთმანეთს დაშორებულ ტყუპებზე მოქმედი გარემო ფაქტორების შესწავლა შესაძლოა არ იყოს საკმარისი. *ამრიგად, ტყუპების შესწავლის არც ერთი მეთოდი არ წარმოადგენს გარემო და გენეტიკური ფაქტორების შეფასების სრულყოფილ ხერხს.*

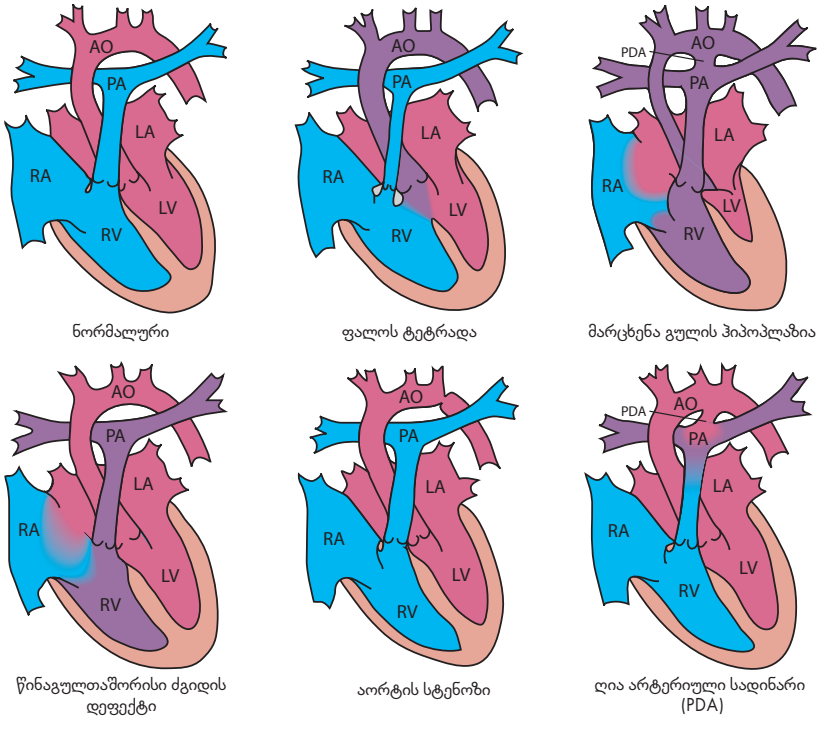
ცხრილი. 8-7 დაავადების სიხშირე პოპულაციაში და განმეორების რისკი სისხლის მიმოქცევის სისტემის სხვადასხვა დარღვევის დროს

დეფექტი	შემთხვევები პოპულაციაში (%)	სიხშირე და-ძმებში (%)	λ,და-ძმები
პარკუჭების ძგიდის დეფექტი	0.17	4.3	25
ღია არტერიული სადინარი	0.083	3.2	38
წინაგულების ძგიდის დეფექტი	0.066	3.2	48
აორტის სტენოზი	0.044	2.6	59

და ბოლოს, ყურადღებით უნდა ვიყოთ ტყუპების შესწავლის შედეგად მიღებული ინფორმაციის განზოგადოებისას. ამგვარი სიტუაციის საუკეთესო მაგალითია, როდესაც შესასწავლი ფენოტიპი იშვიათად არის გენეტიკური ბუნების; ანუ როდესაც ადგილი აქვს არაგენეტიკური ფენოკოპიების არსებობას. თუ კვლევაში არსებული ტყუპების წყვილების მთლიანი რაოდენობის ნახევარში (MZ ტყუპების კონკორდანტობა 100%) დაავადებას იწვევს მხოლოდ გენოტიპი, ხოლო არაგენეტიკური ფენოკოპია კი აღინიშნება ტყუპების წყვილების მხოლოდ ერთ-ერთ წარმომადგენელში (MZ ტყუპების კონკორდანტობა 0%), მაშინ ტყუპების კვლევის შედეგად გამოვლინდება კონკორდანტობის შუალედური მაჩვენებელი, ანუ 50%, რომელიც დაავადების არც ერთ ფორმას არ შეესაბამება.

გენეტიკური ფაქტორებით გამოწვეული ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული დაავადებების მაგალითები

ამ და მომდევნო ქვეთავებში განვიხილავთ რამდენიმე ფართოდ გავრცელებულ დაავადებას, რომლებიც ასახავენ



სურ. 8-5 სისხლის მიმოქცევის დარღვევის სქემატური სურათი გულის თანდაყოლილი მანკების დროს. სისხლის მიმოქცევის მარცხენა მხარე შეფერილია *წითლად*, მარჯვენა მხარე - *ლურჯად*. ჟანგბადით გაჯერებული და ჟანგბადით ღარიბი სისხლის პათოლოგიური შერევა გამოსახულია *იასამნისფრად*. AO – აორტა; LA – მარცხენა წინაგული; LV – მარცხენა პარკუჭი; PA – ფილტვის არტერია; RA – მარჯვენა წინაგული; RV – მარჯვენა პარკუჭი.

ცხრილი. 8-8 **განმეორების რისკები და ფარდობითი რისკის კოეფიციენტი შიზოფრენიით დაავადებულთა ოჯახებში**

ნათესაური კავშირი შიზოფრენიით დაავადებულ ინდივიდთან	განმეორების რისკი (%)	λ_r
შიზოფრენიით დაავადებული ორივე მშობლის შვილი	46	23
შვილი	9-16	11.5
და-ძმები	8-14	11
ძმისშვილი-დისშვილი (გოგო ან ვაჟი)	1-4	2.5
ბიძა, დეიდა ან მამიდა	2	2
პირველი რიგის ბიძაშვილი	2-6	4
შვილიშვილი	2-8	5

მულტიფაქტორული დაავადებების ზოგად პრინციპებს და მათ კომპლექსურ მემკვიდრეობას (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

მულტიფაქტორული თანდაყოლილი მანკები

მრავალი ფართოდ გავრცელებული თნდაყოლილი მანკი, რომელიც იზოლირებული დეფექტების სახით გვხვდება და არა სინდრომის სახით, მულტიფაქტორული ბუნებისაა და კომპლექსური მემკვიდრეობით ხასიათდება (ცხრილი 8-6). მათ შორის ყველაზე ხშირია **გულის თანდაყოლილი მანკები**, რომელთა განხილვის შედეგად უკეთ გავერკვევით თანდაყოლილი მანკების სხვა კატეგორიებში.

გულის თანდაყოლილი მანკები (CHD) ყოველი 1000 მშობიარობიდან 4-8 შემთხვევაში გვხვდება. ეს არის დაავადებათა ჰეტეროგენური ჯგუფი, რომელიც ზოგჯერ გამოწვეულია მონოგენური ან ქრომოსომული მექანიზმებით, სხვა შემთხვევებში კი – ტერატოგენების ზემოქმედებით, მაგალითად, წითურას ინფექციით ან დედის შაქრიანი დიაბეტით. მიზეზი, ჩვეულებრივ, უცნობია და უმეტეს შემთხვევაში მიიჩნევენ, რომ ის მულტიფაქტორული წარმოშობისაა.

არსებობს CHD-ს მრავალი ტიპი განსხვავებული პოპულაციური სიხშირითა და ემპირიული რისკით. ცნობილია, რომ როდესაც ოჯახში გულის მანკის განმეორებითი შემთხვევაა, არ არის აუცილებელი, დაავადებულ ბავშვებს ზუსტად ერთნაირი ანატომიური დეფექტი ჰქონდეთ (იხ. მე-14 თავი). თუ კლასიფიკაციისთვის განვითარების მექანიზმებს გამოვიყენებთ, შესაძლებელი იქნება CHD-ს ხუთი ძირითადი ჯგუფის გამოყოფა:

- სისხლის მიმოქცევის დარღვევა
- უჯრედების მიგრაციის დარღვევა
- უჯრედების კვდომის დარღვევა
- უჯრედგარე მატრიქსის ანომალიები
- ზრდის დეფექტები

სისხლის მიმოქცევის დარღვევა, რომელიც წარმოადგენს გულის თანდაყოლილი მანკების ერთ-ერთ ქვეტიპს, ავლენს კომპლექსური დაავადებებისათვის დამახასიათებელ ოჯახურ აგრეგაციას და რეციდივის მომატებულ რისკს დაავადებული პირის ნათესავებში (ცხრილი 8-7). სისხლის მიმოქცევის დარღვევები შეადგენს CHD-ს დაახლოებით 50%-ს. ამ დეფექტებში შედის გულის მარცხენა ნახევრის ჰიპოპლაზიური სინდრომი, აორტის სტენოზი, წინაგულებს შორის ძგიდის დეფექტი და სხვ. (სურ. 8-5). სისხლის მიმოქცევის დარღვევის (განსაკუთრებით, ფალოს ტეტრადის) მქონე ავადმყოფების

ცხრილი. 8-9 **განმეორების რისკი და ფარდობითი რისკის კოეფიციენტი ბიპოლარული დაავადების მქონე ოჯახებში**

ნათესაური კავშირი ბიპოლარული დაავადების მატარებელ ინდივიდთან	განმეორების რისკი (%)*	λ_r
ბიპოლარული დაავადების მქონე ორივე მშობლის შვილი	50-70	75
შვილი	27	34
და-ძმა	20-30	31
მეორე რიგის ნათესავი	5	6

* ბიპოლარული, უნიპოლარული ან შიზოაფექტური დაავადების რეციდივი.

თითქმის 25%-ს შესაძლოა ჰქონდეს ქრომოსომული დელეცია 22q11 უბანში, რაც გვხვდება **ველოკარდიოფაციალური სინდრომის** შემთხვევაში (იხ. მე-6 თავი).

ზოგიერთი იზოლირებული CHD მულტიფაქტორული ტიპით მემკვიდრეობს. დაგროვილი ცოდნის ფარგლებში შეიძლება ითქვას, რომ ჩვენს მიერ მოწოდებული რიცხობრივი მაჩვენებლები შეიძლება პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების განმეორების რისკის განსაზღვრისათვის გამოვიყენოთ (ცხრილი 8-7). თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ რისკი მკვეთრად მცირდება (და თითქმის უტოლდება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს) მეორე და მესამე რიგის ნათესავებში. ამის მსგავსად, იმ ავადმყოფთა ნათესავებში, რომლებსაც აქვთ CHD-ს სხვა (და არა მიმოქცევასთან დაკავშირებული დეფექტები), რეკომენდებულია გადამოწმდეს მათი რისკის მაჩვენებლები, რათა განისაზღვროს, შეიცავენ თუ არა ისინი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელზე მაღალ რისკ-ფაქტორს. მეტი დამაჯერებლობისათვის, ამჟამად უკვე შესაძლებელია CHD-ის მრავალი ფორმის პრენატალურად შეფასება ულტრასონოგრაფიის გამოყენებით (იხ. მე-17 თავი).

ნეიროფსიქიატრიული დაავადებები

ფსიქიკური დაავადებები ადამიანთა ყველაზე გავრცელებულ და ამოუცნობ პათოლოგიებს მიეკუთვნება, რომლებიც მსოფლიო მასშტაბით მოსახლეობის 4%-ს მოიცავს. მარტო აშშ-ში სამედიცინო და სოციალურ სამსახურებზე ყოველწლიურად 150 მილიარდზე მეტი დოლარი იხარჯება. ფსიქიკურ დაავადებებს შორის ყველაზე გავრცელებულია **შიზოფრენია** და **ბიპოლარული დაავადება** (მანიაკურ-დეპრესიული დაავადება). შიზოფრენით მსოფლიოს მოსახლეობის 1%-ია დაავადებული. ეს ფსიქიკის დარღვევაა, რომელიც გვიანი მოზარდობის ან ადრეული მოწიფულობის ასაკში გამოვლინდება და მჟღავნდება აკვიატებული იდეების, ემოციური დარღვევის, სოციალური ქცევისა და გუნება-განწყობის მოშლის, აგრეთვე ჰალუცინაციების სახით. შიზოფრენიის განვითარებაში გენეტიკური ფაქტორის როლი დასტურდება ტყუპების და ოჯახური აგრეგაციის გამოკვლევათა შედეგებით. შიზოფრენიის შემთხვევაში MZ-ში კონკორდანტობა 40-60%-ს უტოლდება, DZ-ის კონკორდანტობა კი 10-16%-ია. შიზოფრენიით დაავადებულთა პირველ და მეორე რიგის ნათესავებში მომატებულია ავადმყოფობის განმეორებითი შემთხვევის რისკი (ცხრილი 8-8).

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულება შიზოფრენიის გენეტიკური ბუნების შესახებ, დღესდღეობით ცნობილია ამ დაავადების გამომწვევი მხოლოდ რამდენიმე გენი და ალელი. შიზოფრენიების ძალიან

მცირე ნაწილი (>2%) აღწერილია 22q11 ინტერსტიციული დელეციის მქონე ინდივიდებში, რომელიც ასევე პასუხისმგებელია ველოკარდიოფაციალურ სინდრომზე. დადგენილია, რომ 22q11 დელეციის მქონე პაციენტების 50%-ს უვითარდება შიზოფრენია, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც არ ვლინდება სინდრომისათვის ტიპური სხვა ფიზიკური ნიშნები. მექანიზმი, რომლის საშუალებით 22q11 უბანში მდებარე 3 მბ სიგრძის დნმ - ის დელეცია (იხ. სურ. 6-5) ფსიქიკურ აშლილობას იწვევს, ცნობილი არ არის. ქრომოსომული მიკრომატრიცების მეთოდს ფართოდ იყენებენ მთლიან გენომში არსებული დელეციების და დუპლიკაციების აღმოსაჩენად, რომელთა უმრავლესობა მეტისმეტად პატარაა და ამიტომ მათი შემჩნევა სტანდარტული კარიოტიპირებით შეუძლებელია (იხ. მე-5 თავი). ამგვარი კვლევებით გამოვლინდა მრავალი დელეცია და დუპლიკაცია (ასლის რიცხვის ვარიანტები [CNVs]) როგორც ნორმალურ, ისე სხვადასხვა ფსიქიატრიული და ნეირო-განვითარების დარღვევის მქონე ინდივიდებში (იხ. მე-6 თავი). კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების მცირე ნაწილს აღმოაჩნდა პატარა ზომის (1-დან 1.5-Mb-მდე) ინტერსტიციული დელეციები 1q21.1, 15q11.2 და 15q13.3 უბნებში. თუმცა შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების უმეტესობაში არ არის დადგენილი გენეტიკური დეფექტი და კონსულტაცია ამ დროს ემპირიული რისკის მაჩვენებლებს ემყარება (იხ. სურ. 8-8).

ბიპოლარული დაავადება უპირეტესად გუნება-განწყობის დარღვევაა, როცა ამაღლებული გუნება-განწყობის, სახიფათო ქცევის და განდიდების მანიის ეპიზოდებს ენაცვლება დეპრესია, ინტერესის დაქვეითება ნორმალური ქმედებების მიმართ, საკუთარი უღირსობის შეგრძნება და ფიქრი თვითმკვლელობაზე. ბიპოლარული დაავადება გვხვდება მოსახლეობის 0,8%-ში, რაც თითქმის შიზოფრენიის მაჩვენებლის ტოლია

ცხრილი. 8-10 **კორონარული არტერიების დაავადების (CAD) რისკი პრობანდის ნათესავებში**

პრობანდი	CAD-ის განვითარების გაზრდილი რისკი ოჯახის წევრში*
მამაკაცი	3-ჯერ პირველი რიგის მამრობითი სქესის ნათესავებში 2.5-ჯერ მდედრობითი სქესის პირველი რიგის ნათესავებში
ქალი	7-ჯერ მამრობითი სქესის პირველი რიგის ნათესავებში
ქალი 55 წლამდე	11.4-ჯერ მამრობითი სქესის პირველი რიგის ნათესავებში
ორი მამრობითი სქესის ნათესავი 55 წლამდე	13-ჯერ პირველი რიგის ნათესავებში

* ფარდობითი რისკი ზოგად პოპულაციურ რისკთან შედარებით.
CAD, კორონარული არტერიების დაავადება.
Data from Silberberg JS: Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 147:1133-1139, 1998.

და მისი გამოვლენის ასაკიც ამ უკანასკნელის მსგავსია. ამ მდგომარეობის სიმძიმეზე მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ მაღალია თვითმკვლელობის მაჩვენებელი (10-15%) დაავადებულ პირებს შორის.

ტყუპებისა და ოჯახური აგრეგაციის შესწავლამ დაადასტურა გენეტიკური ფაქტორის მნიშვნელოვანი წვლილი ბიპოლარული დაავადების განვითარებაში. MZ ტყუპების კორკონდანტობა 62%-ია; DZ ტყუპების კორკონდანტობა – 8%. ასევე გაზრდილია ავადმყოფობის რისკი დაავადებულ ინდივიდთა ნათესავებში (ცხრილი 8-9). ოჯახებში ბიპოლარული დაავადების ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტი იმაში მდგომარეობს, რომ დაავადებას ახასიათებს ვარიაბელური ექსპრესიულობა; ერთი და იმავე ოჯახის ზოგიერთი წევრი ავლენს ბიპოლარული დაავადების კლასიკურ ნიშნებს, სხვები კი მხოლოდ დეპრესიას (უნიპოლარული დარღვევა). ზოგიერთს დასმული აქვს ფსიქიატრიული სინდრომის დიაგნოზი, რომელიც მოიცავს როგორც აზრების, ისე გუნება-განწყობის დარღვევას **(შიზოაფექტური დარღვევა)**. ამ შემთხვევაშიც, შიზოფრენიის მსგავსად, ძირითადად შეუსწავლელია ის გენები და ალელები, რომლებიც ბიპოლარული დაავადების მიმართ წინასწარ-განწყობას განსაზღვრავს. კერძოდ, ბიპოლარული ფსიქოზის შემთხვევაში იდენტიფიცირებულია დე ნოვო დელეციები ან დუპლიკაციები, მაგრამ *განმეორებითი* CNV-ები, რომლებიც გენომის გარკვეულ უბნებს მოიცავს, განსაზღვრული არ არის.

კორონარული არტერიული დაავადების საფეხურებრივ პროცესში მონაწილე გენები და გენის პროდუქტები

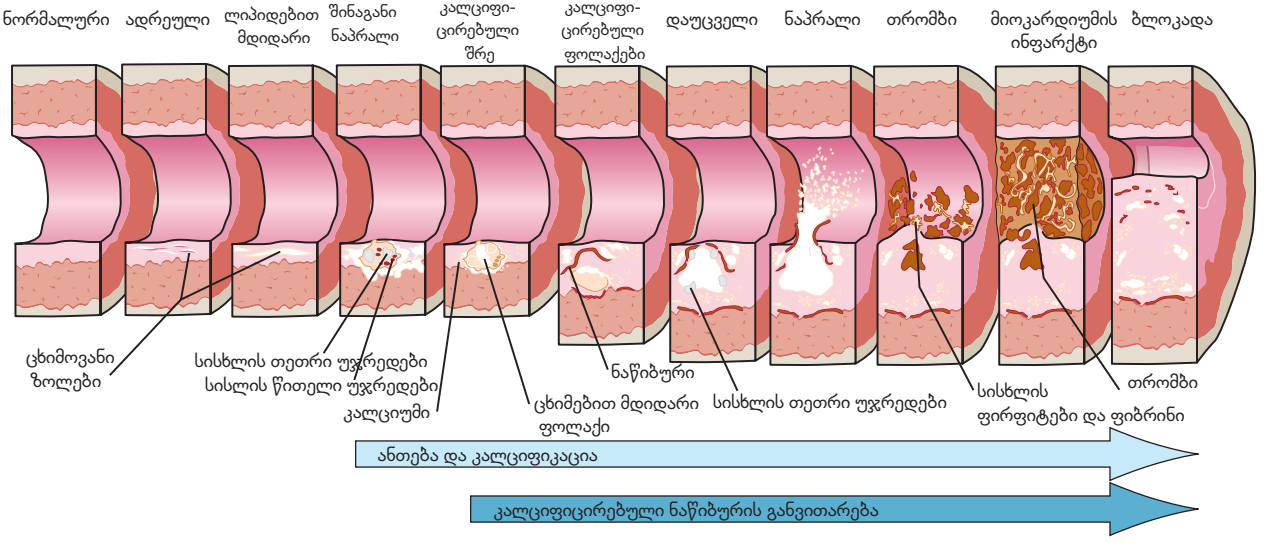
ვარაუდობენ, რომ ზოგჯერ კორონარული არტერიული დაავადებების განვითარების ერთ ან მეტ სტადიაში მონაწილეობს მრავალი გენი და გენის პროდუქტი. ქვემოთ ჩამოთვლილია პროცესები და აღნიშნული გენებით კოდირებული ცილები:

- შრატის ლიპიდების ტრანსპორტი და მეტაბოლიზმი – ქოლესტეროლი, აპოლიპოპროტეინი E, აპოლიპოპროტეინი C-III, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორი და ლიპოპროტეინი(A) – ისევე, როგორც საერთო ქოლესტეროლის დონე. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) ქოლესტეროლის მომატებული შემცველობა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (HDL) ქოლესტეროლის დონის დაქვეითება ზრდის კორონარული არტერიული დაავადებების რისკს. ორივე წარმოადგენს რაოდენობრივ ნიშანს მნიშვნელოვანი მემკვიდრული კომპონენტით: შესაბამისად, 4-%-დან 60%-მდე და 45%-დან 75%-მდე.
- ვაზოაქტიურობა – ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი.
- სისხლის კოაგულაცია, თრომბოციტების ადჰეზია და ფიბრინოლიზი – პლაზმინოგენის გამააქტივებელი I ინჰიბიტორი და თრომბოციტების ზედაპირული Ib და IIIa გლიკოპროტეინები.
- ანთებითი და იმუნური პროცესები.
- არტერიული კედლის კომპონენტები.

ცხრილი. 8-11 **ტყუპების კონკორდანტობის სიხშირის და ფარდობითი რისკების მაჩვენებლები ფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს, როდესაც პრობანდს ჰქონდა ადრეული ფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტი***

ტყუპების სქესი	კონკორდანტობა MZ ტყუპებში	გაზრდილი რისკი+MZ ტყუპისცალში	კონკორდანტობა DZ ტყუპებში	გაზრდილი რისკი+MZ ტყუპისცალში
მამაკაცი	0.39	6-8-ჯერ	0.26	3-ჯერ
ქალი	0.44	15-ჯერ	0.14	2.6-ჯერ

* ადრეული მიოკარდიუმის ინფარქტი განისაზღვრება 55 წელზე ნაკლები ასაკით მამაკაცებში და 65 წელზე ნაკლები ასაკით ქალებში
+ფარდობითი რისკი საერთო პოპულაციურ რისკთან შედარებით
DZ, დიზიგოტური; MZ, მონოზიგოტური.
Data from Marenberg ME: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 330:1041-1046, 1994.



სურ. 8-6 კორონარული არტერიის ჭრილის სქემატური გამოსახულება, რომელზეც ეტაპობრივად არის ნაჩვენები კორონარული არტერიების დაავადების განვითარება. გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, რომლებიც მოქმედებენ ცალკეულ ან ყველა ეტაპზე, გარკვეულ როლს თამაშობენ ამ კომპლექსური და გავრცელებული დაავადების განვითარებაში. იხ. *წყაროები და მტკიცებულებები.*

შესაბამისად, კონსულტაცია აქაც ემპირიული რისკის მაჩვენებლებს ეყრდნობა (იხ. ცხრილი 8-9).

კორონარული არტერიული დაავადება

კორონარული არტერიული დაავადება (CAD) ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად 500,000-მდე ინდივიდის სიკვდილს იწვევს. განვითარებულ ქვეყნებში ის ავადობისა და სიკვდილიანობის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია. ათეროსკლეროზით განპირობებული კორონარული არტერიული დაავადება ყოველწლიურად მიოკარდიუმის ინფარქტის (MI) 1,500,000-მდე და მწვავე MI-ით განპირობებული 200,000-ზე მეტი სიკვდილის შემთხვევის ძირითადი გამომწვევია. CAD-ზე და ამ დაავადებით გამოწვეული შრომის პროდუქტიულობის დაკარგვაზე შეერთებული შტატების ჯანმრთელობის დაცვის ბიუჯეტიდან ყოველწლიურად 143 მილიარდ დოლარზე მეტი იხარჯება. გაურკვეველი მიზეზების გამო, მამაკაცები CAD-ით დაავადების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან როგორც მთელ მოსახლეობაში, ისე დაავადების შემთხვევებით "დატვირთულ" ოჯახებში.

ოჯახების გამოკვლევებმა არაერთხელ დაადასტურა მემკვიდრული ფაქტორის როლი CAD-ის გამოწვევაში, განსაკუთრებით, თუ ის შედარებით ახალგაზრდებში ვითარდება. დაავადების რეციდივის რისკი იმაზე მიუთითებს, რომ თუ პრობანდი ქალია ან ახალგაზრდაა, მოსალოდნელია, რომ გენეტიკური ფაქტორის მნიშვნელობა ოჯახის წევრებში ზრდის MI-ის განვითარების რისკს პრობანდის ნათესავებში. მაგალითად, რეციდივის რისკი (ცხრილი 8-10) მდედრობითი სქესის პრობანდის მამრობითი სქესის პირველი რიგის ნათესავებში 7-ჯერ მეტია, ვიდრე მამაკაცი პრობანდის მდედრობითი სქესის ნათესავებში (2,5-ჯერ). თუ პრობანდი ახალგაზრდაა (<55 წელი) დ თან ქალია, CAD-ის რისკი უკვე 11,4-ჯერ აღემატება საერთო პოპულაციურ რისკს. რამდენიმე ახალგაზრდა დაავადებული ნათესავის ყოლა კიდევ უფრო ზრდის ინდივიდში დაავადების განვითარების რისკს. ტყუპების გამოკვლევაც მსგავს ტენდეციებს ავლენს (ცხრილი 8-11).

დღეისთვის ცნობილია CAD-თან დაკავშირებული რამდენიმე მენდელისეული დარღვევა. მათგან ყველაზე გავრცელებულია **ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია** (შემთხვევა 16), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორის აუტოსომურ-დომინანტური დეფექტი, რომელსაც მე-12 თავში განვიხილავთ. CAD-ის შემთხვევათა უმეტესობა ავლენს მულტიფაქტორულ მემკვიდრულობას, რომელიც წინასწარგანწყობის არაგენეტიკურ და გენეტიკურ ფაქტორებს აერთიანებს. კორონარულ არტერიაში ათეროსკლეროზული დაზიანების განვითარების მრავალი საფეხური არსებობს. თავდაპირველად არტერიის კედლის შიდა გარსში ლაგდება ცხიმოვანი ჩანართები, რომელიც შემდგომში ყალიბდება გლუვი კუნთის, ლიპიდების და ფიბროზული ქსოვილის შემცველ ფიბროზულ ფოლაქებად. არტერიის კედლის შიდა გარსის ეს ფოლაქები შეიძლება გადაიქცეს ვასკულარულად და გამოიწვიოს სისხლდენა, წყლულები და კალციფიკაცია, რასაც შემდგომში შესაძლოა მოჰყვეს სისხლძარღვების მნიშვნელოვანი შევიწროვება, თრომბოზი, უეცარი სრული ოკლუზია და მიოკარდიუმის ინფარქტი. რადგან ათეროსკლეროზული დაზიანების ჩამოყალიბება მრავალსაფეხურიანი პროცესია, გასაკვირი არ არის, რომ არსებობდეს მრავალი გენეტიკური სხვაობა, რომელიც პათოლოგიური პროცესის სხვადასხვა სტადიაზე მოქმედებს და CAD-ის წინასწარგანწყობას იწვევს ან, პირიქით, იცავს ადამიანს CAD-სგან (სურ. 8-6; აგრეთვე ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). CAD-ის დამატებითი რისკ-ფაქტორები სხვა მულტიფაქტორული დარღვევებია, რომლებიც გენეტიკურ კომპონენტებს შეიცავს. ასეთებია ჰიპერტენზია, სიმსუქნე და შაქრიანი დიაბეტი, რომელთა მეტაბოლური და ფიზიოლოგიური გადახრები ზრდიან CAD-ის განვითარების რისკს. და ბოლოს, გარემო ფაქტორები, როგორიცაა კვების რაციონი, ფიზიკური აქტივობა, სისტემური ანთებები და თამბაქოს მოხმარება, CAD-ის განვითარების მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენენ. CAD-ის

გამომწვევი მრავალი სხვადასხვა პროცესის, მეტაბოლური გადახრების და გარემო ფაქტორების გათვალისწინებით, ადვილი წარმოსადგენია, რომ გენეტიკური წინასწარგანწყობა CAD-ისადმი შესაძლოა კომპლექსური მულტიფაქტორული დარღვევა იყოს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

CAD ხშირია ისეთი ავადმყოფების ოჯახურ ანამნეზში, რომლებსაც სხვა გენეტიკური დაავადებებიც აქვთ. მაღალი რეციდივის რისკის გამო, მიზანშეწონილია ექიმებმა და კონსულტანტ-გენეტიკოსებმა გამოიკვლიონ და შესთავაზონ CAD-ით დაავადებულთა პირველი რიგის ნათესავებს კონსულტაცია და მკურნალობა იმ შემთხვევაშიც კი, თუ CAD არ არის ის მთავარი გენეტიკური პრობლემა, რის გამოც ავადმყოფმა ან მისმა ნათესავმა ექიმ-კონსულტანტს მიმართა. ეს მით უფრო საჭიროა, თუ პრობანდი ახალგაზრდაა და თან მდედრობითი სქესისაა.

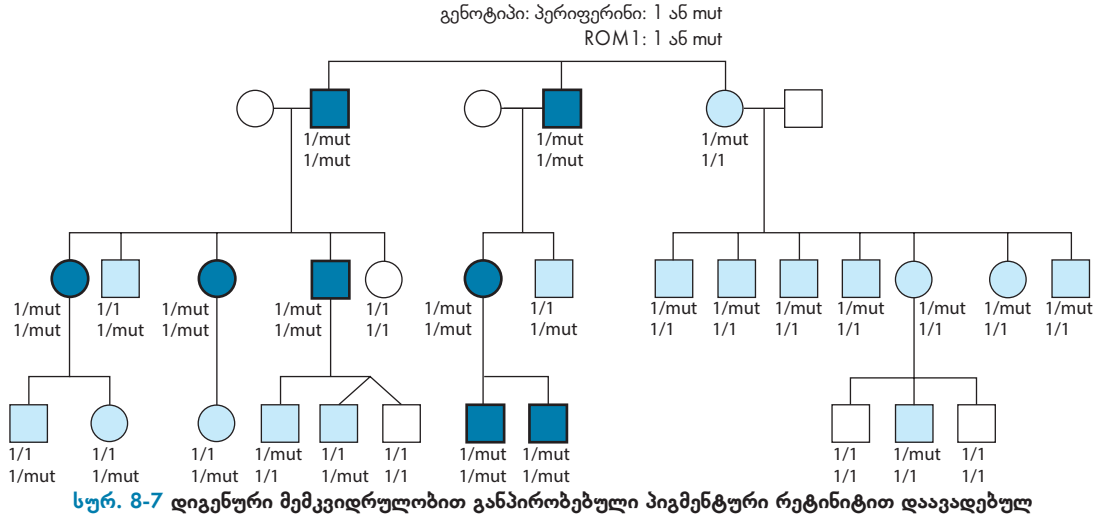
მულტიფაქტორული ნიშნების მაგალითები, რომელთა გამომწვევი სპეციფიური გენეტიკური და გარემო ფაქტორები ცნობილია

აქამდე ჩვენ განვიხილეთ რამდენიმე ეპიდემიოლოგიური მიდგომა, რომელიც მოიცავდა ოჯახის და ტყუპების შესწავლას და გამოიყენება კომპლექსური ნიშნის ჩამოყალიბებაში პასუხისმგებელი გენეტიკური ფაქტორების წვლილის შესწავლის დროს. თუმცა უნდა გვახსოვდეს, რომ ოჯახური აგრეგაციის, დაავადების კონკორდანტობის და მემკვიდრეობითობის შესწავლით არ შეგვიძლია დავადგინოთ, რამდენი ლოკუსი და რომელი ლოკუსები და ალელები მონაწილეობენ დაავადების განვითარებაში, ან როგორ ურთიერთქმედებს ესა თუ ის გენოტიპი გარკვეულ გარემო პირობებთან, რაც დაავადებას იწვევს, ან განვსაზღვროთ ცალკეული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის მნიშვნელობა. უმეტეს შემთხვევაში შეგვიძლია მხოლოდ მივუთითოთ, რომ არსებობს გარკვეული გენეტიკური წინასწარგანწყობა და გავზომოთ მისი წვლილი. თუმცა არსებობს რამდენიმე, კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე მულტიფაქტორული დაავადება, რომელთათვისაც ცნობილია წინასწარგანწყობის გენეტიკური და გარემო ფაქტორები. ქვემოთ ასეთი დაავადებების რამდენიმე მაგალითს მოვიყვანთ, რომლებიც მათი მემკვიდრეობის სირთულეს წარმოაჩენს.

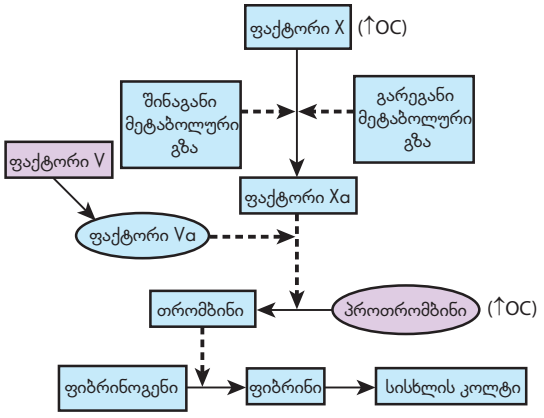
მენდელისეული დაავადებების მოდიფიკატორი გენები

როგორც მე-7 თავში იყო აღწერილი, მრავალი მონოგენური დაავადების დროს ფენოტიპური განსხვავებები შეიძლება აიხსნას ერთეულ ლოკუსში მდებარე სხვადასხვა ალელის არსებობით. თუმცა ზოგიერთი კარგად ცნობილი მენდელისეული დაავადების დროს, რომელსაც იწვევს დეფექტები ერთ კონკრეტულ გენში, სხვა ლოკუსში მდებარე გენის ცვალებადობამ შეიძლება იმოქმედოს ამ დაავადების ფენოტიპის ზოგიერთ ასპექტზე და დაავადება გამოვლინდეს კომპლექსური მემკვიდრეობის სახით.

კისტური ფიბროზის დროს (CF) (შემთხვევა 12) ექნება თუ არა ავადმყოფს კუჭქვეშა ჯირკვლის უკმარისობა, რომელიც საჭიროებს ფერმენტის ჩანაცვლებას, ძირითადად დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი მუტანტური ალელითაა წარმოდგენილი *CFTR* გენი (იხ. მე-12 თავი). თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ კორელაცია შესაძლებელია სრულყოფილი არ იყოს სხვა ფენოტიპების მიმართ. მაგალითად, ალელური ჰეტეროგენობით აუხსნელი რჩება CF პაციენტებში ნანახი ფილტვის დაზიანების ხარისხი. არსებობს მოსაზრება, რომ სხვა გენეტიკურ ლოკუსის გენოტიპები შესაძლოა მოქმედებდნენ როგორც **გენეტიკური მოდიფიკატორები**, ანუ გენები, რომელთა ალელები განსაზღვრავენ CF ავადმყოფებში ფილტვის დაავადების სიმძიმეს. მაგალითად, FEV1-ის (1 წამში ამოსუნთქული ჰაერის მოცულობის) დაქვეითება ფილტვის ფუნქციის გაუარესების საზომია CF ავადმყოფებში. FEV1 პროცენტული სიდიდეა,



სურ. 8-7 დიგენური მემკვიდრულობით განპირობებული პიგმენტური რეტინიტით დაავადებულ პირთა ოჯახის საგვარტომო ნუსხა. მუქი ლურჯი სიმბოლოებით აღნიშნულია დაავადებული ინდივიდები. თითოეული ინდივიდისათვის ყოველი სიმბოლოს ქვეშ მითითებულია გენოტიპები პერიფერინის ლოკუსში (*პირველ ხაზზე*) და *ROM1* ლოკუსში (*მეორე ხაზზე*). ნორმალური ალელი აღინიშნება "1"-ით; მუტანტური ალელი– "mut"-ით. ღია ცისფერით აღნიშნულია ჯანმრთელი ინდივიდები, მიუხედავად იმისა, რომ ისინი ერთი ან მეორე გენის მუტაციის მატარებლები არიან. იხ. *წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 8-8 სისხლის შედედების კასკადი, რომელიც შეესაბამება ლეიდენის V ფაქტორის და პროთრომბინის ვარიანტებს. როდესაც X ფაქტორი გააქტივდება შინაგანი ან გარეგანი ფაქტორების მოქმედებით, გააქტივებული V ფაქტორი ინდუცირებს პროთრომბინიდან შემადედებელი ცილა თრომბინის წარმოქმნას, რომელიც, თავის მხრივ, გაწყვეტს ფიბრინოგენს და გამოათავისუფლებს შედედებისათვის საჭირო ფიბრინს. ორალური კონტრაცეპტივები (OC) იწვევს პროთრომბინის, X ფაქტორის და რიგი სხვა შედედების ფაქტორების დონის გაზრდას სისხლში. ჰიპერ-კოაგულაციური მდგომარეობა აიხსნება როგორც გენეტიკური და გარემო ფაქტორების სინერგისტული ურთიერთქმედების შედეგი, რომლის დროს იზრდება V ფაქტორის, პროთრომბინის, X ფაქტორის და შედედების ხელშემწყობი რიგი სხვა ნივთიერებების დონე. შემა-დედებელი ცილების გააქტივებული ფორმები აღნიშნულია α ასოთი. *უწყვეტი ისრებით* აღნიშნულია პროცესის თანამიმდევრობა; *წყვეტილი ისრები* შეესაბამება სტიმულატორებს.

რომელიც გამოიყენება CF პაციენტებისთვის ფილტვის ფუნქციის გაუარესების საზომად (CF-სპეციფიკური FEV1–ის პროცენტული მაჩვენებელი). და შესაძლებელია განვიხილოთ, როგორც რაოდენობრივი ნიშანი. CF-სპეციფიკური FEV1–ის პროცენტული სიდიდის შედარება დაავადებული MZ- და DZ-ტყუპებში უზრუნველყოფს ფილტვის დაავადების სიმძიმის მემკვიდრეობითობის შეფასებას CF პაციენტებში, რომელიც დაახლოებით 50%-ია. ეს მაჩვენებელი არ არის დამოკიდებული სპეციფიკურ *CFTR* ალელზე (რადგან ორივე ტყუპისცალს ერთნაირი CF მუტაცია აქვს).

ცნობილია ორი ლოკუსი, რომელიც შეიცავს ფილტვის დაავადების სიმძიმის მოდიფიკაციაზე პასუხისმგებელ ალელებს CF-ის დროს: *MBL2* გენი, რომელიც კოდირებს შრატის ცილას, მანოზა-ბმულ ლექტინს და *TGFB1* ლოკუსი, რომელიც კოდირებს ციტოკინ-მატრანსფორმირებელ ზრდის ფაქტორს β (TGFβ) მანოზა-ბმული ლექტინი არის თანდაყოლილი იმუნური სისტემის პლაზმური ცილა, რომელიც უკავშირდება მრავალი პათოგენური ორგანიზმის ზედაპირს და ხელს უწყობს მათ დესტრუქციას ფაგოციტოზის ან კომპლემენტის აქტივაციის გზით. ევროპის მოსახლეობაში მთელი რიგი გავრცელებული ალელები, რომლებიც სისხლში ლექტინის შემცველობის დაქვეითებას იწვევს, ლოკალიზებულია *MBL2* ლოკუსში. მანოზა-ბმული ლექტინის დონის დაქვეითება ფილტვის დაავადების გაუარესების ნიშანია, რადგან ლექტინის დონის დაქვეითება, სავარაუდოდ, იწვევს გართულებას სასუნთქი სისტემის ინფექ-ციების, განსაკუთრებით *Pseudomonas-ს* შემცველობის გამო. *TGFB1* ლოკუსის ალელები იწვევს TGFβ-ის ჭარბ პროდუქციას, რაც ასევე ცუდი პროგნოზის მაჩვენებელია და, სავარაუდოდ, გამოწვეულია იმ გარემოებით, რომ TGFβ1ხელს უწყობს ანთებითი პროცესების შემდეგ განვითარებული ფილტვის ქსოვილის შეხორცებებს და ფიბროზს. შესაბამისად, *MBL2* და *TGFB1* წარმოადგენენ **მოდიფიკატორ გენებს**, ანუ ისინი თავად არ იწვევენ CF-ს, მაგრამ ცვლიან დაავადების კლინიკურ ფენოტიპს, რომელიც ასოცირებულია დაავადების გამომწვევ ალელებთან *CFTR* ლოკუსში.

დიგენური მემკვიდრეობა

მრავლობითი ლოკუსების გენოტიპების ჯამური ეფექტით განპირობებული მულტიგენური ნიშნის მაგალითია ბადურის დეგენერაციის ერთ-ერთი იშვიათი ფორმა - **პიგმენტური რეტინიტი** (RP) (სურ. 8-7), რომლის სულ რამდენიმე შემთხვე-ვაა აღწერილი. დაავადებული ინდივიდები ჰეტეროზიგოტები არიან ორ *სხვადასხვა* ლოკუსში მდებარე მუტანტური ალელების მიმართ (**ორმაგი ჰეტეროზიგოტები**). ერთი ლოკუსი კოდირებს ფოტორეცეპტორის მემბრანულ ცილა პერიფერინს, ხოლო მეორე – მსგავს ფოტორეცეპტორის მემბრანულ ცილას Rom1-ს. ამ მუტაციებიდან მხოლოდ ერთი მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ადამიანები არ ავადდებიან პიგმენტური რეტინიტით, მაგრამ ერთდროულად ორივე მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებს აღნიშნული დაავადება უვითარ-დებათ. ამდენად, ეს დაავადება წარმოადგენს მულტიგენური მემკვიდრეობის უმარტივეს ფორმას, რომელიც განპირობებულია ორი ლოკუსის მუტანტური ალელების ეფექტით. რაც შეეხება გარემო ფაქტორებს, არაფერია ცნობილი მათი გავლენის შესახებ აღნიშნული დაავადების ინდუქციასა და სიმძიმეზე. სავარაუდოდ, ამ ორი გენით კოდირებულ ცილებს ურთიერთგადამფარავი ფიზიოლოგიური ფუნქცია აქვთ, რადგან ორივე ცილა ბადურის ფოტორეცეპტორების მემ-ბრანულ დისკებშია ლოკალიზებული. ეს არის ურთიერთ-გადამფარავი ფუნქციის მქონე ორ ცილაში არსებული ანომალიის შეჯამებული ეფექტი, რომელიც დაავადებას იწვევს.

მულტიგენური მოდელი აგრეთვე ნანახია **ბარდეტ- ბეიდლის სინდრომის** მქონე რამდენიმე ოჯახში, რომელიც იშვიათ თანდაყოლილ დეფექტს წარმოადგენს და ახასიათებს სიმსუქნე, გონებრივი უნარშეზღუდულობის სხვადასხვა დონე, თირკმლის დეგენერაცია, პოლიდაქტილია და შარდ-სასქესო სისტემის მანკები. ცნობილია თოთხმეტი სხვადასხვა გენი, რომელთა მუტაციებიც იწვევს ამ სინდრომს. მიუხედავად იმისა, რომ ოჯახების უმეტესობაში დაავადება აშკარად აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობით ხასიათდება, რამდენიმე ოჯახში დიგენური მემკვიდრეობის ტიპია გამოვლენილი, სადაც დაავადება ვითარდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც ინდივიდი ამ 14 ცნობილი ლოკუსიდან ჰომოზოგოტურია ერთ-ერთის მუტაციის მიხედვით და ჰეტეროზიგოტურია სხვა ლოკუსების მუტაციის მიხედვით.

გენების და გარემოს ურთიერთქმედება ვენური თრომბოზის დროს

დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელი გენის გენთან ურთიერთქმედების კიდევ ერთი მაგალითია ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობა, რომლის დროს ხდება ვენებისა და არტერიების დახშობა, რამაც **თრომბოფილიის** სიცოცხლისათვის საშიში გართულებები შეიძლება გამოიწვიოს

(შემთხვევა 46). თუმცა ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობის დროს მნიშვნელობა აქვს მესამე, გარემო ფაქტორსაც, რომელიც, წინასწარგანწყობის გენეტიკური ფაქტორების არსებობის შემთხვევაში, კიდევ უფრო ზრდის ამ დაავადების განვითარების რისკს.

ერთ-ერთი ასეთი დაავადებაა **იდიოპათიური ცერებრული ვენური** თრომბოზი, რომლის დროსაც თავის ტვინის ვენურ სისტემაში ფორმირდება შედედებული სისხლის კოლტები, რაც იწვევს ცერებრული ვენების კატასტროფულ ოკლუზიას ისეთი მაპროვოცირებელი ფაქტორების არარსებობის დროსაც კი, როგორიცაა ინფექციური დაავადება ან სიმსივნე. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება საკმაოდ იშვიათია, იგი ძირითადად ახალგაზრდებში ვითარდება (<1 შემთხვევა 100,000- დან პოპულაციაში), და საკმაოდ მაღალი სიკვდილიანობა ახასიათებს (5-30%). სამი შედარებით გავრცელებული ფაქტორი – ორი გენეტიკური და ერთი გარემო – იწვევს სისხლის შედედების სისტემის მოშლას და თითოეული მათგანი ზრდის ცერებრული ვენური თრომბოზის განვითარების რისკს (სურ. 8-8):

- შედედების V ფაქტორის მაკოდირებელი გენის მისენს ვარიანტი
- ცვლილება შედედების ფაქტორის პროთრომბინის მაკოდირებელი გენის 3' არატრანსლირებად უბნში (3'UTR)
- ორალური კონტრაცეპტივების მიღება

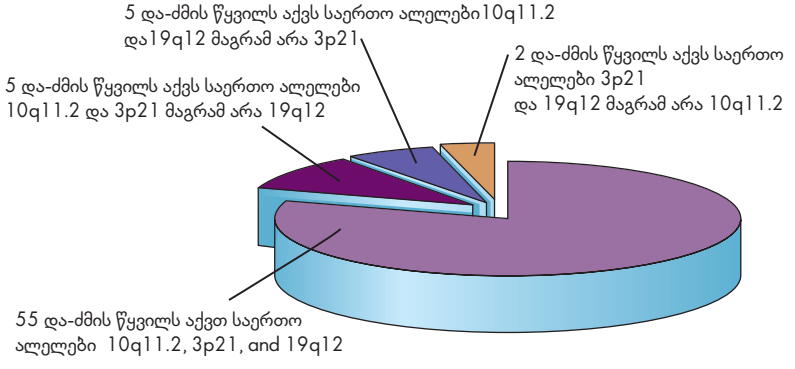
V ფაქტორის პოლიმორფული ალელი, **ლეიდენის V ფაქტორი (FVL)**, სადაც 506-ე პოზიციაში არგინინი ჩანაცვლებულია გლუტამინით (Arg506Glu), ხშირია თეთრკანიან პოპულაციაში (2,5%), მაგრამ შედარებით იშვიათია სხვა პოპულაციურ ჯგუფებში. ეს ცვლილება გავლენას ახდენს გახლეჩის უბანზე, რომელიც საჭიროა V ფაქტორის დეგრადაციისთვის, იწვევს რა ცილის სტაბილურობის გაზრდას და ახანგრძლივებს მის პროკოაგულაციურ ეფექტს. FVL-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტები, რომლებიც თეთრკანიანი მოსახლეობის დაახლოებით 5%-ს შეადგენენ, ცერებრული ვენური თრომბოზის განვითარების რისკის ჯგუფში შედიან, რომელიც, თუმცა დაბალია, მაგრამ შვიდჯერ აღემატება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს; ჰომოზიგოტებში ეს რისკი 80-ჯერ არის მომატებული.

მეორე გენეტიკური რისკ-ფაქტორი არის **პროთრომბინის** გენის მუტაცია, სადაც გენის 3′ არატრანსლირებად უბანში 20210-ე პოზიციაში ხდება G-ის ჩანაცვლება A-ით (პროთრომბინის გენი 20210G>A). თეთრკანიანი ინდივიდების დაახლოებით 2,4% ჰეტეროზიგოტურია, მაგრამ სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში შედარებით იშვიათია. ამ ცვლილების გამო, როგორც ჩანს, ხდება პროთრომბინის ი-რნმ-ს დონის მომატება, რასაც შედეგად მოსდევს ტრანსლაციის გაზრდა და ცილის დონის მატება. პროთრომბინის 20210G>A ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობა იწვევს ცერებრული ვენური თრომბოზის რისკის 3-6-ჯერ გაზრდას.

და ბოლოს, **ორალური კონტრაცეპტივების** გამოყენება, რომლებიც სინთეზურ ესტროგენს შეიცავენ, 14-22-ჯერ ზრდის თრომბოზის რისკს, დამოუკიდებლად გენოტიპისა V ფაქტორის და პროთრომბინის ლოკუსებში, რაც როგორც ჩანს, სისხლში შედედების ფაქტორების მომატებით არის განპირობებული. FVL-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობა და ამავე დროს ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება მხოლოდ უმნიშვნელოდ ზრდის ცერებრული ვენური თრომბოზის განვითარების რისკს, თუმცა პროთრომბინის 20210G>A ვარიანტის მატარებელ ჰეტეროზიგოტებში ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება ამ დაავადების რისკს 30-150-ჯერ ზრდის!

აგრეთვე საინტერესოა FVL და 20210G>A პროთრომბინის ალელების როლი ქვედა კიდურების **ღრმა ვენების თრომბოზის (DVT)** დროს. ეს დაავადება გაცილებით ხშირად გვხვდება, ვიდრე ცერებრული ვენური თრომბოზი და მისი სიხშირე წელიწადში 1000-დან 1 შემთხვევაა. DVT-ით გამოწვეული სიკვდილიანობა (ძირითადად ფილტვის ემბოლიის გამო) დაახლოებით 10%-ია და დამოკიდებულია ასაკზე და ადამიანის ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე. ცნობილია მრავალი გარემო ფაქტორი, რომელიც ზრდის DVT-ს რისკს. ასეთებია ტრავმა, ქირურგიული ჩარევა (განსაკუთრებით, ორთოპედიული ოპერაცია), ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებები, ხანგრძლივი უმოძრაობა, ორალური კონტრაცეპტივების მოხმარება და ხანდაზმულობა.

FVL ალელი DVT-ს პირველი ეპიზოდის ფარდობით რისკს 7-ჯერ ზრდის ჰეტეროზიგოტებში; ხოლო ორალური კონტრაცეპტივების მომხმარებელ ჰეტეროზიგოტებში დაავადების განვითარების რისკი 30-ჯერ არის მომატებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. პროთრომბინის 20210G>A მიხედვით ჰეტეროზიგოტებსაც აქვთ 2-3-ჯერ გაზრდილი ფარდობითი რისკი DVT-ის მიმართ. საინტერესოა, რომ FVL-ს და პროთრომბინის 20210G>A მიხედვით ორმაგ ჰეტეროზიგოტებს 20-ჯერ აქვთ გაზრდილი რისკი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებლებთან შედარებით.



სურ. 8-9 ჰირშპრუნგის დაავადების მიმართ კონკორდანტული და-ძმის წყვილების ალელების სქემატური გამოსახულება. და-ძმები დაყოფილი არიან საზიარო ალელების შემცველი ლოკუსების რაოდენობის მიხედვით. ეს სამი ლოკუსი მდებარეობს 10q11.2 (*RET* ლოკუსი), 3p21 და 10q12 ქრომოსომებში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ლოკუსები, რომლებიც შეიცავს ჰირშპრუნგის დაავადების მიმართ კონკორდანტული 67 და-ძმის წყვილის საზიარო ალელებს

ამრიგად, ამ სამი რისკ ფაქტორიდან, ორი გენეტიკური და ერთი გარემო ფაქტორი, თითოეული ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ზრდის ანომალიური ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობის განვითარების რისკს. ორი ან სამივე ფაქტორის ერთდროულად არსებობის შემთხვევაში რისკი იმდენად იზრდება, რომ ზოგიერთ ქვეყანაში პაციენტების გარკვეულ ჯგუფს თრომბოფილიის სკრინინგ პროგრამებს სთავაზობენ.

მრავლობითი მაკოდირებელი და არამაკოდირებელი ელემენტები ჰირშპრუნგის დაავადების დროს

ურთიერთმოქმედი გენეტიკური ფაქტორებიდან განსაკუთრებული კომპლექსურობით გამოირჩევა **ჰირშპრუნგის დაავადება (HSCR)**, ნაწლავების პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის განვითარების ანომალია (შემთხვევა 22). HSCR-ს შემთხვევაში აღინიშნება შიდაკვანძოვანი უჯრედების სრული ან ნაწილობრივი არარსებობა მსხვილი ნაწლავის კუნთოვან და ლორწოვან შრეებს შორის წნულებში. მსხვილი ნაწლავის უჯრედებს, რომლებიც მოკლებული არიან განგლიებს, პერისტალტიკის უნარი არ აქვთ, რაც იწვევს მძიმე გაუვალობას, ნაწლავების ობსტრუქციის სიმპტომებს და მსხვილი ნაწლავის მასიურ დილატაციას განგლიებს მოკლებული სეგმენტის პროქსიმალურ უბანში. დაავადება უვითარდება დაახლოებით 5000-დან ერთ ევროპული წარმოშობის ახალშობილს და კიდევ უფრო ხშირად გვხვდება აზიური წარმოშობის ახალშობილებში. შემთხვევათა 70%-ში HSCR ვლინდება, როგორც იზოლირებული დეფექტი, 12%-ში – როგორც ქრომოსომული სინდრომის ერთ-ერთი სიმპტომი, დანარჩენ შემთხვევებში კი იგი წარმოდგენილია, როგორც თანდაყოლილი ანომალიის ერთ-ერთი ნიშანი. იზოლირებული ტიპის HSCR-ით დაავადებული პაციენტების 80%-ს აქვთ მსხვილი ნაწლავის მხოლოდ ერთი *მოკლე*, განგლიებს მოკლებული სეგმენტი სწორი ნაწლავის დონეზე (HSCR-S), მაშინ როდესაც დანარჩენ 20%-ში განგლიებს მოკლებული მსხვილი ნაწლავის უბანი *გრძელია* ან მოიცავს მთელ მსხვილ ნაწლავს ან, იშვიათად, მთელ მსხვილ ნაწლავს და თეძოს ნაწლავს (შესაბამისად, HSCR-L).

ხშირად, ოჯახური HSCR-L ხასიათდება დომინანტური ან რეცესიული მემკვიდრეობის ტიპით, რომელსაც დაქვეითებული პენეტრანტობა ახასიათებს. HSCR-L უმეტესად გამოწვეულია *RET* გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით, რომელიც – თიროზინ კინაზას რეცეპტორს, RET-ს, კოდირებს. იშვიათად ნანახია მუტაციები ისეთ გენებში, რომლებიც კოდირებენ RET-თან დაკავშირებულ ლიგანდებს, თუმცა ასეთ მუტაციებს კიდევ უფრო დაბალი პენეტრანტობა ახასიათებთ, ვიდრე თავად *RET* გენის მუტაციებს.

HSCR-S HSCR-ის უფრო ხშირ ფორმას წარმოადგენს და კომპლექსური გენეტიკური დარღვევებისათვის დამახასიათებელი მრავალი ნიშანი აქვს. და-ძმებისთვის დაავადების განვითარების ფარდობითი რისკი, λs, ძალიან მაღალია (დაახლოებით 200-ის ტოლი), მაგრამ MZ ტყუპები არ ავლენენ სრულ კონკორდანტობას და დაავადების მენდელისეული მემკვიდრეობის ტიპი ოჯახებშიც არ ვლინდება. როდესაც მთლიანი გენომის დონეზე შეისწავლეს HSCR-S მიმართ კონკორდანტული და-ძმები, რათა ენახათ, რომელი ლოკუსები და ამ ლოკუსებში მდებარე ალელთა რომელი ნაკრებები ჰქონდათ მათ საერთო დაავადებულ დასთან ან ძმასთან, აღმოჩნდა, რომ ყველაზე ხშირად მათ სამი საზიარო ალელი ჰქონდათ (მათ შორის *RET*), რაც გენების ურთიერთქმედებაზე და/ან მულტიგენურ მემკვიდრეობაზე მიუთითებს; მართლაც,

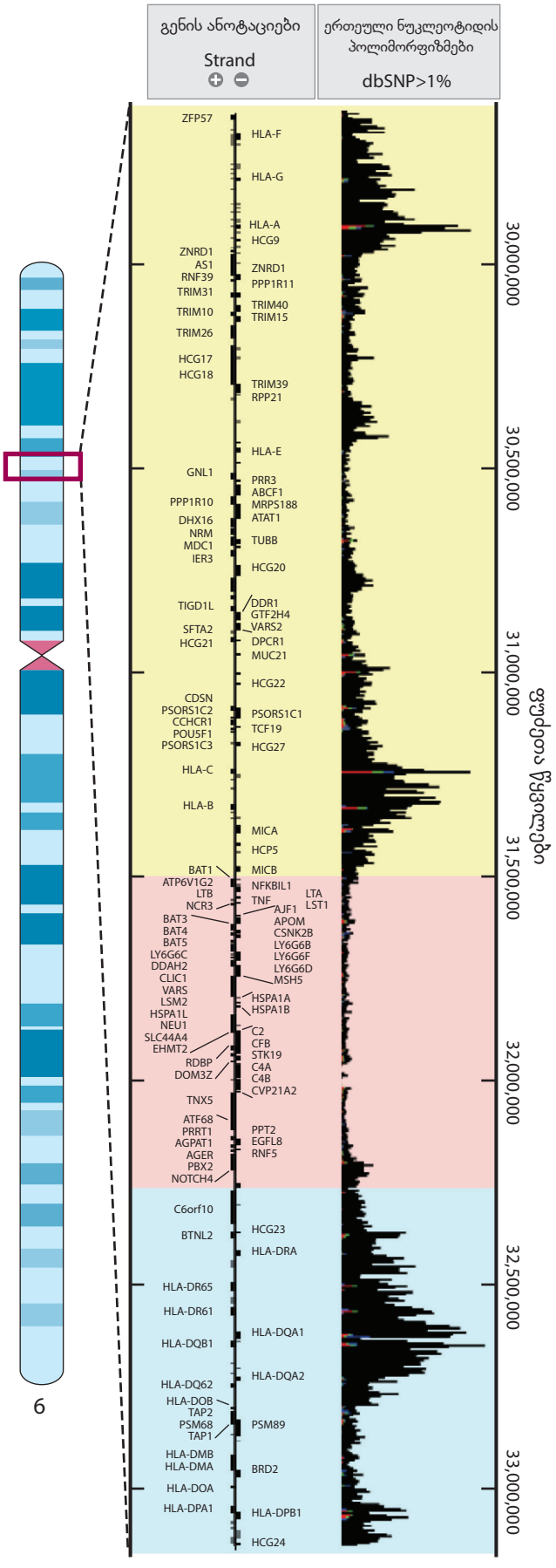
ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის ალელები და ჰაპლოტიპები

ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) სისტემაში გარკვევა თავდაპირველად შესაძლოა რთული იყოს, რადგან ნომენკლატურამ, რომელიც სხვადასხვა HLA ალელის განსაზღვრისა და აღწერისათვის გამოიყენება, მნიშვნელოვანი ცვლილებები განიცადა ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC-ის) დნმ-სექვენირებასთან ერთად. HLA ნომენკლატურის ძველი, ტრადიციული სისტემის მიხედვით, სხვადასხვა ალელის ერთმანეთისაგან გარჩევა მხოლოდ სეროლოგიურად ხდებოდა. თუმცა მას შემდეგ, რაც MHC ჯაჭვების მაკოდირებელი I და II კლასის გენების იდენტიფიკაცია და სექვენირება მოხდა (იხ. სურ. 8-10), გაირკვა, რომ ერთეული HLA ალელები, რომელთაც თავდაპირველად მხოლოდ სეროლოგიურად გამოავლენდნენ, შედგებოდა მრავლობითი ალელებისაგან, რომლებსაც დნმ-ის სხვადასხვა თანამიმდევრობათა სახესხვაობები განსაზღვრავდა ერთსა და იმავე სეროლოგიურ ალელში. 100 სეროლოგიურად სპეციფიკური ვარიანტი *HLA-A, B, C, DR, DQ-* და *DP*-ში ამჟამად მოიცავს დნმ-ის სექვენირების დონეზე განსაზღვრულ 1300-ზე მეტ ალელს! მაგალითად, ადრე სეროლოგიური გამოკვლევის საფუძველზე *B27* განისაზღვრებოდა, როგორც ერთი ალელი, ახლა, დნმ-ის გენოტიპირების შემდეგ, აღინიშნება, როგორც *HLA-B*2701, HLA-BB*2702* და ა.შ.

აღმოჩნდა, რომ კონკორდანტული და-ძმების უმეტესობას სამი საზიარო ალელი ჰქონდა. მიუხედავად იმისა, რომ არა-*RET* ლოკუსები ჯერ არ არის აღმოჩენილი, სურ. 8-9-ზე ნაჩვენებია ურთიერთქმედების აუცილებელი დიაპაზონი, რითაც პაციენტების ამ მცირე ჯგუფშიც კი შეიძლება HSCR პენეტრანტობა აიხსნას.

HSCR მუტაციები ნანახია ათეულ ლოკუსში, თუმცა მათ შორის *RET* მუტაციები ყველაზე ხშირია. ამჟამინდელი მონაცემები იმაზე მიუთითებს, რომ *RET* გენი ჰირშპრუნგის დაავადების თითქმის ყველა შემთხვევაში მონაწილეობს. განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს *RET* გენთან ახლოს მდებარე ორი **არამაკოდირებელი მარეგულირებელი უბანი**; ერთი შესაძლებელია იყოს ნაწლავური გენების ენჰანსერი, რომელსაც დაკავშირების უბანი აქვს SOX10 ტრანსკრიფციის ფაქტორთან და მეორე, რომელიც კიდევ უფრო შორს მდებარეობს *RET* -ისგან, მისი ტრანსკრიფციის სტარტ-საიტიდან დაახლოებით 125 კბ წინ. ამდენად, HSCR-S მულტიფაქტორული დაავადებაა, რომელიც არის როგორც *RET* ლოკუსში ან მასთან ახლოს მდებარე ლოკუსში (რომლებიც არღვევენ ნაწლავური ნერვული სისტემის განვითარების ჩვეულებრივ, მკაცრად კონტროლირებად პროცესს), ისე სხვა, ცნობილ და ჯერ კიდევ უცნობ ლოკუსებში მუტაციების შედეგი. თანამედროვე გენომური მიდგომები, რომლებიც განხილულია მე-10 თავში, ჰირშპრუნგის დაავადების განვითარებაზე პასუხისმგებელი სხვა მრავალი სავარაუდო გენის არსებობაზე მიუთითებს.

ფართოდ გავრცელებული, დაბალი პენეტრანტობის ვარიანტების იდენტიფიკაცია არამაკოდირებელ ელემენტებში გვაჩვენებს, რომ მულტიფაქტორული ნიშნის მოდიფიკაციაზე პასუხისმგებელი გენის ვარიანტები სხვადასხვაგვარად მოქმედებენ გენის ექსპრესიაზე და, შედეგად, დაავადების



სურ. 8-10 ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) გენომური ლანდშაფტი. კლასიკური MHC ნაჩვენებია მე-6 ქრომოსომის მოკლე მხარზე, რომელიც მოიცავს I კლასის უბანს (*ყვითელი*) და II კლასის უბანს (*ლურჯი*); ორივე უბანი მდიდარია ადამიანის ლეიკოციტის ანტიგენის (HLA) გენებით. თანამიმდევრობათა დონის სხვაობები ნაჩვენებია ერთეული ნუკლეოტიდების პოლიმორფიზმებისთვის (SNPs), რომელთა სიხშირე შეადგენს დაახლოებით 1%-ს. საყურადღებოა, რომ პოლიმორფიზმის მაღალი დონე ნანახია კლასიკური HLA გენების შემცველ უბნებში; ვარიაციათა განსაკუთრებით დიდი რაოდენობა წარმოდგენილია მაკოდირებელ ეგზონებში, რომლებიც მონაწილეობენ ანტიგენის შემაკავშირებელი უბნის განსაზღვრაში. MHC უბანში მდებარე სხვა გენები (*ვარდისფერი*) პოლიმორფიზმის უფრო დაბალი დონეებით გამოირჩევა. dbSNP, ალელთა უმნიშვნელო სიხშირე ერთეული ნუკლეოტიდების პოლიმორფიზმების მონაცემთა ბაზაში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

პენეტრანტობაზე და ექსპრესიულობაზე. ამასთან, საყურადღებოა იმის აღნიშვნაც, რომ ამ საკმაოდ კარგად აღწერილ თანდაყოლილ ანომალიაზე პასუხისმგებელი გენეტიკური მექანიზმები ასეთი რთული ხასიათისაა; და მაინც, ისინი გაცილებით მარტივია ისეთი კომპლექსური დაავადების გამომწვევ გენეტიკურ მექანიზმებზე, როგორიცაა შაქრიანი დიაბეტი.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1

ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული კომპლექსური დაავადება, რომლის ზოგიერთი გამომწვევი გენეტიკური მექანიზმი დღეისათვის გამოიკვეთა, არის შაქრიანი დიაბეტი. არსებობს შაქრიანი დიაბეტის ორი ძირითადი ფორმა – ტიპი 1(T1D) (ხანდახან მას მოიხსენიებენ, როგორც ინსულინ- დამოკიდებულ დიაბეტს; IDDM) (შემთხვევა 26) და ტიპი 2 (T2D) (ცნობილია, როგორც ინსულინ-დამოუკიდებელი; NIDDM) (შემთხვევა 35), რომლებიც ყველა შემთხვევის 10%-ს და 88%-ს შეადგენს, შესაბამისად. დიაბეტის ორივე ტიპისათვის დამახასიათებელია ოჯახური აგრეგაცია, მაგრამ ცალკე აღებულ ოჯახებში, როგორც წესი, გვხვდება T1D ან T2D ტიპის დიაბეტი. ისინი ერთმანეთისაგან დაავადების დაწყების ასაკით, კონკორდანტობით მონოზიგოტურ ტყუპებში და კონკრეტულ ლოკუსებში კონკრეტული გენეტიკური ვარიანტების არსებობით განსხვავდება. ამ თავში შევეხებით T1D-ს, რათა განვიხილოთ კომპლექსური მემკვიდრეობის ძირითადი თავისებურებები დიაბეტის დროს.

T1D-ის სიხშირე თეთრკანიან მოსახლეობაში არის დაახლოებით 2 ყოველ 1000 ინდივიდზე (0,2%), თუმცა იგი უფრო იშვიათია აფრიკისა და აზიის პოპულაციებში. როგორც წესი, აღნიშნული დაავადება ბავშვობის ან მოზარდობის ასაკში ვლინდება. დაავადებას იწვევს კუჭქვეშა ჯირკვლის β უჯრედების აუტოიმუნური დესტრუქცია. ამ უჯრედების ფუნქცია არის ინსულინის წარმოქმნა. იმ ბავშვების უმეტესობას, რომელთაც მოგვიანებით ჩამოუყალიბდებათ T1D, ავადმყოფობის გამოვლენამდე გაცილებით ადრე, ადრეული ბავშვობის ასაკში, სხვადასხვა ენდოგენური ცილის, მათ შორის, ინსულინის საწინააღმდეგო, მრავლობითი აუტოანტისხეულები უვითარდებათ.

არსებობს T1D-ის გამოწვევაში გენეტიკური ფაქტორების განმსაზღვრელი როლის დამადასტურებელი მტკიცე დასაბუთება: კონკორდანტობა MZ ტყუპებში დაახლოებით 40%-ის ტოლია, რაც მნიშვნელოვნად ჭარბობს დიზიგოტური ტყუპებისათვის დამახასიათებელი კონკორდანტობის 5%-იან მაჩვენებელს.

ცხრილი. 8-12 ემპირიული რისკების მაჩვენებლები შაქრიანი I დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს

კავშირი დაავადებულ ინდივიდთან	დიაბეტი ტიპი 1-ის განვითარების რისკი (%)
არამონათესავე ადამიანი	0.2
MZ ტყუპისცალი	40
და-ძმები	7
და-ძმები, რომელთაც არა აქვთ საზიარო DR ჰაპლოტიპები	1
და-ძმები, რომელთაც აქვთ 1 საზიარო DR ჰაპლოტიპი	5
და-ძმები, რომელთაც აქვთ 2 საზიარო DR ჰაპლოტიპი	17*
შვილი	4
დაავადებული დედის შვილი	3
დაავადებული მამის შვილი	5

* 20%-25% ცალკეული საზიარო ჰაპლოტიპისათვის.
MZ, მონოზიგოტური.

ცხრილი. 8-13 ასაკის და სქესის მიხედვით სპეციფიკური კუმულაციური რისკის მაჩვენებლები ალცჰაიმერის დაავადების და დემენციის შემთხვევაში

დროის ინტერვალი 65 წლის ზემოთ	AD-ის განვითარების რისკი (%)	დემენციის რომელიმე ფორმის განვითარების რისკი (%)
65-80 წლის		
მამაკაცი	6.3	10.9
ქალი	12	19
65-100 წლის		
მამაკაცი	25	32.8
ქალი	28.1	45

AD,ალცჰეიმერის დაავადება.
Data from Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al: Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology* 49:1498-1504, 1997.

დაავადებული პრობანდის და-ძმებში T1D-ის განვითარების რისკი დაახლოებით 7%-ია, რის საფუძველზეც λs=35. თუმცა, რაც უფრო ადრეულია T1D-ს დაწყების ასაკი, მით უფრო დიდია λs-ის მაჩვენებელი.

ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსი

T1D-ის განმსაზღვრელ ძირითად გენეტიკურ ფაქტორს წარმოადგენს ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) ლოკუსი, რომელიც მოიცავს დაახლოებით 3 მეგაბასს მე-6 ქრომოსომაზე და წარმოადგენს ყველაზე პოლიმორფულ ლოკუსს ადამიანის გენომში, 200-ზე მეტი ცნობილი გენით (ბევრი მათგანი იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაში მონაწილეობს) და მთელი მსოფლიოს პოპულაციებში ცნობილი 2000-ზე მეტი ალელით (სურ. 8-10). სტრუქტურული და ფუნქციური სხვაობების საფუძველზე MHC გენებს ორ ძირითად კლასად ყოფენ, I და II კლასები, რომლებიც შეესაბამება ადამიანის **ლეიკოციტური ანტიგენის** (HLA) გენებს. ამ გენების აღმოჩენა უკავშირდება მათ უაღრესად დიდ მნიშვნელობას არამონათესავე ადამიანებს შორის ქსოვილთა გადანერგვის დროს. HLA I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) და II კლასის (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) გენები უჯრედთა ზედაპირულ ცილებს კოდირებენ. ეს ცილები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ იმუნური პასუხის ინიციაციაში, განსაკუთრებით

ცხრილი. 8-14 აპოლიპოპროტეინ E ε4 ალელის კავშირი ალცჰეიმერის დაავადებასთან*

	სიხშირე			
	აშშ		იაპონია	
გენტიპი	AD	საკონტროლო ჯგუფი	AD	საკონტროლო ჯგუფი
ε4/ε4; ε4/ε3; ან ε4/ε2	0.64	0.31	0.47	0.17
ε3/ε3; ε2/ε3; ან ε2/ε2	0.36	0.69	0.53	0.83

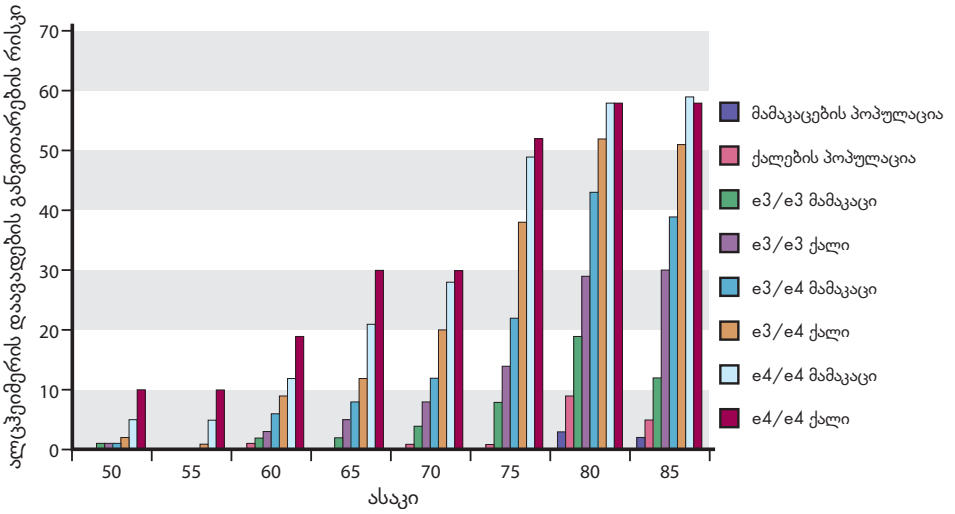
* გენოტიპების სიხშირე ε4 ალელით ან მის გარეშე ალცჰეიმერის დაავადების (AD) მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფებში აშშ-სა და იაპონიაში.

ლიმფო-ციტების წინაშე ანტიგენის "წარდგენის" პროცესში, რომლებიც ვერ ცნობენ და ვერ რეაგირებენ ანტიგენზე, თუ ეს უკანასკნელი არ ქმნის HLA-მოლეკულასთან კომპლექსს ანტიგენის "წარმდგენი" უჯრედის ზედაპირზე. ცნობილია HLA სისტემის ასობით განსხვავებული ალელი და განუწყვეტლივ ხდება სულ უფრო მეტი ახალი ალელის აღმოჩენა, რაც აღნიშნულ ლოკუსებს ადამიანის გენომის ყველაზე პოლიმორფულ ლოკუსებად წარმოგვიდგენს (იხ. სურ. 8-10).

თავდაპირველი კვლევები, რომლითაც შეისწავლიდნენ კავშირს T1D-სა და *HLA-DR3* და *HLA-DR4* ალელებს შორის, ეყრდნობოდა იმ დროისთვის არსებულ სეროლოგიურ მეთოდს, რისი საშუალებითაც ხდებოდა სხვადასხვა HLA ალელის ერთმანეთისგან გარჩევა; ეს ტესტი ემყარებოდა იმუნოლოგიურ რეაქციას ტესტურ სინჯარაში. ამჟამად აღნიშნული მეთოდი მნიშვნელოვნად დაიხვეწა და ტესტირება სხვადასხვა ალელში ხდება უკვე უშუალოდ დნმ-ის თანამიმდევრობათა ანალიზის საფუძველზე. MHC სექვენირებამ ინდივიდთა მრავალრიცხოვან ჯგუფში გამოავლინა, რომ ადრე "ალელებად" წოდებული *DR3* და *DR4* სრულიადაც არ არის ერთეული ალელები (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ორივე მათგანი შეიძლება კიდევ დაიყოს 10 და მეტ ალელად, რომლებიც ლოკალიზებულია ამჟამად უკვე *HLA-DRB1*-ის სახელწოდებით ცნობილ ლოკუსში..

HLA ალელების მთელი ნაკრები მოცემული ქრომოსომის I და II კლასების შესაბამის განსხვავებულ ლოკუსებში წარმოქმნის ჰაპლოტიპს. გარკვეული HLA ალელები და ჰაპლოტიპები ხშირია ზოგიერთ ეთნიკურ ჯგუფში, ხოლო სხვები – იშვიათია. MHC-ის ალელების და ჰაპლოტიპების განაწილება და სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში განპირობებულია გარკვეული გენეტიკური, გარემო და ისტორიული ფაქტორების რთული ურთიერთქმედებით. HLA ლოკუსებში ნანახი გარკვეული პოლიმორფიზმები და მასთან ასოცირებული ჰაპლოტიპები უაღრესად მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა იმის შესასწავლად, რომ დაედგინათ გარკვეული პოლიმორფული ვარიანტების კავშირი სპეციფიკურ დაავადებებთან (იხ. მე-4 თავი), რომელთა უმეტესობაც **აუტოიმუნურ დაავადებებს** წარმოადგენს; ამ დროს ნანახი ანომალიური იმუნური პასუხი მიმართულია ერთი ან რამდენიმე საკუთარი ანტიგენის წინააღმდეგ, რაც განპირობებულია იმუნურ პასუხზე პასუხისმგებელი გენების პოლიმორფიზმებით.

უფრო მეტიც, ცნობილი გახდა ის ფაქტიც, რომ ზოგიერთი *DRB1*ალელის კავშირი T1D-თან ნაწილობრივ განპირობებული იყო II კლასის ორ სხვადასხვა ლოკუსში (*DQA1* და *DQB1*) მდებარე ალელებით, რომლებიც თითქმის 80კბ-ით არის დაცილებული *DRB1*-დან და ქმნიან ალელების გარკვეულ კომბინაციას – **ჰაპლოტიპს** – რომელიც, როგორც წესი,



სურ. 8-11 ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების რისკი ასაკის მიხედვით განსხვავებული APOE გენოტიპების დროს ორივე სქესის წარმომადგენლებში. ε4/ε4 ჰომოზიგოტებს აქვთ ≈ 40%-იანი ალბათობა იმისა, რომ არ განუვითარდეთ დაავადება 85 წლის ასაკისთვის, მაშინ, როდესაც ε3/ε3 ჰომოზიგოტების ალბათობა, არ განუვითარდეთ დაავადება 85 წლის ასაკისთვის, არის ≈ 70 - ≈ 90%; მაჩვენებლები აგრეთვე დამოკიდებულია სქესზე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გადაეცემა როგორც ერთი ერთეული (შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის გამო; იხ. მე-10 თავი). *DQA1* და *DQB1*კოდირებენ II კლასის DQ ცილის α და β ჯაჭვებს. ამ სამ ლოკუსში მდებარე ჰაპლოტიპის ალელების გარკვეული კომბინაცია T1D-ის განვითარების რისკს 11-ჯერ *ზრდის* ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო ალელთა განსხვავებული კომბინაცია *ამცირებს* T1D-ის განვითარების რისკს 50%-ით. ამ დამცავ ჰაპლოტიპში შემავალი DQB1*0303 ალელის DQB1-ის პროდუქტს 57-ე პოზიციაში აქვს ასპარტამის მჟავა, მაშინ როდესაც სხვა ამინომჟავების არსებობა (ალანინი, ვალინი ან სერინი) იგივე ლოკუსში განაპირობებს დაავადებისადმი წინასწარგანწყობას. მართლაც, T1D-ით დაავადებულ ინდივიდთა 90% ჰომოზიგოტურია *DQB1* ალელის მიხედვით; ეს ალელი *არ* კოდირებს ასპარტამის მჟავას 57-ე პოზიციაზე. სავარაუდოდ, 57-ე პოზიციაში მდებარე ამინომჟავა განსაზღვრავს ანტიგენთან დაკავშირების უნარის ცვლილებას, განაპირობებს რა აუტოიმუნურ პასუხს, რომელიც აზიანებს პანკრეასის ინსულინის წარმომქმნელ უჯრედებს. თუმცა დიაბეტის განვითარების თვალსაზრისით ასევე მნიშვნელოვანია MHC-ის სხვა ლოკუსების და ალელების არსებობა, რასაც ის ფაქტიც ადასტურებს, რომ T1D-ით დაავადებულ ზოგიერთ პაციენტს ამ პოზიციაში ასპარტამის მჟავა აქვს.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-თან დაკავშირებული გენები, რომლებიც არ მიეკუთვნება ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) II კლასის ლოკუსებს

მხოლოდ MHC ჰაპლოტიპით ნაწილობრივ თუ აიხსნება გენეტიკური ფაქტორის მნიშვნელობა პრობანდის და-ძმებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1-ის რისკის განსაზღვრისას. ამ დარღვევის მიმართ ჩატარებული ოჯახური კვლევის შედეგები (ცხრილი 8-12) გვაფიქრებინებს, რომ ისეთ შემთხვევებშიც კი, როდესაც და-ძმებს საზიარო MHC II კლასის ჰაპლოტიპები აქვთ, დაავადების რისკი დაახლოებით 17%-ია, რაც გაცილებით ჩამორჩება MZ ტყუპების კონკორდანტობის მაჩვენებელს – 40%-ს. ამრიგად, თუ დავუშვებთ, რომ MZ ტყუპები და და-ძმები მსგავსი გარემო ფაქტორების ზემოქმედებას განიცდიან, გენომში სადმე კიდევ უნდა არსებობდეს სხვა გენები, რომლებიც აგრეთვე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1-ის განვითარებას განსაზღვრავენ. გენეტიკური კვლევები (რომლებიც მე-10 თავშია აღწერილი) ადასტურებს, რომ ვარიაციებმა გენომის დაახლოებით 50 სხვადასხვა ლოკუსში შესაძლოა გაზარდოს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1-ის მიმართ წინასწარგანწყობა, თუმცა მათი უმეტესობა ძალზე უმნიშვნელო გავლენას ახდენს დაავადების წინასწარგანწყობის გაზრდაზე.

ამასთან, ხაზი უნდა გავუსვათ იმასაც, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1-ს მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორები არ იწვევს, რადგან MZ ტყუპების კონკორდანტობის ხარისხი არა 100%, არამედ მხოლოდ 40%-მდეა. სანამ დიაბეტი ტიპი1-ის გამომწვევი გენეტიკური და არაგენეტიკური ფაქტორების შედარებით დასრულებული სურათი შეიქმნებოდეს, HLA ჰაპლოტიპირების გამოყენებით რისკის განსაზღვრა მხოლოდ ემპირიულ მეთოდებს ემყარება (იხ. ცხრილი 8-12).

ალცჰაიმერის დაავადება

ალცჰაიმერის დაავადება **(AD)** (შემთხვევა 4) ფატალური ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა, რომელიც აშშ-ის მოსახლეობის 1-2%-ს მოიცავს. ის დემენციის ყველაზე ხშირი მიზეზია ხანდაზმულ ადამიანებში და დემენციის შემთხვევათა საერთო რაოდენობის ნახევარზე მეტს მას უკავშირებენ. დემენციის სხვა ფორმების მსგავსად, ავადმყოფებს აღენიშნებათ მეხსიერების და სხვა შემეცნებითი ფუნქციების ქრონიკული, პროგრესული დაკარგვა, როდესაც ქერქის გარკვეული ტიპის ნეირონების კვდომას უკავშირდება. AD-ის რისკ-ფაქტორებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია ასაკი, სქესი და ოჯახური ანამნეზი. მას შემდეგ, რაც ინდივიდი

მიაღწევს 65 წლის ასაკს, დემენციის რომელიმე ფორმის განვითარების რისკი და, კერძოდ, AD-ს რისკი, ასაკთან ერთად შესაბამისად იზრდება და იგი უფრო ტიპურია მდედრობითი სქესის წარმომადგენელთათვის (ცხრილი 8-13).

AD-ის ზუსტი დიაგნოზის დასმა მხოლოდ სიკვდილის შემდეგ შეიძლება დამახასიათებელი ცილოვანი აგრეგატების (β-ამილოიდური ფოლაქები და ნეიროფიბრილური კვანძები; იხ. მე-12 თავი) ნეიროპათოლოგიური ცვლილებების საფუძველზე. ამ ფოლაქების ყველაზე დამახასიათებელი ნიშანია მცირე ზომის (39-42 ამინომჟავას შემცველი) Aβ პეპტიდის არსებობა, რომელიც წარმოიქმნება ნორმალური ნეირონული ცილის, ამილოიდური ცილის წინამორბედის, დანაწევრების შედეგად. Aβ პეპტიდის მეორეული სტრუქტურა წარმოქმნის ფოლაქებს, რომლებიც სპეციფიკურად იღებება ამილოიდური ცილების მსგავსად.

დაავადების იშვიათი აუტოსომურ-დომინანტური სამი ფორმის გარდა (იხ. მე-12 თავი), როდესაც დაავადება 30-50 წლის ასაკში იწყებს განვითარებას, კიდევ არსებობს AD-ს საკმაოდ გავრცელებული ფორმა, რომელიც 60 წლის ასაკიდან ვლინდება (გვიანი ფორმა). ამ ფორმას არ ახასიათებს გამოხატული მენდელისეული მემკვიდრულობა, თუმცა აშკარაა ოჯახური აგრეგაცია და მაღალი რისკის მაჩვენებელი პრობანდის ნათესავებში ($\lambda s = \approx 4,5$), რაც დამახასიათებელია კომპლექსური მემკვიდრული დარღვევისათვის. იმ პირებს, რომლებსაც ჰყავთ AD-თი დაავადებული პირველი რიგის ნათესავები, დაახლოებით 3-4-ჯერ აქვთ მომატებული AD-ს განვითარების რისკი. ტყუპებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები წინააღმდეგობრივია. მიუხედავად ამისა, ვარაუდობენ, რომ MZ-ის კონკორდანტობა დაახლოებით 50%-ია, ხოლო DZ-ის კონკორდანტობა – დაახლოებით 18%.

აპოლიპოპროტეინ E-ს ε4 ალელი

გავრცელებული გვიანი ასაკის AD-სთან მჭიდროდ ასოცირებული მთავარი ლოკუსი ალელებით არის *APOE*, რომელიც კოდირებს აპოლიპოპროტეინ E-ს. აპოლიპოპროტეინ E არის ლიპოპროტეინის (LDL) ცილოვანი კომპონენტი და ის მონაწილეობს LDL-ის გასუფთავების პროცესში ღვიძლში მაღალაფინურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების გზით. აპოლიპოპროტეინი E შედის აგრეთვე AD-ს ამილოიდური ფოლაქების შემადგენლობაში და, რამდენადაც ცნობილია, ქიმიური ბმით უკავშირდება Aβ პეპტიდს. *APOE* გენი ლოკალიზებულია მე-19 ქრომოსომაში და აქვს სამი ალელი – ε2, ε3 და ε4, ცილაში ცისტეინის ორი სხვადასხვა ნაშთის არგინინით ჩანაცვლების გამო (იხ. თავი 12).

როდესაც გააანალიზეს *APOE* ლოკუსის გენოტიპები AD პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში, აღმოჩნდა, რომ, სულ მცირე, ერთი ε4 ალელის შემცველი გენოტიპი 2-3-ჯერ მაინც უფრო ხშირად ვლინდებოდა პაციენტებში ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით (ცხრილი 8-14) როგორც შეერთებული შტატების, ისე იაპონიის მთელ მოსახლეობაში, რომელიცმნიშვნელოვნად ნაკლები აღმოჩნდა ლათინო-ამერიკულ და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა პოპულაციებში. კიდევ უფრო აშკარაა, რომ AD-ს რისკი იზრდება ისეთ ინდივიდებში, რომლებშიც ორივე *APOE* ალელი წარმოდგენილია ε4-ით, რაც კავშირშია AD-ს განვითარების ასაკთან; პაციენტებს ორი ε4 ალელით უფრო ადრეულ ასაკში უვითარდებათ დაავადება, ვიდრე ერთი ალელის მატარებლებს. ალცჰაიმერით დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდების გამოკვლევის შედეგად (სურ. 8-11) აღმოჩნდა, რომ AD-ს ადრეული განვითარება ყველაზე ხშირია ε4/ε4 ჰომოზიგოტებში, შემდეგ ε4/ε3 ჰეტეროზიგოტებში და გაცილებით ნაკლები სიხშირით გვხვდება სხვა გენოტიპის მატარებლებში (სურ. 8-11).

ზოგადად პოპულაციაში AD-ს განვითარების რისკი 80 წლის ასაკისთვის დაახლოებით 10%-ია. აშკარაა, რომ ε4 ალელი წინასწარგანწყობის ფაქტორია, რომელიც ზრდის AD-ს განვითარების რისკს შედარებით ადრეულ ასაკში. ε3/ε4 ჰეტეროზიგოტებს დაავადების განვითარების 40%-იანი, ხოლო ε4/ε4-ს – 60%-იანი რისკი აქვთ 85 წლის ასაკისთვის. გაზრდილი რისკის მიუხედავად, AD-ს განვითარებაში მნიშვნელოვანი უნდა იყოს სხვა გენეტიკური თუ გარემო ფაქტორების როლი, რადგან ε3/ε4 და ε4/ε4 ინდივიდების მნიშვნელოვანი ნაწილი ღრმა სიბერემდე ცოცხლობს ისე, რომ AD-ს არავითარ სიმპტომს არ ავლენს. არსებობს აგრეთვე მონაცემები, რომლებიც ადასტურებს კავშირს ε4 ალელის მატარებლობას და თავის ტრავმის შედეგად განვითარებულ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას შორის (რაც გვხვდება პროფესიონალ მოკრივეებში, ფეხბურთელებში და ჯარისკაცებში, რომლებმაც ტრავმები აფეთქების შედეგად მიიღეს). ეს ფაქტი იმაზე მეტყველებს, რომ არსებობს, სულ მცირე, ერთი გარემო ფაქტორი მაინც (თავის ტვინის ტრავმა), რომელიც ε4 ალელთან ერთად AD-ის პათოგენეზში მონაწილეობს.

APOE-ს ε4 სახესხვაობა წინასწარგანწყობის ალელის მკაფიო ნიმუშს წარმოადგენს: *ის განაწყობს ორგანიზმს განუვითარდეს კომპლექსური ნიშანი, თუმცა მისი მატარებლობა არ ნიშნავს, რომ ინდივიდს აუცილებლად განუვითარდება დაავადება.* სრულიად ნათელია, რომ AD-ს პათოგენეზში ჩართულია სხვა გენებიც, ისევე, როგორც გარემო ფაქტორები, თუმცა დღეისათვის მათი უმეტესობა არ არის ცნობილი. ზოგადად, არ არის მიზანშეწონილი ასიმპტომური ადამიანების ტესტირება APOE-ს ε4 ალელის მატარებლობაზე, რადგან იმის ცოდნა, ჰეტეროზიგოტია თუ ჰომოზიგოტი ესა თუ ის ინდივიდი ε4 ალელის მიხედვით, სრულიადაც არ ნიშნავს, რომ ის დაავადდება და დღეისათვის არც ის არის ცნობილი, თუ რომელი დამატებითი ფაქტორის მოქმედება გამოიწვევს ან შეაფერხებს AD-ს განვითარებას (იხ. მე-18 თავი).

კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე მულტიფაქტორული დაავადების გამოწვევები

სამედიცინო გენეტიკის და გენომიკის ყველაზე რთულ პრობლემას წარმოადგენს კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე მულტიფაქტორული დაავადების წინაწარგანწყობის მრავლობით ლოკუსებში განლაგებულ ვარიანტებსა და გარემო ფაქტორებს შორის რთული ურთიერთქმედების შესწავლა კვლევის ეს სფერო პოპულაციაზე დამყარებული **გენეტიკური ეპიდემიოლოგიის** შესწავლის ძირითადი საგანია (მე-10 თავი)..

ეს სფერო ძალიან სწრაფად ვითარდება და, სავარაუდოდ, ახლო მომავალში კიდევ უფრო მეტი კომპლექსური დაავადების წინასწარგანწყობის გენი გახდება ცნობილი. ამგვარი კვლევა დროთა განმავლობაში შესაძლებელს გახდის ახალი პრევენციული და თერაპიული ღონისძიებების ჩატარებას, რათა თავიდან ავიცილოთ მოსახლეობაში სხვადასხვა მულტიფაქტორული წარმოშობის დაავადება და სიკვდილიანობა.

ძირითადი ლიტერატურა

Chakravarti A, Clark AG, Mootha VK: Distilling pathophysiology from complex disease genetics, *Cell* 155:21–26, 2013.

Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR: *Emery and Rimoin's essential medical genetics*, Waltham, MA, 2013, Academic Press (Elsevier).

Scott W, Ritchie M: *Genetic analysis of complex disease*, ed 3, Hoboken, NJ, 2014, John Wiley and Sons.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al: Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review, *J Med Genet* 45:1–14, 2008.

Bertram L, Lill CM, Tanzi RE: The genetics of Alzheimer disease: back to the future, *Neuron* 68:270–281, 2010.

Concannon P, Rich SS, Nepom GT: Genetics of type 1A diabetes, *N Engl J Med* 360:1646–1664, 2009.

Emison ES, Garcia-Barcelo M, Grice EA, et al: Differential contributions of rare and common, coding and noncoding Ret mutations to multifactorial Hirschsprung Disease liability, *Am J Hum Genet* 87:60–74, 2010.

Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, et al: High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia, *Neuron* 72:951–963, 2011.

Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al: Predictive value of Factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation, *JAMA* 301:2472–2485, 2009.

Trowsdale J, Knight JC: Major histocompatibility complex genomics and human disease, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:301–323, 2013.

პრობლემები

1. ზოგიერთი მანკის განმეორების რისკი დაავადებულ ინდივიდთა და-ძმებსა და შთამომავლებში 10%-ია, რისკის მაჩვენებელი ძმისშვილებში და დისშვილებში– 5%-ის, ბიძაშვილებში კი 2,5%-ის ტოლია.
   ა. როგორ ფიქრობთ, ეს დაავადება აუტოსომურ-დომინანტურია დაქვეითებული პენეტრანტობით თუ მულტიფაქტორული?
   ბ. კიდევ რა ინფორმაცია დაგეხმარებათ თქვენი დასკვნის დასაბუთებაში?

2. მნიშვნელოვანი სხვაობა დაავადებული ინდივიდების სქესთა თანაფარდობაში ხშირად X-შეჭიდულ მემკვიდრეობაზე მიანიშნებს. როგორ დაასაბუთებთ, რომ პილოროსტენოზი უფრო მულტიფაქტორული დაავადებაა, ვიდრე X-შეჭიდული პათოლოგია?

3. ზოგიერთი თანდაყოლილი მანკის მატარებელ ბავშვებს შორის არიან როგორც ვაჟები, ისე გოგონები. ყველა შემთხვევაში მშობლები ჯანმრთელები არიან. როგორ გაარკვევთ, მანკი, სავარაუდოდ, უფრო მულტიფაქტორულია თუ აუტოსომურ-რეცესიული?

თავი 9

გენეტიკური ცვალებადობა პოპულაციებში

წინა თავებში შევისწავლეთ გენეტიკური და გენომური ცვალებადობის ბუნება, მუტაციები და სხვადასხვა ალელის მემკვიდრეობა ოჯახებში. ჩვენ აგრეთვე ვახსენეთ სხვადასხვა ალელის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში, რომელიც შეფასებული იყო მთელი მსოფლიოს მასშტაბით ათასობით ადამიანის გენომში არსებული ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმების (SNPs), ინდელების, ასლის რიცხვის ვარიანტების (CNVs) და სპეციფიური ფენოტიპების და გენეტიკური დაავადებების მქონე ინდივიდების (იხ. მე-7 და მე-8 თავები) შესწავლის შედეგად (იხ. მე-4 თავი). ამ თავში უფრო დეტალურად ვისაუბრებთ პოპულაციების გენეტიკაზე და იმ პრინციპებზე, რომლებიც გავლენას ახდენენ გენოტიპების და ფენოტიპების სიხშირეზე პოპულაციებში.

პოპულაციური გენეტიკა შეისწავლის გენეტიკური ვარიაციების რაოდენობრივ განაწილებას პოპულაციაში და გენებისა და გენოტიპების სიხშირის მუდმივობის დაცვის ან ცვალებადობის კანონზომიერებებს. პოპულაციური გენეტიკა სწავლობს არა მარტო გენეტიკურ ფაქტორებს, როგორიცაა, მაგალითად, მუტაცია და რეპროდუქცია, არამედ გარემო და სოციალურ ფაქტორებსაც, მაგალითად, სელექციას და მიგრაციას, რომლებიც, ერთად აღებული, განსაზღვრავს გენეტიკურ დაავადებათა სიხშირესა და განაწილებას ოჯახებში და საზოგადოებაში. პოპულაციებში გენების ქცევის მათემატიკური შეფასება ბევრი დისციპლინის მნიშვნელოვანი ელემენტია, მათ შორის: ანთროპოლოგიის, ევოლუციური ბიოლოგიისა და ადამიანის გენეტიკის. ამჟამად ადამიანის გენეტიკის სპეციალისტები იყენებენ პოპულაციური გენეტიკის პრინციპებსა და მეთოდებს, რათა პასუხი გასცენ მრავალ უპასუხოდ დატოვებულ კითხვას, რომლებიც შეეხება ადამიანის პოპულაციების ისტორიასა და გენეტიკურ სტრუქტურას, ალელების დინებას პოპულაციებს და თაობებს შორის და, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, გავრცელებული დაავადებების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის იდენტიფიკაციის ოპტიმალურ მეთოდებს, რაზეც მე-8 თავში ვისაუბრეთ. პოპულაციური გენეტიკა სამედიცინო გენეტიკის პრაქტიკულ მხარეს უზრუნველყოფს იფორმაციით სხვადასხვა პოპულაციაში გავრცელებულ დაავადებათა გამომწვევი გენების შესახებ. ამგვარი ინფორმაცია საჭიროა კლინიკური დიაგნოზის დასმის და გენეტიკური კონსულტაციისთვის, ასევე ალელთა სიხშირის დასადგენად, რაც აუცილებელია დაავადების რისკის გამოთვლისათვის.

ამ თავში ჩვენ გავეცნობით პოპულაციური გენეტიკის ცენტრალურ, ამოსავალ კონცეფციას, **ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონს**; განვიხილავთ ფაქტორებს, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს რეალური ან ხილული გადახრა იდეალური პოპულაციისათვის დამახასიათებელი წონასწორობიდან; და ბოლოს, ამ თავში წამოჭრილი საკითხები უფრო ღრმა წარმოდგენას შეგვიქმნის იმ მიზეზებზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს ალელურ ვარიაციებს ან დაავადების გამომწვევ გენთა სიხშირეებს შორის სხვაობას გენეტიკურად მეტ-ნაკლებად იზოლირებული განსხვავებული ჯგუფების წარმომადგენლებს შორის.

გენოტიპები და ფენოტიპები პოპულაციებში

ალელების და გენოტიპების სიხშირე პოპულაციებში

იმ ძირითადი პრინციპების სადემონსტრაციოდ, რომლებიც განსაზღვრავს ალელების და გენოტიპის სიხშირეს შორის ურთიერკავშირს პოპულაციებში, შეგვიძლია მოვიყვანოთ ალელთა ერთი წყვილის მიერ განსაზღვრული გავრცელებული აუტოსომური ნიშნის მაგალითი. განვიხილოთ *CCR* გენი, რომელიც კოდირებს უჯრედის ზედაპირის ციტოკინის რეცეპტორს. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) გარკვეული ხაზები სწორედ ამ რეცეპტორის საშუალებით აღწევს უჯრედში და იწვევს შეძენილი **იმუნოდეფიციტური სინდრომის (შიდსის)** განვითარებას. აღნიშნულ გენში 32 ნუკლეოტიდური წყვილის დელეციის გამო მიიღება ალელი (*ΔCCR5*), რომელიც ფრეიმშიფტის და ნაადრევი ტერმინაციის გამო კოდირებს ფუნქციადაკარგულ ცილას. Δ*CCR5* ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტური ადამიანების უჯრედთა ზედაპირზე რეცეპტორი არ ექსპრესირებს, რასაც შედეგად მოსდევს აივ ინფექციის მიმართ რეზისტენტობა. CCR5-ის ფუნქციის დაკარგვა სასარგებლო ნიშანია და მისი ერთადერთი ცნობილი ფენოტიპური გამოვლინება აივ ინფექციის მიმართ მდგრადობაა. ევროპაში მცხოვრები 788 შერჩეული ინდივიდის შესწავლამ გამოავლინა ინდივიდების განაწილება, რომლებიც ველური ტიპის *CCR5* ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტურები, *ΔCCR5* ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტურები ან ჰეტეროზიგოტურები არიან (იხ. ცხრილი 9-1).

განხილული გენოტიპების სიხშირიდან გამომდინარე, შეგვიძლია პირდაპირ განვსაზღვროთ ალელთა სიხშირე მათი მარტივი დათვლის წესით. ამ კონტექსტში, როდესაც ვსაუბრობთ ალელის პოპულაციურ სიხშირეზე, მხედველობაში ვიღებთ ჰიპოთეტურ **გენოფონდს**, როგორც გარკვეულ ლოკუსში თავმოყრილი ყველა ალელის ერთობლიობას მთლიან პოპულაციაში. აუტოსომური ლოკუსისთვის გენოფონდის ზომა ერთ ლოკუსში უდრის პოპულაციაში შემავალი ინდივიდების გაორმაგებულ რიცხვს, რადგანაც ყოველი აუტოსომური გენოტიპი ორი ალელისგან შედგება, რაც იმას ნიშნავს, რომ *ΔCCR5/ΔCCR5*-ის მატარებელ ადამიანს აქვს ორი *ΔCCR5* ალელი, ხოლო CCR5/*ΔCCR5*-ის მატარებელს – ერთი *ΔCCR5*

ცხრილი 9-1 ველური ტიპის CCR5 და დელეციური ΔCCR5 ალელების გენოტიპის სიხშირეები

გენოტიპი	ინდივიდთა რაოდენობა	გენოტიპის ფარდობითი სიხშირე	ალელი	ალელთა გამოთვლილი სიხშირეები
CCR5/CCR5	647	0.821		
CCR5/ΔCCR5	134	0.168	*CCR5*	0.906
ΔCCR5/ΔCCR5	7	0.011	*ΔCCR5*	0.094
სულ	788	1.000		

Data from Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the *CCR5* gene 32-basepair deletion. *Nat Genet* 16:100-103, 1997.

და ერთიც *CCR5* ალელი. ამ მაგალითში *CCR5* ალელის სიხშირე არის: .

$$\frac{(2 \times 647) + (1 \times 134)}{788 \times 2} = 0.906$$

ამის მსგავსად, შეგვიძლია გამოვთვალოთ *ΔCCR5* ალელის სიხშირე, რომელიც 0,094-ის ტოლია და მიიღება წარმოდგენილი *ΔCCR5* ალელების რაოდენობის დაჯამებით [(2 x 7) + (1 x 134) = 148 ალელების საერთო რიცხვიდან, 1576-დან], რის შედეგადაც მივიღებთ *ΔCCR5* ალელის სიხშირეს 148/1576=0.094 ან, უფრო მარტივად, ერთს უნდა გამოვაკლოთ ნორმალური *CCR5* ალელის სიხშირე (0,906) – რადგან ორი ალელის სიხშირეთა ჯამი უნდა შეადგენდეს 1-ს, ამიტომაც *ΔCCR5* ალელის სიხშირე 0.094-ის ტოლი იქნება.

ჰარდი - ვაინბერგის კანონი

როგორც *CCR5* ციტოკინის რეცეპტორის გენის მაგალითზე ვნახეთ, შეგვიძლია ვისარგებლოთ პოპულაციაში ცნობილი გენოტიპების მატარებელი ინდივიდების მონაცემებით იმისათვის, რომ გამოვითვალოთ ალელთა სიხშირე თითოეული გენოტიპისათვის ალელების მარტივი დათვლის წესით. მაგრამ როგორ მოვიქცეთ წინააღმდეგ შემთხვევაში? შესაძლებელია თუ არა სხვადასხვა გენოტიპის თანაფარდობათა გამოთვლა პოპულაციაში, თუ გვეცოდინება ალელთა სიხშირე? გენოტიპის სიხშირის გამოთვლა (ალელთა სიხშირის მაჩვენებლების მიხედვით) ასეთივე მარტივი დათვლით არ ხდება, რადგან წინდაწინ არ ვიცით, როგორ იქნება განაწილებული ალელები ჰომოზიგოტებსა და ჰეტეროზიგოტებს შორის. თუ პოპულაცია გარკვეულ მოთხოვნებს პასუხობს (იხ. ქვემოთ), არსებობს მარტივი მათემატიკური განტოლება, რომლის საშუალებით ხდება გენოტიპის სიხშირეების გამოთვლა ალელთა სიხშირეების მიხედვით. ეს განტოლება **ჰარდი-ვაინბერგის კანონის** სახელწოდებით არის ცნობილი. ამ კანონმა, რომელიც პოპულაციური გენეტიკის ქვაკუთხედია, სახელწოდება მიიღო ინგლისელი მათემატიკოსის გოდფრი ჰარდის და გერმანელი ექიმის ვილჰელმ ვაინბერგის პატივსაცემად, რომელთაც ის ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ჩამოაყალიბეს 1908 წელს.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი ორი მნიშვნელოვანი ნაწილისაგან შედგება. პირველი ნაწილის მიხედვით, გარკვეული იდეალური პირობების შემთხვევაში (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი) ალელთა სიხშირესა და გენოტიპის სიხშირეს შორის არსებობს მარტივი ურთიერთდამოკიდებულება. დავუშვათ, *p* არის *A* ალელის სიხშირე, ხოლო *q* – *a* ალელის სიხშირე გენოფონდში და ალელების კომბინაციას გენოტიპში შემთხვევითი ხასიათი აქვს; ანუ შეუღლება პოპულაციაში მთლიანად შემთხვევითია

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი დაფუძნებულია რამდენიმე დაშვებაზე:

- შესასწავლი პოპულაცია დიდია და შეუღლებები შემთხვევითია საკვლევ ლოკუსთან მიმართებაში.
- ალელთა სიხშირეები დროთა განმავლობაში არ იცვლება, ვინაიდან:
- არ არსებობს ახალი მუტაციის მნიშვნელოვანი სიხშირე.
- ყველა გენოტიპის მქონე ადამიანებს თანაბარი შესაძლებლობა აქვთ შეუღლდნენ და გადასცენ შთამომავლებს საკუთარი გენები, ე.ი. არ არსებობს რომელიმე კონკრეტული გენოტიპის წინააღმდეგ მიმართული გადარჩევა.
- არ ყოფილა ინდივიდების მნიშვნელოვანი მიგრაცია რომელიმე პოპულაციიდან, სადაც ალელთა სიხშირე ძალიან განსხვავებულია ენდოგენური პოპულაციისაგან.
- მიიჩნევენ, რომ პოპულაცია, რომელიც ამ დაშვებებს პასუხობს, ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში იმყოფება.

ამ ლოკუსში მდებარე გენოტიპების მიხედვით თუ ვიმსჯელებთ. ალბათობა იმისა, რომ ორი *A* ალელი დაწყვილდება და მოგვცემს *AA* გენოტიპს, არის p^2; ალბათობა იმისა, რომ ორი *a* ალელი დაწყვილდება და მოგვცემს *aa* გენოტიპს, არის q^2, ხოლო ერთი *A* და ერთი a ალელის დაწყვილების ალბათობა 2pq იქნება (ფაქტორი "ორი" იმის მაჩვენებელია, რომ: *A* ალელი შეიძლება გადაეცეს დედისგან, ხოლო *a* ალელი – მამისგან ან პირიქით). *ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით, სამი გენოტიპის – AA, aa და Aa-ს სიხშირე გამოისახება ბინომური ექსპანსიით* $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$. ეს კანონი მიესადაგება ყველა აუტოსომურ ლოკუსს და X ქრომოსომას ქალებში, მაგრამ არა X-შეჭიდულ გენებს მამაკაცებში, რომელთაც მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ.

კანონი შეიძლება ისეთ გენებს მივუსადაგოთ, რომელთაც ორზე მეტი ალელი აქვთ. თუ ლოკუსს აქვს სამი ალელი *p*, *q* და *r* სიხშირეებით, გენოტიპური განაწილების განსაზღვრა შესაძლებელია $(p + q + r)^2$-ის მიხედვით. თუ განვაზოგადებთ, შეიძლება ითქვას, რომ გენოტიპური სიხშირეები ალელების ნებისმიერი ცნობილი რიცხვისათვის a_n, როდესაც ალელთა სიხშირე არის $p_1, p_2, \ldots p_n$, გენოტიპის სიხშირის გამოთვლა შესაძლებელია $(p_1 + p_2 + \ldots p_n)^2$ ექსპანსიით.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მეორე, უმნიშვნელოვანესი კომპონენტი ის არის, რომ თუ ალელთა სიხშირეები თაობიდან თაობაში არ იცვლება, მაშინ უცვლელი რჩება გენოტიპების

ცხრილი 9-2 შეუღლების ტიპების და შთამომავლობის სიხშირე ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში მყოფ პოპულაციაში, სადაც მშობელთა გენოტიპების თანაფარდობაა $p^2:2pq : q^2$

შეუღლების ტიპები			შთამომავლობა		
დედა	მამა	სიხშირე	AA	Aa	aa
AA	*AA*	$p^2 \quad p^2 = p^4$	p^4		
AA	*Aa*	$p^2 \quad 2pq = 2p^3q$	$1/2(2p^3q)$	$1/2(2p^3q)$	
Aa	*AA*	$2pq \quad p^2 = 2p^3q$	$1/2(2p^3q)$	$1/2(2p^3q)$	
AA	*aa*	$p^2 \quad q^2 = p^2q^2$		p^2q^2	
aa	*AA*	$q^2 \quad p^2 = p^2q^2$		p^2q^2	
Aa	*Aa*	$2pq \quad 2pq = 4p^2q^2$	$1/2(4p^2q^2)$	$1/2$ $(4p^2q^2)$	$1/2(4p^2q^2)$
Aa	*aa*	$2pq \quad q^2 = 2pq^3$		$1/2(2pq^3)$	$1/2(2pq^3)$
aa	*Aa*	$q^2 \quad 2pq = 2pq^3$		$1/2(2pq^3)$	$1/2(2pq^3)$
aa	*aa*	$q^2 \quad q^2 = q^4$			q^4

AA შთამომავლების ჯამური სიდიდე = $p^4 + p^3q + p^3q + p^2q^2 = p^2(p^2 + 2pq + q^2) = p^2(p + q)^2 = p^2$. (გაიხსენეთ, რომ $p + q = 1$.)
Aa შთამომავლების ჯამური სიდიდე = $p^3q + p^3q + p^2q^2 + p^2q^2 + 2p^2q^2 + pq^3 + pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq(p + q)^2 = 2pq$.
aa შთამომავლების ჯამური სიდიდე = $p^2q^2 + pq^3 + pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2(p + q)^2 = q^2$.

თანაფარდობაც; ე.ი. *პოპულაციის გენოტიპის სიხშირეები თაობიდან თაობაში უცვლელი დარჩება და იქნება წონასწორობაში, თუ ალელთა სიხშირე p და q მუდმივი იქნება.* უფრო ზუსტად, როდესაც წონასწორობაში მყოფ პოპულაციაში ხდება შემთხვევითი შეუღლება, რომელშიც *AA, Aa* და *aa* გენოტიპები გვხვდება $p^2:2pq : q^2$ პროპორციით, მომდევნო თაობაში მათი სიხშირეები იქნება ისეთივე თანაფარდობით – $p^2:2pq : q^2$. ამ წონასწორობის მტკიცებულება მოცემულია მე-9-2 ცხრილში. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობა არ გამოხატავს კონკრეტულად *p*-ს და *q*-ს მნიშვნელობებს; როგორიც არ უნდა იყოს ალელთა სიხშირეები პოპულაციაში, გენოტიპის სიხშირეები ყოველთვის იქნება $p^2:2pq : q^2$ და ისინი უცვლელი სახით გადაეცემა თაობიდან თაობას მანამდე, სანამ უცვლელი იქნება ალელთა სიხშირეები და პირობები.

შევეცადოთ მოვარგოთ ჰარდი-ვაინბერგის ფორმულა ზემოთ განხილულ *CCR5*-ის მაგალითს, სადაც ორი ალელის ფარდობითი სიხშირე გენთა ერთობლიობაში იყო 0.906 (ველური ტიპის *CCR5* ალელისთვის) და 0.094 (Δ*CCR5* ალელისთვის). ჰარდი-ვაინბერგის კანონის თანახმად, ალელთა სამი კომბინაციის თანაფარდობა იქნება $p^2 = 0{,}906 \times 0{,}906 = 0.821$ (გენოფონდის ნებისმიერი ორი *CCR5* ალელისთვის), $q^2 = 0.094 \times 0.094 = 0.009$ (ორი Δ*CCR5* ალელისთვის) და $2pq = (0.906 \times 0.094) + (0.094 \times 0.906) = 0.170$ (ერთი *CCR5* ალელისთვის და ერთი Δ*CCR5* ალელისთვის). როდესაც ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით *გამოთვლილ* გენოტიპების ამ სიხშირეებს მივუსადაგებთ 788 ინდივიდის პოპულაციას, მიღებული რიცხვები სამი სხვადასხვა გენოტიპის მქონე ინდივიდისთვის (647 : 134 : 7), ფაქტობრივად, მე-9-1 ცხრილში *ნაჩვენები* რეალური რიცხვების იდენტური იქნება. სანამ მართებული იქნება პირობა, რომ პოპულაციაში ჰარდი-ვაინბერგის კანონი მოქმედებს, მოსალოდნელია, რომ გენოტიპთა სიხშირეები (0.821 : 0.170 : 0.009) შენარჩუნდება პოპულაციაში და თაობიდან თაობას გადაეცემა.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი და აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებები

სამედიცინო გენეტიკაში ჰარდი-ვაინბერგის კანონმა ძირითადი პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვა გენეტიკურ კონსულტაციაში აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დიაგნოსტირებისთვის. ისეთი დაავადების დროს, როგორიცაა **ფენილკეტონურია (PKU)**, არსებობს ასობით სხვადასხვა მუტანტური ალელი, რომელთა სიხშირე განსხვავდება სხვადასხვა პოპულაციურ ჯგუფში და განისაზღვრება გეოგრაფიული ან/და ეთნიკური წარმომავლობით (იხ. მე-12 თავი). დაავადებული ინდივიდები შეიძლება იყვნენ ჰომოზიგოტები ერთი და იგივე მუტანტური ალელის მიხედვით ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტები სხვადასხვა მუტანტური ალელის მიხედვით (იხ. მე-7 თავი). თუმცა მრავალი დაავადებისთვის უფრო მოსახერხებელია ერთად განვიხილოთ დაავადების გამომწვევი ყველა ალელი და მივიჩნიოთ ისინი, როგორც ერთი მუტანტური ალელი, რომლის სიხშირე იქნება *q*, მაშინაც კი, როდესაც დაავადების გამომწვევი ალელების საკმაოდ მნიშვნელოვანი ალელური ჰეტეროგენურობა გვაქვს. ამის მსგავსად, ყველა ველური ტიპის ან ნორმალური ალელის კომბინირებული სიხშირე, *p*, იქნება $1 - q$.

ვთქვათ, ჩვენ გვსურს გავიგოთ PKU-ის გამომწვევი ყველა მუტანტური ალელის სიხშირე პოპულაციაში, რათა გამოვიყენოთ ეს ინფორმაცია გენეტიკური კონსულტირებისათვის, მაგალითად, ვუთხრათ ოჯახს PKU-ით დაავადებული შვილის ყოლის რისკების შესახებ. იმ შემთხვევაში, თუ შევეცდებით განვსაზღვროთ მუტანტური PKU ალელების სიხშირე პირდაპირ გენოტიპის სიხშირეზე დაფუძნებით, როგორც ჩვენ ეს გავაკეთეთ Δ*CCR5* ალელის მაგალითზე, მაშინ უნდა ვიცოდეთ ჰეტეროზიგოტების სიხშირე პოპულაციაში, რისი ცოდნაც შეუძლებელია PKU-ს რეცესიული ბუნებიდან გამომდინარე, რადგან ჰეტეროზიგოტები ასიმპტომური ჩუმი მატარებლები არიან (იხ. მე-7 თავი) და პოპულაციაში მათი სიხშირის (ე.ი. *2pq*) ზუსტი დადგენა მხოლოდ ფენოტიპზე დაყრდნობით ვერ მოხერხდება.

თუმცა *შესაძლებელია* პოპულაციაში მუტანტური ალელების მქონე დაავადებული ჰომოზიგოტების/კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტების სიხშირის (ე.ი. q^2) უშუალოდ განსაზღვრა, თუ დროის გარკვეულ პერიოდში დაბადებული PKU-ს მქონე ახალშობილების რაოდენობას, რომელთა გამოვლენა მოხდა ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამით (იხ. მე-18 თავი), გავყოფთ ახალშობილთა საერთო რაოდენობაზე, რომელთაც სკრინინგი დროის იგივე პერიოდში ჩაუტარდათ. ახლა კი, ჰარდი-ვაინბერგის კანონის გამოყენებით, შეგვიძლია გამოვთვალოთ მუტანტური ალელების სიხშირე (*q*) მხოლოდ ჰომოზიგოტების/კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტების სიხშირეზე

დაყრდნობით (q^2), და განვსაზღვროთ ჰეტეროზიგოტების სიხშირე ($2pq$) გენეტიკური კონსულტირებისთვის.

იმისათვის, რომ უკეთ გავიგოთ ეს მაგალითი, განვიხილოთ ირლანდიის პოპულაცია, სადაც PKU-ს სიხშირე არის დაახლოებით 1/4500. თუ დაავადების გამომწვევ ყველა ალელს ერთად დავაჯგუფებთ და განვიხილავთ მათ, როგორც ერთ ალელს, რომლის სიხშირე არის q, მაშინ დაავადებული ადამიანების სიხშირე q^2 = 1/4500, საიდანაც q = 0.015 და $2pq$= 0,029. შესაბამისად, ირლანდიის პოპულაციაში ყველა მუტანტური ალელის მატარებლობის სიხშირე არის 3%. ალბათობა იმისა, რომ PKU-ს მატარებელი ინდივიდი (რომელსაც ჰყავს PKU-ით დაავადებული შვილი) შეხვდება ირლანდიური წარმოშობის ახალ მეწყვილეს, რომელიც აგრეთვე იქნება PKU-ს მატარებელი, არის 3%; ეს მაჩვენებელი გამოიყენება გენეტიკური კონსულტირების დროს რისკის გამოთვლისას. თუმცა ეს რიცხვი ეხება მხოლოდ კონკრეტულ პოპულაციას; თუ ამ ადამიანის ახალი მეწყვილე არ არის ირლანდიელი და წარმოშობით ფინეთიდან არის, სადაც PKU-ს სიხშირე ძალიან დაბალია (დაახლოებით 1/200.000), მაშინ ალბათობა იმისა, რომ იგი მატარებელია, იქნება 0.6%.

ამ მაგალითის განხილვისას ჩვენ PKU-ს გამომწვევი ყველა ალელი ერთად დავაჯგუფეთ იმისათვის, რომ გაგვესაზღვრა q. თუმცა სხვა დაავადებების განხილვისას, როგორიცაა ჰემოგლობინოპათიები (იხ. მე-11 თავი), სხვადასხვა მუტანტური ალელი განსხვავებულ დაავადებებს იწვევს და ამიტომ ამ ალელების ერთად დაჯგუფებას აზრი არა აქვს, მაშინაც კი, როდესაც ლოკუსი ერთი და იგივეა. უფრო მეტიც, სხვადასხვა ფენოტიბის გამომწვევი ალელების (მაგალითად, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია და β-თალასემია, რომლებიც გამოწვეულია β-გლობინის ლოკუსში მდებარე სხვადასხვა მუტანტური ალელით) სიხშირე ცალ-ცალკე გამოითვლება..

ჰარდი-ვაინბერგის კანონის გამოყენება X-შეჭიდული დაავადებების მიმართ

გავიხსენოთ მე-7 თავიდან, რომ X-შეჭიდული გენებისათვის დასაშვებია ქალებში სამი, ხოლო მამაკაცებში ორი შესაძლო გენოტიპის არსებობა. იმისათვის, რომ დავადგინოთ რომელიმე ჩვენთვის საინტერესო X-შეჭიდული გენების და გენოტიპების შეხვედრის სიხშირე, ვისარგებლოთ **წითელი და მწვანე ფერების განურჩევლობის** მაგალითით, რომელსაც იწვევს X ქრომოსომაში არსებული მხედველობის პიგმენტების გენების სერიების მუტაციები. საილუსტრაციოდ ამ მაგალითის შერჩევა მოსახერხებელია იმის გამო, რომ, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, აღნიშნული პათოლოგია არ არის ადამიანისათვის ძლიერ საზიანო (თუ არ ჩავთვლით შუქნიშნებთან დაკავშირებულ პრობლემებს) და დაავადებული პირები არ ექვემდებარებიან ბუნებრივ გადარჩევას. მოგვიანებით ვნახავთ, რომ გადარჩევის ფაქტორი ართულებს გენების სიხშირეთა განსაზღვრას.

ამ მაგალითში ფერის აღმქმელი ყველა მუტანტური ალელის მიმართ "*cb*" სიმბოლოს ვიყენებთ, ხოლო ველური ტიპის ალელებს აღვნიშნავთ ნიშნით "+". მათი სიხშირეები იქნება p და q (ცხრილი 9-3), შესაბამისად. ორი ალელის სიხშირე *მამაკაცებში* შეიძლება განისაზღვროს პირდაპირ შესაბამისი ფენოტიპის გამოვლენის მიხედვით, მარტივი დათვლით. რადგან ქალებს ორი X ქრომოსომა აქვთ, მათი გენოტიპები განაწილებულია აუტოსომური გენოტიპების მსგავსად, მაგრამ ფერების განურჩევლობის განმსაზღვრელი ალელების რეცესიულობის გამო ნორმალური ჰომოზიგოტები და ჰეტეროზიგოტები ერთმანეთისაგან, როგორც წესი, არ განსხვავდებიან. როგორც მე-9-3 ცხრილშია ნაჩვენები, ფერების განურჩევლობის სიხშირე ქალებში გაცილებით დაბალია, ვიდრე მამაკაცებში. ქალების 1%-ზე ნაკლებს აქვს ფერების განურჩევლობა, ხოლო 15% ფერების განურჩევლობის მუტანტური ალელის მატარებელია და ყოველი ორსულობისას აქვს ამ დარღვევის მქონე ვაჟის ყოლის 50%-იანი რისკი.

ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ხელშემშლელი ფაქტორები

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი ითვალისწინებს რამდენიმე მნიშვნელოვან პირობას (იხ.ზემოთ, ჩარჩოში მოცემული ტექსტი), რომელთა დაცვა ყოველთვის ვერ ხერხდება ყველა პოპულაციაში. პირველი პირობის თანახმად, შესასწავლი პოპულაცია უნდა იყოს დიდი, ხოლო შეუღლება – შემთხვევითი. ძალიან მცირე ზომის პოპულაციები, სადაც შემთხვევითმა მოვლენებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ალელთა სიხშირის რადიკალური ცვლილებები, ვერ აკმაყოფილებს პირველ პირობას. ეს დაშვება ისეთ შემთხვევებშიც ირღვევა, როდესაც პოპულაცია შეიცავს ქვეჯგუფებს, რომლის წევრებიც უპირატესად თავისივე ქვეჯგუფის წარმომადგენლებზე ქორწინდებიან. მეორე დაშვება არის ის, რომ ალელთა სიხშირე არ უნდა იცვლებოდეს დროთა განმავლობაში. ეს იმას ნიშნავს, რომ პოპულაციიდან და პოპულაციაში არ უნდა ხდებოდეს ჯგუფების მიგრაცია, რომელთა ალელების სიხშირეები საკვლევ ლოკუსში რადიკალურად განსხვავდება მთლიანი პოპულაციის ალელთა სიხშირისაგან. ანალოგიურად, გადარჩევა გარკვეული ალელების სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ ანდა მუტაციით გამოწვეული ახალი ალელების შემატება არსებულ გენოფონდში გამოიწვევს ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონის დარღვევას.

პრაქტიკაში ზოგიერთი ასეთი დარღვევა სხვებზე მეტად აფერხებს აღნიშნული კანონის გამოყენებას ადამიანთა პოპულაციების მიმართ. როგორც შემდგომ ქვეთავებში

ცხრილი 9-3 X-შეჭიდული გენების და გენოტიპების სიხშირეები (ფერების განურჩევლობა)

სქესი	გენოტიპი	ფენოტიპი	სოხშირე (მიახლოებით)
მამაკაცი	X^+	ფერების ნორმალური ხედვა	p = 0.92
	X^{cb}	ფერების განურჩევლობა	q = 0.08
ქალი	X^+/X^+	ნორმალური (ჰომოზიგოტი)	$p^2 = (0.92)^2 = 0.8464$
	X^+/X^{cb}	ნორმალური (ჰეტეროზიგოტი)	$2pq = 2(0.92)(0.08) = 0.1472$
		ნორმალური (სულ)	$p^2 + 2pq = 0.9936$
	X^{cb}/X^{cb}	ფერების განურჩევლობა	$q^2 = (0.08)^2 = 0.0064$

ვნახავთ, თუ პოპულაციაში არ იქნება თავისუფალი შეუღლება, ამან შესაძლოა დიდი გადახრები გამოიწვიოს აუტოსომურ-რეცესიული ჰომოზიგოტური ინდივიდების სიხშირიდან, რომელიც გამოითვლება პოპულაციაში ალელთა სიხშირის მაჩვენებლების მიხედვით. მეორე მხრივ, მუტაციით, გადარჩევით ან მიგრაციით განპირობებული ალელთა სიხშირის ცვალებადობა, როგორც წესი, იწვევს უფრო მცირე, უმნიშვნელოდ გამოხატულ გადახრებს ჰარდი-ვაინბერგის კანონიდან. და ბოლოს, როდესაც ჰარდი-ვაინბერგის კანონი არ ვრცელდება კონკრეტულ ლოკუსთან დაკავშირებულ კონკრეტულ დაავადებაზე, საჭიროა იმ მიზეზების გარკვევა, თუ *რატომ* არ არის წონასწორობაში საკვლევი ალელი და მასთან დაკავშირებული გენოტიპები. ამან შეიძლება უზრუნველყოს დაავადების პათოგენეზის ახსნა ან მიგვანიშნოს იმ ისტორიულ მოვლენებზე, რომლებიც დროთა განმავლობაში გავლენას ახდენდნენ ალელთა სიხშირეზე სხვადასხვა პოპულაციურ ჯგუფში.

გამონაკლისი შემთხვევები დიდ პოპულაციაში თავისუფალი შეუღლების დროს

თავისუფალი შეუღლების პრინციპის თანახმად, ნებისმიერ ლოკუსში მდებარე გარკვეული გენოტიპის მქონე ინდივიდის შეუღლების ალბათობა სხვა ნებისმიერი გენოტიპის მქონე ინდივიდთან აბსოლუტურად შემთხვევითია. ალელების თანაფარდობა შეიძლება დადგინდეს პოპულაციაში სხვადასხვა გენოტიპის ფარდობითი სიხშირის მიხედვით. თუმცა შეუღლებისას ადამიანის არჩევანი ყოველთვის არ არის შემთხვევითი. ადამიანის პოპულაციებში არაშემთხვევითი შეუღლება შეიძლება გამოწვეული იყოს სამი განსხვავებული, მაგრამ ურთიერთდაკავშირებული ფენომენით. ესენია **სტრატიფიკაცია, შერჩევითი შეუღლება** და **ახლონათესაური ქორწინება.**

სტრატიფიკაცია

სტრატიფიკაცია აღწერს რამდენიმე ქვეჯგუფის შემცველ პოპულაციას, რომლებიც სხვადასხვა ისტორიული, კულტურული ან რელიგიური მიზეზების გამო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში გენეტიკურად შედარებით გამოყოფილი რჩება დანარჩენი პოპულაციისგან. მსოფლიო მასშტაბით მრავალი სტრატიფიცირებული პოპულაცია არსებობს; მაგალითად, აშშ-ს პოპულაციაში ბევრი ქვეჯგუფი შედის, მათ შორის, ჩრდილო ან სამხრეთ ევროპული წარმოშობის თეთრკანიანების, აფრიკელი ამერიკელების, ამერიკის მრავალი ადგილობრივი წარმომავლობის მკვიდრის, აზიური და ესპანური წარმომავლობის. მსგავსი სტრატიფიცირებული პოპულაციები სხვა ქვეყნებშიც არსებობს; ასეთებია სუნიტი და შიიტი მუსლიმები, ორთოდოქსი ებრაელები, ფრანგულენოვანი კანადელები თუ ინდოეთის სხვადასხვა კასტები. როდესაც პოპულაციაში პარტნიორის არჩევა რაიმე მიზეზის გამო შეზღუდულია და მხოლოდ ერთი და იმავე ქვეჯგუფის წევრებს შორის ხდება, ამ ქვეჯგუფში გარკვეული განსხვავებული ალელის სიხშირე უფრო მაღალია, ვიდრე მთლიან პოპულაციაში, რაც ჰომოზიგოტების სიჭარბეს გამოიწვევს მთლიან პოპულაციაში იმ პოპულაციებისგან განსხვავებით, სადაც შეუღლება შემთხვევითია.

დავუშვათ, რომელიმე პოპულაცია შეიცავს მცირე ჯგუფს, რომელიც მის 10%-ს შეადგენს და სადაც აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მუტანტური ალელის სიხშირე q_{min}= 0.05, ხოლო ველური ტიპის ალელის სიხშირე P_{min}= 0,95. პოპულაციის დარჩენილ 90%-ში მუტანტური ალელი თითქმის არ იქნება (ე.ი. $q_{maj} \approx 0$ და $p_{maj} = 1$). ამის მაგალითია აშშ-ს აფრიკელ ამერიკელთა პოპულაცია და მუტანტური ალელი β-გლობინის ლოკუსში, რომელიც პასუხისმგებელია **ნამგლისებრუჯრედოვან ანემიაზე** (შემთხვევა 42). დაავადების გამომწვევი ალელის საერთო სიხშირე მთელ პოპულაციაში q_{pop} უდრის 0.1 x 0.05 = 0.005. ჰარდი-ვაინბერგის კანონის მიხედვით, იმ შემთხვევაში როდესაც შეუღლება შემთხვევითია დაავადების სიხშირე q^2_{pop}= $(0.005)^2$ = 2.5×10^{-5} მთლიან პოპულაციაში. თუმცა თუ პოპულაციის მცირე ჯგუფის ინდივიდები მხოლოდ ამავე ჯგუფიდან სხვა წევრებზე დაქორწიდებიან (განსაკუთრებული სიტუაცია, რაც სინამდვილეში არ ხდება), დაავადებული ინდივიდების სიხშირე ამ მცირე ჯგუფში იქნება (q^2_{min}) = $(0.05)^2$ = 0.0025 და, რადგან პოპულაციის მცირე ჯგუფი მთლიანი პოპულაციის 10%-ს შეადგენს, დაავადების ფაქტობრივი სიხშირე მთელ პოპულაციაში იქნება 0.0025/10 = $2,5 \times 10^{-4}$, რაც 10-ჯერ აღემატება სტრატიფიკაციის ფაქტორის გათვალისწინების გარეშე ჰარდი-ვაინბერგის კანონის საფუძველზე გამოთვლილ მთლიანი პოპულაციის q^2_{pop} = 2.5×10^{-5} მაჩვენებელს.

შედარებისთვის, სტრატიფიკაციას სრულიად არ აქვს ზეგავლენა აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების სიხშირეზე, ხოლო X-შეჭიდულ დარღვევებზე მხოლოდ მცირე ეფექტი აქვს, რადგან ამ დროს უმნიშვნელოდ იზრდება მუტანტური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტი ქალების რაოდენობა.

შერჩევითი შეუღლება

შერჩევითი შეუღლება ისეთი დაწყვილებაა, როდესაც ადამიანი პარტნიორს ამა თუ იმ ნიშნით ირჩევს. როგორც წესი, შერჩევითი შეუღლება პოზიტიურია; ანუ ადამიანები თავის მსგავს პარტნიორებს ირჩევენ (მაგ., მშობლიური ენის, ინტელექტის, აღნაგობის, კანის ფერის, მუსიკალური ნიჭის ან სპორტული მონაცემების მიხედვით). რადგან პარტნიორების ნიშნები უმეტესწილად გენეტიკურადაა დეტერმინირებული, პოზიტიური შერჩევითი შეუღლება განაპირობებს ჰომოზიგოტური გენოტიპების წილის გაზრდას ჰეტეროზიგოტური გენოტიპების შემცირების ხარჯზე.

შერჩევითი შეუღლების კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი ასპექტია ის, რომ ამა თუ იმ დაავადების მატარებელი ინდივიდი პარტნიორს ეძებს მსგავსი სამედიცინო პრობლემის მქონე ადამიანებს შორის, როგორიცაა მაგალითად, თანდაყოლილი სიყრუე ან სიბრმავე ან, განსაკუთრებით ხშირად, ქონდრისკაცობა. ამ შემთხვევაში არ მოქმედებს ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონი, რადგან მდედრობითი ან მამრობითი ინდივიდის გენოტიპის დადგენა მთლიანად პოპულაციაში ალელების სიხშირის მიხედვით ვერ ხერხდება. მაგალითისთვის განვიხილოთ **აქონდროპლაზია** (შემთხვევა 2), რომელიც ჩონჩხის დისპლაზიის აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას წარმოადგენს და რომლის პოპულაციური სიხშირე 1/15,000-დან 1/40,000-მდეა. აქონდროპლაზიის მიხედვით ჰომოზიგოტ ინდივიდს ექნება დაავადების მძიმედ გამოხატული,

ლეტალური ფორმა, რომელიც პრაქტიკულად არასოდეს გვხვდება, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ორივე მშობელს აქვს აქონდროპლაზია და ორივე ჰეტეროზიგოტია. ნაკლებ სავარაუდოა, რომ ეს შეუღლება შემთხვევით მოხდეს, ის თითქმის ყოველთვის შერჩევითი შეუღლების შედეგია.

თუ წყვილებს აქვთ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებები, რომლებიც გამოწვეულია ერთი და იგივე მუტაციით ან ალელური მუტაციებით ერთსა და იმავე გენში, მათი ყველა შვილი დაავადებული იქნება. თუმცა ყველა სახის სიბრმავეს, სიყრუეს ან ქონდრისკაცობას ერთნაირი გენეტიკური საფუძველი არ აქვს; აღწერილია მრავალი ოჯახი, სადაც ლოკუსური ჰეტეროგენურობის გამო (განხილულია მე-7 თავში), ორ მშობელს ალბინიზმით ჰყავს ნორმალური პიგმენტაციის შვილები ან ორ მშობელს სიყრუით ნორმალური სმენის მქონე შვილები. გენეტიკური ჰეტეროგენურობის მიუხედავად, შერჩევითი შეუღლების დროს, ალბათობა იმისა, რომ ორ ადამიანს მუტაცია ერთსა და იმავე ლოკუსში ექნება, გაცილებით მეტია, ვიდრე ჭეშმარიტად შემთხვევითი შეუღლების დროს. მაშასადამე, ასეთი დაავადების რისკი მათ შთამომავლებშიც საგრძნობლად იქნება გაზრდილი. მიუხედავად იმისა, რომ პოზიტიური შერჩევითი შეუღლების ხანგრძლივი პოპულაციური ეფექტი დაავადების გამომწვევი გენების სიხშირეზე უმნიშვნელოა, ასეთმა შეუღლებამ კონკრეტული ოჯახი შესაძლოა ძალიან მაღალი გენეტიკური რისკის ქვეშ დააყენოს, რისი პროგნოზირებაც ჰარდი-ვაინბერგის კანონის ზუსტი გამოყენებით ვერ ხერხდება.

ახლონათესაური კავშირი და ინბრიდინგი

ახლონათესაური კავშირი, სტრატიფიკაციისა და პოზიტიური შერჩევითი შეუღლების მსგავსად, აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების სიხშირის გაზრდას იწვევს აღნიშნული დაავადებების მატარებელი ადამიანების შეუღლების სიხშირის გაზრდის ხარჯზე (იხ. მე-7 თავი). სტრატიფიცირებულ პოპულაციებში გავრცელებული პათოლოგიებისაგან განსხვავებით, სადაც თითოეულ ქვეჯგუფში რამდენიმე ალელის მაღალი სიხშირის ალბათობაა, რეცესიული დარღვევები, რომლებიც გვხვდება სისხლით მონათესავეთა შთამომავლებში, შეიძლება ძალიან იშვიათი და უჩვეულო იყოს მთლიან პოპულაციაში, რადგან ახლონათესაური ქორწინება ხელს უწყობს საერთო წინაპრისგან მემკვიდრეობით მიღებული უჩვეულო ალელების ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში გადასვლას. ამის გამო მონათესავე მშობლების შთამომავლებში შეინიშნება ძალზე იშვიათი და უჩვეულო რეცესიული პათოლოგიები. მსგავი ფენომენი ნანახია **გენეტიკურ იზოლატებში**, რომლებიც მცირე ზომის პოპულაციებს წარმოადგენს და დაფუძნებულია რამდენიმე საერთო წინაპრის მიერ, რომლებიც მხოლოდ ერთმანეთზე ქორწინდებოდნენ. გენეტიკურ იზოლატში ორი "არამონათესავე" ინდივიდის შეუუღლებას შეიძლება აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე შვილის გაჩენის ისეთივე რისკი ჰქონდეს, როგორიც სისხლით ნათესავების ქორწინების შემთხვევაში, რადგან ორივე ინდივიდი იზოლატის საერთო წინაპრის მემკვიდრეობის მატარებელია. ამ ფენომენს ინბრიდინგი ეწოდება.

მაგალითად, ჩრდილო ამერიკაში მცხოვრებ აშკენაზის ებრაელებში თეი-საქსის დაავადების (GM2 განგლიოზიდოზი) (შემთხვევა 43), (ამ დაავადებას დეტალურად მე-12 თავში განვიხილავთ), გამომწვევი მუტანტური ალელები აქ უფრო გავრცელებულია, ვიდრე სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. აშკენაზის ებრაელებში თეი-საქსის დაავადების სიხშირე 100-ჯერ მაღალია (3600-დან 1 შემთხვევა) საერთო პოპულაციურ სიხშირესთან (360000-დან 1 შემთხვევა) შედარებით. ამრიგად, თეი-საქსის გენის მატარებლობის სიხშირე აშკენაზის ებრაელებში დაახლოებით 30-დან ერთის ტოლია (q^2= 1/3600, q= 1/60, $2pq$= 1/30), მაშინ, როდესაც არააშკენაზებში მისი მატარებლობის სიხშირე 300-დან დაახლოებით ერთს უტოლდება.

ალელების მუდმივ სიხშირეებზე მოქმედი ფაქტორები

მუტაციის ზეგავლენა

ჩვენ უკვე ვნახეთ, რომ არაშემთხვევითი შეუღლების შედეგად შეიძლება ჰარდი-ვაინბერგის კანონით გათვალისწინებული სხვადასხვა გენოტიპის ფარდობითი სიხშირე შეიცვალოს, რაც შესაძლოა ერთ თაობაზეც კი აისახოს. ამის საპირისპიროდ, გადარჩევით ან მუტაციით განპირობებული ალელთა სიხშირის ცვლილებები, ჩვეულებრივ, ნელა მიმდინარეობს, უმნიშვნელოდ იზრდება და გაცილებით ნაკლებ გადახრებს იწვევს ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობიდან, განსაკუთრებით, რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში. ზოგადად, ახალი მუტაციების სიხშირე (იხ. მე-4 თავი) გაცილებით უფრო დაბალია, ვიდრე აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების მქონე ჰეტეროზიგოტების სიხშირე; ამდენად, მოკლე დროში ახალ მუტაციას მცირე ეფექტი ექნება ასეთ დაავადებათა გამომწვევი ალელების სიხშირეებზე. გარდა ამისა, საზიანო რეცესიული ალელების უმეტესობა არ მჟღავნდება ჰეტეროზიგოტებში და, შესაბამისად, არ ექვემდებარება გადარჩევას, რის გამოც მოსალოდნელია, რომ სელექციას დროის მოკლე პერიოდში არ ექნება გავლენა რეცესიული ალელების სიხშირეზე. მაშასადამე, ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონი მძიმე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების გამომწვევ ალელებსაც კი შეგვიძლია მივუსადაგოთ.

თუმცა დომინანტური და X-შეჭიდული დაავადებების შემთხვევაში, მნიშვნელოვანია, რომ მუტაცია და გადარჩევა, გარკვეული გენოტიპების არსებითი შემცირების ან მომატების ხარჯზე, იმ ალელების სიხშირეების მაჩვენებლების გადახრას იწვევდეს, რაც ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის თანახმად არის მოსალოდნელი.

გადარჩევა და შემგუებლობა

მუტაციების მოლეკულური და გენომური საფუძვლები დეტალურად იყო განხილული ზემოთ, მე-4 თავში. აქ ჩვენ განვიხილავთ **შემგუებლობის, (f, fitness)**, ცნებას, მთავარ ფაქტორს, რომელიც განსაზღვრავს მაშინვე დაიკარგება თუ არა მუტაცია, რამდენად სტაბილურია ის და თუ ინარჩუნებს სტაბილურობას პოპულაციაში, გადაიქცევა თუ არა დროთა განმავლობაში მისი ლოკუსი პრედომინანტურ ალელად. პოპულაციაში ალელების სიხშირე მოცემულ დროში წარმოადგენს ბალანსს ამ გენის მუტაციის სიჩქარესა და გადარჩევის ეფექტს შორის. თუ რომელიმე მათგანი – მუტაციის სიჩქარე ან გადარჩევის ეფექტურობა – შეიცვლება, მაშინ მოსალოდნელია ალელთა სიხშირის ცვლილებაც.

გადაეცემა თუ არა ალელი შემდგომ თაობას, დამოკიდებულია მის შემგუებლობაზე (***f***), რომელიც არის რეპროდუქციულ ასაკამდე მიღწეული დაავადებული მშობლების შვილების რაოდენობის შეფარდება შესაბამის საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან. თუ მუტანტური ალელის და ნორმალური ალელის შთამომავლობაზე გადაცემის ალბათობა ერთნაირია, მაშინ $f=1$. თუ ალელი იწვევს სიკვდილს ან სტერილურობას, მაშინ გადარჩევა მთლიანად მის წინააღმდეგ მოქმედებს და $f=0$. მაჩვენებლები 0-სა და 1-ს შორის მუტაციის გადაცემაზე მიუთითებს, თუმცა ამ დროს კოეფიციენტი უფრო ნაკლებია, ვიდრე იმ ინდივიდებში, რომლებიც მუტანტურ ალელს არ შეიცავენ.

ამის მსგავსი პარამეტრია **სელექციის კოეფიციენტი, (*s*)**, რომელიც შემგუებლობის დაკარგვის საზომია და განისაზღვრება, როგორც $1-f$, რაც შეესაბამება მუტანტური ალელების წილს, რომლებიც არ გადაეცემა თაობებს და გადარჩევის გამო იკარგება. მუტაცია, რომელიც მოზრდილებში გამრავლებას აფერხებს, გენეტიკური თვალსაზრისით, ისეთივე "ლეტალურია", როგორც ჩანასახის ადრეული აბორტის გამომწვევი მუტაცია, რადგან არც ერთ შემთხვევაში მუტაცია არ გადაეცემა შემდგომ თაობებს. ამრიგად, შემგუებლობა გადარჩენისა და ფერტილურობის საერთო მოქმედების შედეგია. როდესაც გენეტიკური დაავადება გამრავლების უნარს ისე მკვეთრად ამცირებს, რომ შემგუებლობა ნულის ტოლია (ანუ $s=1$), ეს მდგომარეობა განიხილება, როგორც **გენეტიკურად ლეტალური.** ბიოლოგიური თვალსაზრისით, შემგუებლობას არ შეუძლია მნიშვნელოვნად შეცვალოს მომდევნო თაობათა გენოფონდი, გარდა ერთი გამონაკლისისა შედარებითი უნარით ხელი შეუწყოს ახალი ალელების გავრცელებას მომდევნო თაობაში

გადარჩევა რეცესიული დაავადებების შემთხვევაში. საზიანო რეცესიული მუტაციების წინააღმდეგ მიმართულ გადარჩევას გაცილებით ნაკლები ზეგავლენა აქვს მუტანტური ალელის პოპულაციურ სიხშირეზე, ვიდრე გადარჩევას დომინანტური მუტაციების წინააღმდეგ, რადგან ასეთი გენები ძალიან მცირე რაოდენობითაა ჰომოზიგოტებში და, შესაბამისად, ექვემდებარება გადარჩევას. ისეთ შემთხვევაშიც კი, როცა სრული გადარჩევაა ჰომოზიგოტების წინააღმდეგ ($f=0$), როგორც ეს ხდება ბევრი ლეტალური აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობის შემთხვევაში, მრავალი თაობა დასჭირდებოდა იმას, რომ საგრძნობლად შემცირებულიყო გენების სიხშირე, რადგან მუტანტურ ალელთა უმეტესობას ნორმალური შემგუებლობის მქონე ჰეტეროზიგოტები შეიცავენ. მაგალითად, როგორც ამავე თავში, ზემოთ ვნახეთ, თეი-საქსის დაავადების გამომწვევი მუტანტური ალელების სიხშირე, q, შეიძლება იყოს 1.5% აშკენაზის ებრაელების პოპულაციაში. q-ს მნიშვნელობის გათვალისწინებით, შეგვიძლია განვსაზღვროთ მუტანტური ალელის ჰეტეროზიგოტ მატარებელთა სიხშირე ამ პოპულაციაში, რომელიც დაახლოებით 3%-ს უდრის ($2 \times p \times q$), მაშინ, როდესაც ორი მუტანტური ალელის მატარებელ ჰომოზიგოტთა სიხშირე იქნება $1/3600$ (q^2). ასეთ პოპულაციაში ყველა მუტანტური ალელის თანაფარდობა ჰომოზიგოტებში არის:

$$\frac{2\times0.00028}{(2\times0.00028)+(1\times 0.03)} = =0.0183$$

ცხრილი 9-4 სპორადული დაავადებების მაგალითები, რომლებიც განპირობებულია ახალი მუტაციებით და ახასიათებთ ნულოვანი შემგუებლობა

დაავადება	აღწერა
ათელოსტეოგენეზი	მოკლე ხელების ადრეული ლეტალური ფორმა, ჩონჩხის დისპლაზია
კორნელია დე ლანგის სინდრომი	გონებრივი უნარშეზღუდულობა, მოკლე კიდურები, გადაბმული წარბები და სხვა ანომალიები; შეიძლება გამოწვეული იყოს მუტაციით *NIPBL* გენში
არასრული ოსტეოგენეზი, მე-2 ტიპი	პერინატალური ლეტალური ფორმა I ტიპის კოლაგენის დეფექტით (*COL1A1, COL1A2*) (იხ. მე-12 თავი)
ლეტალური დისპლაზია	ჯუჯობის ადრეული ლეტალური ფორმა, განპირობებული ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის მე-2 რეცეპტორული გენის (*FGFR3*) დე ნოვო მუტაციებით (იხ. სურ. 7-6 C)

ამრიგად, პოპულაციაში მუტანტური ალელების 2%-ზე ნაკლები გვხვდება დაავადებულ ჰომოზიგოტებში და ამიტომაც ეფექტური მკურნალობის გარეშე გადარჩევას დაექვემდებარება.

გადარჩევის ფაქტორის შემცირებას ან არარსებობას აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების დროს წარმატებული სამედიცინო მკურნალობისას (მაგალითად, PKU-ს შემთხვევაში [იხ. მე-12 თავი]) ძალიან ნელი ეფექტი ექნებოდა გენების სიხშირის ზრდაზე მრავალი თაობის განმავლობაში. ამდენად, *ვიდრე შეუღლება შემთხვევითია, აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებათა გენოტიპები იქნება ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში, მიუხედავად რეცესიული ალელების მიხედვით ჰომოზიგოტი ინდივიდების წინააღმდეგ მიმართული გადარჩევისა.* მათემატიკურ კავშირს გენოტიპსა და ალელთა სიხშირეს შორის, რომელიც ასახულია ჰარდი-ვაინბერგის კანონში, მრავალი რეცესიული დაავადების შემთხვევაში აქვს პრაქტიკული მნიშვნელობა.

გადარჩევა დომინანტური დაავადებების შემთხვევაში რეცესიული მუტანტური ალელებისაგან განსხვავებით, დომინანტური მუტანტური ალელები უშუალოდ ექვემდებარება გადარჩევას. ამდენად, გადარჩევისა და მუტაციის ეფექტი აქ უკეთ არის გამოხატული და უფრო ადვილია მათი გაზომვა დომინანტური ნიშან-თვისებებისთვის. თუ გენეტიკურად ლეტალური დომინანტური ალელი სრულ პენეტრანტობას ავლენს, მაშინ ჰეტეროზიგოტებში იგი ექვემდებარება გადარჩევას და გამოიწვევს ყველა იმ ალელის ელიმინაციას, რომლებიც იწვევს დაავადებას ერთ თაობაში. ცნობილია რამდენიმე აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება ნულოვანი ან თითქმის ნულოვანი შემგუებლობით; ასეთ დაავადებათა გამომწვევია არა მემკვიდრული, არამედ ახალი აუტოსომურ-დომინანტური მუტაციები (ცხრილი 9-4). ზოგჯერ ცნობილია გენები და მუტანტური ალელები და ოჯახური გამოკვლევაც ადასტურებს, რომ ახალი მუტაცია დაავადებულ ადამიანში არ არის მემკვიდრეობით მიღებული. ზოგჯერ გენები არ არის ცნობილი, მაგრამ ჩანს მამის ასაკის გავლენა (იხ. მე-4

თავი), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ დაავადების მიზეზი შესაძლოა იყოს ახალი მუტაცია მამისეულ გერმინაციულ უჯრედებში. გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას გასათვალისწინებელია ის გარემოება, რომ გენეტიკურად ლეტალური აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების მქონე ბავშვის მშობლების დანარჩენ შვილებს ექნებათ დარღვევის გამეორების დაბალი რისკი, რადგან ასეთ შემთხვევაში კიდევ ერთხელ უნდა მოხდეს ახალი დამოუკიდებელი მუტაცია. თუმცა არ უნდა დაგვავიწყდეს გერმინაციული მოზაიციზმის არსებობა, როგორც მე-7 თავში ვნახეთ (იხ. სურ. 7-18).

მუტაციასა და გადარჩევას შორის წონასწორობა დომინანტური დაავადების შემთხვევაში. თუ დომინანტური დაავადება საზიანოა, მაგრამ არ არის ლეტალური, მაშინ დაავადებულ ადამიანებს შენარჩუნებული ექნებათ რეპროდუქციის უნარი, მაგრამ, სავარაუდოდ, ეყოლებათ უფრო მცირერიცხოვანი შთამომავლობა საერთო საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით; ამდენად, ასეთი ადამიანების შემგუებლობა, *f*, დაქვეითებული იქნება. ამგვარი მუტაცია გადარჩევის შედეგად იკარგება ისეთი ხარისხით, რომელიც ჰეტეროზიგოტებში შემგუებლობის დაკარგვის პროპორციულია. აქედან გამომდინარე, პოპულაციაში დაავადებაზე პასუხისმგებელი მუტანტური ალელების სიხშირე გამოხატავს წონასწორობას გადარჩევით გამოწვეულ მუტანტური ალელების დაკარგვასა და განმეორებული მუტაციით განპირობებულ მუტანტური ალელების მატებას შორის. ალელთა მდგრადი სიხშირის მიღება შესაძლებელია ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო ძალის დაბალანსებით რომელიმე დონეზე: ერთია გადარჩევა, რომელიც იწვევს მუტანტურ ალელთა ელიმინაციას გენოფონდიდან და, მეორე (ახალი მუტაცია), რომელიც ისევ ამატებს ახალ მუტაციებს. დაზიანებულ ლოკუსში მუტაციის სიხშირე ერთ თაობაში, μ, უნდა ასახავდეს ამ ლოკუსის ყველა მუტანტურ ალელს (ალელთა სიხშირე *q*), რომელიც გადარჩევის შედეგად იკარგება ყოველ თაობაში. ამრიგად:

$$\mu = sq$$

მაგალითად, აქონდროპლაზიის შემთხვევაში დაავადებულ ინდივიდთა შემგუებლობა არ არის ნულის ტოლი, თუმცა ასეთ წყვილებს დაახლოებით 5-ჯერ ნაკლები შვილები ჰყავთ, ვიდრე ზოგადი პოპულაციის ნორმალური სიმაღლის მქონე ადამიანებს. ამრიგად, მათი საშუალო შემგუებლობა, *f*, ტოლია 0,20-ის, ხოლო სელექციის კოეფიციენტი, *s*, არის 0,80. აქონდროპლაზიის განმსაზღვრელი ალელების მხოლოდ 20%-მდე გადაეცემა მომდევნო თაობას; მაგრამ რადგან აქონდროპლაზიის სიხშირე მთლიანობაში არ მცირდება, სავარაუდოა, რომ მუტანტური გენების დანარჩენი 80% პოპულაციაში შენარჩუნდება ახალი მუტაციების წარმოქმნის ხარჯზე.

თუ დაავადებული ადამიანების შემგუებლობა უეცრად გაუმჯობესდება (მაგალითად, მედიცინის მიღწევების გამო), მაშინ პოპულაციაში გამოვლენილი დაავადებების სიხშირე გაიზრდება და მიაღწევს ახალ წონასწორობას. **რეტინობლასტომის** (შემთხვევა 39) და ბავშვთა ასაკის სხვა დომინანტური ჩანასახოვანი სიმსივნეების შემთხვევაში საგრძნობლადაა გაუმჯობესებული დაავადების პროგნოზი, რის შედეგადაც ამ დაავადების სიხშირე მოიმატებს პოპულაციაში. ალელთა სიხშირე, მუტაციის სიჩქარე და შემგუებლობა ერთმანეთთან დაკავშირებული ფაქტორებია და, თუ მათგან რომელიმე ორი მახასიათებელი გვეცოდინება, მესამის გამოთვლასაც შევძლებთ.

მუტაციასა და გადარჩევას შორის წონასწორობა X-შეჭიდული რეცესიული მუტაციების შემთხვევაში. სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი თითქმის ყველა X-შეჭიდული ფენოტიპი რეცესიულია, ამიტომ, როგორც წესი, გადარჩევა ძირითადად მიმართულია ჰემიზიგოტური მამაკაცების საწინააღმდეგოდ და არ ეხება ასიმპტომურ ჰეტეროზიგოტურ ქალებს, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ქალები არიან ჰეტეროზიგოტები დაბალი შემგუებლობით; მაგრამ ამ მოკლე განხილვაში ჩვენ თავიდანვე დავუშვებთ, რომ საქმე გვაქვს ნორმალური შემგუებლობის მქონე ჰეტეროზიგოტ ქალებთან. რადგან მამაკაცები ერთ X ქრომოსომას შეიცავენ, ქალები კი – ორს, X-შეჭიდული ალელების გენოფონდი მთლიანი პოპულაციის გენოფონდში არაერთგვაროვანი იქნება და დაიყოფა: მუტანტური ალელების ერთი მესამედი აღმოჩნდება მამაკაცებში, ხოლო ორი მესამედი – ქალებში. როგორც აუტოსომურ-დომინანტური მუტაციების შემთხვევაში გამოვლინდა, იმისათვის, რომ შენარჩუნდეს დაავადების შემთხვევათა ფაქტობრივი სიხშირე, უნდა ხდებოდეს გადარჩევის შედეგად დაკარგული მუტანტური ალელების ჩანაცვლება ახალი, განმეორებითი მუტაციებით. თუ სერიოზული X-შეჭიდული დაავადებების სიხშირე არ იცვლება და გადარჩევა მიმართულია მხოლოდ და მხოლოდ ჰემიზიგოტური მამაკაცების საწინააღმდეგოდ, მაშინ მუტაციის სიხშირე, μ, უნდა გაუტოლდეს გადარჩევის კოეფიციენტს – *s*-ს (ე.ი. მუტანტური ალელების თანაფარდობას, რომელიც არ გადაეცემა თაობებს), ეს სიდიდე უნდა გამრავლდეს ალელთა სიხშირეზე (*q*-ზე) და 1/3-ზე, რადგან *გადარჩევა მხოლოდ პოპულაციის მუტანტური ალელების ერთ მესამედზე მოქმედებს, ანუ იმ რაოდენობაზე, რაც ვლინდება მამაკაცებში.* ამრიგად,

$$\mu = sq/3$$

X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადების შემთხვევაში *s* = 1 და ყოველ თაობაში იკარგება დარღვევის გამომწვევი მუტანტური გენების ასლების ერთი მესამედი. მაშასადამე, ასეთი X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მქონე ყველა ინდივიდის ერთ მესამედს ექნება ახალი მუტაცია, ხოლო მათ დედებს, რომლებიც არ ატარებენ გენეტიკურ დარღვევას, აქვთ დაბალი რისკი იმისა, რომ ჰყავდეთ იმავე დაავადების მქონე სხვა შვილებიც (თუ გამოვრიცხავთ მოზაიციზმის შესაძლებლობას). X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მქონე ინდივიდების დედების დანარჩენ 2/3-ს ექნება 50%-იანი რისკი იმისა, რომ მათი მომდევნო ვაჟიც დაავადებული იქნება. თუმცა ვარაუდი, რომ X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მქონე ინდივიდების დედები არიან ამ გენის მატარებლები, ეყრდნობა იმ მოსაზრებას, რომ მუტაციის სიხშირე ქალებში და მამაკაცებში თანაბარია. თუ ვივარაუდებთ, რომ მუტაციის სიხშირე მამაკაცებში უფრო მაღალია, ვიდრე ქალებში, მაშინ ალბათობა იმისა, რომ ახალი მუტაცია მოხდეს ოოციტში, ძალიან დაბალია და, შესაბამისად, დაავადებული ბავშვების დედების უმეტესობა, რომელთაც თავად მიიღეს მუტაცია ახალი მუტაციის სახით თავიანთი მამებისგან, იქნება ამ მუტაციის მატარებელი და მას თავის დაავადებულ შვილებს გადასცემს. გენეტიკური კონსულტაციის

გავლენას მამრობით და მდედრობით გამეტებში მომხდარი დაავადების გამომწვევი მუტაციების სიხშირეთა სხვაობებზე მე-16 თავში განვიხილავთ.

შედარებით ნაკლებად მძიმე პათოლოგიებისათვის, როგორიცაა, მაგალითად, **A ჰემოფილია** (შემთხვევა 21), ახალი მუტანტური გენების მატარებელ ინდივიდთა წილი დაავადებული ინდივიდების საერთო რაოდენობაში ერთ მესამედზე ნაკლებია (თანამედროვე მონაცემებით, დაახლოებით 15%). რადგან ჰემოფილიის მკურნალობის მეთოდები სწრაფად უმჯობესდება, მოსალოდნელია, რომ მუტანტური ალელების საერთო სიხშირე გაიზრდება და ახალი წონასწორობა დამყარდება, როგორც უკვე ვნახეთ აუტოსომურ-დომინანტური გენების მაგალითზე. თუ დავუშვებთ, რომ აღნიშნულ ლოკუსში მუტაციის დონე არ იცვლება, იმ ავადმყოფთა ფარდობითი წილი, რომლებიც ახალ მუტანტურ გენს ატარებენ, შემცირდება დაავადების სიხშირის გაზრდის ფონზეც კი. ასეთი ცვლილებების შემთხვევაში აუცილებელი იქნება მნიშვნელოვანი კორექტივების შეტანა ამ დაავადების გენეტიკური კონსულტაციისას (იხ. მე-19 თავი).

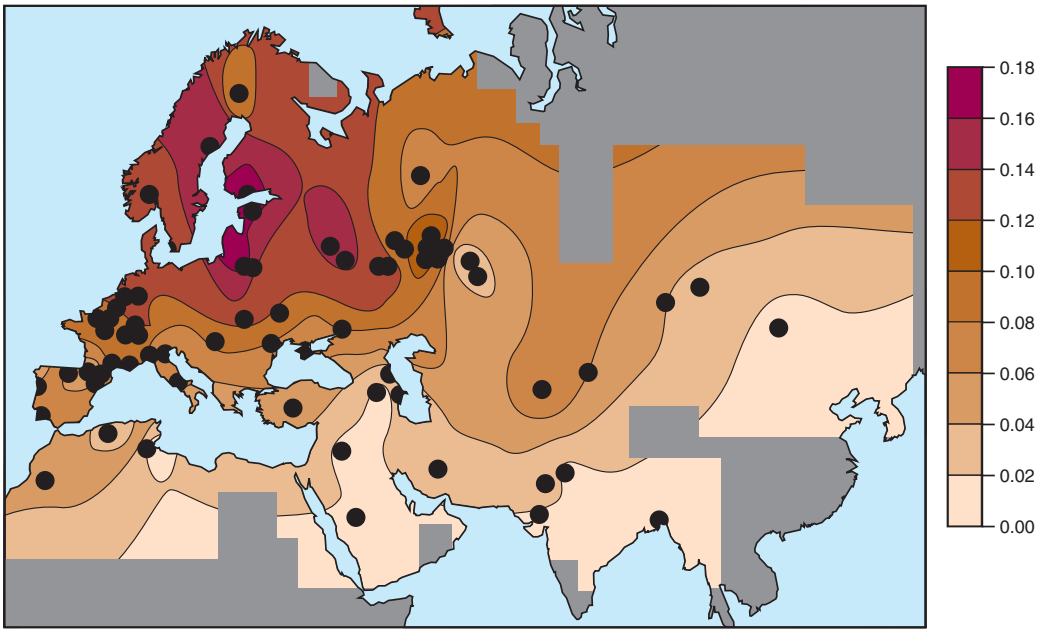
გენეტიკური დრეიფი

შემთხვევით მოვლენებს უფრო მნიშვნელოვანი ზეგავლენა აქვს ალელთა სიხშირეზე მცირე პოპულაციებში, ვიდრე დიდ პოპულაციებში. მაგალითად, როდესაც ახალი მუტაცია მცირე პოპულაციაში ხდება, მისი სიხშირე პოპულაციაში ამ გენის ყველა ასლს შორის მხოლოდ ერთი ასლით არის წარმოდგენილი. გარემოს შემთხვევითმა ან სხვა ფაქტორებმა, რომლებიც არ არის დამოკიდებული გენოტიპზე (მაგ., *მოვლენებმა, რომლებიც კავშირში არ არის ინდივიდის მიერ მუტანტური ალელის მატარებლობასთან*) შესაძლოა დაავადების გამომწვევი ალელების სიხშირე მნიშვნელოვნად შეცვალოს. ამგვარი შემთხვევითი მოვლენები ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობას არღვევენ და თაობიდან თაობაში ალელთა სიხშირის ცვლილებებს იწვევენ. ამ ფენომენით, რომელიც ცნობილია **გენეტიკური დრეიფის** სახელწოდებით, შეგვიძლია ავხსნათ, როგორ იცვლება ალელთა სიხშირე შემთხვევითი მოვლენების გამო. მომდევნო რამდენიმე თაობაში, სანამ პოპულაცია ჯერ კიდევ მცირეა, გენების სიხშირე შეიძლება მნიშვნელოვნად მერყეობდეს, თუმცა პოპულაციის ზრდის პარალელურად ალელების სიხშირე ახალ წონასწორობაში გადადის. **გენების დინებისგან** განსხვავებით (იხ. ქვემოთ), სადაც ალელების სიხშირე იცვლება შერევის გამო, გენეტიკური დრეიფის მექანიზმი შემთხვევით ხასიათს ატარებს.

დამფუძნებლის ეფექტი. გენეტიკური დრეიფის ერთ-ერთ განსაკუთრებულ ფორმას **დამფუძნებლის ეფექტი** წარმოადგენს. როდესაც მცირე სუბპოპულაცია უფრო დიდ პოპულაციას გამოეყოფა, გენთა სიხშირეები მცირე პოპულაციაში შესაძლოა განსხვავდებოდეს იმ პოპულაციისგან, რომელსაც იგი გამოეყო, რადგან ახალი ჯგუფი შეიცავს მშობლისეული ჯგუფის მცირე, შემთხვევით ნაწილს; შემთხვევით შეიძლება მცირე ჯგუფს არ ჰქონდეს ისეთივე გენების სიხშირეები, როგორიც მშობლისეულ ჯგუფს. თუ ახალი ჯგუფის ერთ-ერთი დამფუძნებელი შედარებით იშვიათ ალელს ატარებს, ამ ალელს ექნება გაცილებით მაღალი სიხშირე, ვიდრე დიდ ჯგუფს, რომელსაც ეს ახალი ჯგუფი გამოეყო.

მიგრაცია და გენების დინება

მიგრაციამ შესაძლოა ალელთა სიხშირე შეცვალოს ე.წ. **გენების დინების** პროცესით, რომელსაც განსაზღვრავენ, როგორც



სურ. 9-1 CCR5 ალელთა სიხშირე ევროპის, ახლო აღმოსავლეთის და ინდოეთის სუბკონტინენტის სხვადასხვა გეოგრაფიულ რეგიონებში. ალელთა განსხვავებული სიხშირეები აღნიშნულია მარჯვენა მხარეს, სხვადასხვა ფერებით. შავი წერტილები აღნიშნავს ადგილმდებარეობას, საიდანაც მოხდა ნიმუშების აღება ალელთა სიხშირის გამოსავლენად; სიხშირეთა განაწილება სხვა გეოგრაფიულ რეგიონებში მოხდა იმ უბნების მიხედვით, სადაც პირდაპირ იყო აღებული ნიმუშები. ნაცრისფერი უბნები აღნიშნავს იმ რეგიონებს, სადაც ალელთა სიხშირის გამოსათვლელად საკმარისი მონაცემები არ იყო. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

უძველესი მიგრაციები და გენების დინება

ადამიანთა პრეისტორიული ხანის გენების დინების გასაოცარ მაგალითს წარმოადგენს სამი ნეანდერტალელი ადამიანის ძვლებიდან აღებული დნმ-ის ნიმუშების ანალიზი, რომლებიც დაახლოებით 38,000 წლის წინ არიან გარდაცვლილები ევროპაში. ნეანდერტალელების და ჰომო საპიენსის უახლოესი წინაპრები აფრიკაში დაახლოებით 200,000 წლის წინ ცხოვრობდნენ, დიდი ხნით ადრე, ვიდრე ნეანდერტალელები აფრიკიდან ევროპაში და შუა აზიაში გადასახლდებოდნენ. ნეანდერტალელი ადამიანის დნმ-ის სექვენირებამ აჩვენა, რომ თანამედროვე ევროპელების და აზიელების, ოღონდ არა აფრიკელების, დნმ 1-4%-ით იდენტურია ნეანდერტალელის დნმ-ისა. მრავალი სტატისტიკური მეთოდი მიუთითებს, რომ ნეანდერტალელების დნმ პირველად გამოჩნდა დაახლოებით 50,000 წლის წინ,მას შემდეგ, რაც თანამედროვე ადამიანები აფრიკიდან ევროპაში და ევროპის მიღმა გადასახლდნენ, რაც ხსნის იმ ფაქტს, რომ თანამედროვე აფრიკელებში ნეანდერტალელის გენომის კვალი არ ჩანს.

ცალკეული ნეანდერტალელის გენომების ანალიზი და მათი შედარება თანამედროვე ადამიანების პოპულაციების გენომებთან გვაძლევს საშუალებას გავიგოთ, რა თვისობრივი განსხვავებებია ამ ორ ჯგუფს შორის და როგორი იყო მეტნაკლებად გავრცელებული, დაავადების შესაძლო გამომწვევი გენების ან ალელების სიხშირე უძველეს პოპულაციებში ადამიანთა თანამედროვე პოპულაციებთან შედარებით.

გენების ნელ დიფუზიას ბარიერების გავლით. როგორც წესი, გენების დინება მოიცავს დიდ პოპულაციას და გენების სიხშირის თანდათანობით ცვლილებებს იწვევს. მიგრაციულ პოპულაციათა გენები მათთვის დამახასიათებელი სიხშირით თანდათანობით შეერწყმის იმ პოპულაციის გენოფონდს, რომელშიც მიგრაცია განიცადა; ამ პროცესს **გენეტიკური შერევა** ეწოდება. ტერმინი *მიგრაცია* აქ ფართო მნიშვნელობით განიხილება, რაც გულისხმობს რეპროდუქციული ბარიერის გადალახვას, რომელიც შეიძლება იყოს არა მარტო გეოგრაფიული, რაც მოითხოვს ფიზიკურ გადაადგილებას ერთი ადგილიდან მეორეზე, არამედ რასობრივი, ეთნიკური ან კულტურული. გენეტიკური შერევის რამდენიმე მაგალითი ასახავს ცნობილ და კარგად შესწავლილ ისტორიულ ფაქტებს (მაგ., აფრიკული დიასპორა მე-15-19 საუკუნეებში), სხვები კი მხოლოდ დნმ-ის უძველესი ნიმუშების შესწავლის შედეგად გახდა ცნობილი (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

მსოფლიოს მრავალ პოპულაციაში გამოიკვლიეს CCR5 ციტოკინის რეცეპტორის გენის ალელი Δ*CCR5*, 32 ნუკლეოტიდური წყვილის დელეციით. Δ*CCR5* ალელთა ყველაზე მაღალი სიხშირე, დაახლოებით 18%, გვხვდება ჩრდილო-დასავლეთ ევროპაში, დაქვეითებულია აღმოსავლეთ და სამხრეთ ევროპაში და რამდენიმე პროცენტით მცირდება შუა აღმოსავლეთში და ინდოეთის სუბკონტინენტზე. Δ*CCR5* ალელი პრაქტიკულად არ გვხვდება აფრიკასა და შორეულ აღმოსავლეთში. ამგვარი გეოგრაფიული განაწილების საუკეთესო ახსნა არის ის, რომ მუტაცია ჩრდილოეთ ევროპაში წარმოიქმნა და შემდგომში როგორც პოზიტიური გადარჩევა, ისე დიდ მანძილებზე გენების დინება განიცადა (სურ. 9-1).

გენეტიკური დაავადებების სიხშირეთა ეთნიკური განსხვავებები

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობით შესაძლებელია ალელთა სიხშირის მონაცემების საფუძველზე გამოვთვალოთ გენოტიპის სიხშირეები, რომლებიც თაობიდან თაობაში სტაბილურობას ინარჩუნებს, ანუ, როგორც მიაჩნიათ, დიდ იზოლირებულ პოპულაციაში თავისუფალი შეუღლების პირობებში ალელების სიხშირე მუდმივი რჩება. მიუხედავად ამისა, ადამიანის გენეტიკის სპეციალისტების

ცხრილი 9-5 ზოგიერთი აუტოსომური დარღვევის შემთხვევები, გენებისა და ჰეტეროზიგოტების სიხშირეები სხვადასხვა პოპულაციაში.

დაავადება	პოპულაცია	შემთხვევების სიხშირე	ალელების სიხშირე	ჰეტეროზიგოტების სიხშირე
რეცესიული		q^2	q	$2pq$
ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია (S/S გენოტიპი)*	აფროამერიკელები	400-ში1	0.05	11-ში1
	ლათინოამერიკელები	40,000-ში	0.005	101-ში1
Rh (ყველა Rh-უარყოფითი ალელი)	ა.შ.შ-ში მცხოვრები თეთრკანიანები	6-ში1	0.41	≈12-ში1
	აფროამერიკელები	14-ში1	0.26	≈5-ში 2
	იაპონელები	200-ში1	0.071	≈ 8-ში1
ფენილკეტონურია (ყველა მუტანტური ალელი)	შოტლანდია	5300-ში1	0.014	37-ში1
	ფინეთი	200,000-ში1	0.002	250-ში1
	იაპონია	109,000-ში1	0.003	166-ში1
დომინანტური†		$2pq + q^2$	q	
ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია	კვებეკის იზოლატები, კანადა	122-ში1	0.004	—
	აფრიკანდერები, სამხრეთ აფრიკა	70-ში1	0.007	—
	ა.შ.შ-ს პოპულაცია	500-ში1	0.001	—
მიოტონური დისტროფია	კვებეკის იზოლატები, კანადა	1 in 475	0.0011	—
	ევროპა	1 in 25,000	0.00002	—

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ერთი საკითხი, რაზეც ჰარდი-ვაინბერგის კანონი ვერ პასუხობს: რატომ არის ალელის სიხშირეები განსხვავებული სხვადასხვა პოპულაციაში? კერძოდ, რატომ ხდება, რომ მუტანტური ალელები, რომლებიც აშკარად ძლიერ საზიანოა ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში, შედარებით ფართოდ არის გავრცელებული ზოგიერთ პოპულაციურ ჯგუფში, მაგრამ არ გვხვდება სხვა პოპულაციაში? წინამდებარე თავის დანარჩენ ნაწილს სწორედ ამ საკითხის განხილვას მივუძღვნით.

განსხვავებები ალელთა სიხშირეებში, რომლებიც გენეტიკურ დაავადებას იწვევენ, მნიშვნელოვანია ექიმი გენეტიკოსებისა და გენეტიკოსი კონსულტანტებისთვის, რადგან ისინი გარკვეულ პოპულაციურ ჯგუფებში სხვადასხვა დაავადების რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენენ. ამის კარგად ცნობილი მაგალითებია თეი-საქსის დაავადება აშკენაზი ებრაელების შთამომავლებში, ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში, ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება და ფენილკეტონურია თეთრკანიანებში (ცხრილი 9-10).

Rh სისტემა

ალელების სიხშირის სხვაობის ერთ-ერთი კლინიკურად მნიშვნელოვანი მაგალითია სისხლის Rh (რეზუს) ჯგუფი. Rh სისხლის ჯგუფი კლინიკურად ძალიან მნიშვნელოვანია ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადებისთვის და ტრანს-ფუზიური შეუთავსებლობისთვის. მარტივად რომ ვთქვათ, პოპულაცია იყოფა Rh-დადებით ინდივიდებად, რომლებიც ერითროციტებში ექსპრესირებენ RhD ანტიგენს, *RHD* გენით კოდირებულ პოლიპეპტიდს, და Rh-უარყოფით ინდივიდებად, რომლებშიც ეს ანტიგენი არ ექსპრესირდება. Rh-უარყოფითი ფენოტიპი აუტოსომურ-რეცესიული ნიშან-თვისებაა, რომელიც ჰომოზიგოტურ ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში ვლინდება *RHD* გენის არაფუნქციური ალელის მიხედვით. Rh-უარყოფითი ინდივიდების სიხშირე სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში მნიშვნელოვნად მერყეობს (იხ. ცხრილი 9-5).

Rh შეუთავსებლობით გამოწვეული ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება

Rh სისტემის მთავარი მნიშვნელობა ის არის, რომ Rh-უარ-ყოფით ინდივიდებს შეუძლიათ გამოიმუშაონ ანტი-Rh ანტისხეულები მას შემდეგ, რაც იქ Rh-დადებითი ერით-როციტები აღმოჩნდება. ორსულობის ნორმალური მიმ-დინარეობისას ნაყოფის სისხლის მცირე ნაწილი გაივლის დედის პლაცენტურ ბარიერს და დედის სისხლში ხვდება. თუ დედა Rh-უარყოფითია, ხოლო ნაყოფი Rh-დადებითი, დედის ორგანიზმში ფორმირდება ანტისხეულები, რომლებიც ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში გადადის და, სათანადო მკურნალობის გარეშე, აზიანებს ნაყოფის სისხლის წითელ უჯრედებს და ახალშობილების ჰემოლიზურ ანემიას იწვევს მთელი რიგი გართულებებით.

Rh-უარყოფით ორსულ ქალებში Rh-დადებითი ნაყოფის ერითროციტებით იმუნიზაციის რისკი შესაძლოა მინიმუმამდე შემცირდეს Rh იმუნოგლობულინის ინექციების საშუალებით ორსულობის 28-დან 32 კვირამდე ვადაში და ხელახალი ფეხმძიმობის შემდეგ. Rh იმუნოგლობულინი 'ასუფთავებს' დედის სისხლს ყოველგვარი Rh-დადებითი ნაყოფის უჯრედებისაგან, ვიდრე დედის სენსიტიზაცია მოხდებოდეს. Rh იმუნოგლობულინი შეჰყავთ აგრეთვე, ფეხმძიმობის სპონტანურად და ხელოვნურად შეწყვეტის ან ისეთი ინვაზიური პროცედურების შემდეგ, როგორიცაა ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღება ან ამნიოცენტეზი, როდესაც დედის სისხლში შეიძლება Rh-დადებითი უჯრედები შეიჭრას. Rh სისტემის აღმოჩენით და მისი როლის განსაზღვრით ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების განვითარებაში გენეტიკამ უდიდესი წვლილი შეიტანა მედიცინაში. Rh შეუთავსებლობით გამო-წვეული ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება ერთ დროს ერთ-ერთ ყველაზე უფრო გავრცელებულ გენეტიკურ დაავადებად ითვლებოდა ევროპული წარმოშობის ინდი-ვიდებში, თუმცა დღეისთვის ეს დაავადება გაცილებით იშვიათია მეანების განსაკუთრებული ყურადღებისა და რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების იდენტიფიკაციის გამო, რომელთაც სენსიტიზაციის თავიდან ასაცილებლად რეგულარულად უკეთებენ Rh იმუნოგლობულინს.

ეთნიკური განსხვავებები დაავადებათა სიხშირეში

ამ თავში უკვე განვიხილეთ, თუ როგორ მოქმედებენ მთელი რიგი ფაქტორები ალელებსა და ალელთა სიხშირეზე სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. ერთ-ერთი ასეთი ფაქტორია გენეტიკური იზოლაციით განპირობებული გენების დინების არარსებობა, რის შედეგადაც ერთ ჯგუფში არსებულ მუტაციას არა აქვს შეუღლების შედეგად სხვა ჯგუფებში გავრცელების შესაძ-ლებლობა. სხვა ფაქტორებია **გენეტიკური დრეიფი**, რაც მოიცავს ალელთა არაშემთხვევით განაწილებას იმ ინდივიდებს შორის, რომელთაც ცალკეული ქვეპოპულაციები დააარსეს (**დამფუძნებლის ეფექტი**), და გარკვეულ გარემო პირობებში ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობას, რომლებიც სასარგებლოდ მოქმედებენ საზიანო მუტაციის მატარებელი ინდივიდის რეპროდუქციულ შემგუებლობაზე. ამ ფაქტორების კონ-კრეტული მაგალითები აღწერილია მომდევნო ქვეთავში. თუმცა ხშირად მაინც არ გვაქვს ზუსტი ახსნა, როგორ განვითარდა ეს განსხვავებები.

დამფუძნებლის ეფექტი

სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში გენეტიკური დაავადების განსხვავებული გავრცელების ერთ-ერთი განსაკუთრებული მაგალითია **ჰანტინგტონის დაავადება** (შემთხვევა 24). მისი მაღალი სიხშირე ვენესუელაში, მარაკაიბოს ტბის მიდამოების ადგილობრივ მკვიდრთა შორის, განაპირობა ჰანტინგტონის დაავადების მუტაციის შეტანამ ამ გენეტიკურ იზოლატში. დამფუძნებლის ეფექტის მრავალი სხვა მაგალითი არსებობს, რომლებიც ეხება გენეტიკურ იზოლატებში არსებულ სხვა დაავადებათა ალელებს. ასეთია ფრანგული წარმომავლობის პოპულაცია კანადაში, სადაც გარკვეული დაავადებების სიხშირე განსაკუთრებით მაღალია. მაგალითად, **I ტიპის თიროზინემია**, რომელიც აუტოსომურ-რეცესიული დაავა-დებაა და ღვიძლის უკმარისობას და თირკმლის მილაკების დისფუნქციას იწვევს თიროზინის მეტაბოლურ ცვლაში მონაწილე ფერმენტის ფუმარილაცეტოაცეტაზას დეფიციტის გამო. დაავადების სიხშირე კვებეკის საგანე-ლაკ-სან-ჟანის რეგიონში არის 1/585, თუმცა სხვა პოპულაციებში ამ

ბალანსირებული გადარჩევა და ჰარდი-ვაინბერგის კანონი

განვიხილოთ β-გლობინის გენის ორი ალელი: ნორმალური *A* ალელი და მუტანტური *S* ალელი, რომლებიც დასაბამს აძლევს სამ გენოტიპს: *A/A* (ნორმალურს), *A/S* (ჰეტეროზიგოტ მატარებელს) და *S/S* (ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებულს). 12 387 დასავლეთ აფრიკელ ზრდასრულ ინდივიდში ეს სამი გენოტიპი შემდეგი თანაფარდობით აღმოჩნდა: 9365 – *A/A*, 2993 – *A/S*, 29 –*S/S*.

ამ გენოტიპებში *A* და *S* ალელების დათვლის დროს ვნახავთ, რომ ალელის სიხშირე $p = 0.877$ A ალელისთვის და $q = 0.123$ *S* ალელისთვის. ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის მიხედვით, გენოტიპების თანაფარდობა $p^2 : 2pq : q^2$ უნდა იყოს 9527 *A/A*: 2672 *A/S*: 188 *S/S*. თუმცა ამ დასავლეთ აფრიკის პოპულაციაში *A/S* ინდივიდები მოსალოდნელზე მეტი იყო, მაშინ როცა *S/S* ჰომოზიგოტების რაოდენობა - მოსალოდნელზე ბევრად ნაკლები. ეს მიუთითებს ბალსნსირებულ გადარჩევაზე ამ ლოკუსში. ნამგლისებრუჯრედოვანი ალელის მაგალითი გვიჩვენებს, რომ გადარჩევის ძალა, რომელიც მოქმედებს არა მარტო იშვიათ S/S გენოტიპზე, არამედ დანარჩენ ორ, A/A ნდა A/S გენოტიპებზეც, არღვევს A და S ალელების გადაცემის სიხშირეს და პოპულაციაში ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობიდან გადახრას იწვევს.

დაავადების სიხშირე არის მხოლოდ 1/100,000. დამფუძნებლის ეფექტის პროგნოზით, საგანე-ლაკ-სან-ჟანის მკვიდრი პაციენტების მუტანტური ალელების 100% ერთი და იგივე მუტაციით არის გამოწვეული.

ამრიგად, დამფუძნებლის ეფექტის და გენეტიკური დრეიფის ერთ-ერთი შედეგია ის, რომ ყოველი პოპულაცია საკუთარი სპეციფიკური მუტანტური ალელებით ხასიათდება, ისევე, როგორც სპეციფიკური დაავადებების რიცხვის მომატებით ან შემცირებით. დღეს არსებული პოპულაციების უმრავლესობა მაღალი მობილურობით ხასიათდება წინა თაობებთან შედარებით, რამაც მომავალში შეიძლება შეამციროს გენეტიკური დრეიფის ეფექტი და ამავდროულად გაზარდოს გენების დინება.

ჰეტეროზიგოტების სასარგებლოდ მიმართული პოზიტიური გადარჩევა (ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა)

მიუხედავად იმისა, რომ გარკვეული მუტანტური ალელები შესაძლოა საზიანო იყოს ჰომოზიგოტებისთვის, შეიძლება არსებობდეს ისეთი გარემო პირობები, როდესაც ჰეტეროზიგოტებს ზოგიერთი დაავადების მიმართ მომატებული შემგუებლობა ექნებათ არა მარტო მუტანტური ალელის, არამედ ნორმალური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტებთან შედარებითაც კი. ასეთ მდგომარეობას **ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა** ეწოდება. ჰეტეროზიგოტების თუნდაც მცირე უპირატესობას შეუძლია გამოიწვიოს ისეთი ალელის სიხშირის გაზრდა, რომელიც ძალიან საზიანოა ჰომოზიგოტებში, რადგან პოპულაციაში ჰეტეროზიგოტების რაოდენობა მნიშვნელოვნად აღემატება ჰომოზიგოტებისას. მდგომარეობას, როდესაც გადარჩევის მამოძრავებელი ძალები მოქმედებენ ერთდროულად ორივე – საზიანო ალელის შენარჩუნების და მისი ელიმინაციის – მიმართულებით, **ბალანსირებული პოლიმორფიზმი** ეწოდება.

მალარია და ჰემოგლობინოპათიები. ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობის კარგად ცნობილი მაგალითია ჰეტეროზიგოტების რეზისტენტობა მალარიის მიმართ **ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის** მუტაციის დროს (შემთხვევა 42). ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის გამომწვევმა ალელმა ყველაზე მაღალ სიხშირეს დასავლეთ აფრიკის ზოგიერთ რეგიონში მიაღწია, სადაც ჰეტეროზიგოტები უფრო მაღალი შემგუებლობით გამოირჩევიან ჰომოზიგოტებთან შედარებით. ჰეტეროზიგოტები მალარიის მიმართ მდგრადები არიან. მალარიის ენდემურ კერებში ნორმალურ ჰომოზიგოტებს კი - მალარიის მიმღებლობა აქვთ; ბევრი მათგანი ინფიცირდება და მძიმედ ან სასიკვდილოდ ავადდება, რაც იწვევს შემგუებლობის შემცირებას. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებული ჰომოზიგოტები უფრო ცუდ მდგომარეობაში იმყოფებიან, რადგან მათი შემგუებლობა ამ დაავადების შემთხვევაში ნულის ტოლია (იხ. მე-11 თავი). ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის მიმართ ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების წითელი უჯრედები არ "მასპინძლობენ" მალარიის გამომწვევ პარაზიტს და მათი უჯრედები ნორმალურ გარემო პირობებში არ იცვლიან ფორმას. ამრიგად, ჰეტეროზიგოტები გამოირჩევიან უფრო მაღალი შემგუებლობით ვიდრე ჰომოზიგოტები ნორმალური β-გლობინის ალელით, და უფრო მაღალი რეპროდუქციის დონე აქვთ. ამდენად, დროთა განმავლობაში, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის გენმა დასავლეთ აფრიკის ზოგიერთ რეგიონში 0.15 სიხშირესაც კი მიაღწია, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება განმეორებითი მუტაციების მოსალოდნელ სიხშირეს. ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის შემთხვევაში ნათელყოფს, რომ ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის ერთ-ერთი ძირითადი დებულების უგულვებელყოფა – რომ გადარჩევა მნიშვნელოვნად არ ცვლის ალელის სიხშირეს – იწვევს ალელისა და გენოტიპის სიხშირეებს შორის მათემატიკური ურთიერთდამოკიდებულების გადახრას ჰარდი-ვაინბერგისეული კანონზომიერებიდან (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

გადარჩევის წნეხის შეცვლამ მოსალოდნელია გამოიწვიოს აღნიშნული ალელის ფარდობითი სიხშირის სწრაფი ცვლილება. დღეისათვის, ფაქტობრივად, მთელი ძალისხმევა მიმართულია იმისკენ, რომ ხელი შეუშალონ მალარიის გადამტანი კოღოს გამრავლებას გარემოში; ამასთან, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებული ბევრი ჰეტეროზიგოტი ცხოვრობს ისეთ რეგიონებში, სადაც მალარია არ არის გავრცელებული. აღიარებული ფაქტია, რომ აშშ-ში აფრიკული წამოშობის ამერიკელ მოსახლეობაში ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის გენის სიხშირე, რომელიც მაღალი იყო პირველი თაობების ემიგრანტ აფრიკელთა პოპულაციაში, უკვე შემცირებულია; თუმცა გასათვალისწინებელია სხვა ფაქტორების როლიც, როგორიცაა, მაგალითად, ამ პოპულაციის გენოფონდში არააფრიკული პოპულაციების გენების შერევა. ვარაუდობენ, რომ ზოგიერთი სხვა საზიანო ალელი, მათ შორის **თალასემიაზე** (შემთხვევა 44) და **გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტზე** (შემთხვევა 19) პასუხისმგებელი ალელები, მაღალ სიხშირეს ინარჩუნებენ გარკვეულ პოპულაციებში, რადგან ისინი უზრუნველყოფენ ინდივიდებს დაცვას მალარიისაგან.

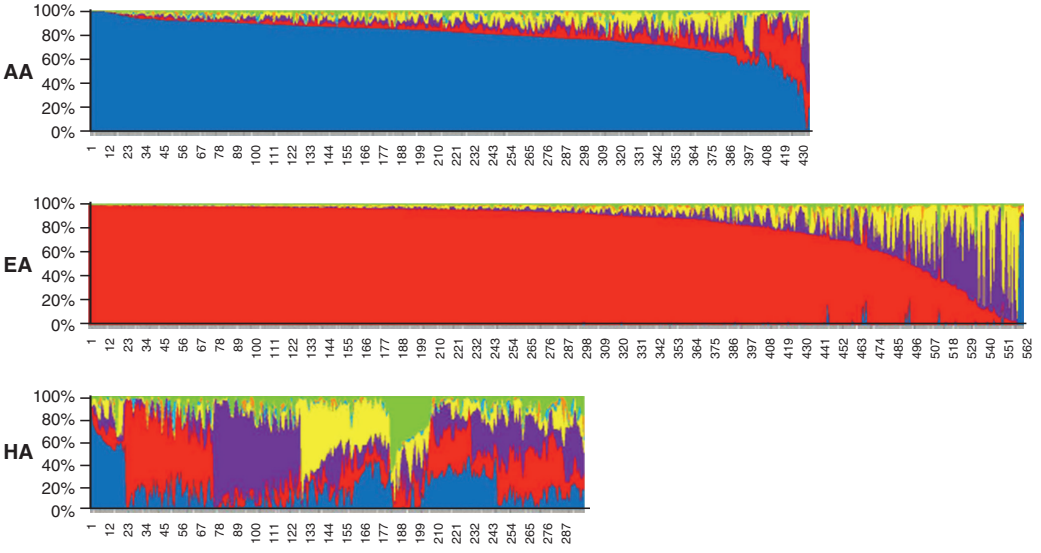
ბალანსირებული გადარჩევა სხვა ინფექციური დაავადებების დროს

მალარიის შემთხვევაში ნანახი ბალანსირებული გადარჩევის ეფექტები კარგად ჩანს სხვა ინფექციური დაავადებების დროსაც. მაგალითად, ბევრი აფრიკელი და აფრო-ამერიკელი, რომელთაც აქვთ თირკმელის მძიმე დაავადება **კეროვანი სეგმენტური გლომერულოსკლეროზი**, ჰომოზიგოტები არიან აპოლიპოპროტეინ L1-ის მაკოდირებელი *APOL1* გენის გარკვეული ალელების მიმართ. აპოლიპოპროტეინ L1 არის შრატის ფაქტორი, რომელიც კლავს ტრიპანოსომოზის (ძილის დაავადება) გამომწვევ პარაზიტს-ტრიპანოსომას, *Trypanosoma brucei*-ს. *APOL1* გენის გარკვეული ალელები, რომლებიც ათჯერ ზრდიან თირკმლის მძიმე დაავადების განვითარების რისკს, ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში იცავენ ადამიანებს ტრიპანოსომას შტამებისაგან (*T. brucei rhodesiense*), რომლებიც რეზისტენტულია ველური ტიპის აპოლიპოპროტეინ L1-ის მიმართ. შედეგად, აფრიკის ზოგიერთ რეგიონში, სადაც T. brucei rhodesiense ენდემურია, *APOL1*-ის მოცემული ალელის ჰეტეროზიგოტი მატარებლების სიხშირე 45%-ს აღწევს.

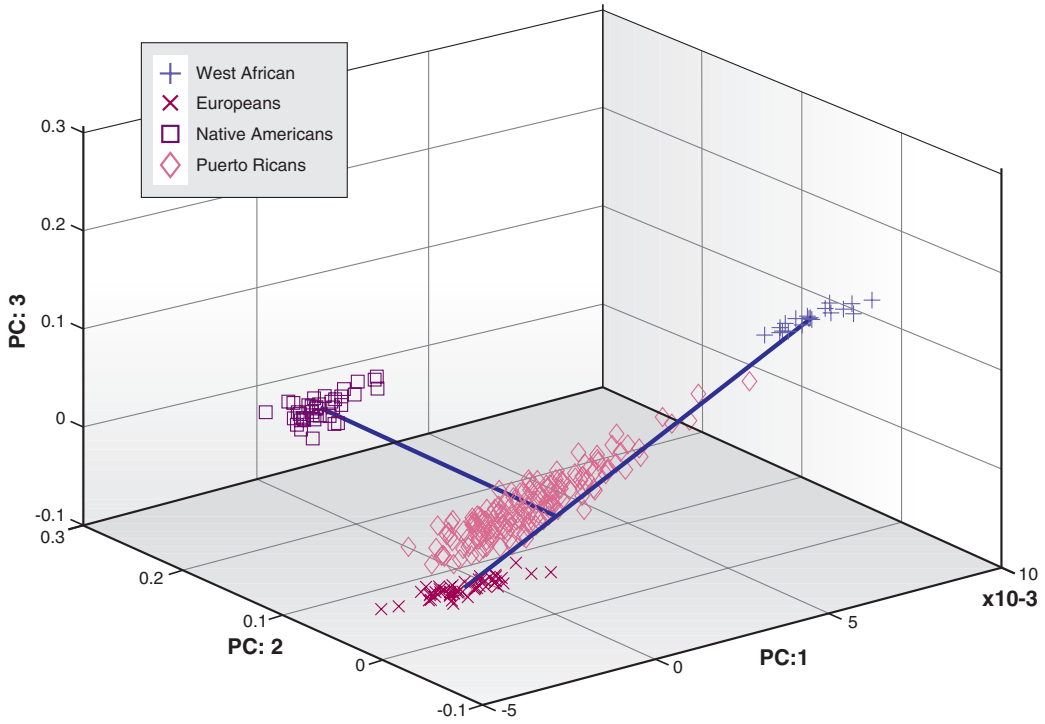
დრეიფი ჰეტეროზიგოტების უპირატესობის წინააღმდეგ

იმის განსაზღვრა, არის თუ არა დრეიფი ან ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა პოპულაციაში ზოგიერთი საზიანო ალელის გაზრდილი სიხშირის მიზეზი, სრულიადაც არ არის ადვილი. გარემოს სელექციური ზეწოლა, რომელიც განსაზღვრავს ჰეტეროზიგოტების უპირატესობას, შესაძლოა წარსულში მოქმედებდა, მაგრამ დღეისათვის არ ვლინდება. მაგალითად, როგორც 9-1 სურათზე ჩანს, *ΔCCR5* ალელის სიხშირის გრადიენტი ჩრდილო-დასავლეთიდან სამხრეთ-აღმოსავლეთისაკენ ასახავს ამ ალელის სიხშირის მიხედვით ძირითად განსხვავებებს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფს შორის. მაგალითად, *ΔCCR5* ალელის ყველაზე მაღალი სიხშირე – 0.21, ნანახია აშკენაზის ებრაელებში; ეს მაჩვენებელი თითქმის ასეთივე მაღალია ისლანდიაში და ბრიტანეთის კუნძულებზე. ალელთა სიხშირის ზომიერი ცვალებადობა მთელ ევროპაში მეტნაკლებად შეესაბამება გენეტიკურ დრეიფს, რომელიც ნეიტრალურ პოლიმორფიზმზე მოქმედებს.

თუმცა ალელთა გაზრდილი სიხშირე ევროპაში (სხვა არაევროპულ პოპულაციებთან შედარებით) უფრო მეტად მიგვითითებს პოზიტიურ გადარჩევაზე, რომელიც გარკვეული ინფექციური აგენტის მოქმედების შედეგად განვითარდა. შიდსის თანამედროვე პანდემია იმდენად ახალია, რომ მას ჯერ ვერ ექნება გავლენა ალელთა სიხშირეზე გადარჩევის საშუალებით; თუმცა გამორიცხული არ არის, რომ *ΔCCR5* ალელის გაზრდილი სიხშირე ჩრდილო ევროპულ პოპულაციაში შესაძლოა გადარჩევის სხვა ფაქტორს (მაგალითად, სხვა ინფექციურ დავადებას, როგორიცაა ყვავილი და შავი ჭირი) გამოეწვია, რომელიც მრავალი თაობის წინ ინტენსიური გადარჩევის გზით მოქმედებდა. ასე რომ, გენეტიკოსები კვლავ განაგრძობენ დავას იმის თაობაზე, ადეკვატურად ხსნის თუ არა გენეტიკური დრეიფი ან ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობა (ან ორივე) ზოგიერთი საზიანო ალელის უჩვეულოდ მაღალ სიხშირეს გარკვეულ პოპულაციებში.



სურ. 9-2 აფროამერიკული (AA), ევროპულ-ამერიკული (EA) და ლათინოამერიკული (HA) თვითიდენტიფიკაციის მქონე ამერიკელთა ჯგუფის შერეული წარმომავლობა, წინაპართა საინფორმაციო მარკერების გამოყენებით. ყოველი ვერტიკალური ხაზი აღნიშნავს ერთ ინდივიდს (როგორც რიცხვები გვაჩვენებს, საერთო ჯამში, ასეულობით ადამიანი); საკვლევი პირები განლაგებულნი არიან იმის მიხედვით, თუ რა წვლილი მიუძღვის მათ გენომში სხვადასხვა წარმომავლობას. AIM-ის მიხედვით, სხვადასხვა ფერი აღნიშნავს სხვადასხვა გეოგრაფიული წარმომავლობას: აფრიკა (*ლურჯი*), ევროპა (*წითელი*), ახლო აღმოსავლეთი (იასამნისფერი), ცენტრალური აზია (ყვითელი), შორეული აღმოსავლეთ აზია (*ცისფერი*), ოკეანია (*ქარვისფერი*) და ამერიკა (*მწვანე*). აფროამერიკელების უმეტესობას აქვს უპირატესად აფრიკული წარმომავლობის გენომი (*ლურჯი*), ისევე, როგორც ევროპელების უმეტესობას – უპირატესად ევროპული წარმომავლობის გენომი (*წითელი*), თუმცა გარკვეულ პირებში აღინიშნება სხვადასხვა წარმოშობის შთამომავლების არსებობა. ამის საპირისპიროდ, ლათინოამერიკელები უფრო ჰეტეროგენური ჯგუფია და ინდივიდების უმეტესობას აქვს გენომები, სადაც ოთხი ან ხუთი სხვადასხვა წარმოშობის მნიშვნელოვანი წილია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*



სურ. 9-3 წინაპრების წვლილი პუერტო-რიკოს შერეულ პოპულაციაში. 192 პუერტო-რიკოელებისა და დასავლეთ აფრიკელთა, ევროპელთა და ამერიკის მკვიდრთა საკონტროლო გენომების მსგავსების სამგანზომილებიანი გამოსახულება სტატისტიკური გაზომვის მეთოდის (პრინციპული კომპონენტების (PC) ანალიზი) გამოყენებით. სამ ღერძზე გამოსახული პრინციპული კომპონენტები მიესადაგება იმ AIM-ებს, რომელთა მეშვეობითაც ხდება პოპულაციების წარმოშობის ამოცნობა. დასავლეთ-აფრიკული, ევროპული და მკვიდრი ამერიკელების გენომები თავმოყრილია სამ განსხვავებულ ადგილას PC ანალიზის მეშვეობით. ანალიზი უჩვენებს, რომ პუერტო-რიკოელთა გენომები ჰეტეროგენურია, სადაც ზოგიერთი ინდივიდის გენომი ძირითადად ევროპული წარმომავლობისაა, სხვები კი ძირითადად დასავლეთ-აფრიკული წარმომავლობის; ჩანს, რომ ამერიკის მკვიდრთა წვლილი ძალიან მწირია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

გენეტიკა და წინაპრები

წინაპართა საინფორმაციო მარკერები

მიუხედავად იმისა, რომ დაახლოებით 20,000 ცილამაკოდირებელი გენი და მათი ლოკალიზაცია და თანამიმდევრობა ქრომოსომებზე თითქმის იდენტურია ყველა ადამიანში, ჩვენ უკვე ვნახეთ მე-4 თავში, რომ ადამიანებს ათობით მილიონი განსხვავებული ალელი გააჩნიათ, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისგან ცვლილებებით როგორც ერთეულ ნუკლეოტიდურ წყვილში (SNPs), ისე ასობით კილობასი სიდიდის გენომური ვარიანტებით (CNVs ან ინდელებით). მრავალი ასეთი ალელი, რომელიც ნანახია ერთ პოპულაციაში, იგივე სიხშირით გვხვდება მთელი მსოფლიოს მოსახლეობაშიც.

თუმცა მოსახლეობის მკვეთრი გამრავლების პერიოდის შედეგად, დღეისათვის ადამიანის სახეობა შედგება დაახლოებით 7 მილიარდი წევრისაგან, რომლებიც გაცილებით პატარა ქვეპოპულაციებიდან წარმოიქმნენ და ბოლო დრომდე ცალკეული ქვეპოპულაციების ან ეთნიკური ჯგუფების სახით არსებობენ, განსხვავებული გეოგრაფიული წარმომავლობით და პოპულაციური ისტორიით, რამაც ხელი შეუშალა შეუღლებას სხვადასხვა ქვეჯგუფებს შორის. სხვადასხვა ალელები შემთხვევითი მუტაციის შედეგად წარმოიქმნენ ადამიანებში, რომლებიც პატარა იზოლირებულ დასახლებებში ცხოვრობდნენ; ასეთი მუტაციების უმეტესობას, სავარაუდოდ, არ ჰქონდა რაიმე სელექციური უპირატესობა ან ნაკლი და, შესაბამისად, სელექციის თვალსაზრისით ისინი ნეიტრალურია. პოპულაციური გენეტიკოსებისთვის და ანთროპოლოგებისთვის სელექციურად ნეიტრალური გენეტიკური მარკერების საშუალებით შესაძლებელია ადამიანთა წამომავლობის და ისტორიის შესწავლა. გენეტიკურ დრეიფს, გარემო პირობებით განპირობებულ სელექციას და გენების დინებას, მიგრაციასა და შერეულ ქორწინებასთან ერთად, განსხვავებული გავლენა აქვთ გენომში არსებულ ლოკუსებზე: მათ შეუძლიათ გაათანაბრონ ან მნიშვნელოვნად შეცვალონ ალელთა სიხშირე მრავალ სხვადასხვა ქვეპოპულაციაში ისევე, როგორც შეუძლიათ განაპირობონ გარკვეული ალელების არსებობა მხოლოდ გარკვეულ პოპულაციებში.

ალელებს, რომელთა სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდება სხვადასხვა წარმომავლობის პოპულაციებში, **წინაპართა საინფორმაციო მარკერები (ancestry informative markers, AIMs)** ეწოდებათ. აღმოჩენილია გარკვეული AIM-ები, რომელთა სიხშირე განსხვავდება გეოგრაფიულად განსხვავებული წარმოშობის მქონე სხვადასხვა პოპულაციაში (მაგ., ევროპელები, აფრიკელები, შორეული აღმოსავლეთის აზიელები, ახლო აღმოსავლეთის მკვიდრნი, ამერიკის მკვიდრნი და წყნარი ოკეანის კუნძულების ბინადრები). შესაბამისად, ამგვარი მარკერები სასარგებლოა ადამიანთა მიგრაციების დინების დიაგრამების შესადგენად, შიდაპოპულაციური ან სხვადასხვა პოპულაციას შორის შეუღლების ისტორიული დოკუმენტაციისთვის და პოპულაციურ ქვეჯგუფებში გენეტიკური

წინაპრები და ჯანმრთელობა

სამედიცინო პრაქტიკაში გენეტიკური წარმომავლობის მნიშვნელობა ასახავს, თუ როგორი გავლენა აქვს სხვადასხვა პოპულაციაში არსებულ, გასხვავებული სიხშირის მქონე ალელურ ვარიანტებს სხვადასხვა კლინიკურად მნიშვნელოვან ფუნქციაზე. მიუხედავად იმისა, რომ ეს სფერო ჯერ კიდევ კვლევის საწყის სტადიებზეა, უკვე ნათელია, რომ გენეტიკური წარმომავლობის შეფასებამ შესაძლოა სასარგებლო ინფორმაცია მოგვცეს დაავადების პროგნოზის თვალსაზრისით, იმ მეთოდებთან შედარებით, რომლებიც მხოლოდ თვითნებურად შექმნილ რასობრივ და ეთნიკურ იდენტობას ეფუძნება.

მაგალითად, AIM-ის პანელების შესწავლის დროს, აფროამერიკული თვითიდენტიფიკაციის მქონე ინდივიდების გენომები შეიცავს დნმ-ს, სადაც აფრიკული წარმოშობის დნმ-ის წილი 10-დან 95%-მდე მერყეობს. როდესაც წარმომავლობა გავლენას ახდენს გენეტიკურად განსაზღვრულ ნიშან-თვისებებზე, კონკრეტული SNP-(ებ)ის გავლენა გენის ფუნქციაზე დამოკიდებული იქნება ამ ალელ(ებ)ის აფრიკულ თუ ევროპულ წარმოშობაზე; ამ დროს მნიშვნელოვანია გენეტიკური წარმომავლობის იდენტიფიკაცია, რაც აფროამერიკელად თვითიდენტიფიკაციისგან განსხვავდება.

იმისათვის, რომ უკეთ გავიგოთ ეს ცნება, განვიხილოთ შემდეგი მაგალითი. დაავადების სიმძიმის შესაფასებლად, ასთმით დავადებული აფროამერიკული წარმოშობის ინდივიდებში შესწავლილი იყო ფილტვის ფუნქციის დარღვევა. აღმოჩნდა, რომ ფილტვის ფუნქციის მოშლის პროგნოზული დონე უფრო ზუსტი იყო, როდესაც გათვალისწინებული იყო პაციენტების გენეტიკური წარმომავლობა და არა მხოლოდ მათი რასობრივი თვითიდენტიფიკაცია. როდესაც გამოკითხვის დროს გამოტოვებული იყო პაციენტის წარმომავლობა, შემთხვევათა 5%-ში დაავადების კლასიფიკაცია (მაგ., არის თუ არა ფილტვის ფუნქცია "ნორმის" ფარგლებში) არასწორად მოხდა.

კლინიკური მართვის პოტენციალის გარდა, AIM-ების ტესტირება შესაძლოა სასარგებლო იყოს გარკვეული გენების და მათი ვარიანტების იდენტიფიკაციისათვისაც, რომლებიც იწვევენ გარკვეულ გენეტიკურ დაავადებებს და სხვა კომპლექსურ ნიშან-თვისებებს, რომელთა სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდება სხვადასხვა ეთნიკურ ან გეოგრაფიულ ჯგუფებში. ამგვარი მიდგომის წარმატებული მაგალითები აღწერილია მე-10 თავში.

მრავალფეროვნების შესასწავლად. გენომის მასშტაბით ასობით ათასი AIM-ის შესწავლის შედეგად შესაძლებელი გახდა გენომური კავშირების გამოვლენა მრავალ სხვადასხვა პოპულაციაში, მათ შორის, ევროპაში, აფრიკაში, აზიაში და ამერიკაში მცხოვრებ ებრაელების საზოგადოებებში; სამხრეთ ამერიკის, ჩრდილოეთ ამერიკის და ციმბირის მკვიდრ პოპულაციებში; ინდოეთის მრავალ კასტაში და მომთაბარე ჯგუფებში. სურათზე 9-2 მოცემულია ამგვარი ანალიზი, რის შედეგადაც ჩანს, რომ ლათინოამერიკელები გენეტიკურად ძალიან ჰეტეროგენურ ჯგუფს წარმოადგენს, რომლის წინაპრები წარმოშობით მსოფლიოს სხვადასხვა კუთხიდან არიან. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ალელთა განსხვავებული სიხშირის მქონე მილიონობით ვარიანტი, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია სხვადასხვა პოპულაციების ერთმანეთისგან გარჩევა, რამდენიმე ასეული ან ათასი SNPs გენოტიპირება საკმარისია იმისათვის, რომ გავიგოთ,

თუ როგორია სხვადასხვა გეოგრაფიული წარმოშობის წინაპრების წვლილი ამა თუ იმ ადამიანის გენოტიპში და, შესაბამისად, შეგვიძლია დავადგინოთ ამ ინდივიდის წინაპრების გეოგრაფიული წარმომავლობა. მაგალითად, სურათზე 9-3 ნაჩვენებია რამდენიმე ასეული პუერტო-რიკოელის შედეგები, რომელთა ინდივიდუალური გენომები სხვადასხვა პროპორციით აფრიკული და ევროპული წარმომავლობისგან შედგება, ხოლო ამერიკის მკვიდრთა შთამომავლობა ძალიან მწირია. ამჟამად ათეულობით კომპანია მომხმარებლებს თავიანთი წარმომავლობის ტესტირებას სთავაზობს. მიუხედავად იმისა, რომ ამ ინფორმაციის ანალიზი განსხვავებულია სამეცნიერო, სამედიცინო და ანთროპოლოგიური თვალსაზრისით, მრავალი ადამიანისთვის, რომელთაც აინტერესებთ საკუთარი ოჯახის ისტორია და დიასპორის წარმომავლობა, შთამომავლობის ტესტირების შესაძლებლობა ძალიან მიმზიდველი შემოთავაზებაა.

პოპულაციური გენეტიკა და რასები

პოპულაციური გენეტიკა რაოდენობრივ მეთოდებს იყენებს იმის ასახსნელად, თუ რატომ და როგორ აღმოცენდა განსხვავებები გენეტიკური დაავადებების სიხშირეში და ამ დაავადებების გამომწვევი ალელები სხვადასხვა ინდივიდში და ეთნიკურ ჯგუფში. თუმცა პოპულაციური გენეტიკა "რასის" კონცეფციის შესახებ ბიოლოგიურ საფუძველს არ ფლობს.

ერთი მხრივ, რასობრივი სხვაობები "რეალურია" და ფართოდ (ან ბოროტად) გამოიყენება; ეს სოციალურ ასპექტებია, რასაც შეიძლება მნიშვნელოვანი გავლენა ჰქონდეს იმ ადამიანების ჯანმრთელობაზე, რომლებიც ყოველდღიურ ცხოვრებაში რასობრივ კატეგორიზაციას განიცდიან. ექიმებმა ყურადღება უნდა მიაქციონ პაციენტების სოციალურ გარემოს და რასობრივი კატეგორიზაციის ასპექტებს, რათა უკეთ ჩასწვდნენ პაციენტის საჭიროებებს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

თუმცა, მეცნიერული თვალსაზრისით, რასა არარეალური ცნებაა. რასობრივი კატეგორიზაცია ეყრდნობა არასრულყოფილად განსაზღვრულ კრიტერიუმებს. ეს კრიტერიუმები ინდივიდებს მათი ფიზიკური მონაცემების (მაგ., კანის ფერი, თმის ტექსტურა და სახის ნაკვთები) და სოციალური მახასიათებლების მიხედვით ჰყოფს, რომლებიც გამომდინარეობს გარკვეულ საზოგადოებაში მცხოვრებთა გეოგრაფიული, ისტორიული, კულტურული, რელიგიური და ენობრივი წარმომავლობიდან. მიუხედავად იმისა, რომ გარკვეული განმასხვავებელი ნიშან-თვისებები სხვადასხვა წარმომავლობის ინდივიდებში განსხვავებული ალელების არსებობას ეყრდნობა, ზოგიერთ ნიშან-თვისებას არანაირი ან ძალიან სუსტი გენეტიკური საფუძველი აქვს. წარსულში რასობრივი დაყოფა ფართოდ გამოიყენებოდა მედიცინაში ინდივიდუალური გენეტიკური შემადგენლობის შესწავლის მიზნით. ექიმისთვის მნიშვნელოვანია წარმოდგენა ჰქონდეს სხვადასხვა პოპუალაციებში გარკვეული ალელების გავრცელების სიხშირის შესახებ, რათა გაითვალისწინოს ამ პოპულაციისათვის დამახასიათებელი დაავადებები პაციენტებთან მიმართებაში. თუმცა, იმედია, პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის განვითარებასთან ერთად უფრო მეტი დაავადებების გამომწვევი ვარიანტის შეფასება მოხდება უკვე პირდაპირ, და არა ეთნიკურობის ან "რასობრივი" წარმომავლობის მიხედვით, არამედ დაზუსტებული გენოტიპის სუროგაციით.

ძირითადი ლიტერატურა

Li CC: *First course in population genetics*, Pacific Grove, CA, 1975, Boxwood Press.
Nielsen R, Slatkin M: *An introduction to population genetics*, Sunderland, MA, 2013, Sinauer Associates, Inc.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ:

Behar DM, Yunusbayev B, Metspalu M, et al: The genome-wide structure of the Jewish people, *Nature* 466:238–242, 2010.
Corona E, Chen R, Sikora M, et al: Analysis of the genetic basis of disease in the context of worldwide human relationships and migration, *PLoS Genet* 9:e1003447, 2013.
Kumar R, Seibold MA, Aldrich MC, et al: Genetic ancestry in lung-function predictions, *N Engl J Med* 363:321–330, 2010.
Reich D, Patterson N, Campbell D, et al: Reconstructing Native American population history, *Nature* 488:370–374, 2012.
Reich D, Thangaraj K, Patterson N, et al: Reconstructing Indian population history, *Nature* 461:489–494, 2009.
Royal CD, Novembre J, Fullerton SM, et al: Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges and implications, *Am J Hum Genet* 86:661–673, 2010.
Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, et al: The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans, *Nature* 507:354–357, 2014.
Problems

პრობლემები

1. დნმ-ის მოკლე ტანდემური განმეორების პოლიმორფიზმი შედგება ხუთი განსხვავებული ალელისგან, სადაც თითოეულის სიხშირე არის 0.20. ინდივიდების რა რაოდენობა იქნება ჰეტეროზიგოტური ამ ლოკუსში? რა მოხდებოდა, თუ ამ ხუთი ალელის სიხშირე იქნებოდა 0.40, 0.30, 0.15, 0.10 და 0.05?
2. თუ პოპულაციაში ალელთა სიხშირე Rh-უარყოფითობაზე 0,26-ის ტოლია, დედების რა ნაწილი იქნება სენსიბილიზებული პირველი ორსულობის შემდეგ (დაუშვით, რომ პოპულაცია იმყოფება ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში)? თუ არ გატარდება პროფილაქტიკური ღონისძიება, მეორე ორსულობის შემთხვევათა რა ნაწილი იქნება Rh შეუთავსებლობით განპირობებული ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ?
3. წონასწორულ მდგომარეობაში მყოფ პოპულაციაში სამი გენოტიპი გვხვდება შემდეგი თანაფარდობით: A/A, 0.81; A/a, 0.18; a/a, 0.01.
   ა. როგორია A-ს და a-ს სიხშირე?
   ბ. როგორი იქნება მათი სიხშირეები მომდევნო თაობაში?
   გ. ამ პოპულაციაში წყვილების საერთო რაოდენობიდან როგორი იქნება A/a X A/a შეუღლების წილი?
4. იტალიის მოსახლეობაში β-თალასემიის მატარებლების გამოსავლენად ჩატარებული სკრინინგის შედეგად აღმოჩნდა, რომ დაავადების სიხშირე დაახლოებით 4%-ის ტოლია. გამოთვალეთ:
   ა. β-თალასემიის ალელის სიხშირე (დაუშვით, რომ ამ პოპულაციაში გავრცელებულია β-თალასემიის მხოლოდ ერთი მუტაცია);
   ბ. ამ პოპულაციაში ისეთი შეუღლებების წილი, რომლის შედეგად შეიძლება დაიბადოს დაავადებული ბავშვი;
   გ. ამ პოპულაციაში დაავადებული ნაყოფების ან ახალშობილების სიხშირე;
   დ. β-თალასემიის სიხშირე ბავშვებში, რომელთა ორივე მშობელი ჰეტეროზიგოტია.

5. ქვემოთ ჩამოთვლილი პოპულაციებიდან რომელია ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობაში?

ა. A/A, 0.70; A/a, 0.21; a/a, 0.09.

ბ. MNსისხლის ჯგუფები:(i)M, 0.33; MN, 0.34; N, 0.33. (ii) 100% MN.

g. A/A, 0.32; A/a, 0.64; a/a, 0.04.

d. A/A, 0.64; A/a, 0.32; a/a, 0.04.

როგორ ახსნით შემთხვევათა სიხშირეებს ისეთ პოპულაციებში, რომლებიც წონასწორულ მდგომარეობაში არ არიან?

6. თქვენთან კონსულტაციაზე მოვიდა წყვილი, ები და ენდრიუ, რომელმაც გითხრათ, რომ ების დას, ანას, აქვს ჰარლერის სინდრომი (მუკოპოლისაქარიდოზი) და მათ აწუხებთ ის აზრი, რომ შესაძლოა თავადაც ეყოლოთ შვილი, რომელსაც იგივე დარღვევა ექნება. ჰარლერის სინდრომი აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობაა და მისი პოპულაციური სიხშირე თქვენს დასახლებაში დაახლოებით 90 000-დან ერთის ტოლია.

ა. თუ ები და ენდრიუ სისხლით ნათესავები არ არიან, როგორია რისკი, რომ მათ პირველ შვილს ჰარლერის სინდრომი ექნება?

ბ. როგორია რისკი, თუ ისინი პირველი რიგის ბიძაშვილები არიან?

გ. რამდენად განსხვავებული იქნებოდა ამ კითხვებზე თქვენი პასუხები, სიტუაცია ჰარლერის სინდრომის ნაცვლად კისტურ ფიბროზს რომ ეხებოდეს?

7. ზოგიერთ პოპულაციაში, სამი მძიმე ნერვ-კუნთოვანი დაავადებიდან – აუტოსომურ-დომინანტური ფაციო-სკაპულო-ჰუმერული კუნთოვანი დისტროფია, აუტოსომურ-რეცესიული ფრიდრიხის ატაქსია და X-შეჭიდული დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია – თითოეულის პოპულაციური სიხშირე დაახლოებით 25 000-დან ერთის ტოლია.

ა. რას უდრის თითოეული მათგანის შემთხვევაში გენების სიხშირე და ჰეტეროზიგოტების სიხშირე?

ბ. დავუშვათ, თითოეული ამ დაავადების მკურნალობა შესაძლებელია ისე, რომ გადარჩევა მათ მიმართ არსებითად მცირდება და დაავადებულ ინდივიდებს შვილების გაჩენა შეუძლიათ. რა გავლენა ექნებოდა ამ ფაქტს თითოეულ შემთხვევაში გენების სიხშირეებზე? რატომ?

8. როგორც ამ თავში განვიხილეთ, აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობის, პირველი ტიპის თიროზინემიის, დადგენილი სიხშირე კვებეკის პროვინციის ერთი პოპულაციის ყოველ 685 ინდივიდში ერთის ტოლია, ხოლო სხვაგან – 100 000 ინდივიდში დაახლოებით ერთის ტოლი. როგორია თიროზინემიის მუტანტური ალელის სიხშირე ამ ორ ჯგუფში? შემოგვთავაზეთ ორი შესაძლო ახსნა, რატომ განსხვავდება ალელის სიხშირეები კვებეკის პროვინციასა და სხვა პოპულაციაში.

თავი 10

ადამიანის დაავადების გენეტიკური საფუძვლების იდენტიფიკაცია

წინამდებარე თავში განვიხილავთ, თუ როგორ სწავლობენ გენეტიკოსები ოჯახებსა და პოპულაციებს, რათა განსაზღვრონ გენეტიკის როლი დაავადების განვითარებაში. როგორ მემკვიდრეობს დაავადება, მენდელისეული კანონზომიერების მიხედვით, როგორც წარმოდგენილია მე-7 თავში, თუ, უბრალოდ, ხშირად ვლინდება დაავადებულთა ნათესავებში, როგორც მე-8 თავში განხილული ეს განსხვავებული გენეტიკური და გენომიკური ვარიანტებია, რასაც პოპულაციაში დაავადებული ინდივიდები ან მათი ოჯახის წევრები ატარებენ და დაავადების გამომწვევი უშუალო მიზეზია ან ისინი გავლენას ახდენენ დაავადების წინასწარგანწყობაზე. გენომის კვლევამ გენეტიკოსები ადამიანის ყველა ცნობილი გენის სრული კატალოგით უზრუნველყო, სადაც მათი ლოკალიზაცია და სტრუქტურაა მითითებული, ასევე შედგენილია სხვადასხვა პოპულაციის ინდივიდებში გამოვლენილი დნმ-ის თანამიმდევრობათა ათეულობით მილიონი ვარიანტის შემცველი მუდმივად მზარდი სია. როგორც წინა თავებიდან შევიტყვეთ, ამ ვარიანტთაგან ზოგიერთი ფართოდაა გავრცელებული, სხვები შედარებით იშვიათია, ზოგიერთის სიხშირე კი სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში ცვალებადობს. ზოგიერთი ვარიანტი კარგად გამოხატულ ფუნქციურ თანამიმდევრობებს შეიცავს, ზოგი კი ნეიტრალურია. მათი უმეტესობის მნიშვნელობა ადამიანის ჯანმრთელობისა და დაავადების განვითარებისათვის ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი.

მე-4 თავში გავეცანით მუტაციის ეფექტს, რომელიც ეხებოდა ერთი ან რამდენიმე გენის ან გენური ლოკუსის ცვლილებას და იწვევდა ალელების ვარიანტების და პოლიმორფიზმების წარმოშობას; ხოლო მე-7 და მე-8 თავებში შევისწავლეთ გენეტიკური ფაქტორების როლი სხვადასხვა მენდელისეული თუ კომპლექსური დარღვევების პათოგენეზში. ამ თავში გავეცნობით, თუ როგორ აღმოაჩენენ გენეტიკოსები იმ გენებსა და მათ ვარიანტებს, რომლებიც ადამიანებში დაავადების განვითარების საფუძველს წარმოადგენენ ან ხელს უწყობენ მათ, ამისათვის კი სამ სხვადასხვა მეთოდს იყენებენ.

- პირველი მეთოდი, **შეჭიდულობის ანალიზი**, *ოჯახურ კვლევებს* ეფუძნება. შეჭიდულობის ანალიზს გენეალოგიურ კვლევასთან შედარებით აშკარა უპირატესობა აქვს, რადგან *იკვლევს* დაავადების მემკვიდრეობას ოჯახის წევრებს შორის და განსაზღვრავს გენომის *სპეციფიკური რეგიონის* ან *სპეციფიკური ვარიანტისა* თუ *ვარიანტების* სტაბილურ და განმეორებად შეჭიდულობას ყოველთვის, როდესაც დაავადება ოჯახის რომელიმე წევრს გადაეცემა.
- მეორე მეთოდი, **ასოციაციური ანალიზი**, *პოპულაციის კვლევაზეა დაფუძნებული.* ასოციაციური ანალიზი უშუალოდ არ არის დამოკიდებული გენეალოგიურ კვლევაზე. ამის ნაცვლად, პოპულაციის მთლიან ისტორიას იყენებს პოპულაციის წევრ დაავადებულ ინდივიდებში *კონკრეტული ალელის* ან *ალელთა ნაკრების* სიხშირის ზრდის ან კლების დასადგენად, ამავე პოპულაციის საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით. ეს მეთოდი განსაკუთრებით ხელსაყრელია კომპლექსური დაავადებების შესასწავლად, რომლებიც არ ავლენენ მენდელისეული მემკვიდრეობის მექანიზმს.
- მესამე მეთოდი მოიცავს უშუალოდ დაავადებული ინდივიდების, მათი მშობლების და/ან ოჯახისა და პოპულაციის სხვა წარმომადგენლების **გენომის სექვენირებას**. ეს მეთოდი განსაკუთრებით ხელსაყრელია იმ იშვიათი მენდელისეული დარღვევებისათვის, სადაც შეუძლებელია შეჭიდულობის ანალიზი, რადგან არ არის ასეთი ოჯახების საკმარისი რაოდენობა ან დაავადება გენეტიკურად ლეტალურია და ამიტომ ყოველთვის გამოწვეულია ახალი მუტაციებით და არასდროს არ არის მემკვიდრული. ასეთ შემთხვევებში დაავადებული ინდივიდის გენომის (ან მხოლოდ ყოველი გენის მაკოდირებელი ეგზონის ანუ **ეგზომის**)სექვენირება და შედეგად დნმ-ის მილიარდობით (ეგზომის შემთხვევაში, ათეულობით მილიონი) ფუძის გაცხრილვა წარმატებით გამოიყენეს დაავადებებზე პასუხისმგებელი გენების აღმოსაჩენად. ტექნოლოგიური პროგრესიდან გამომდინარე, ამ ახალ მეთოდს ის უპირატესობა აქვს, რომ მილიონჯერ ამცირებს დნმ-ის სექვენირების ღირებულებას, ადამიანის გენომის პროექტის ფარგლებში გენომის შესწავლის ფასთან შედარებით.

შეჭიდულობის, ასოციაციური ანალიზისა და სექვენირების გამოყენებამ დაავადების გამომწვევი გენების კარტირებისა და იდენტიფიკაციისათვის უდიდესი გავლენა იქონია ჩვენს წარმოდგენაზე მრავალი დაავადების პათოგენეზთან და პათოფიზიოლოგიასთან მიმართებაში. ამავდროულად, დაავადებების განვითარებაში გენეტიკის როლის ცოდნა დაგვეხმარება მათი პრევენციის, მართვისა და მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავებაში..

შეჭიდულობის ანალიზისა და ასოციაციურობის გენეტიკური საფუძვლები

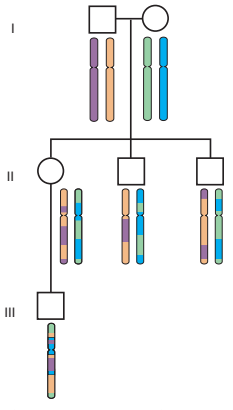
ადამიანის ბიოლოგიის ფუნდამენტური დებულების თანახმად, ყოველი თაობა 23 ქრომოსომის შემცველი, ჰაპლოიდური გამეტების შერწყმის გზით წარმოიქმნება, გამეტები კი, თავის მხრივ, ჰომოლოგიური ქრომოსომების დამოუკიდებელი განაწილებითა და რეკომბინაციის შედეგად ფორმირდება (იხ. მე-2 თავი). იმისათვის, რომ ბოლომდე ჩავწვდეთ კონცეფციათა არსს, რომლებიც საფუძვლად უდევს გენეტიკური

შეჭიდულობის ანალიზის და ასოციაციათა ტესტირების მეთოდებს, მოკლედ განვიხილოთ ქრომოსომებისა და გენების ქცევა მეიოზის დროს, რადგანაც სწორედ ისინი გადაეცემა ერთი თაობიდან მომდევნო თაობას. ამ ინფორმაციის ნაწილი იმეორებს მე-2 თავში მოცემულ გამეტოგენეზის კლასიკურ მასალას, თუმცა ადამიანის გენომის პროექტის და ცვალებადობის შესწავლის საქმეში მისი დანერგვის შედეგად ხელმისაწვდომი გახდა ახალი ინფორმაცია აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით.

დამოუკიდებელი განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია მეიოზის დროს

პირველი მეიოზის მიმდინარეობისას ჰომოლოგიური ქრომოსომები წყვილდება და მეიოზური თითისტარის გასწვრივ განლაგდება. მამისეული და დედისეული ჰომოლოგები კროსინგოვერის გზით ერთმანეთს უცვლიან ჰომოლოგიურ სეგმენტებს და იქმნება ახალი ქრომოსომები, რომლებშიც ბებია-ბაბუის ქრომოსომების ჩართული ფრაგმენტები "სხვადასხვა ფერის დალიანდაგებულ საბანს " ("patchwork") მოგვაგონებს (იხ.სურ. 2-15).

მე-10-1 სურათზე წარმოდგენილია რეკომბინანტული ქრომოსომების ნიმუშები, რომლებიც ოჯახის I თაობის შთამომავლებს (II თაობა) ეკუთვნით;აქვე გამოსახულია მესამე თაობის ინდივიდი, მემკვიდრობით მიღებული დედისეული ქრომოსომით, რომელიც, თავის მხრივ, ყველა (ოთხივე) ბებია-ბაბუის ქრომოსომულ სეგმენტებს შეიცავდა. ასეთი "ფრაგმენტებისგან " შედგენილ ქრომოსომათა არსებობა კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს ადამიანის გენეტიკურ ინდივიდუალობას: ბავშვის მიერ მშობლისაგან მემკვიდრეობით მიღებული არც ერთი ქრომოსომა არასოდეს არ იქნება რომელიმე მშობლის შესაბამისი ქრომოსომის ზუსტი ასლი. მიუხედავად იმისა, რომ ნებისმიერი ორი ქრომოსომის მიკროსკოპული სურათი ძირითადად იდენტურია, ისინი არსებითად დნმ-ის თანამიმდევრობის დონეზე განსხვავდება. როგორც მე-4 თავშია განხილული, წყვილი ჰომოლოგიური ქრომოსომის ერთი და იგივე უბანზე (ლოკუსზე) ეს განსხვავებები **ალელებია**. ალელები, რომლებიც გავრცელებულია (ძირითადად



სურ. 10-1 რეკომბინაციის გავლენა ქრომოსომის სხვადასხვა ნაწილის წარმომავლობაზე. მეიოზში განხორციელებული კროსინგოვერის გამო, ვაჟის (III თაობა) მიერ დედისაგან მემკვიდრეობით მიღებული ქრომოსომული ასლი მოზაიკური სტრუქტურაა, რომელიც აერთიანებს ამ ქრომოსომის ოთხივე ბებია-ბაბუასეული ასლების სეგმენტებს.

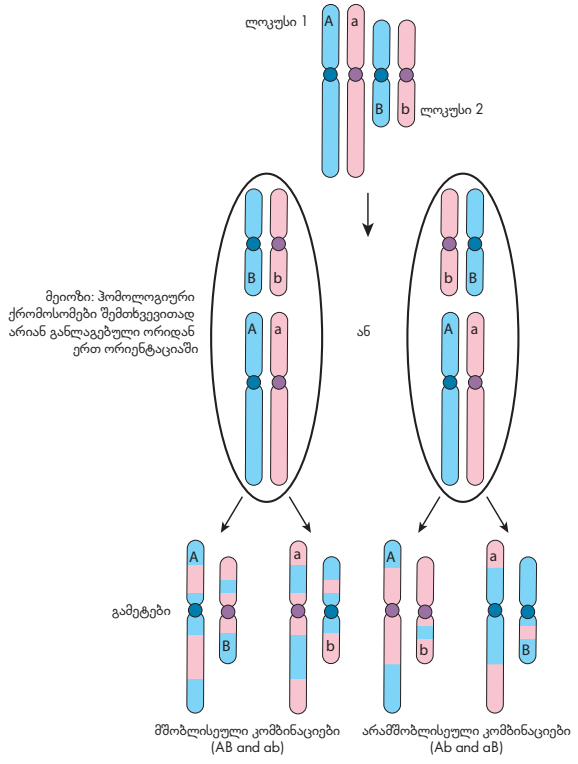
იგულისხმება ისინი, რომლებსაც ატარებს პოპულაციის დაახლოებით ორი ან მეტი პროცენტი), ქმნის **პოლიმორფიზმს** და ოჯახში შეჭიდულობის ანალიზი (როგორც ამავე თავში მოგვიანებით განვიხილავთ) მოითხოვს თვალი მივადევნოთ სპეციფიკური ალელების მემკვიდრეობით გადაცემას ოჯახის მომდევნო თაობებში. ალელური ვარიანტები ჰომოლოგიურ ქრომოსომებზე გენეტიკოსებს საშუალებას აძლევს, თვალი მიადევნონ კონკრეტული ბავშვის მიერ მემკვიდრეობით მიღებული ქრომოსომის თითოეულ სეგმენტს, რათა განსაზღვრონ, თუ სად მოხდა რეკომბინაცია ჰომო-ლოგიურ ქრომოსომებზე.შესაძლებელია ათეულობით მილიონი გენეტიკური მარკერის ამ მიზნით განხილვა. დღეისათვის ადამიანის გენეტიკაში გაცვეთილი ჭეშმარიტებაა იმის თქმა, რომ ამ თავში განხილული სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით ყოველთვის ზუსტად შესაძლებელია იმის დადგენა, თუ პაციენტის გენომში მოცემული ალელი თუ გენომის ფრაგმენტი რომელი მშობლისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული. დაავადების გენეტიკური საფუძვლის ზუსტად განსაზღვრა გენეტიკური ანალიზის მნიშვნელოვანი თვისებაა, რაც ადამიანის გენომის პროექტის ერთ-ერთი წარმატებული შედეგია.

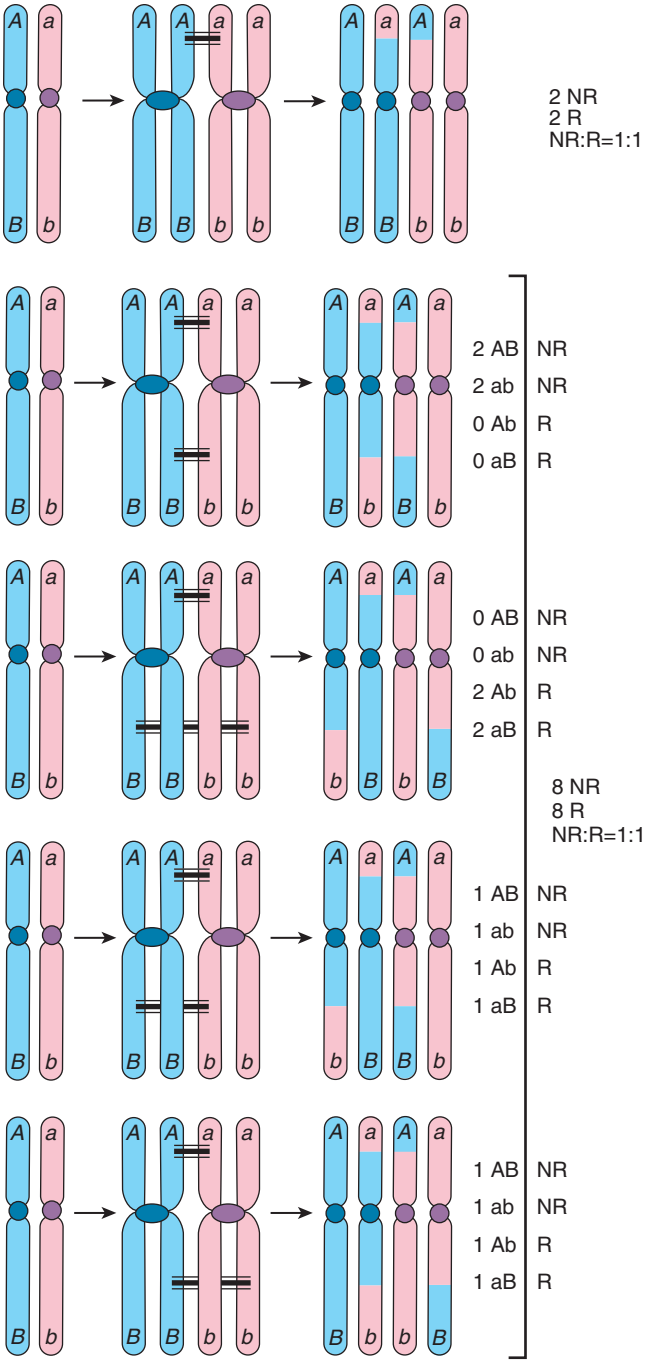
სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში ალელები ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ნაწილდებიან

დავუშვათ, რომ არსებობს ორი პოლიმორფული ლოკუსი 1 და 2, რომლებიც სხვადასხვა ქრომოსომაშია მოთავსებული. პირველი ლოკუსი შეიცავს *A* და *a* ალელებს, მეორე ლოკუსი კი – *B* და *b* ალელებს (სურ. 10-2). დავუშვათ, ინდივიდის გენოტიპი ამ ლოკუსებში არის *Aa* და *Bb*, რაც ნიშნავს, რომ იგი ჰეტროზიგოტურია ორივე ლოკუსის მიხედვით და, რომ A და*B* ალელები მიღებული აქვს მამისაგან, a და *b* კი – დედისაგან. მეტაფაზურ ფირფიტაზე ჰომოლოგიურ ქრომოსომათა ერთმანეთის პირისპირ განლაგება I მეიოზში შემთ-ხვევით ხასიათს ატარებს. რეკომბინაციისა და ქრომოსომათა სეგრეგაციის დასრულების შემდეგ თითოეულ გამეტაში ალელების ოთხი შესაძლო კომბინაცია მიიღება: *AB*, *ab*, *Ab* და *aB*. თითოეული კომბინაციის მიღების ალბათობა თანაბარია და ეს ფენომენი ცნობილია **დამოუკიდებელი განაწილების** სახელწოდებით. ვინაიდან *AB* გამეტები მხოლოდ მამისეული წარმოშობის ალელებს შეიცავს, *ab* გამეტები კი მხოლოდ დედისეულს, მათ **მშობლისეულ** გამეტებს უწოდებენ. ამის საპირისპიროდ, *Ab* ან *aB* გამეტები, რომლებიც ერთ მამისეულ და ერთ დედისეულ ალელს შეიცავს, **არამშობლისეულია.** ამრიგად, საშუალოდ გამეტების ნახევარი (50%) იქნება მშობლისეული (*AB* ან *ab*),ხოლო 50% - არამშობლისეული *Ab* ან *aB*).

ალელები ერთი და იგივე ქრომოსომის ლოკუსებში დამოუკიდებლად ნაწილდებიან, თუ მათ შორის, სულ მცირე, ერთი კროსინგოვერი ყოველთვის ხდება

დავუშვათ, რომ ინდივიდი ჰეტერროზიგოტურია ორი, ლოკუსი 1 და 2 - ის, მიხედვით, რომლებიც შეიცავს მამისეული





სურ. 10-2 ალელების დამოუკიდებელი განაწილება პირველ დამეორელოკუსებში, როდესაც ისინი სხვადასხვა ქრომოსომაში მდებარეობენ. დავუშვათ, *A* და *B* ალელები შთამომავალს მიღებული აქვს ერთი მშობლისაგან, ხოლო *a* და *b* ალელები – მეორე მშობლისაგან. I მეიოზში, მეტაფაზურ ფირფიტაში, ორი ქრომოსომა შესაძლებელია განლაგდეს ორი თანაბარი ვარიანტიდან ერთ-ერთის მიხედვით და შედეგად ამ ორ ქრომოსომაზე განლაგებული ალელები დამოუკიდებლად განაწილდებიან.

სურ. 10-3 კროსინგოვერი ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის (გამოსახულია *შავი ჰორიზონტული ხაზებით*) მეიოზის პროცესში ნაჩვენებია ორი ჰომოლოგიური ქრომოსომის ქრომატიდებს შორის (*მარცხნივ*). კროსინგოვერის შედეგად მიიღება დედისეული და მამისეული ალელების ახალი კომბინაციები გამეტებში არსებულ რეკომბინანტულ ქრომოსომებში, რომლებიც სურათზე გამოსახულია *მარჯვნივ*. თუ პირველ და მეორე ლოკუსებს შორის ინტერვალში არ ხდება კროსინგოვერი, შთამომავლებში იქნება მხოლოდ მშობლისეული (არარეკომბინანტული) ალელების კომბინაციები – *AB* და *ab*. თუ ამ ლოკუსებს შორის ინტერვალში მოხდება ერთი-ორი კროსინგოვერი, მაშინ გამეტების ერთ ნახევარს ექნება ალელების არარეკომბინანტული კომბინაცია, მეორე ნახევარს კი – რეკომბინანტული კომბინაცია. ეს ყოველივე მართებულია იმ შემთხვევაშიც, თუ ლოკუსებს შორის ორზე მეტი კროსინგოვერი მოხდება (აქ არ არის გამოსახული). NR, არარეკომბინანტული; R, რეკომბინანტული.

წარმოშობის *A* და *B* და დედისეულ a და b ალელებს და ეს ლოკუსები ერთსა და იმავე ქრომოსომაზეა (სურ. 10-3). გენებს, რომლებიც ერთსა და იმავე ქრომოსომაზეა მოთავსებული, **სინტენიური** (სიტყვასიტყვით ნიშნავს "ერთსა და იმავე ძაფზე") ეწოდება, იმისგან დამოუკიდებლად, თუ ერთმანეთთან რამდენად ახლოს ან შორს მდებარეობენ ისინი ამ ქრომოსომაზე.

როგორ იქცევიან ეს ალელები მეიოზის დროს? ჩვენ ვიცით, რომ I მეიოზის განმავლობაში ჰომოლოგიურ ქრომოსომებს შორის ხდება ერთიდან ოთხამდე კროსინგოვერი, მაშინ როცა თითოეული ჰომოლოგიური ქრომოსომა ორი ქრომატიდით არის წარმოდგენილი. თუ ლოკუსი 1 და 2 შორის ქრომატიდულ სეგმენტში არ ხდება კროსინგოვერი (თუ კროსინგოვერი არ ხდება არც ლოკუსში და არც ამ ლოკუსებს შორის ინტერვალის მიღმა), გამეტებში ქრომოსომები იქნება *AB* და *ab* ალელების შემცველი, ანუ საწყისი მშობლისეული ქრომოსომების ანალოგიური; ამრიგად, ამ შემთხვევაში მშობლისეული ქრომოსომა **არარეკომბინანტულია**. თუ კროსინგოვერი ერთხელ მაინც ხდება ლოკუსებს შორის სეგმენტში, ქრომატიდები შეიძლება იყოს არარეკომბინანტული ან *Ab* და *aB*, ანუ

მშობლისეული ქრომოსომებისაგან განსხვავებული; ასეთი არამშობლისეული ქრომოსომა იქნება **რეკომბინანტული** (ნაჩვენებია სურ. 10-3). ერთი, ორი ან მეტი რეკომბინაციის შემთხვევაში, რომელიც ორ ლოკუსს შორის ხდება ოთხი ქრომატიდის სტადიაზე, წარმოიქმნება ისეთი გამეტები, რომელთა 50% არარეკომბინანტულია (მშობლისეული) და 50% რეკომბინანტული (არამშობლისეული). ეს თანაფარდობა ზუსტად ემთხვევა სხვადასხვა ქრომოსომის ლოკუსებში მოთავსებული ალელების დამოუკიდებლად განაწილების თანაფარდობას. მაშასადამე, თუ ორი სინტენური ლოკუსი ერთსა და იმავე ქრომოსომაში საკმარისად დაცილებულია ერთმანეთისაგან, მოსალოდნელია, რომ ყოველ მეიოზში მათ შორის მოხდება ერთი კროსინგოვერი მაინც. აქედან გამომდინარე, რეკომბინანტული და არარეკო-მბინანტული გენოტიპების თანაფარდობა იქნება დაახლოებით 1:1, ანუ ისეთივე, როგორიც მოსალოდნელია ლოკუსების სხვადასხვა ქრომოსომაში ლოკალიზაციის და მათი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად განაწილების შემთხვევაში.

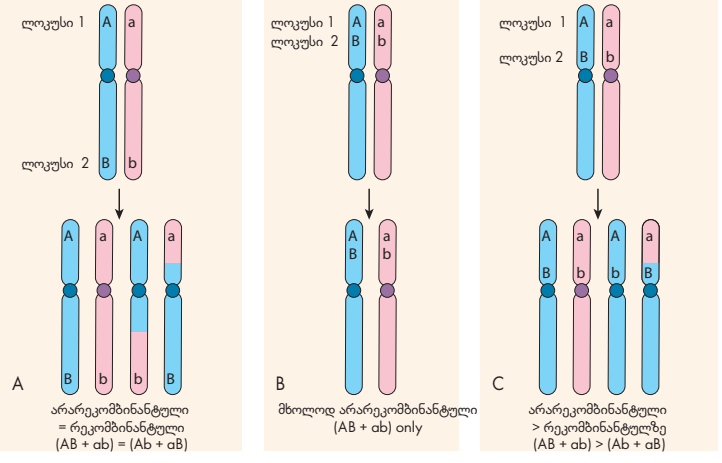
რეკომბინაციის სიხშირე და მანძილი ქრომოსომულ რუკაზე

რეკომბინაციის სიხშირე, როგორც ლოკუსებს შორის მანძილის საზომი

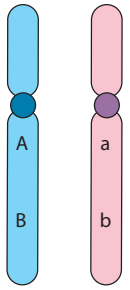
დავუშვათ, ორი ლოკუსი ერთსა და იმავე ქრომოსომაშია მოთავსებული, მაგრამ ერთმანეთისაგან დაშორებულია დიდი მანძილით, საშუალო მანძილით ან ძალიან ახლოსაა ერთმანეთთან (სურ. 10-4A). პირველ შემთხვევაში, როდესაც ლოკუსები ძლიერ დაცილებულია ერთმანეთისაგან, პირველ და მეორე ლოკუსებს შორის ქრომოსომის სეგმენტში, სულ მცირე, ერთი კროსინგოვერი მაინც ხდება და შთამომავლების გამეტებში ორივე ტიპის გენოტიპი არარეკომბინანტული *AB* და *ab* და რეკომბინანტული *Ab* და *aB* თითქმის ერთნაირი თანაფარდობით გვხვდება. მეორე მხრივ, თუ ლოკუსები იმდენად ახლოსაა ერთმანეთთან ერთსა და იმავე ქრომოსომაში, რომ კროსინგოვერი მათ შორის ვერასოდეს მოხდება, რეკომბინაციის შესაძლებლობაც გამოირიცხება. არარეკომბინანტული გენოტიპები (მშობლისეული ქრომოსომები *AB* და *ab* მე-10-4B სურათზე) ყოველთვის ერთად გადაეცემა შთამომავლებს და რეკომბინანტული გენოტიპების *Ab* და *aB* სიხშირე 0-ის ტოლი იქნება. ამ ორ მდგომარეობას შორის არსებობს ვარიანტი, როდესაც ეს ორი ლოკუსი ერთმანეთისაგან ისეთი მანძილითაა დაცილებული, რომ მეიოზის დროს ზოგჯერ (მაგრამ არა ყოველთვის) მათ შორის ერთი კროსინგოვერი მაინც ხდება (სურ. 10-4C). ასეთ შემთხვევაში შთამომავლებში ვლინდება ალელების არარეკომბინანტული კომბინაციები, როცა არ ხდება კროსინგოვერი, ხოლო რეკომბინანტული, როცა კროსინგოვერს აქვს ადგილი, მაგრამ ორი ლოკუსის კომბინაციის შემცველი ქრომოსომების სიხშირე 0-დან 50%-მდე ინტერვალში მერყეობს: გადამწყვეტი მომენტია ის რომ, *რაც უფრო ახლოსაა ორი ლოკუსი ერთმანეთთან, მით უფრო დაბალია რეკომბინაციის სიხშირე და შთამომავლებში რეკომბინანტული გენოტიპები უფრო იშვიათად შეიძლება ვნახოთ.*

რეკომბინაციის შემთხვევათა დადგენა ჰეტეროზიგოტურობას და ფაზის ცოდნას მოითხოვს

ლოკუსებს შორის რეკომბინაციის შემთხვევის დეტექციისათვის საჭიროა, რომ: (1) მშობელი იყოს ჰეტეროზიგოტური (**ინფორმატიული**) ორივე ლოკუსის მიხედვით; (2) ვიცოდეთ, ლოკუსი 1-ის რომელი ალელი და ლოკუსი 2-ის რომელი ალელია ერთსა და იმავე ქრომოსომაში. ინდივიდში, რომელიც ჰეტეროზიგოტურია ორი სინტენიური ლოკუსის მიხედვით – ერთ ლოკუსში *A* და *a* ალელებით, ხოლო მეორე ლოკუსში *B* და *b* ალელებით, ის, თუ ერთი და იგივე ქრომოსომის ლოკუსი 1-ის რომელი ალელი ლოკუსი 2-ის რომელ ალელთან ერთად არის, განსაზღვრავს **ფაზას** (სურ. 10-5). ერთსა და იმავე ჰომოლოგში არსებული ალელები (*A* და *B*, ან *a* და *b*) ჩაითვლება **დაწყვილებულად** (ანუ "cis"

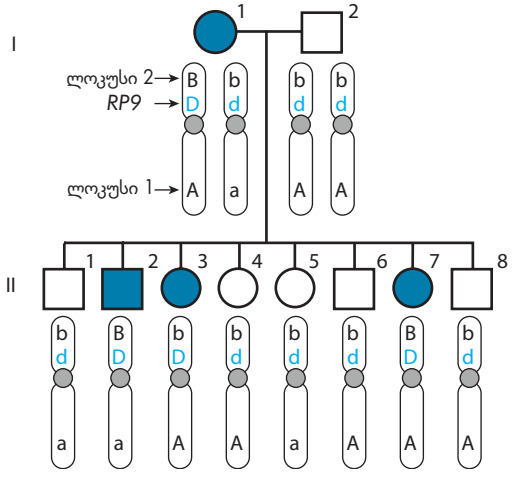


სურ. 10-4 ალელების განაწილება პირველ და მეორე ლოკუსებში, როდესაც ისინი ერთ ქრომოსომაში მდებარეობენ. A. ლოკუსები დაშორებულია და მეიოზის დროს, სავარაუდოდ, მათ შორის მოხდება ერთი კროსინგოვერი მაინც. B. ლოკუსები ისე ახლოსაა ერთმანეთთან, რომ, სავარაუდოდ, მათ შორის არ მოხდება კროსინგოვერი, მიუხედავად ქრომოსომაზე სადმე სხვაგან კროსინგოვერის არსებობისა. C. ლოკუსები მდებარეობს ერთ ქრომოსომაში, ერთმანეთთან ახლოს, მაგრამ, ამავდროულად, ისეთ მანძილზე არიან დაშორებული ერთმანეთისაგან, რომ კროსინგოვერი ხდება ორ ლოკუსს შორის ინტერვალში მხოლოდ ზოგიერთ, მაგრამ არა ყველა მეიოზში.



დაწყვილებული: A და B a და b
დაცალკევებული: a და B A და b

სურ. 10-5 A და a ალელების და B და b ალელების შესაძლო ფაზები.



სურ. 10-6 პიგმენტური რეტინიტის (RP) აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის განმსაზღვრელი გენის თანამემკვიდრეობა მარკერულ მეორე და არამარკერულ პირველ ლოკუსთან. ნაჩვენებია მხოლოდ დედის "წვლილი" შთამომავალთა გენოტიპში. დედა (I-1), რომელსაც აქვს აღნიშნული დომინანტური დაავადება, ჰეტეროზიგოტურია RP9 ლოკუსის (Dd), ისევე, როგორც პირველი და მეორე ლოკუსების, მიხედვით. იგი იმავე ქრომოსომაში ატარებს A და B ალელებს, რომელშიც მუტანტური RP9 ალელი (D) მდებარეობს. ჯანმრთელი მამა ნორმალური ჰომოზიგოტია (dd) RP9-ის, ისევე როგორც ორი მარკერული ლოკუსის (AA და bb) მიხედვით; მისი "წვლილი" შთამომავლებში შემდგომში აღარ არის განხილული. სამი დაავადებული შვილიდან ორმა დედისაგან მემკვიდრეობით მიიღო B ალელი მეორე ლოკუსში, ხოლო II-3 ინდივიდმა – b ალელი. ხუთმა ჯანმრთელმა შვილმა ასევე მიიღო b ალელი. ამრიგად, რვიდან შვიდი შვილი არარეკომბინანტულია RP9 და მეორე მარკერული ლოკუსის მიხედვით, თუმცა II-2, II-4, II-6და II-8 ინდივიდები რეკომბინანტულნი არიან RP9 და პირველი მარკერული ლოკუსის მიხედვით, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ამ ორ ლოკუსს შორის მეიოზური კროსინგოვერი მოხდა.

მდგომარეობაში) და ქმნიან ჰაპლოტიპს (იხ. მე-7 და მე-8 თავები). ამის საწინააღმდეგოდ, როდესაც ალელები სხვადასხვა ჰომოლოგშია (*A* და *b*, ან *a* და *B*) ითვლება **დაცალკევებულად** (ანუ "trans" მდგომარეობაში) (იხ. სურ. 10-5).

სურათზე 10-6 გამოსახულია ოჯახის საგვარტომო ნუსხა აუტოსომურ-დომინანტური **პიგმენტური რეტინიტის (RP)** მრავლობითი შემთხვევით. პიგმენტური რეტინიტის დროს აღინიშნება თვალის ბადურის დაზიანება, რაც დაკავშირებულია პიგმენტაციის დარღვევასთან. დაავადება პროგრესირებს და საბოლოოდ იწვევს სიბრმავეს. სურათიდან ჩანს, რომ I-1 ინდივიდი ჰეტეროზიგოტურია ორი მარკერული ლოკუსის – პირველი (*A* და *a* ალელების შემცველი) და მეორე (*B* და *b* ალელების შემცველი) ლოკუსების მიხედვით და, ამავდროულად, ჰეტეროზიგოტურია აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევის მიხედვით (*D* არის დაავადებასთან ასოცირებული დომინანტური ალელი, ხოლო *d* – ნორმალური ალელი). *A-D-B* ალელები ქმნიან ერთ ჰაპლოტიპს, ხოლო *a-d-b*– მეორეს, რადგან ვიცით, რომ მისი მეუღლე (ქმარი) სამივე ლოკუსის მიხედვით ჰომოზიგოტია და შეუძლია მხოლოდ *a, b* და *d* ალელების გადაცემა, ადვილია იმის დადგენა, თუ რომელ ალელებს მიიღებენ შვილები დედისგან. შეგვიძლია მივყვეთ პიგმენტური რეტინიტის გამომწვევი მუტანტური ან ნორმალური ალელის და ორივე მარკერული ლოკუსის ალელების კვალს მის შვილებში. 10-6 სურათის დეტალური განხილვა საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ, რა ტიპის ჰაპლოტიპი მიიღო მემკვიდრეობით თითოეულმა შვილმა დედისგან, რეკომბინანტული თუ არარეკომბინანტული.

თუ დედა (I-1) ჰომოზიგოტური იყო მეორე ლოკუსის მიხედვით, *bb* ალელების მატარებელი მისი ყველა შვილი მემკვიდრეობით მიიღებდა ერთ დედისეულ *b* ალელს, იმისგან დამოუკიდებლად, როგორი ალელი მიიღეს, მუტანტური D თუ ნორმალური *d, RP9* ლოკუსში. ასეთ შემთხვევაში შეუძლებელია იმის გარკვევა, მოხდა თუ არა რეკომბინაცია. ამის მსგავსად, თუ 10-6 სურათზე მოწოდებული ოჯახური ანამნეზი მხოლოდ იმას გვამცნობდა, რომ I-1 ინდივიდი ჰეტეროზიგოტური (*Bb*) იყო ლოკუსი 2-ის მიხედვით და ჰეტეროზიგოტური – RP-ს აუტოსომურ- დომინანტური ფორმის მიხედვით, მაგრამ ფაზა არ იყო ცნობილი, შეუძლებელი იქნებოდა იმის გარკვევა, მისი შვილებიდან რომელი იყო არარეკომბინანტული და რომელი – რეკომბინანტული *RP9* და ლოკუსი 2-ს შორის უბანში. ეს გამოწვეულია იმით, რომ რეკომბინანტულ პირთა განსაზღვრა ჩვენი მხრიდან მოითხოვს იმის ცოდნას, იყო თუ არა ლოკუსი 2-ის *B* ან *b* ალელი იმავე ქრომოსომაზე, რომელშიც იყო I-1 ინდივიდის RP-ს განმსაზღვრელი მუტანტური *D* ალელი (იხ. სურ.10-6).

შეჭიდულობა და რეკომბინაციის სიხშირე

შეჭიდულობა არის ცნება, რომელიც ეწინააღმდეგება ორი ლოკუსის დამოუკიდებელი განაწილების წესს, ანუ, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ის გამოხატავს ტენდენციას, რომელიც აქვთ ერთსა და იმავე ქრომოსომაში ერთმანეთთან ახლოს მდებარე ლოკუსთა ალელებს ერთად გადაეცენ შთამომავლობას მეიოზის დროს, როგორც ერთი ინტაქტური ერთეული. შეჭიდულობის ანალიზი დამოკიდებულია რეკომბინაციის სიხშირეზე, როგორც იმის საზომზე, თუ ქრომოსომაზე ორი ლოკუსი ერთმანეთთან რამდენად ახლოს მდებარეობს. ზოგადად რეკომბინაციის სიხშირე (როგორც თანაფარდობა და არა პროცენტობა) აღინიშნება ბერძნული ასოთი თეტა, θ, სადაც θ მერყეობს 0-დან (რეკომბინაციის არარსებობისას) 0.5-მდე (დამოუკიდებელი განაწილებისას). თუ ორი ლოკუსი იმდენად ახლოსაა ერთმანეთთან, რომ მათ შორის θ=0, ამბობენ, რომ ისინი სრულად შეჭიდულია; თუ ისინი ძლიერ დაცილებულია ერთმანეთისგან და θ= 0,5 (როგორც 10-4A სურათზე), ეს ნიშნავს, რომ ისინი ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად განაწილდებიან, ანუ არაშეჭიდულები არიან. ამ ორ უკიდურეს გამოვლინებას შორის შეჭიდულობის სხვადასხვა ხარისხი არსებობს.

გენეტიკური რუკები და ფიზიკური რუკები

ორ ლოკუსს შორის **რუკაზე მანძილი** თეორიულ სიდიდეს წარმოადგენს, რომელიც რეალურ მონაცემებს ეყრდნობა, კერძოდ, რეკომბინაციის განვრცობის არეალს,θ-ს. ლოკუსებს შორის მანძილი რუკაზე იზომება ერთეულებში, რომელსაც **სენტიმორგანი (cM)** ჰქვია და განისაზღვრება, როგორც გენეტიკური სიგრძე, სადაც კროსინგოვერი მეიოზების საშუალოდ 1%-ში ხდება (სენტიმორგანი არის მორგანის 1/100, რომელმაც ეს სახელწოდება მიიღო თომას ჰანტ მორგანის, ხილის ბუზ დროზოფილაში გენეტიკური რეკომბინაციის პირველაღმომჩენის, პატივსაცემად). ამრიგად, რეკომბინაციის 1%-იანი სიხშირე (θ=0,01) რუკაზე გამოსახული მანძილის "ენაზე" დაახლოებით 1 სენტიმორგანის ტოლად ითარგმნება. როგორც წინამდებარე თავში უკვე განვიხილეთ, როდესაც რუკაზე გამოსახული მანძილი ორ ლოკუსს შორის იზრდება, შესაბამისად, რაღაც წერტილის შემდეგ, არ ხდება მათ შორის რეკომბინაციის სიხშირის პროპორციული გაზრდა. როდესაც ერთსა და იმავე ქრომოსომაში მოთავსებული ორი ლოკუსი ისეთ მანძილზეა დაცილებული ერთმანეთისგან, რომ ყოველი მეიოზის დროს მათ შორის ერთი კროსინგოვერი მაინც ხდება, რეკომბინაციის სიხშირე ტოლია 50%-ის (θ=0,5), მიუხედავად იმისა, თუ რა მანძილით არიან ისინი ფიზიკურად ერთმანეთისგან დაშორებული. გენეტიკურ რუკაზე ორ, ერთმანეთისაგან ძლიერ დაცილებულ ლოკუსს შორის ჭეშმარიტი მანძილის გასაზომად უნდა გამოვიყენოთ მარკერები, რომლებიც ამ ორ ლოკუსს შორის ინტერვალში ახლო მანძილზე (1 cM ან ნაკლები) იქნება განთავსებული და შემდეგ მოხდება ამ მარკერებს შორის განსაზღვრული θ-ს მნიშვნელობების დაჯამება, რადგან θ-ს მნიშვნელობა ორ მეზობლად მდებარე მარკერულ წყვილს შორის ძალიან უახლოვდება მათ შორის გენეტიკურ მანძილს. ამ მეთოდის გამოყენებით დაადგინეს ადამიანის გენომის სიგრძე და სქესის მიხედვით საინტერესო განსხვავება აღმოაჩინეს. თუ ადამიანის გენომის გენეტიკურ სიგრძეს მეიოზის დროს ქალებში გავზომავთ, იგი 60%-ით (≈4596 cM) მეტი იქნება მამაკაცების მეიოზის დროს გაზომილი გენომის გენეტიკურ სიგრძეზე (2868 cM) და ეს სქესის მიხედვით განსხვავება მუდმივი და ერთნაირია თითოეულ აუტოსომაზე. ორივე სქესის მიხედვით გასაშუალოებული ადამიანის მთლიანი ჰაპლოიდური გენომის გენეტიკური სიგრძე, რომელიც შეიცავს დნმ-ის დაახლოებით 3.3 მილიარდ ნუკლეოტიდურ წყვილს, ანუ ≈3300 Mb (მბ) (იხ. მე-2 თავი), არის 3790 cM, რაც დაახლოებით 1.15 cM/Mb-ია. მამაკაცებთან შედარებით, ქალების დნმ-ში სიგრძის ერთეულზე ჭარბი რეკომბინაციის მიზეზი უცნობია, თუმცა შესაძლებელია ეს გამოწვეული იყოს რეკომბინაციის გაზრდილი შესაძლებლობით, გამომდინარე იქიდან, რომ ქალის გამეტების წინამორბედი უჯრედები, ოვულაციამდე, I მეიოზის პროფაზაში მრავალი წლის განმავლობაში რჩებიან. (იხ.მე-2 თავი).

1 Mb-ით ან მეტით დაშორებულ გენეტიკურ მარკერებს შორის მომხდარი რეკომბინაციის სიხშირის წყვილად დათვლა გვაძლევს საკმაოდ მუდმივ თანაფარდობას გენეტიკურ და ფიზიკურ მანძილებს შორის, რაც დაახლოებით 1cM/Mb-ია. მაშინ, როცა რეკომბინაცია იზომება უფრო მაღალი რეზოლუციით, იმ მარკერებს შორის, რომლებიც 100კბ-ზე ნაკლებით არიან დაცილებული ერთმანეთისგან, რეკომბინაციის სიხშირე სიგრძის ერთეულის მიხედვით არ არის მუდმივი და ოთხჯერ მეტი სიდიდის ამპლიტუდით მერყეობს (0.01 დან 100cM/Mb-მდე). როცა შეფასების მასშტაბი დნმ-ის რამდენიმე ათეული კილობასი ნუკლეოტიდია, აშკარა და პირდაპირი კავშირია ნულეოტიდთა წყვილების ფიზიკურ მანძილსა და რეკომბინაციას შორის, იმ პოლიმორფულ მარკერებთან მიმართებაში, რომლებიც დნმ-ის მილიონობით ნუკლეოტიდური წყვილებით არიან წარმოდგენილნი. ფაქტია, რომ ხდება შედეგების გასაშუალოება დაბალი სიხშირისა და არარეკომბინატულ რეგიონებსა და მათში ჩართულ **რეკომბინაციის ცხელ წერტილებს** შორის. ცხელი წერტილები მოიცავს გენომის დაახლოებით 6%-ს და ჯერ დაახლოებით დათვლილია ადამიანის გენომში ყველა მეიოზური რეკომბინაციის 60%. რეკომბინაციის ცხელი წერტილების ბიოლოგიური საფუძველი უცნობია. ცვალებადი

A

შეჭიდულობის წონასწორობა: ჰაპლოტიპის სიხშირეები არის ისეთი, როგორიც მოსალოდნელი იყო ალელური სიხშირეებიდან

		ალელის სიხშირეები პირველ ლოკუსზე 2	
		სიხ.(S) = 0.1	სიხ.(s) = 0.9
ალელის სიხშირეები პირველ ლოკუსზე 1	სიხ.(A) = 0.5	ჰაპლოტიპი A-S სიხ.(A-S) = 0.05	ჰაპლოტიპი A-s სიხ.(A-s) = 0.45
	სიხ.(a) = 0.5	ჰაპლოტიპი a-S სიხ.(a-S) = 0.05	ჰაპლოტიპი a-s სიხ.(a-s) = 0.45

B

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა: ჰაპლოტიპის სიხშირეები გადაიხრება მოსალოდნელი ალელური სიხშირეებიდან

		ალელის სიხშირეები პირველ ლოკუსზე 2	
		სიხ.(S) = 0.1	სიხ.(s) = 0.9
ალელის სიხშირეები პირველ ლოკუსზე 1	სიხ.(A) = 0.5	ჰაპლოტიპი A-S სიხ.(A-S) = 0	ჰაპლოტიპი A-s სიხ.(A-s) = 0.5
	სიხ.(a) = 0.5	ჰაპლოტიპი a-S სიხ.(a-S) = 0.1	ჰაპლოტიპი a-s სიხ.(a-s) = 0.4

C

შეჭიდულობის წონასწორობის ნაწილობრივი დარღვევა: ჰაპლოტიპის სიხშირეები იშვიათად არის ისეთი, როგორიც მოსალოდნელი იყო ალელური სიხშირეებიდან

		ალელის სიხშირეები პირველ ლოკუსზე 2	
		სიხ.(S) = 0.1	სიხ.(s) = 0.9
ალელის სიხშირეები პირველ ლოკუსზე 1	სიხ.(A) = 0.5	ჰაპლოტიპი A-S სიხ.(A-S) = 0.01	ჰაპლოტიპი A-s სიხ.(A-s) = 0.49
	სიხ.(a) = 0.5	ჰაპლოტიპი a-S სიხ.(a-S) = 0.09	ჰაპლოტიპი a-s სიხ.(a-s) = 0.41

სურ. 10-7 ცხრილები წარმოგვიდგენს როგორ შეიძლება გამოიწვიოს ერთნაირმა ალელურმა სიხშირეებმა ჰაპლოტიპების სხვადასხვა სიხშირე, რაც შეჭიდულობის წონასწორობის, შეჭიდულობის წონასწორობის სრული დარღვევისა და შეჭიდულობის წონასწორობის ნაწილობრივი დარღვევის მაჩვენებელია. A. შეჭიდულობის წონასწორობისას, ჰაპლოტიპების სიხშირე ისეთია, როგორც მოსალოდნელი იყო შესაბამისი ალელების სიხშირეების შედეგად. B. ლოკუსი 1 და 2 ძალიან ახლოს არიან განლაგებული ერთმანეთთან და ამ ლოკუსებში არსებული ალელები **შეჭიდულობის წონასწორობის სრულ დარღვევას** ავლენენ. ჰაპლოტიპი A-S არ არის, ხოლო a-s-ის სიხშირე მოსალოდნელთან შედარებით ნაკლებია (0.4 ნაცვლად 0.45-ისა). C. ლოკუსი 1 და 2-ის ალელები **შეჭიდულობის წონასწორობის ნაწილობრივ დარღვევას** ავლენენ. A-S და a-s ჰაპლოტიპები ნაკლებადაა წარმოდგენილი იმასთან შედარებით რაც მოსალოდნელი იყო ალელების სიხშირიდან გამომდინარე. გაითვალისწინეთ, რომ სამივე ცხრილში, A და a ალელების სიხშირე ლოკუსში 1 და S და s ალელებისა ლოკუსიში 2 ერთნაირია; ცხრილის ცენტრალურ ოთხ გრაფაში ნაჩვენებია ჰაპლოტიპებში ალელების განაწილების წესი, რაც განსხვავებულია.**

რეკომბინაციის გავლენა, მაღალი რეზოლუციისას, შემდგომ იქნება განხილული, როცა შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის ფენომენს შევეხებით.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა

ძირითადად პოპულაციაში, ორ ლოკუსში მდებარე შეჭიდული ალელები არ ამჟღავნებენ რაიმე უპირატეს შეჭიდულობას, მაგრამ მანძილი მათ შორის 0.1-დან 1 cM-მდეა ან მეტია. მაგალითად, დავუშვათ, ლოკუსები 1 და 2 ერთმანეთისაგან 1cM-ით არიან დაცილებულნი და ალელი *A* პოპულაციის ქრომოსომების 50%-შია წარმოდგენილი, ხოლო ალელი *a* მეორე 50%-ში, მაშინ, როცა მეორე ლოკუსში დაავადებაზე პასუხისმგებელი *S* ალელი ქრომოსომების 10%-ზეა, ხოლო დამცავი *s* ალელი – 90%-ზე (სურ. 10-7). რადგან *A-S* ჰაპლოტიპის სიხშირე, სიხშ.(*A-S*), მარტივად ორი სიხშირის ნამრავლის შედეგია სიხშ.(*A*) X სიხშ.(*S*)=0.5X1=0.05, ასეთ შემთხვევაში ამბობენ, რომ ეს ალელები **შეჭიდულობის წონასწორობაში** იმყოფებიან (იხ. სურ 10-7A), ანუ ოთხი შესაძლო ჰაპლოტიპის *A-S, A-s, a-S* და *a-s* სიხშირე უშუალოდ *A, a, S* და *s* ალელების სიხშირიდან გამომდინარეობს.

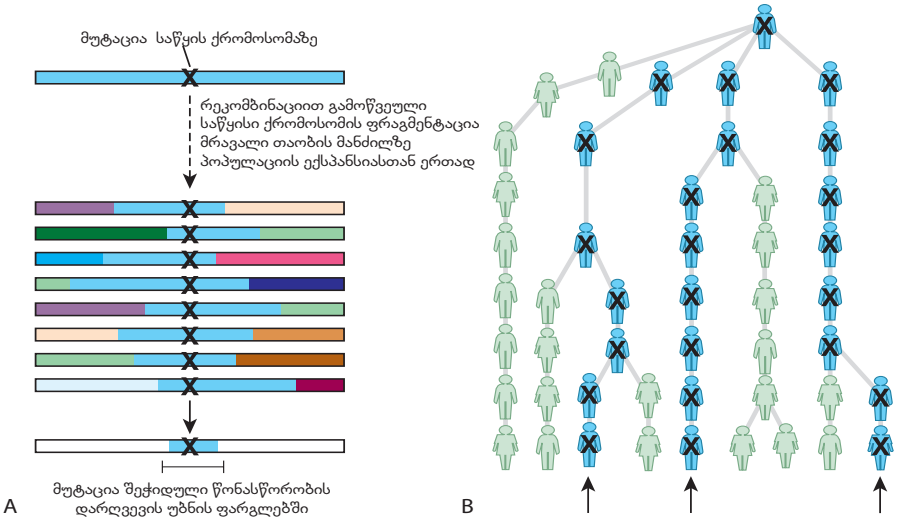
მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ ვიკვლევთ ჰაპლოტიპებს, რომლებიც მოიცავენ ერთმანეთთან ძალიან ახლომდებარე ლოკუსებს, აღმოვაჩენთ, რომ ინდივიდუალურად ამ ლოკუსების ალელების სიხშირის ცოდნა *არ გვაძლევს* საშუალებას ვიწინასწარმეტყველოთ ოთხი ჰაპლოტიპის სიხშირე.

ნებისმიერი ჰაპლოტიპის სიხშირე, მაგალითად, სიხშ.*(A-S)* შეიძლება *არ* შეესაბამებოდეს იმ ინდივიდუალური ალელების სიხშირეების ნამრავლს, რომლებიც ამ კონკრეტულ ჰაპლოტიპს ქმნიან. ამ შემთხვევაში სიხშ.*(A-S)*≠ სიხშ.(*A*) X სიხშ.(*S*), და ამას ალელების შეჭიდულობის **წონასწორობის დარღვევა (LD)** ეწოდება. ჰაპლოტიპების მოსალოდნელ და ფაქტობრივ სიხშირეებს შორის გადახრას ("დელტა") D ეწოდება და შემდეგნაირად გამოითვლება:

D = სიხშ.(*A-S*) X სიხ.(*a-s*) – სიხშ.(*A-s*) X სიხშ.(*a-S*)

D ≠ 0 შეესაბამება ალელების შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევას, მაშინ, როცა D = 0 ნიშნავს, რომ ალელების შეჭიდულობა წონასწორობაშია.

შეჭიდულობის წონაწორობის დარღვევის მაგალითი წარმოდგენილია 10-7B და 10-7C სურათებზე. დავუშვათ, რომ ერთ შემთხვევაში ყველა ქრომოსომაზე არის ალელი *S* და *a* და არ არის ალელი *A* (იხ. სურ 10-7B). ამ შემთხვევაში ამბობენ, რომ ალელი *S* და *a* სრული შეჭიდულობის წონასწორობაში არიან. მეორე მაგალითში კი დავუშვათ, რომ *A-S* ჰაპლოტიპი პოპულაციის ქრომოსომების მხოლოდ 1%-ში არის წარმოდგენილი (იხ. სურ 10-7C). *A-S* ჰაპლოტიპის სიხშირე გაცილებით ნაკლებია მოსალოდნელთან შედარებით, რაც უნდა მიგვეღო პოპულაციაში *A* და *S* ალელების მთელი სიხშირიდან გამომდინარე და D<0, მაშინ, როცა *a-S* ჰაპლოტიპის სიხშირე გაცილებით მეტია მოსალოდნელთან შედარებით და D>0. სხვა სიტყვებით, რომ ვთქვათ, ქრომოსომები, რომლებიც დაავადებაზე პასუხისმგებელ *S* ალელს ატარებენ, გამდიდრებულნი არიან *a* ალელით და განიცდიან *A* ალელის ნაკლებობას, იმ ქრომოსომებთან შედარებით, რომლებზეც *s* დამცავი ალელია მოთავსებული. თუმცა გასათვალისწინებელია ის, რომ ინდივიდუალური ალელების სიხშირე უცვლელია; განსხვავებულია მხოლოდ მათი განაწილება ჰაპლოტიპებში და სწორედ ეს განსაზღვრავს, არის თუ არა შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა (LD).



სურ. 10-8 **A.** ყოველ თაობაში მეიოზური რეკომბინაციის გამო ხდება იმ ალელების უბნების გაცვლა, რომლებიც თავდაპირველად იყვნენ იმ ქრომოსომის პოლიმორფულ ლოკუსში, სადაც წარმოიშვა დაავადებასთან დაკავშირებული მუტაცია ჰომოლოგიური ქრომოსომის შესაბამის ალელებთან. მრავალი თაობის მანძილზე შეჭიდულობის ფაზაში მუტაციასთან დარჩება მხოლოდ ის ალელები, რომლებიც მუტაციის ლოკუსის მიმდებარე ლოკუსებშია მოთავსებული ისე, რომ რეკომბინაცია ლოკუსებს შორის ძალზე იშვიათია. ამ ალელებს დარღვეული აქვთ შეჭიდულობის წონასწორობა მუტაციასთან და განაპირობებენ დაავადების ასოციაციურ ჰაპლოტიპს. **B**, დაავადებული ინდივიდები მოცემულ თაობაში (ნაჩვენებია *ისრებით*) ატარებენ მუტაციას (X), რომელიც LD-შია დაავადებასთან ასოცირებულ ჰაპლოტიპთან (*ლურჯად შეფერილი ინდივიდები*). მუტაციის ასაკსა და პოპულაციის სხვა გენეტიკურ ფაქტორებზე დაყრდნობით, დაავადებასთან ასოცირებული ჰაპლოტიპი, ჩვეულებრივ, ვრცელდება დნმ-ის რამდენიმე კბ-დან ასობით კბ-მდე სიგრძის უბნებზე. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევას აქვს როგორც ბიოლოგიური, ისე ისტორიული მიზეზები

რა იწვევს შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევას? როდესაც დაავადების ალელი თავდაპირველად შემოდის პოპულაციაში (მუტაციის გამო ან დაავადების ალელის მატარებელი დამფუძნებლის მიგრაციის გზით), პოლიმორფულ ლოკუსებში მდებარეობე დაავადების ლოკუსთან შეჭიდული ალელების გარკვეული ნაკრები ქმნის **დაავადების შემცველ ჰაპლოტიპს,** რომელშიც ლოკალიზებულია დაავადების ალელი (სურ. 10-8). დაავადების საწყისი ჰაპლოტიპის უცვლელი სახით შენარჩუნება ნაწილობრივ დამოკიდებულია რეკომბინაციის მოვლენაზე, რომელიც ადგილს უცვლის დაავადების ალელს და იწვევს მის გადასვლას საწყისი ჰაპლოტიპიდან ისეთ ქრომოსომებში, რომლებიც ამ შეჭიდულ ლოკუსებში ალელთა განსხვავებულ ნაკრებს შეიცავს. სიჩქარე, რომლითაც რეკომბინაციის გამო დაავადების გამომწვევი ალელის სხვა ჰაპლოტიპში გადასვლა ხდება, რამდენიმე ფაქტორზეა დამოკიდებული:

- თაობების რიცხვზე (და შესაბამისად რეკომბინაციის შესაძლო რაოდენობაზე), რომელიც მუტაციის წარმოშობის მომენტიდან აითვლება.
- თითოეულ თაობაში ლოკუსებს შორის რეკომბინაციის სიხშირეზე. რაც უფრო მცირეა θ - ს მნიშვნელობა, მით უფრო მაღალია ხდომილების ალბათობა, რომ **დაავადების ჰაპლოტიპი უცვლელად შენარჩუნდება**.
- ბუნებრივი გადარჩევის მიმდინარეობაზე კონკრეტული ჰაპლოტიპის სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ. თუ ჰაპლოტიპის კომბინაცია განიცდის დადებით სელექციას (ანუ უპირატესად გადაეცემა) ან უარყოფით სელექციას (ანუ ნაკლებად გადაეცემა), მაშინ პოპულაციაში იგი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს როგორც ჭარბად, ისე იშვიათად.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის შეფასება

მიუხედავად იმისა, რომ კონცეპტუალურად მნიშვნელოვანია ჰაპლოტიპების მოსალოდნელ და მიღებულ სიხშირეებს შორის განსხვავება, D, LD-ს გამოთვლა კარგი მეთოდი მაინც არ არის, რადგან ცვალებადია არა მარტო LD-ს მნიშვნელობა, არამედ თვით ალელების სიხშირეც.იმისათვის, რომ რიცხობრივად შეაფასონ LD-ს ხარისხი, რომელიც ცვალებადი სიდიდეა, გენეტიკოსები ხშირად მიმართავენ D'-ს განსაზღვრის მეთოდს, რომელიც D-დან გამომდინარეობს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). D'-ს სიდიდე მერყეობს 0-დან, რაც შეჭიდულობის წონასწორობაზე მიუთითებს, მაქსიმუმ ±1-მდე, რაც შეესაბამება შეჭიდულობის ძლიერ LD-ს. რადგან LD დამოკიდებულია არა მარტო გენეტიკურ მანძილზე, არამედ დროის პერიოდზეც, რომლის განმავლობაშიც უნდა მომხდარიყო რეკომბინაცია, და გადარჩევის შესაძლო ეფექტზე, რომელიც მიმართულია კონკრეტული ჰაპლოტიპის სასარგებლოდ ან საწინააღმდეგოდ. სხვადასხვა პოპულაცია განსხვავებულ გარემოში ცხოვრობს და აქვს განსხვავებული ისტორიები, რაც შესაძლოა განაპირობებდეს D'-ის განსხვავებულ მნიშვნელობებს გენომის ერთსა და იმავე ლოკუსების ორ ერთნაირ ალელს შორის.

D' = D / F

სადაც D = სიხშ. (*A* - *S*) Xსიხშ. (*a* - *s*) -სიხშ. (*A* - *s*) X სიხშ. (*a* - *S*)

და F არის კორექციის ფაქტორი, რომელიც გვეხმარება ალელების სიხშირეების გამოთვლაში.

F-ის მნიშვნელობა დამოკიდებულია იმაზე, თავად D დადებითი რიცხვია თუ უარყოფითი.

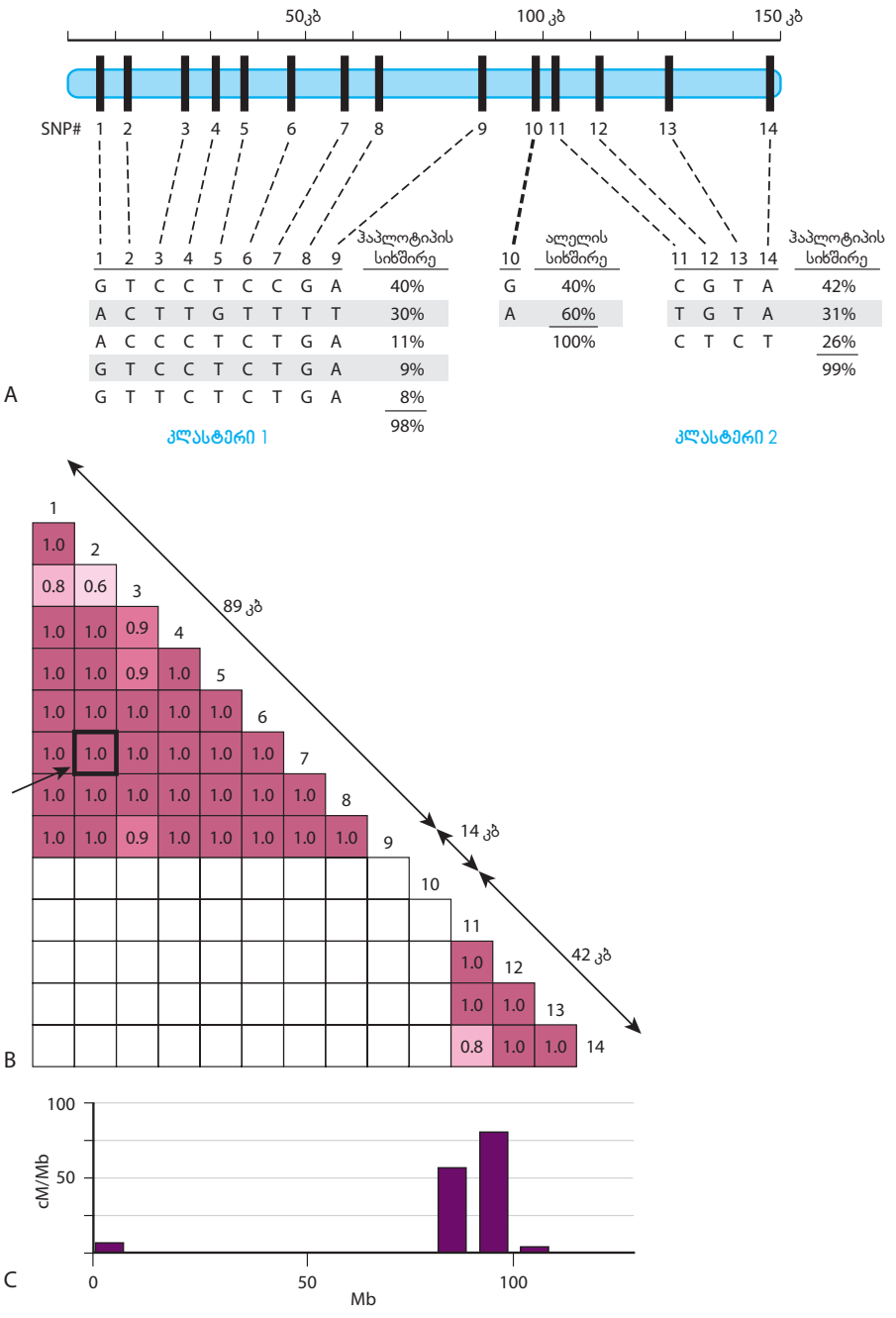
F = უფრო მცირე სიხშ. (*A*) X სიხშ. (*s*) ან სიხშ. (*a*) X სიხშ. (*S*), თუ D > 0

F = უფრო მცირე სიხშ. (*A*) X სიხშ. (*S*) ან სიხშ. (*a*) X სიხშ. (*s*), თუ D < 0

ალელების კლასტერები ქმნიან ბლოკებს, რომლებიც შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევით განისაზღვრება

მეზობელი ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმებისთვის (SNPs) D'-ს წყვილად შეფასების ანალიზმა გამოავლინა შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის კომპლექსური გენეტიკური შენება გენომის გასწვრივ. აღმოჩნდა, რომ მომიჯნავე SNP-ების დაჯგუფება შეიძლებოდა სხვადასხვა ზომის კლასტერებად, რომლებშიც SNP-ები ერთმანეთის მიმართ მაღალ LD-ს ავლენდნენ, მაგრამ შედეგი განსხვავებული იყო, როდესაც SNP-ს კლასტერებს გარეთ განსაზღვრავდნენ (სურ. 10-9). მაგალითად, პირველ კლასტერში, რომელიც 10-9A სურათზეა გამოსახული, SNP-ს პოტენციურად შეუძლია წარმოქმნას 2^9=512 სახის ჰაპლოტიპი, მაგრამ მაინც, მხოლოდ *5 ძირითად ჰაპლოტიპზე მოდის* საერთო რაოდენობის 98%. |D'|–ის აბსოლუტური მაჩვენებლები SNP-ებს შორის კლასტერის შიგნით მნიშვნელოვნად აღემატება 0,8-ს. ლოკუსთა კლასტერებს, რომელთა ალელები ძლიერ გაუწონასწორებელ შეჭიდულობაშია და სეგმენტებში მათი სიგრძე რამდენიმე კილობასიდან რამდენიმე ათეულ კილობასამდეა **LD-ბლოკებს** უწოდებენ. ალელებით შემოსაზღვრული, კონკრეტული პოლიმორფული ლოკუსების LD ბლოკების ზომები არაიდენტურია სხვადასხვა პოპულაციაში. აფრიკის მოსახლეობისათვის დამახასიათებელია შედარებით მცირე ზომის ბლოკები, საშუალოდ 7,3 კბ/ბლოკი, რაც განსხვავდება ევროპისათვის დამახასიათებელი შესაბამისი მაჩვენებლისაგან (16,3 კბ/ბლოკი), ჩინელებისა და იაპონელების ბლოკის ზომები ერთმანეთის მსგავსია – საშუალოდ 13,2 კბ. თითქმის დანამდვილებით შეიძლება ითქვას, რომ განსხვავება ბლოკის ზომებში გამომდინარეობს იმ ფაქტიდან, რომ მას შემდეგ, რაც წარმოიშვა არააფრიკული პოპულაციები, ხანმოკლე პერიოდის გამო თაობების რიცხვი ნაკლებია აფრიკის პოპულაციასთან შედარებით და, შესაბამისად, შეზღუდული იყო LD-ს რეკომბინაციისათვის საჭირო დროც.

LD ბლოკებს ბიოლოგიური საფუძველი აქვთ თუ ისინი, უბრალოდ, გენეტიკურ ფენომენს წარმოადგენენ, რომლებშიც ადამიანის (და გენომის) ისტორიაა ასახული? როგორც ჩანს, ბიოლოგია მართლაც განაპირობებს LD ბლოკის სტრუქტურას, რადგან მისი საზღვრები ხშირად ემთხვევა მეიოზური რეკომბინაციის ცხელ წერტილებს, რაც ადრე განვიხილეთ (იხ. სურ. 10-9 C). ასეთი რეკომბინაციის ცხელი წერტილები ნებისმიერ ჰაპლოტიპს ორ, უფრო მოკლე ჰაპლოტიპად ყოფს საშუალოზე სწრაფად, რაც განაპირობებს შეჭიდულობის



სურ. 10-9 **A.** მე-4 ქრომოსომის 14 SNP-ს შემცველი 145 კბ ზომის უბანი. პირველ კლასტერში, რომელიც 1-9 SNP-ს შეიცავს, 2^9=512-დან ხუთი თეორიულად დასაშვები ჰაპლოტიპი პასუხისმგებელია პოპულაციის ჰაპლოტიპების საერთო რაოდენობის 98%-ზე. SNPლოკუსებს შორის შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის ძირითადი წილი სწორედ ამ უბანზე მოდის. ამის მსგავსად, მეორე კლასტერში თეორიულად დასაშვები ჰაპლოტიპების საერთო რაოდენობის 2^4 = 16-დან მხოლოდ სამი მოიცავს 11-14 SNP-ს და შეადგენს ყველა გამოვლენილი ჰაპლოტიპის 99%-ს. ამის საპირისპიროდ, მე-10 SNP-ს ალელები იმყოფება შეჭიდულობის წონასწორობაში პირველი და მეორე კლასტერის SNP-ებთან. **B**. სქემატური დიაგრამა, სადაც თითოეულ *წითელ უჯრაში* წყვილ-წყვილად არის მოცემული ორ SNP-ს შორის შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის მაჩვენებლები (მაგალითად, *ისრებით* ნაჩვენებია *შავი კონტურით* შემოხაზული უჯრა, რომელიც შეიცავს D' სიდიდეს მეორე და მე-7 ქრომოსომების SNP-ებისთვის). რაც უფრო მაღალია LD-ს ხარისხი, მით უფრო მუქად არის შეფერილი უჯრები. D' სიდიდის მაქსიმალური მნიშვნელობა – 1,0 გვხვდება სრული LD-ს შემთხვევაში. გამოკვეთილია ორი LD ბლოკი: პირველი მოიცავს 1-9 SNP-ს, მეორე – 11-დან 14-მდე SNP-ს. ბლოკებს შორის მე-10 SNP-ს შემცველი 14 კბ ზომის უბანი არ ავლენს LD-ს მეზობელ მე-9, მე-11 ან რომელიმე სხვა SNP-ს ლოკუსებთან. **C**. გრაფიკზე ნაჩვენებია რუკის მანძილისა და ფიზიკური მანძილის (cM/Mb) თანაფარდობის გრაფიკული გამოსახულება, საიდანაც ჩანს, რომ რეკომბინაციის "ცხელი წერტილები" მე-10 SNP-ს და მეორე კლასტერს შორის მდებარეობს და რეკომბინაციის სიდიდეები 50-60-ჯერ აღემატება გენომისათვის განსაზღვრულ საშუალო მაჩვენებელს, რომელიც შეესაბამება დაახლოებით 1,15 cM/Mb-ს. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

წონასწორობას SNP-ებსა და ცხელ წერტილებს შორის. კორელაცია აბსოლუტური არ არის და მრავალ LD ბლოკს შორის საზღვრები არ ემთხვევა გამოხატულ რეკომბინაციის ცხელ წერტილებს. ასეთი ზუსტი კორელაციის ნაკლებობა არ უნდა იყოს მოულოდნელი, LD-სთან მიმართებაში უკვე გამოთქმული შეხედულებებიდან გამომდინარე: მასზე გავლენა აქვს არა მხოლოდ იმას, რამდენად მოსალოდნელია რეკომბინაცია (ანუ სად არის ცხელი წერტილები), არამედ ასევე პოპულაციის ასაკს, მის დამფუძნებელ წევრებში ჰაპლოტიპების სიხშირეს და მოხდა თუ არა დადებითი ან უარყოფითი გადარჩევა ცალკეულ ჰაპლოტიპთან მიმართებაში.

ადამიანის დაავადების განმაპირობებელი გენების კარტირება

რატომ გვჭირდება დაავადების განმაპირობებელი გენების რუკა?

კლინიკურ მედიცინაში დაავადება განისაზღვრება, როგორც ფენოტიპური გამოვლინების ერთობლიობა პაციენტში ან პაციენტთა ჯგუფში. დაავადების, როგორც "გენეტიკურის" განსაზღვრა და, შესაბამისად, დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენის არსებობის დადასტურება, შესაძლებელია დეტალური გენეტიკური ანალიზით, რაც მე-7 და მე-8 თავებში განხილულ ძირითად პრინციპებს ეფუძნება. თუმცა გენის ან გენების არსებობის ამგვარი ვარაუდი არ გვაძლევს იმის თქმის საშუალებას, გენომის 40000-50000 შესაძლო გენიდან რომელი მაკოდირებელი და არამაკოდირებელი გენებია ჩართული ამ პროცესში, როგორია მათი ფუნქცია ან როგორ განაპირობებენ ან ხელს უწყობენ დაავადების განვითარებას.

დაავადების გენების კარტირება ხშირად პირველ მნიშვნელოვან ეტაპს წარმოადგენს დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენის ან გენების იდენტიფიკაციისათვის. გენის კარტირება ყურადღებას ამახვილებს გენომის იმ უბანზე, რომლის შემადგენელი ყველა გენის სისტემური ანალიზით დაავადების გამომწვევი მუტაციების და პოლიმორფიზმების დადგენა ხდება. თუკი გენი ნავსაყუდელია დნმ-ის სხვადასხვა ვარიანტებისა, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან როგორც მენდელისეული, ისე კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე დაავადებების განვითარებაზე, შესაძლებელია ამ გენის სახესხვაობების სრული სპექტრის შესწავლა. ამ გზით შეგვიძლია განვსაზღვროთ ალელური ჰეტეროგენურობის ხარისხი, სხვადასხვა ალელების პენეტრანტობა, როგორია კორელაცია კონკრეტულ ალელებსა და ფენოტიპის სხვადასხვა ასპექტებს შორის (გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაცია) და სხვადასხვა პოპულაციებში დაავადების გამომწვევი და წინასწარგანწყობის ალელების სიხშირე.

სხვა პაციენტები, ერთი და იგივე ან მსგავსი დაავადებებით, შეიძლება იმის დასადგენად გამოვიკვლიოთ აქვთ თუ არა მუტაციები ერთსა და იმავე გენში, რაც კონკრეტულ დაავადებასთან მიმართებაში ლოკუსურ ჰეტეროგენურობაზე მიუთითებს. თუ დაავადებულ ინდივიდებში იდენტიფიცირებულია ეს გენი და მისი სახესხვაობები, შესაძლებელია პაციენტებს და მისი ოჯახის წევრებს შევთავაზოთ დიაგნოსტირების მაღალსპეციფიკური მეთოდები, პრენატალური დიაგნოსტიკისა და მატარებლობის სკრინიგის ჩათვლით.

დაავადებასთან ასოცირებული ვარიანტების მოდელირება შესაძლებელია შემდგომ სხვა ორგანიზმებშიც მოხდეს, რაც საშუალებას მოგვცემს გამოვიყენოთ მნიშვნელოვანი გენეტიკური, ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური კვლევის მეთოდები, რათა უკეთ გავიგოთ დაავადების განვითარების მექანიზმები. საბოლოოდ, გენის ფუნქციის გაგება და იმის ცოდნა, თუ როგორ ცვლის დაავადებასთან ასოცირებული ალელი ამ ფუნქციას, შეგვიძლია სპეციფიკური თერაპიის განვითარება დავიწყოთ, რაც გენის ჩანაცვლებით თერაპიას გულისხმობს დაავადების პრევენციისთვის ან მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად. მართლაც, *შემდგომ თავებში წარმოდგენილი მასალის უმეტესობა სხვადასხვა დაავადების ეტიოლოგიის, პათოგენეზის, მექანიზმებისა და მკურნალობის შესახებ სწორედ გენების კარტირებას ეფუძნება.* აქ იმ ძირითად მიდგომებს განვიხილავთ, რომლებიც გენეტიკურ დაავადებებზე პასუხისმგებელი გენების აღმოსაჩენად გამოიყენება, როგორც ამ თავის დასაწყისში იყო ხაზგასმული.

ადამიანის გენების კარტირება შეჭიდულობის ანალიზით

როგორ განვსაზღვროთ,ორი ლოკუსი შეჭიდულია თუ არა

შეჭიდულობის ანალიზი გენების კარტირების მეთოდია, რომელიც რეკომბინაციის ოჯახურ მონაცემებს ეყრდნობა და განსაზღვრავს, არის თუ არა გენები და ერთად გადაეცემა თუ არა ისინი თაობიდან თაობას. ჩვენ ვიყენებთ ცნობილი ან შესაძლო მენდელისეული მემკვიდრეობის (დომინანტური, რეცესიული, X-შეჭიდული) მახასიათებლებს იმის დასადგენად, თუ ოჯახის რომელმა წევრმა მიიღო მემკვიდრეობით რეკომბინანტული ან არარეკომბინანტული ქრომოსომა.

იმისათვის, რომ დავადგინოთ ორი ლოკუსის შეჭიდულობა და, შეჭიდულობის შემთხვევაში, რამდენად ახლოს ან შორს არიან ლოკუსები ერთმანეთთან, ინფორმაციის ორ წყაროს ვეყრდნობით. პირველი: ჩვენს ხელთ არსებული ოჯახური მონაცემების გამოყენებით უნდა შევაფასოთ რეკომბინაციის სიხშირე ორ ლოკუსს შორის, θ, რაც აჩვენებს, რამდენად ახლოს ან შორს არიან ისინი ერთმანეთთან. შემდეგ უნდა გავარკვიოთ, θ სტატისტიკურად მნიშვნელოვან დონეზე განსხვავდება თუ არა 0,5-სგან, რადგან ორი ლოკუსის შეჭიდულობის განსაზღვრა იმის ტოლფასია, რომ გავიგოთ, მათ შორის რეკომბინაციის სიდიდე მნიშვნელოვნად განსხვავდება თუ არა 0,5-საგან, ანუ სიდიდისაგან, რომელიც მოსალოდნელია არაშეჭიდული ლოკუსებისთვის. θ-ს გამოთვლა და, ამავდროულად, 0,5-დან θ-ს ნებისმიერი გადახრის სტატისტიკური მნიშვნელოვნების დონის განსაზღვრა, ეფუძნება სტატისტიკურ მეთოდს, რომელსაც **ალბათობის თანაფარდობას** უწოდებენ (რასაც ამავე თავში, ქვემოთ განვიხილავთ).

შეჭიდულობის ანალიზი იწყება N ინდივიდების მომცველი ოჯახის ფაქტობრივ მონაცემთა ერთობლიობის გამოყენებით. მენდელისეული მემკვიდრეობის მოდელის მიხედვით, ითვლება ქრომოსომთა რაოდენობა, r, რაც ავლენს რეკომბინაციას დაავადების გამომწვევ ალელებსა და გენომის გასწვრივ არსებული სხვადასხვა პოლიმორფული ლოკუსების ალელებს (ე.წ. "მარკერებს") შორის. ქრომოსომთა რაოდენობა, რომელიც რეკომბინაციას არ ავლენს, შესაბამისად, არის N–r. რეკომბინაციის

წილი θ შესაძლებელია უცნობ ალბათობად ჩავთვალოთ, ყოველი მეიოზისთვის, როცა ორ ლოკუსს შორის რეკომბინაცია მოხდება; ალბათობა იმისა, რომ რეკომბინაცია საერთოდ არ ხდება, შესაბამისად, არის 1–θ. ვინაიდან ყოველი მეიოზი დამოუკიდებელი მოვლენაა, ერთი მრავლდება რეკომბინაციის ალბათობაზე, θ, ან არმომხდარ რეკომბინაციაზე, (1-θ), თითოეული ქრომოსომისათვის. როცა θ უცნობია, ალბათობის ფორმულა (რომელიც მხოლოდ მოსალოდნელობაა) რეკომბინანტული და არარეკომბინანტული ქრომოსომებისათვის, იქნება $\{N!/r!(N-r)!\}\,\theta^r(1-\theta)^{(N-r)}$. (ფაქტორიალური პერიოდი, $N!/r!(N-r)!$, აუცილებელია დაითვალოს ოჯახურ საგვარტომოში ყოველი შესაძლო რეკომბინანტული და არარეკომბინანტული ბავშვის დაბადებისას). გამოვთვალოთ მეორე ალბათობა ნულოვან ჰიპოთეზაზე დაყრდნობით, რომ ორი ლოკუსი არ არის შეჭიდული, ანუ θ = 0,50. ოჯახის შეჭიდულობის ალბათობის (θ-ს უცნობი მნიშვნელობისთვის) დამადასტურებელი მონაცემების შეფარდება არაშეჭიდულობის ალბათობის დამადასტურებელ მონაცემებთან არის ხდომილების ალბათობა (odd) შეჭიდულობის სასარგებლოდ და იქნება:

$$\frac{\text{ლოკუსების შეჭიდულობის ალბათობის მონაცემები } \theta \text{ მანძილზე}}{\text{ლოკუსების არაშეჭიდულობის ალბათობის მონაცემები } (\theta = 0{,}50)} =$$

$$\frac{\{N!/r!(N-r)!\}\theta^r(1-\theta)^{(N-r)}}{\{N!/r!(N-r)!\}(1/2)^r(1/2)^{(N-r)}}$$

საბედნიეროდ, ფაქტორიალური პერიოდები ალბათობის თანაფარდობის მრიცხველსა და მნიშვნელში ყოველთვის ერთიდა იგივეა, ამიტომ ისინი იკვეცება და შესაძლებელია იგნორირდეს. თუ θ = 0,50, მრიცხველი და მნიშვნელი ტოლია და თანაფარდობა უდრის 1-ს.

სტატისტიკური თეორიის მიხედვით როცა ალბათობის თანაფარდობის მნიშვნელობა θ-ს ყველა მაჩვენებლისათვის არის 0-სა და 0.5-ს შორის, θ-ს ის მნიშვნელობა, რომელიც ამ ალბათობის თანაფარდობას უდიდეს მნიშვნელობას ანიჭებს, ფაქტობრივად, რეკომბინაციის წილის საუკეთესო შეფასებაა, რასაც θ_{max} ეწოდება. კონვენციის მიხედვით, θ-ს სხვადასხვა მნიშვნელობისათვის გამოთვლილი ალბათობების თანაფარდობა, ჩვეულებრივ, ათობითი ლოგარითმით ($\log_{10}$) გამოისახება და მას **LOD ქულა (Z)** ეწოდება, სადაც LOD (*L*ogarithm of *OD*ds) ხდომილების ალბათობების ლოგარითმს ნიშნავს. ლოგარითმების გამოყენება საშუალებას იძლევა სხვადასხვა ოჯახის მონაცემთა მიხედვით გამოთვლილი ალბათობების თანაფარდობები ერთმანეთზე გამრავლების ნაცვლად მარტივი შეჯამებით გავაერთიანოთ.

როგორ ტარდება **LOD ქულის** ანალიზი მენდელისეული დარღვევების მქონე ოჯახებში? (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი ამავე გვერდზე). დავუბრუნდეთ ოჯახის შემთხვევას, რომელიც გამოსახულია მე-10-6 სურათზე. დედას აქვს **პიგმენტური რეტინიტის** აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა. ამ დაავადების ათობით განსხვავებული ფორმა არსებობს, ბევრი მათგანისთვის უკვე დადგენილია სპეციფიკური საიტები გენომში და იდენტიფიცირებულია გამომწვევი გენები. როგორც

მენდელისეული დარღვევების შეჭიდულობის ანალიზი

შეჭიდულობის ანალიზს იყენებენ, როდესაც არსებობს მემკვიდრეობის გარკვეული ტიპი (აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული ან X-შეჭიდული), რომლითაც შეიძლება მემკვიდრეობის სურათი აიხსნას.

LOD ქულის ანალიზი ისეთი გენების კარტირების საშუალებას იძლევა, რომელთა მუტაციები იწვევს დაავადებებს, რომლებიც მენდელისეული კანონზომიერებით მემკვიდრეობს.

LOD ქულა იძლევა საშუალებას:

- ზუსტად განისაზღვროს რეკომბინაციის სიხშირე, θ_{max}, მარკერულ ლოკუსსა და დაავადების ლოკუსს შორის; და
- განისაზღვროს, თუ რამდენად მყარია შეჭიდულობის მტკიცებულება θ_{max}-ის ამ სიდიდისათვის. თუ LOD ქულა Z აღემატება 3-ს, ეს მყარ მტკიცებულებად ითვლება.

დაავადების განმსაზღვრელი გენის ლოკუსის შეჭიდულობა ზუსტად განსაზღვრული ფიზიკური ლოკალიზაციის მარკერთან გარკვეული θ_{max}-მნიშვნელობაზე ნიშნავს, რომ დაავადების გენის ლოკუსი მარკერის სიახლოვეს უნდა იყოს. რაც უფრო მცირეა θ_{max}, მით უფრო ახლოსაა დაავადების ლოკუსი შეჭიდულ მარკერულ ლოკუსთან

წესი, როდესაც ოჯახი პირველად მიმართავს კლინიკას, არავინ იცის, RP-ის რომელი ფორმა აქვს პაციენტს. ამ ოჯახში დედა ჰეტეროზიგოტია მე-7 ქრომოსომის ორი მარკერული ლოკუსის მიხედვით, ლოკუსი 1 მოთავსებულია 7q-ს დისტალურ ბოლოზე, ხოლო ლოკუსი 2 – 7p14-ში.დავუშვათ, ჩვენ ვიცით (სხვა ოჯახის მონაცემების მიხედვით), რომ დაავადების ალელი *D* შეჭიდულია *A* ალელთან ლოკუსი 1-ში და *B* ალელთან ლოკუსი 2-ში. ამ ეტაპზე შესაძლებელია დავინახოთ რეკომბინაცია RP-სა და ლოკუს 2-ს შორის მისი რვა შვილიდან მხოლოდ ერთ გოგონაში II-3. თუმცა დაავადების ლოკუსის ალელები არ ამჟღავნებენ ერთდროულად გადაცემის (შეჭიდულობის) ტენდენციას ლოკუსი 1-ის და სხვა აუტოსომებზე შესწავლილი ასეულობით მარკერული ლოკუსების ალელებთან. ასე რომ, მიუხედავად იმისა, RP ლოკუსი, რომელიც ჩართულია ამ ოჯახში, შესაძლებელია გენომში ნებისმიერ ადგილას მდებარეობდეს, შეჭიდულობის მონაცემებზე დაყრდნობით, სავარაუდოა, რომ პასუხისმგებელი RP ლოკუსი მე-7 ქრომოსომის მარკერულ ლოკუს 2-თან ახლოს მდებარეობს.

აღნიშნული ვარაუდის რაოდენობრივი შეფასებისათვის დავუშვათ, რომ θ არის RP-სა და ლოკუს 2-ს შორის რეკომბინაციის "ჭეშმარიტი" წილი. მისი მიღება შესაძლებელია იმ შემთხვევაში, თუ ტესტირებისათვის შთამომავალთა შეუზღუდავი ჯგუფი გვექნება. ალბათობის თანაფარდობა მოცემული ოჯახისთვის იქნება:

$$\frac{(\theta)^1(1-\theta)^7}{(1/2)^1(1/2)^7}$$

და LOD ქულა Z_{max}=1.1მაქსიმუმს აღწევს, როცა θ_{max}=0.125. θ-ს მნიშვნელობა, რომელიც ალბათობის თანაფარდობის,θ_{max}, მაქსიმალიზაციას ახდენს, შესაძლოა, საუკეთესო შეფასება იყოს θ-ს ამ მონაცემებისთვის, თუმცა მაინც რამდენად ზუსტია ეს სიდიდე? LOD ქულის სიდიდე გვაძლევს შეფასების საშუალებას, რამდენად კარგად გამოვთვალეთ θ_{max}-ის სიდიდე. *კონვენციის მიხედვით, თუ LOD ქულა ტოლია ან მეტია +3-ზე (რაც 1000:1 ხდომილების ალბათობაზე მეტია შეჭიდულობის სასარგებლოდ), ეს ორი ლოკუსის შეჭიდულობის*

ცხრილი 10-1 LOD ქულის ცხრილი პიგმენტური რეტინიტით დაავადებული სამი ოჯახისთვის

	0.00	0.01	0.05	0.06	0.07	0.10	0.125	0.20	0.30	0.40
ოჯახი 1	—	0.38	0.95	1.00	1.03	1.09	1.1	1.03	0.80	0.46
ოჯახი 2	1.2	1.19	1.11	1.10	1.08	1.02	0.97	0.82	0.58	0.32
ოჯახი 3	1.5	1.48	1.39	1.37	1.35	1.28	1.22	1.02	0.73	0.39
სულ	—	3.05	3.45	**3.47**	3.46	3.39	3.29	2.87	2.11	1.17

Iინდივიდუალური Z_{max} თითოეული ოჯახისათვის ნაჩვენებია **მუქად**. Z_{max} = 3.47 როდესაც θ_{max} = 0.06.

პირდაპირი მტკიცებულებაა, რაც ნიშნავს, რომ θ_{max} სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დონით განსხვავდება 0.5-გან. ჩვენს მაგალითში შთამომავლობის 7/8 არარეკომბინანტულია, ხოლო 1/8 რეკომბინანტული. θ_{max}=0.125, მაგრამ LOD ქულა არის მხოლოდ 1.1, რაც საკმარისია იმისათვის, რომ შეჭიდულობაზე მივიტანოთ ეჭვი, თუმცა არასაკმარისი ამის დასადასტურებლად, რადგან Z_{max} გაცილებით ნაკლებია 3-ზე.

კომბინირებული LOD ქულა ინფორმაცია რამდენიმე ოჯახისათვის

ზემოთ განხილული შემთხვევის ანალოგიურად, თითოეული მეიოზი, რომელიც ოჯახში არარეკომბინანტულ და რეკომბინანტულ შთამომავლობას იძლევა, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი მოვლენაა. ეს შეეხება სხვა ნებისმიერ ოჯახსაც. აქედან გამომდინარე, ჩვენ შეგვიძლია თითოეული ოჯახის ხდომილების ალბათობების თანაფარდობები მრიცხველებსა და მნიშვნელებში გადავამრავლოთ. დავუშვათ, რომ შეისწავლეს კიდევ ორი სხვა ოჯახი, სადაც პიგმენტური რეტინიტის (RP) შემთხვევებია, და ერთ-ერთში არ გამოვლინდა რეკომბინაცია ლოკუს 2-სა და RP-ს შორის ოთხი ბავშვიდან არც ერთში, მეორე ოჯახში კი – ხუთი ბავშვიდან არც ერთში. თითოეული ოჯახისათვის შეიძლება გამოვითვალოთ ინდივიდუალური LOD ქულა და შევაჯამოთ (ცხრილი 10-1). რადგან მაქსიმალური LOD ქულა აღემატება 3-ს, როცა θ_{max} = ≈0.06, RP გენი ამ ოჯახების ჯგუფში შეჭიდულია ლოკუსი 2-თან, როცა რეკომბინაციის მანძილია დაახლოებით 0.06. რადგან ჩვენთვის ცნობილია მარკერული ლოკუსი 2-ის გენომური ლოკალიზაციის ადგილი 7p14, შეგვიძლია ამ ოჯახში განვსაზღვროთ RP გენის ადგილი ქრომოსომულ რუკაზე 7p14-ის მიდამოებში,რომელიც სავარაუდოდ, მოიცავს ერთ-ერთ, უკვე იდენტიფიცირებულ, ლოკუსზე მდებარე *RP9* გენს, როგორც RP-ს აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმაზე პასუხისმგებელ გენს. ზოგჯერ აღმოჩნდება, რომ RP-ს იწვევს მუტაციები სხვა ლოკუსში. ასეთ შემთხვევაში ოჯახებს შორის LOD ქულა გადაიხრება და ზოგიერთი ოჯახი ტენდენციას ავლენს პოზიტიურობისკენ θ-ს დაბალი მნიშვნელობებისათვის, სხვებში კი ამ მნიშვნელობათა შესაბამისი LOD ქულა ნეგატიურია. ამრიგად, თუ შეჭიდულობის ანალიზი ერთზე მეტ ოჯახს მოიცავს, გაუთვალისწინებელი ლოკუსური ჰეტეროგენურობა შეიძლება არ გამოჩნდეს, რაც შესაძლოა ოჯახების ჯგუფში ლოკუსებს შორის შეჭიდულობის რეალური მტკიცებულება იყოს.

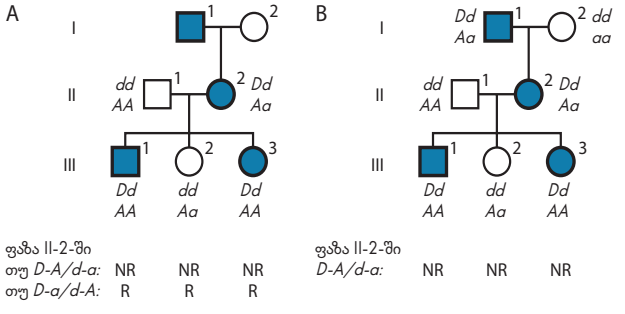
საგვარტომო ნუსხები ცნობილი და უცნობი ფაზებით

განხილული RP-ს მაგალითზე დავუშვით, რომ ჩვენ ვიცოდით მარკერული ალელების ფაზა მოცემული ოჯახის დაავადებული დედის მე-7 ქრომოსომაზე. მოდით, უფრო დეტალურად დავაკვირდეთ ცნობილი ფაზის მნიშვნელობას.

მე-10-10 სურათზე განვიხილოთ სამ თაობაში ოჯახის აუტოსომურ-დომინანტური, **I ტიპის ნეიროფიბრომატოზი (NF1)** (შემთხვევა 34).დაავადებული დედა, II-2, ჰეტეროზიგოტურია როგორც NF1 (*D/d*) ლოკუსის, ისე მარკერული (*A/a*) ლოკუსის მიხედვით, მაგრამ (როგორც სურ. მე-10-10A-ზეა ნაჩვენები) არ გვაქვს ინფორმაცია მისი მშობლების გენოტიპების შესახებ. ორმა დაავადებულმა ბავშვმა მიიღო *A* ალელი დედის დაავადების გამომწვევ *D* ალელთან ერთად, ხოლო ერთმა ჯანმრთელმა ბავშვმა მიიღო *a* ალელი ნორმალურ *d* ალელთან ერთად. თუ არ გვეცოდინება ამ ალელების ფაზა დედაში, მაშინ უნდა ვივარაუდოთ, რომ სამივე შთამომავალი რეკომბინანტულია ან სამივე – არარეკომბინანტული. რადგან სხვა ინფორმაციის არარსებობის შემთხვევაში ორივე ვარიანტის არსებობა თანაბრად შესაძლებელია, ვთვლით, რომ ფაზა დედის ორივე ქრომოსომაზე ერთ შემთხვევაში იქნება *D-a* და *d-A*, ხოლო მეორე შემთხვევაში *D-A* და *d-a* (რაც გულისხმობს, რომ ალელები ამ ჰაპლოტიპში შეჭიდულობის წონასწორობაში არიან). ამ საგვარტომოს საერთო ალბათობის გამოსათვლელად ჩვენ მათ შევაჯამებთ და ამიტომ საერთო ალბათობა = $1/2\ \theta^0(1-\theta)^3 + 1/2(\theta^3)(1-\theta)^0$ და ალბათობის თანაფარდობა იქნება

$$\frac{1/2\ (1-\theta)^3(\theta^0) + 1/2(\theta^3)(1-\theta)^0}{1/8}$$

მაქსიმალური LOD ქულისთვის Z_{max}=0,602, როდესაც θ_{max}=0.



სურ. 10-10 **აუტოსომურ-დომინანტური ნეიროფიბრომატოზით (NF1), ტიპი 1, დაავადებული ორი ოჯახის საგვარტომო ნუსხა. A.** დაავადების *D* ალელის ფაზა და *A* და *a* მარკერული ალელები II-2 ინდივიდში არ არის ცნობილი. **B.** I თაობის შესახებ გენოტიპური ინფორმაციის საფუძველზე შესაძლებელია განვსაზღვროთ, რომ დაავადების *D* ალელი და მარკერული *A* ალელი შეჭიდულობის ფაზაში არიან II-2 ინდივიდში. NR, არარეკომბინანტული; R, რეკომბინანტული.

თუ დამატებით ცნობილი იქნება დედის მხრიდან ბაბუის I-1 გენოტიპი (იხ. სურ. 10-10B), მაშინ ფაზა შეიძლება განისაზღვროს, როგორც *D-A* (ე.ი NF1ალელი *D* დაწყვილებული იყო *A* ალელთან II-2 ინდივიდში).ამ ახალი ინფორმაციის მიხედვით, სამივე ბავშვის შეფასება შეიძლება, როგორც არარეკომბინანტულის და ამ შემთხვევაში საჭირო არ არის საპირისპირო ფაზის საკითხის განხილვა. ალბათობის თანაფარდობის მრიცხველი გახდა $(1-\theta)^3(\theta^0)$ და მაქსიმალური LOD ქულა $Z_{max}=0.90$, როდესაც $\theta_{max}=0$. ამრიგად, ფაზის ცოდნა ზრდის შეჭიდულობის ანალიზის შესაძლებლობა

	პაციენტი	კონტროლი	სულ
გენეტიკური მარკერით*	a	b	a + b
გენეტიკური მარკერის გარეშე	c	d	c + d
სულ	a + c	b + d	

*გენეტიკური მარკერი შესაძლებელია იყოს ალელი, გენოტიპი ან ჰაპლოტიპი.

ადამიანის დაავადების გენების კარტირება ასოციაციური კვლევის საშუალებით

ასოციაციაციური კვლევის დაგეგმვა

დაავადების განვითარებაში გენეტიკური როლის განსაზღვრა სრულიად განსხვავებულ მიდგომას მოითხოვს, რაც პოპულაციურ ნიმუშში დაავადებასთან ასოცირებული ცალკეული ალელების იდენტიფიკაციას გულისხმობს. შეჭიდულობის ანალიზისაგან განსხვავებით, ეს მიდგომა არ არის დამოკიდებული მენდელისეული მემკვიდრეობის მახასიათებლებზე და უფრო ხელსაყრელია კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე დაავადებების გენეტიკური როლის განსაზღვრისათვის (იხ. მე-8 თავი). დაავადებულ ინდივიდთა ლოკუსში, საკონტროლო ინდივიდებთან შედარებით, ცალკეული ალელის გაზრდილი ან დაქვეითებული სიხშირით არსებობა ცნობილია, როგორც **დაავადებასთან ასოციაცია**. ასოციაციის შესასწავლად ძირითადად კვლევის ეს ორი მოდელი გამოიყენება:

- **შემთხვევა-კონტროლის კვლევა.** დაავადების *მქონე* ინდივიდების პარალელურად პოპულაციიდან შეირჩევა შესაბამისი ინდივიდების ჯგუფი დაავადების *გარეშე* და განისაზღვრება ამ ორი ჯგუფის ინდივიდთა გენოტიპები და ცხრილში წყვილ-წყვილად დაჯგუფდება (იხ. ქვემოთ).
- **ჯვარედინი (კროსსექციური) ან კოჰორტული კვლევები.** პოპულაციიდან შემთხვევითი ჯგუფი შეირჩევა და ხდება იმის შესწავლა, აქვს თუ არა კონკრეტული დაავადება (კროსსექციური) ან გარკვეული პერიოდის შემდეგ ხომ არ განვითარდება (კოჰორტული) დაავადება. შესწავლილ პოპულაციაში ყველა ინდივიდის გენოტიპი განსაზღვრულია. ინდივიდები დაავადებისა და მის გარეშე და დაავადებაზე პასუხისმგებელი ალელის (გენოტიპის ან ჰაპლოტიპის) არსებობით ან არსებობის გარეშე, ცხრილის გრაფებში წყვილ-წყვილად ჯგუფდება.

ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა და ფარდობითი რისკი

ასოციაციური კვლევის ორი სხვადასხვა მეთოდის, ხდომილების ალბათობის თანაფარდობის და ფარდობითი რისკის, გამოყენება ასოციაციის სიმძლავრეზე მიუთითებს.

შემთხვევა-კონტროლის კვლევაში შერჩეულ დაავადებულ და ჯანმრთელ ინდივიდებში ხდება კონკრეტული *ალელის ან ჰაპლოტიპის* (მაგ., ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის HLA ჰაპლოტიპი ან კონკრეტული SNP ალელი ან SNP ჰაპლოტიპი) შედარება და დაავადებასა და გენოტიპს შორის ასოციაციის გამოთვლა **ხდომილების ალბათობის თანაფარდობის** (odds ratio) **OR** მეთოდით.

დაწყვილებულ მონაცემთა ცხრილის გამოყენებით, ალელის მატარებლებისთვის დაავადების განვითარების ხდომილების ალბათობა არის შეფარდება (*a/b*) დაავადების ალელის მატარებელ ინდივიდთა რაოდენობისა, რომლებსაც უვითარდებათ დაავადება (*a*), იმ ალელის მატარებელთა რაოდენობასთან, რომელთაც არ უვითარდებათ დაავადება (*b*). ამის მსგავსად, ალელის არამატარებლებისათვის დაავადების განვითარების ხდომილების ალბათობის შესაფასებლად, არამატარებლების რიცხვს, რომელთაც უვითარდებათ დაავადება (*c*) ყოფენ არამატარებელთა რაოდენობაზე, რომელთაც არ ემართებათ დაავადება (*d*). დაავადების ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა ამ შემთხვევაში არის ამ ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა.

$$OR=\frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}=\frac{ad}{bc}$$

OR, რომელიც 1-გან განსხვავდება, მიანიშნებს გენეტიკური მარკერებისა და დაავადების განვითარების რისკის ასოცირებაზე, მაშინ, როცა OR=1 იმას ნიშნავს, რომ ასოციაცია არ ვლინდება.

ამისგან განსხვავებით, როცა ასოციაციური კვლევა ხდება ალტერნატიული, **კროსსექციური ან კოჰორტული კვლევის** მეთოდით, ასოციაციის სიმძლავრე შეიძლება განისაზღვროს **ფარდობითი რისკის (RR) საშუალებით**. RR ეს არის კონკრეტული ([a/(a+b)]) ალელის მატარებელი დაავადებული ინდივიდების წილის შეფარდება იმ ინდივიდების წილთან, რომელთაც არ აღენიშნებათ დაავადება და ატარებენ ([c/(c+d)]) ალელს.

$$RR=\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

კვლავ, RR, რომელიც განსხვავდება 1-გან, მიანიშნებს გენეტიკური მარკერებისა და დაავადების განვითარების რისკის ასოცირებაზე, მაშინ, როცა RR=1 იმას ნიშნავს, რომ, ასოციაცია არ ვლინდება.

	პაციენტი CVT-ით	კონტროლი CVT-ის გარეშე	სულ
20210G A ალელით	23	4	27
20210G A ლელის გარეშე	97	116	213
სულ	120	120	240

CVT, თავის ტვინის ვენების თრომბოზი.

(აქ წარმოდგენილი ფარდობითი რისკი არ უნდა აგვერიოს λr-ში, ანუ **ნათესავების ფარდობით რისკში**, რაზეც მე-8 თავში ვისაუბრეთ. λr გამოხატავს კონკრეტული დაავადების გენოტიპის გავრცელებას დაავადებულ ინდივიდთა ნათესავებში საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით.)

იშვიათი დაავადებებისათვის (მაგ., a<b და c<d), უმჯობესია **შემთხვევა-კონტროლის** მეთოდის გამოყენება OR-ის გამოთვლით, რადგან ნაკლებად სავარაუდოა, ნიმუშების რანდომულად შესწავლისას, პოპულაციაში აღმოჩნდეს დაავადებული ინდივიდების საკმარისი რაოდენობა, რაც საჭიროა კროსსექციური ან კოჰორტული კვლევის მეთოდის გამოსაყენებლად. გასათვალიწინებელია, რომ როცა დაავადება იშვიათია, **შემთხვევა-კონტროლის** მეთოდის გამოყენებისას OR-ის გამოთვლა ხდება მხოლოდ პრაქტიკული მიდგომით და იგი კარგი საშუალებაა RR-ის დასაზუსტებლად. (დააკვირდით RR-ის ფორმულას და თავად დარწმუნდებით, რომ როცა a<b და c<d, (a+b)≈b და (c+d)≈d, აქედან გამომდინარე, RR≈OR.)

ასოციაციური კვლევისას შეგროვილი ინფორმაცია ორ ნაწილად იყოფა. პირველი არის თვით **ასოციაციაციური სიდიდე**: შემდგომ, როდესაც OR ან RR განსხვავდება 1-გან, დიდია გენეტიკური ფაქტორების გავლენა ასოციაციაზე. ასოციაციურობის OR ან RR მაინც სტატისტიკური კვლევაა და ამიტომ საჭიროა ტესტირება სტატისტიკურ მნიშვნელოვნებაზე. ნებისმიერი ასოციაციის **მნიშვნელოვნების დონის** (significance) შეფასება ხდება მარტივი χ2 ტესტით, რომელიც მხოლოდ არკვევს, მნიშვნელოვნად განსხვავდება თუ არა ალელების სიხშირე, (a, b, c და d დაწყვილებულ ცხრილში) იმ მაჩვენებლებისაგან, რაც მოსალოდნელია ასოციაციის არგამოვლინების შემთხვევაში (მაგ., თუ OR ან RR ტოლია 1.0). ზოგადი მეთოდი იმის განსაზღვრისათვის, სტატისტიკურად რამდენად მნიშვნელოვანია OR ან RR მაჩვენებელი, სარგებლობენ 95%-იანი (ან 99%-იანი) **ნდობის ინტერვალით.** ნდობის ინტერვალი არის დიაპაზონი, რომლის საზღვრებში OR ან RR, სავარაუდოდ, "ჩაჯდება" 95%-ში (ან 99%-ში), როცა ნიმუშები აღებულია პოპულაციიდან შემთხვევითად. თუ ნდობის ინტერვალი გამორიცხავს მნიშვნელობა "1"-ს, მაშინ OR ან RR მკვეთრად გადაიხრება იმ მაჩვენებლისგან, რომელიც მოსალოდნელი იქნებოდა ასოციაციის არარსებობის პირობებში, ტესტირებულ მარკერულ ლოკუსსა და ნულოვან ჰიპოთეზას შორის. ასოციაციის არარსებობა შესაძლებელია უგულებელვყოთ მნიშვნელოვნების შესაბამის დონეზე. (ქვემოთ, ამ თავში განვიხილავთ, რატომ არის 0.05 ან 0.01 მნიშვნელობა არაადეკვატური ასოციაციის სტატისტიკური მნიშვნელოვნების დონის შესაფასებლად, როცა გენომში მრავლობითი მარკერული ლოკუსების ერთდროული ტესტირება ხდება).

ამ მიდგომის საილუსტრაციოდ ჯერ შემთხვევა-კონტროლის მეთოდით განვიხილოთ **თავის ტვინის ვენების თრომბოზი** (CVT), რომელიც წარმოდგენილია მე-8 თავში. ამ კვლევაში დავუშვათ, რომ თავის ტვინის ვენების თრომბოზით დაავადებულ 120 ავადმყოფში და შესაბამის 120 საკონტროლო ინდივიდში განისაზღვრა გენოტიპი პროთრომბინის გენის 20210G>*A* ალელის მიხედვით (იხ. მე-8 თავი).

რადგან ეს არის შემთხვევა-კონტროლის კვლევა, გამოვითვლით ხდომილების ალბათობის თანაფარდობას: OR=(23/4)/(97/116)=≈6.9, 95%-იანი ნდობის ინტერვალით 2.3-დან 20.6-მდე საზღვრებში. ქულა 6.9, 95%-იანი ნდობის ინტერვალით, რომელიც გამორიცხავს 1.0-ს, არის აშკარა და არსებითი ეფექტის სიდიდე, რომელიც ადასტურებს, რომ *20210G->A ალელსა და CVT შორის არის ძლიერი, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ასოციაცია.* მარტივად რომ ვთქვათ, ინდივიდებს, რომლებიც პროთრომბინის 20210G>*A* ალელს ატარებენ, დაახლოებით 7-ჯერ მაღალი ხდომილების ალბათობა აქვთ, რომ განუვითარდეთ დაავადება მუტაციის არმქონე ინდივიდებთან შედარებით.

ჯვარედინი (კროსსექციური) პოპულაციური ჯგუფების კვლევის საილუსტრაციოდ, რომლის დროსაც OR-ის ნაცვლად გამოვითვლით RR-ს, განვიხილოთ **სტატინით გამოწვეული მიოპათია**, რომელიც წამლის იშვიათ, მაგრამ ადვილად ამოსაცნობ უარყოფით რეაქციას წარმოადგენს და შეიძლება განუვითარდეს ზოგიერთ ინდივიდს სტატინების საშუალებით ქოლესტეროლის დონის შესამცირებელი თერაპიისას. ერთი კვლევის მიხედვით, ინდივიდები, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ გულის დაავადებათა პრევენციის კვლევაში, რანდომულად იღებდნენ პრეპარატ სიმვასტატინს, 40 მგ სტატინის შემცველობით, ან პლაცებოს. სტატინით ნამკურნალები 16 600-ზე მეტი პაციენტის გენოტიპირება მოხდა *SLCO1B1* გენის, რომელიც კოდირებს ღვიძლში წამლის გადამტანს, Val174Ala ვარიანტის მიხედვით და აკვირდებოდნენ, განვითარდებოდა თუ არა წამალზე უარყოფითი საპასუხო რეაქცია. სტატინის მიმღები, გენოტიპირებული ჯგუფიდან 21-ს განუვითარდა მიოპათია. მათი გენოტიპების შესწავლამ აჩვენა, რომ Val174Ala ალელთან ასოცირებული მიოპათიის RR 2.6-ის ტოლია, 95%-იანი ნდობის ინტერვალით 1.3-დან 5.1-ის საზღვრებში. *ამრიგად, აქ არის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ასოციაცია Val174Ala ალელსა და სტატინით გამოწვეულ მიოპათიას შორის.* ამიტომ აღნიშნული ალელის არსებობა ზომიერად ზრდის წამლის საპასუხო რეაქციის განვითარების რისკს, ალელის არმქონე ინდივიდებთან შედარებით.

ასოციაციურ კვლევასთან მიმართებაში ერთი გავრცელებული მცდარი შეხედულება ის არის, რომ რაც უფრო მნიშვნელოვანია *P*-ს სიდიდე, მით უფრო ძლიერია ასოციაცია. ფაქტია, რომ ასოციაციის შეფასებისათვის *P*-ს სიდიდე დაავადების წინასწარგანწყობაზე ასოცირებული ალელის ეფექტის განსაზღვრისათვის *არა არის* ინფორმაციული. მნიშველოვნების დონე სტატისტიკური საზომია, რომელიც აღწერს, რამდენად სავარაუდოა, რომ ასოციაციური კვლევისათვის გამოყენებულ პოპულაციურ ნიმუშს ექნება OR-ის ან RR-ის 1.0-სგან განსხვავებული მნიშვნელობა. ამის საპირისპიროდ, OR-ის ან RR -ის ფაქტიური ამპლიტუდა, ანუ *რამდენად* არის იგი გადახრილი 1.0-სგან, წარმოადგენს კონკრეტული ვარიანტის (გენოტიპის ან ჰაპლოტიპის) გავლენის საზომს დაავადების წინასწარგანწყობის ზრდასა ან შემცირებაზე.

მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევები

ჰაპლოტიპების რუკა (HapMap)

ადამიანის დაავადებებთან დაკავშირებული გენების ასოციაციური კვლევა მრავალი წლის განმავლობაში შეზღუდული იყო და შემოიფარგლებოდა მხოლოდ გენების გარკვეულ ნაკრებებში ვარიანტთა კონკრეტული სიმრავლით, რომელთაც იმის გამო ირჩევდნენ, რომ მათი შესწავლა ხელსაყრელი იყო ან იმიტომ, რომ სავარაუდოდ, დაავადების პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებში მონაწილეობდნენ და, ამრიგად, ლოგიკურია, რომ საკვლევი დაავადების

განვითარებისთვის **კანდიდატ გენებს** წარმოადგენდნენ. შესაბამისად, ჯერ კიდევ ადამიანის გენომის პროექტის ეპოქამდე ბევრი ასეთი ასოციაციური კვლევა ჩატარდა. გენეტიკოსები ამ მიზნით იყენებდნენ, მაგალითად, HLA ან სისხლის ჯგუფის ლოკუსებს, რადგან ეს ლოკუსები ძლიერ პოლიმორფულია და ადვილად გენოტიპირდება

ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი და დაავადებასთან ასოციაცია

ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი და დაავადებასთან ასოციაცია

მთელი გენომის გასწვრივ არსებული ათასობით გენომი-ნიშნის ან გენომი-დაავადების ასოციაციებს შორის ყველაზე მეტად გამოირჩევა ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) უბანი, რომელიც სხვადასხვა ფენოტიპთან ასოციაციურობის ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით ხასიათდება. მე-8 თავში განხილული, I ტიპის დიაბეტთან ასოცირებული სპეციფიკური ალელებისა და ჰაპლოტიპების გარდა წარმოდგენილია სხვადასხვა HLA პოლიმორფიზმებთან ასოცირებული მდგომარეობების ფართო სპექტრი. მათი უმრავლესობა აუტოიმუნურია და ასოცირებულია ერთი ან მეტი აუტოანტიგენის საწინააღმდეგოდ მიმართულ პათოლოგიურ იმუნურ პასუხთან. სავარაუდოდ, ასეთი ასოციაციები დაკავშირებულია იმუნური პასუხის გენების პოლიმორფიზმთან, რაც იმუნური პასუხის ვარიაბელობას განაპირობებს.

HLA-დაავადების ასოციაციების უმეტესობის ფუნქციური საფუძველი უცნობია. HLA მოლეკულები განუყოფელია ანტიგენების T-უჯრედული ამოცნობისაგან. ფიქრობენ, რომ განსხვავებული პოლიმორფული HLA ალელები იწვევენ უჯრედის მემბრანის მოლეკულების სტრუქტურულ ვარიაბელობას, რაც, იმუნური პასუხის ინიცირებისას, ანტიგენთან და T-უჯრედულ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებისას ცილების შეცვლილ აქტივობას განაპირობებს. აქედან გამომდინარე, ისეთ მნიშვნელოვან პროცესებზე გავლენა ხდება, როგორებიცაა ინფექციური დაავადებებისადმი იმუნიტეტი და თვითტოლერანტობა აუტოიმუნურობისგან დასაცავად.

ერთ-ერთი მაგალითია ანკილოზური სპონდილიტი, ხერხემლისა და გავა-თეძოს სახსრის ქრონიკული ანთებითი დაავადება. ანკილოზური სპონდილიტის 95%-ზე მეტი შემთხვევა *HLA-B27*-დადებითია. იმ ინდივიდებში, რომლებსაც აქვთ *HLA-B27* ალელები, ანკილოზური სპონდილიტის განვითარების რისკი, ალელის არმქონე ინდივიდებთან შედარებით, 150-ჯერ მაღალია. ეს ალელი იწვევს *HLA-B27* მძიმე ჯაჭვის არასწორ დახვევას და ანტიგენის არასათანადო წარდგენას.

სხვა პათოლოგიებისას კონკრეტულ HLA ალელს ან ჰაპლოტიპსა და დაავადებას შორის ასოციაცია არ არის განპირობებული ფუნქციური სხვაობით თვით იმუნური პასუხის გენებში. ამის ნაცვლად, ასოციაცია განპირობებულია ქრომოსომებში ძალიან მაღალი სიხშირით წარმოდგენილი ალელით, რომელიც ასევე შეიცავს დაავადების გამომწვევ მუტაციებს ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის უბანში მდებარე სხვა გენში. ერთ-ერთი მაგალითია დაავადება ჰემოქრომატოზი, როცა რკინის დაგროვება ხდება. ჰემოქრომატოზით დაავადებულ პაციენტთა 80% ჰომოზიგოტია ჰემოქრომატოზის გენის (HFE) გენის Cys282Tyr მუტაციის მიხედვით და აქვთ *HLA-A*0301* ალელები HLA-A ლოკუსში. ასოციაცია მაინც არ არის *HLA-A*0301*-ს შედეგი. HFE დაკავშირებულია ნაწლავებში რკინის ტრანსპორტთან ან მეტაბოლიზმთან. *HLA-A*, როგორც I კლასის იმუნური პასუხის გენი, არანაირ გავლენას არ ახდენს რკინის ტრანსპორტზე. ასოციაცია განპირობებულია ორი ლოკუსის სიახლოვით და შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევით (LD) HFE გენის Cys282Tyr მუტაციასა და *HLA-A* –ის *A*0301* ალელს შორის.

.

"შემთხვევა-კონტროლის" მეთოდით წარმოებულ კვლევებში. თუმცა იდეალური მიდგომა იქნებოდა გენომის მასშტაბით 10 მილიონზე მეტ იშვიათ თუ გავრცელებულ ალელსა და დაავადების ფენოტიპს შორის ასოციაციის სისტემატური შემოწმება ისე, რომ წინასწარ არაფერი ვიცოდეთ, რომელი გენები ან გენეტიკური ვარიანტები შეიძლება იწვევდეს დაავადებას.

გენომის მასშტაბით ასოციაციის კვლევები განიხილება, როგორც **მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევები**, რომელიც **GWAS** აბრევიატურით არის ცნობილი. მრავალი მიზეზის გამო არაპრაქტიკულია *ყველა* ცნობილი ვარიანტის საკვლევად გამოყენება; თუმცა შესაძლებელია მათი დაახლოებითი გამოსახვა, შემთხვევა-კონტროლის გენოტიპირებით მთლიან გენომში ლოკალიზებული 300 000-დან 1 მილიონამდე ინდივიდუალური ვარიანტის შესწავლით, დაავადებასთან ან მის ნიშანთან ასოციაციის დასადგენად. ამ მიდგომის წარმატება დამოკიდებულია LD-ს გამოყენებაზე, ვინაიდან დადებითი ასოციაციის დადგენა დაავადებასა და LD ბლოკში არსებულ ალელებს შორის შესაძლებელია, მანამდე ვიდრე დაავადებისადმი წინსწარგანწყობის ცვლილებაზე პასუხისმგებელი ვარიანტი LD–ში არის ერთ ან მეტ გენოტიპირებულ ვარიანტთან ერთად LD ბლოკში.

აღნიშნულ მარკერთა ნაკრების გამოვლენამ დასაბამი მისცა **ჰაპლოტიპების კარტირების პროექტს (Haplotype Mapping (HapMap) Project)**, რომელიც, ადამიანის გენომის პროექტის დასრულების შემდეგ, ადამიანის გენომიკის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მცდელობაა. HapMap პროექტი დაიწყო ოთხ გეოგრაფიულად განსხვავებულ ჯგუფში – პირველადი ევროპული პოპულაცია, დასავლეთ აფრიკული პოპულაცია, ჩინური პოპულაცია და იაპონური პოპულაცია და მოიცავდა მილიონობით SNP ლოკუსის შეგროვებასა და დახასიათებას, ასევე მათი სწრაფი და ინტენსიური გენოტიპირების მეთოდების განვითარებას. მას შემდეგ მთლიანი გენომის სექვენირება მრავალი პოპულაციისათვის გამოიყენეს, რასაც **1000 გენომის პროექტი** ეწოდება.ამ პროექტის შედეგად მასიურად გაიზარდა დნმ-ის ვარიანტების მონაცემთა ბაზა, რაც ხელმისაწვდომი გახდა GWAS –თვის მსოფლიოს სხვადასხვა პოპულაციაში.

კომპლექსური დაავადებების გენების კარტირება მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევით

HapMap-ის მიზანი არ იყო მხოლოდ ძირითადი ინფორმაციის შეკრება LD–ს განაწილების შესახებ ადამიანის გენომში. მისი უპირველესი მიზანი იყო მოეწოდებინა ახალი, ძლიერი მეთოდი გენეტიკური ვარიანტების მოსაძიებლად, რომლებიც განაპირობებენ დაავადებისა და სხვა ნიშნების განვითარებას, რათა შესაძლებელი ყოფილიყო მიახლოება იდეალურ, სრულმასშტაბიან, მთლიანი გენომის ასოციაციის კვლევამდე. ამ მიდგომის მამოძრავებელი უპირველესი პრინციპია: *ასოციაციის დადგენა მონიშნული გენომური უბნის LD ბლოკში არსებულ ალელებსა და იმ ბლოკში არსებულ ალელებს შორის, რომლებიც, სავარაუდოდ, დაავადებასთან ასოცირებულ ალელებს შეიცავენ.* შესაბამისად, რადგან ამ მეთოდით ზუსტად შეუძლებელია ფაქტიური ვარიანტის

დადგენა, რომელიც ფუნქციურად ასოცირებულია დაავადებასთან, ეს უბანი იქნება ადგილი, რომლისკენაც მიმართული იქნება დამატებით კვლევა, რათა მოიძებნოს ალელური ვარიანტი, რომელიც ფუნქციურად ჩართულია დაავადების განვითარებაში.

ისტორიულად, ამ მეთოდის მაგალითად გამოდგება იმ მდგომარეობების დეტალური ანალიზი, რომლებიც ასოცირებულია (იხ. სურ. 8-10) HLA უბნების I და II კლასის მაღალი სიმკვრივის ვარიანტებთან (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის სხვადასხვა პოპულაციაში გავრცელებულია ათეულობით მილიონი ვარიანტი, ეს მეთოდი შესაძლებელია ფართოდ იყოს გამოყენებული პრაქტიკულად ნებისმიერი კომპლექსური დაავადების თუ ნიშნის გენეტიკური საფუძვლის შესასწავლად. სინამდვილეში, ათასობით ჩატარებული GWAS–ის (მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევის) შედეგად გამოვლინდა უდიდესი რაოდენობის ბუნებრივად წარმოქმნილი ვარიანტები, რომლებიც ასოცირებულნი არიან სხვადასხვა გენეტიკურად კომპლექსურ მულტიფაქტორულ დაავადებებთან, დაწყებული დიაბეტით და ნაწლავის ანთებითი დაავადებით და დამთავრებული რევმატოიდული ართრიტითა და სიმსივნით, ასევე ისეთ ნიშნებთან, როგორიც არის აღნაგობა და პიგმენტაცია.კვლევები,ამ ასოციაციების გამოკვეთილი ბიოლოგიური საფუძვლების დასადგენად, შემდგომ წლებშიც გაგრძელდება.

GWAS-ის დაგეგმვის და ანალიზის სირთულეები

ასოციაციური მეთოდები უმნიშვნელოვანესია არა მარტო დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენების იდენტიფიცირებისათვის, არამედ კონკრეტული ალელების გამოსავლენადაც. მათი განხორციელება შედარებით იოლია, რადგან საჭიროა მხოლოდ ნიმუშების შეგროვება არამონათესავე დაავადებული ინდივიდებიდან და საკონტროლო ჯგუფებიდან და არ არის სავალდებულო ნიმუშების შეგროვება საგვარეულოს მრავალი წევრისგან და ოჯახების შრომატევადი კვლევა.

ასოციაციური კვლევების ინტერპრეტაცია სიფრთხილით უნდა განხორციელდეს. მათი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შეზღუდვა **პოპულაციური სტრატიფიკაციით** განპირობებული სრული არტეფაქტური ასოციაციურობაა (იხ. მე-9 თავი). თუ პოპულაცია დაყოფილია ცალკეულ ქვეპოპულაციებად (მაგ., ეთნიკურობის ან რელიგიურობის მიხედვით) და ერთი ქვეპოპულაციის წევრები იშვიათად ქორწინდებიან მეორე ჯგუფის წარმომადგენლებზე, დაავადება რომელიც უფრო გავრცელებულია ერთ ქვეპოპულაციაში, შესაძლებელია ასოცირებული იყოს (არასწორად) რომელიმე ალელთან, რომელიც უფრო ფართო გავრცელებით ხასიათდება აღნიშნულ ქვეპოპულაციაში მთლიან პოპულაციასთან შედარებით. თუმცა პოპულაციური სტრატიფიკაციით განპირობებული მცდარი ასოციაციურობა შესაძლებელია მინიმუმამდე შემცირდეს შესაბამისი საკონტროლო ჯგუფის გულმოდგინე შერჩევით. კერძოდ, ხარისხიანი კონტროლის ერთი გზა იმაში დარწმუნებაა, რომ საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების ალელების გავრცელების სიხშირე თანაბარია, განსაკუთრებით იმ ალელებისა, რომელთა სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდება პოპულაციებს შორის (**წინაპართა საინფორმაციო მარკერები**,

შეჭიდულობის და ასოციაციური მეთოდების შედარება

შეჭიდულობა	ასოციაციური მეთოდი
• ახასიათებს ოჯახის საგვარტომოში ინდივიდთა გენომის უბნების და დაავადების ნიშნის მემკვიდრეობითობას • ავლენს გენომის უბნებს, სადაც თავმოყრილია დაავადების ალელები; იყენებს პოლიმორფულ ვარიანტებს მხოლოდ იმ მიზნით, რომ მონიშნოს და ერთმანეთისაგან განასხვავოს ინდივიდის მიერ თითოეული მშობლისგან მემკვიდრეობით მიღებული უბნები • იყენებს ასობით და ათასობით პოლიმორფულ ალელს გენომის მასშტაბით • არ არის გამიზნული მოიძიოს დაავადების და მის მიმართ წინასწარგანწყობის სპეციფიკური ვარიანტი; შეუძლია მხოლოდ განსაზღვროს, სად შეიძლება საკვლევი ვარიანტის პოვნა (ჩვეულებრივ) ერთ ან რამდენიმე მილიონიან ფუძეთა წყვილის სიმრავლეში • ეყრდნობა ოჯახის რამდენიმე თაობაში რეკომბინაციის შემთხვევათა მაჩვენებლებს, რის საფუძველზეც განსაზღვრავს გენეტიკურ მანძილს ქრომოსომებში დაავადების გენსა და პოლიმორფულ მარკერებს შორის • საჭიროებს არა მხოლოდ დაავადებული ინდივიდების, არამედ დაავადების შემთხვევათა მომცველი ოჯახების შერჩევასაც • ნაკლებად გამოსადეგია კომპლექსური მემკვიდრეობითობის და უკიდურესად დაბალი პენეტრანტობის მქონე დაავადების შემთხვევაში • ყველაზე ხშირად იყენებენ დაავადების გამომწვევი ისეთი მუტაციების კარტირებისათვის, რომელთა ეფექტის სიძლიერე განსაზღვრავს დაავადების მემკვიდრეობითობის მენდელისეულ ხასიათს	• ახდენს კონკრეტული ალელების ან ჰაპლოტიპების შეცვლილი სიხშირეების შედარებით ტესტირებას დაავადებულ და პოპულაციის ჯანმრთელ ინდივიდებში • შეისწავლის კონკრეტული ალელების ან ჰაპლოტიპების როლს დაავადების გამოწვევაში • იყენებს როგორც სამიზნე გენებში არსებულ ერთეულ მარკერებს, ისე ასობით და ათასობით მარკერს მთლიანი გენომის ანალიზისათვის • ზოგჯერ შეუძლია გამოავლინოს, ფაქტობრივად, დაავადებაზე პასუხისმგებელი ვარიანტები, უფრო ხშირად კი განსაზღვრავს დაავადების მომცველ ჰაპლოტიპს (ჩვეულებრივ) 1-დან 10-კბ-მდე ინტერვალში • მოიძიებს ალელთა ისეთ წყვილებს, მათ შორის დაავადების გამომწვევი გენის ალელებს, რომლებიც მრავალი თაობის განმავლობაში ერთად რჩებოდა მარკერებს შორის რეკომბინაციის არარსებობის გამო • შეიძლება მისი გამოყენება პოპულაციის შემთხვევა-კონტროლის ან კოჰორტული ნიმუშების კვლევებში • მგრძნობიარეა პოპულაციის სტრატიფიკაციის არტეფაქტისადმი, თუმცა ამის გაკონტროლება შესაძლებელია სწორად შედგენილი შემთხვევა-კონტროლის ან ოჯახური კვლევის მეთოდებით • საუკეთესო საშუალებაა ისეთი მცირე ეფექტის მქონე ვარიანტების მოსაძიებლად, რომლებიც კომპლექსურ ნიშან-თვისებებს განაპირობებს.

რაც მე-9 თავში განვიხილეთ). თუ საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში ალელთა სიხშირე თანაბარია, მაშინ გაუთვალისწინებელი ან ფარული სტრატიფიკაციის არსებობა არ არის მოსალოდნელი.

გარდა სტრატიფიკაციისა, რომელიც ცრუ-დადებით ასოციაციებს წარმოშობს,GWAS-ის ცრუ-დადებითი შედეგები შესაძლებელია სტატისტიკური მნიშვნელოვნების დონის შეუსაბამო, არასწორი ტესტის გამოყენებამაც განაპირობოს. ეს იმიტომ ხდება, რომ დაავადებასთან ასოცირებული ტესტირებული ალელების რაოდენობა იზრდება და შესაბამისად იზრდება შემთხვევითი ასოციაციურობის პოვნის ხდომილების ალბათობა, რაც სტატისტიკის კონცეფციაში **მრავლობითი ჰიპოთეზის ტესტირების** პრობლემითაა ცნობილი. იმისათვის, რომ გვესმოდეს, თუ რატომ უნდა იყოს სტატისტიკური მნიშვნელოვნების დონე უფრო ზუსტი, როცა მრავლობითი ჰიპოთეზის ტესტირება ხდება, წარმოიდგინეთ, რომ 50-ჯერ აგდებთ მონეტას და იგი 40-ჯერ ერთ მხარეს ვარდება. ასეთი წარმოუდგენელი შედეგის ალბათობა დაახლოებით 100 000 შემთხვევაში ერთია. თუმცა, თუ ერთსა და იმავე ექსპერიმენტს მილიონჯერ გავიმეორებთ, ხდომილების ალბათობა იმისა, რომ მილიონჯერ ჩატარებულ მონეტის აგდების ექსპერიმენტში სულ მცირე ერთ ექსპერიმენტში მონეტა 40-ჯერ ან მეტჯერ დავარდეს ერთ მხარეს, არის 99.999% და მეტი! რადგან, ჩატარებული ექსპერიმენტების რაოდენობის ზრდასთან ერთად, იზრდება იშვიათი მოვლენის განმეორების ხდომილების ალბათობა. ამიტომ არის, რომ გენომის გასწვრივ ასეულათასობით და მილიონობით ვარიანტის ასოციაციურობის კვლევისას, ათი ათასობით ვარიანტში შესაძლებელია ასოციაცია *მხოლოდ შემთხვევით* გამოვლინდეს, $P<0.05$-ის არსებობის შემთხვევაში, რაც ამ მაჩვენებლის სტატიტიკურ მნიშვნელოვნების დონეს ამცირებს ნამდვილი ასოციაციის დასადასტურებლად. ნაცვლად ამისა, GWAS დროს, როცა ხდება ასიათასობით და მილიონამდე ვარიანტის ტესტირება, უფრო შესაფერისი მნიშვნელოვნების დონეა $P<5\times10^{-8}$. თუმცა, მთლიანი გენომისათვის P-ს მკვთრად შემცირების მიუხედავად, ცრუ დადებითი შედეგების მიღების ალბათობა, ცალკეულ შემთხვევებში, კვლავ არსებობს. ამის გათვალიწინებით, სათანადოდ ჩატარებული GWAS-ის დროს, ძირითადად იყენებენ **რეპლიკაციურ კვლევას**, რომელიც ტარდება სხვადასხვა, სრულიად დამოუკიდებელ ინდივიდთა ჯგუფებში, რათა აჩვენონ, რომ ერთი და იმავე ლოკუსის ახლომდებარე ალელები ასოცირებულია. მხედველობაშია მისაღები, რომ ალელები, რომლებიც ასოცირებულნი არიან, შესაძლებელია განსხვავდებოდნენ სხვადასხვა პოპულაციაში.

საბოლოოდ, მნიშვნელოვანია იმის ხაზგასმა, რომ, თუ გამოვლენილია ასოციაცია დაავადებასა და პოლიმორფულ მარკერულ ალელს შორის, რომელიც მჭიდრო ჰაპლოტიპური რუკის ნაწილია, შეუძლებელია დავასკვნათ აღნიშნული ალელის ფუნქციური როლი დაავადების განვითარების ზრდასთან მიმართებაში. LD-ს თვისებიდან გამომდინარე, LD–ს ყველა ალელი, ლოკუსში არსებულ ალელებთან ერთად, რომლებიც დაკავშირებულია დაავადებასთან, გამოავლენენ აშკარა დადებით ასოციაციას, მიუხედავად იმისა, აქვთ თუ არა რაიმე ფუნქციური დამოკიდებულება დაავადებისადმი წინასწარგანწყობაში. LD–ზე დაფუძნებული ასოციაციურობა მაინც საკმაოდ გამოსადეგია, რადგან წესით, მარკერული პოლიმორფული ალელები, რომლებიც ასოციაციურობას ავლენენ, სავარაუდოდ, LD–ის ფარგლებში მდებარეობენ, რაც ფაქტიურად დაავადების ლოკუსის თავშესაფარს წარმოადგენს.

დაავადების გენების კარტირებისათვის საჭირო შეჭიდულობისა და ასოციაციურობის მეთოდების შედარებითი დახასიათება, მათი სუსტი და ძლიერი მხარეები შეჯამებულია ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში..

გენის კარტირებიდან გენის იდენტიფიკაციამდე

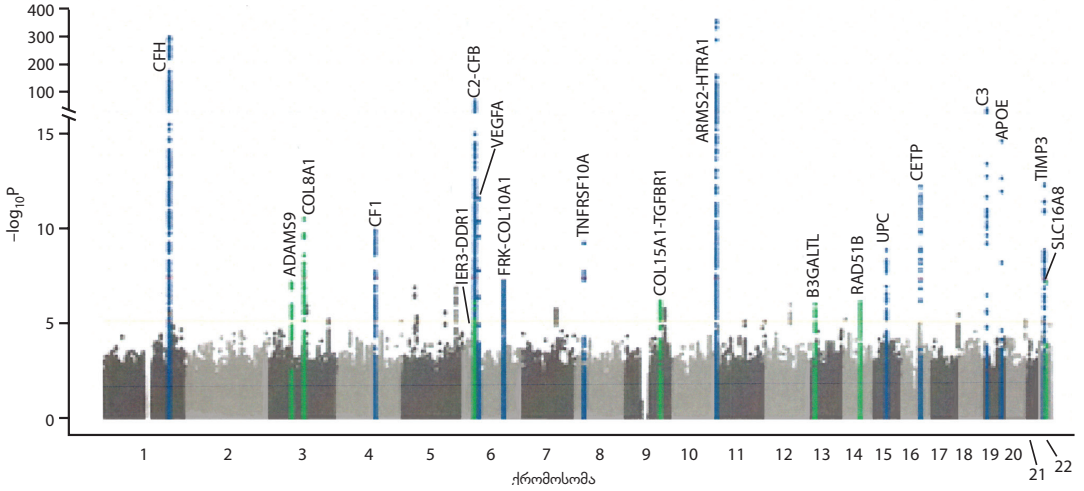
სამედიცინო გენეტიკას მნიშვნელოვანი წარმატება მოუტანა გენების კარტირების გამოყენებამ, რაც ზემოთ განხილული მეთოდებით განხორციელდა. ამ სტრატეგიამ განაპირობა მენდელისეულ ათასობით დაავადებასთან დაკავშირებული მრავალი გენის და კომპლექსურ გენეტიკურ დაავადებებზე პასუხისმგებელი გენებისა და ალელების მზარდი რიცხვის იდენტიფიცირება. ამ მიდგომების მნიშვნელობა ძალზე გაიზარდა მას შემდეგ, რაც შემუშავდა გენომის კვლევისათვის საჭირო, მაღალი გამოსავლიანობისა და დაბალი ფასის მქონე ტექნოლოგიები.

ამ ნაწილში აღვწერთ, როგორ მოხდა გენეტიკური და გენომიკური მეთოდების გამოყენებით იმ გენების იდენტიფიცირება, რომლებიც ჩართულნი არიან ორი დაავადების განვითარებაში. პირველ შემთხვევაში, შეჭიდულობის ანალიზისა და LD–ს გამოყენებით, განხორციელდა გავრცელებულ აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებაზე, კისტურ ფიბროზზე (CF)(შემთხვევა 12) პასუხისმგებელი გენის იდენტიფიცირება, ხოლო მეორე შემთხვევაში – GWAS-ის გამოყენებით გენში იმ მრავლობითი ალელელური ვარიანტების დადგენა, რომლებიც ზრდიან ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციის (AMD) (შემთხვევა 3) განვითარების ალბათობას, რაც მოხუცებში მძიმე დარღვევას, მხედველობის დაკარგვას, განაპირობებს.

გავრცელებულ მენდელისეულ დარღვევაზე პასუხისმგებელი გენის პოვნა შეჭიდულობის კარტირების მეთოდით

მაგალითი: კისტური ფიბროზი

თეთრკანიან მოსახლეობაში მისი განსაკუთრებულად მაღალი სიხშირისა და პათოგენეზის წარმომშობი ანომალიების არასაკმარისი ცოდნის გამო, კისტური ფიბროზი (CF) წარმოადგენდა უპირველეს კანდიდატს დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენის იდენტიფიცირებისთვის; დაავადების გამომწვევი გენის მდებარეობის დასადგენად გამოიყენეს არა ინფორმაცია თავად დაავადების პროცესზე არამედ შეჭიდულობის კარტირების მეთოდი. კისტური ფიბროზით დაავადებული დაახლოებით 50 ოჯახის დნმ-ის ნიმუშები შემოწმდა კისტური ფიბროზისა და დნმ-ის ასობით მარკერს შორის შეჭიდულობაზე. მე-7 ქრომოსომის გრძელ მხარში გამოვლინდა შეჭიდულობა კისტურ ფიბროზსა და მარკერებს შორის. დამატებითი დნმ-მარკერების შეჭიდულობამ 7q31-q32-თან კიდევ უფრო დაავიწროვა CF გენის ლოკალიზაციის



სურ. 10-11 ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციის მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევის (GWAS) "მანჰეტენის გრაფიკი", X-ღერძზე წარმოდგენილი 22 აუტოსომის გასწვრივ განლაგებული დაახლოებით 1 მილიონზე მეტი მთლიანი გენომის ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის (SNP) ალელების გამოყენებით. თითოეული ლურჯი წერტილი წარმოადგენს სტატისტიკურ მნიშვნელოვნობას (გამოხატული, როგორც – $\log_{10}(P)$ და y-ღერძზე დატანილი), რაც მანამდე ცნობილ ასოციაციას ადასტურებს. *ლურჯი* წერტილები ახალი ასოციაციების სტატისტიკური მნიშვნელოვნობაა. უწყვეტობის დარღვევა y-ღერძზე საჭიროა, რადგან ზოგიერთ ასოციაციას აქვს P-ს ძალიან მცირე მნიშვნელობა $<1X10^{-16}$. *იხილეთ წყაროები და მტკიცებულებები.*

საძიებო არეალი, რომელიც მე-7 ქრომოსომის დაახლოებით 500 კბ უბნით განისაზღვრა.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა კისტური ფიბროზის შემთხვევაში. ამჟამად გამოვლენილია კისტური ფიბროზის ერთი მნიშვნელოვანი ნიშანი: ყველაზე მჭიდროდ შეჭიდულ მარკერებთანაც კი, კისტური ფიბროზის გენები ინარჩუნებენ გარკვეულ დისტანციას, რაც იმის მანიშნებელია, რომ CF ლოკუსის მუტანტურ ალელებსა და მასთან მჭიდროდ შეჭიდულ ჰაპლოტიპს შორის შეჭიდულობის წონასწორობა ძლიერ დარღვეულია. ჩატარდა იმ უბნების სექვენირება, სადაც LD ყველაზე მაღალი ხარისხით იყო გამოხატული, რასაც 1989 წელს კისტური ფიბროზის გენის გამოყოფა მოჰყვა. როგორც მე-12 თავში დეტალურად არის განხილული, დაავადებაზე პასუხისმგებელ გენს, რომელსაც კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარობის რეგულატორი (CFTR) უწოდეს, მუტაციების საინტერესო სპექტრი აღმოაჩნდა. 3 ფუძეთა წყვილის დელეციამ (ΔF508) გამოიწვია ცილის 508-ე პოზიციაში არსებული ფენილალანინის დაკარგვა და ეს ცვლილება დაფიქსირდა ჩრდილოეთ ევროპის მოსახლეობაში კისტური ფიბროზის მუტანტური გენის საერთო რაოდენობის დაახლოებით 70%-ში, მაგრამ არც ერთხელ არ გამოვლენილა ლოკუსის ნორმალურ ალელებში. მსოფლიო მასშტაბით გაშლილმა შემდგომმა კვლევებმა მრავალი ასეული მუტანტური *CFTR* ალელი გამოავლინა. ოჯახებში, სადაც კვლევა ტარდებოდა CF გენის კარტირების და ამ გენის სხვა ახლომდებარე პოლიმორფული ლოკუსების ალელებთან LD-ის გამოვლენის მიზნით, აღმოჩნდა ΔF508 მუტაციის მაღალი სიხშირე, რამაც დიდად შეუწყო ხელი *CFTR* გენის საბოლოო იდენტიფიკაციას. კისტური ფიბროზის ლოკუსის კარტირებამ და *CFTR* გენის კლონირებამ კიდევ უფრო ფართომასშტაბური ხასიათი შესძინა კისტური ფიბროზის კვლევებს, რამაც განაპირობა შედეგების კლინიკური გამოყენება – ფუნდამენტური პათოფიზიოლოგიიდან მოლეკულურ დიაგნოსტიკამდე, რაც გამოიყენება გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას, პრენატალურ დიაგნოსტიკაში და ცხოველთა მოდელებზე წარმოებულ კვლევებში; და ბოლოს, უკვე არის ამ დაავადების მკურნალობის პრაქტიკული მცდელობა (იხ. მე-12 თავი).

კომპლექსურ დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენის პოვნა მთლიანი გენომის კვლევის ასოციაციური მეთოდით

მაგალითი: ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაცია

ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაცია (AMD) ბადურის ცენტრალურ მხედველობაზე პასუხისმგებელი უბნის პროგრესირებადი დეგენერაციული დაავადებაა. ეს პათოლოგია, 50 წელს გადაცილებული, 1,7 მლნ ამერიკელის სიბრმავის მიზეზია. დაავადებისათვის დამახასიათებელია ბადურის უკან, ყვითელი ხალის მიდამოებში, კლინიკურად ხილვადი, ცილისა და ცხიმების უჯრედგარე წყვეტილი ნალექი, ე.წ. დრუზები (შემთხვევა 3). მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების გამოწვევაში გენეტიკური ფაქტორის მონაწილეობის შესახებ საკმარისი მტკიცებულება არსებობს, ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციით დაავადებულ ინდივიდთა უმეტესობა არ გვხვდება ოჯახებში, სადაც, სავარაუდოდ, მემკვიდრეობის მენდელისეული მექანიზმია აღწერილი.დაავადების განვითარებაში გარემო ფაქტორების როლიც მნიშვნელოვანია, რაზეც მიუთითებს თამბაქოს მწეველებში AMD-ს მიმართ გაზრდილი რისკი არამწეველებთან შედარებით.

GWAS შემთხვევა-კონტროლის მეთოდის გამოყენებით, AMD-ს კვლევის შედეგად ორი გავრცელებული SNP გამოვლინდა კომპლემენტის ფაქტორის, H(*CFH*) გენის სიახლოვეს. ამ ალელების შემცველი, რისკის მქონე ჰაპლოტიპი აღმოაჩინეს საკვლევი ჯგუფის 50%-ზე მეტში და საკონტროლო ჯგუფის მხოლოდ 29%-ში (OR=2.46; 95%-იანი ნდობის

ინტერვალით [CI], 1,95-დან 3.11-მდე). ამ ჰაპლოტიპის ჰომოზიგოტურობა აღმოჩნდა შემთხვევების 24.2%-ში და საკონტროლო ჯგუფის მხოლოდ 8.3%-ში (OR=3.51; 95% CI, 2.13-5.78). SNP-ების კვლევამ LD ბლოკში, რომელიც AMD-თან ასოცირებულ ჰაპლოტიპს შეიცავს, გამოავლინა არასინონიმური SNP *CFH* გენში, რომლის მიხედვითაც CFH ცილაში ჰისტიდინი ჩანაცვლებული იყო თიროზინით 402-ე პოზიციაში (Tyr402His). გენომის ასოციაციური კვლევის დროს, გამომჟღავნდა Tyr402His-ის ცვლილება, რომლის ალელთა სიხშირე 26%-დან 29%-მდე ცვალებადობს თეთრკანიანებში და აფრიკულ პოპულაციებში, უფრო მტკიცე ასოციაციას ავლენდა AMD-სთან, ვიდრე ორი SNP-ს შემთხვევაში, რომელიც ავლენდა ასოციაციას საწყის GWAS - ში.

მას შემდეგ, რაც აღმოჩნდა, რომ დრუზები შეიცავს კომპლემენტის ფაქტორებს და მათ მახლობლად ბადურას ქსოვილები შეიცავს CFH-ს, დაასკვნეს, რომ Tyr402His ვარიანტი ნაკლებად იცავს ანთებისგან, რასაც შედეგად მოსდევს დრუზების ფორმირება და ბადურის დაზიანება. ამრიგად, Tyr 402His, სავარაუდოდ, AMD-ს მიმართ გაზრდილ რისკზე პასუხისმგებელი *CFH* ლოკუსის ვარიანტს წარმოადგენს.

AMD-ს გენომის ასოციაციური კვლევის მეთოდით (GWAS) ბოლო დროინდელი შესწავლის შედეგად გამოიკვლიეს 7600 შემთხვევა და 50000-ზე მეტი საკონტროლო ნიმუში და გამოვლინდა მინიმუმ 19 ლოკუსში მდებარე ალელები, რომლებიც $P<5x10^{-8}$ მნიშვნელოვნების დონით, ასოცირებულნი არიან AMD–სთან. პოპულარული მეთოდი GWAS-ის გრაფიკული ფორმით შესაჯამებლად არის ყველა ასოცირებული ვარიანტისათვის – log_{10} მნიშვნელოვნების დონეების გამოსახვა, რასაც "მანჰეტენის გრაფიკი" ("Manhattan plot") ეწოდება ნიუ-იორკის ცათამბჯენებთან თავისებური მსგავსების გამო (სურ. 10-11). ამ ვარიანტების AMD–სთვის OR-ები მერყეობს ყველაზე მაღალიდან 2.76-დან *ARMS2* გენისთვის, რომლის ფუნქცია უცნობია და 2.48-დან *CFH* გენის შემთხვევაში და 1.1-მდე იმ ბევრი სხვა გენისათვის, რომლებიც ჩართულნი არიან მრავალრიცხოვან მეტაბოლურ გზებში, მათ შორის კომპლემენტის სისტემის, ათეროსკლეროზის, სისხლძარღვთა ფორმირებისა და სხვ.

ამ კომპლექსური დაავადების, AMD-ს მაგალითში გენომის ასოციაციური კვლევის შედეგად განხორციელდა მტიკედ ასოცირებული გავრცელებული SNP-ების იდენტიფიკაცია, რომლებიც, თავის მხრივ, LD-ს ფარგლებში იმყოფებიან გავრცელებულ მაკოდირებელ SNP-თან გენში და წარმოადგენს დაავადებაში მონაწილე ფუნქციურ ვარიანტს. ამ აღმოჩენამ, თავის მხრივ, მიგვიყვანა სხვა SNP-ების იდენტიფიკაციამდე კომპლემენტთა კასკადში, რომელთაგან ზოგიერთი შესაძლოა დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობას ამჟღავნებდეს, სხვები კი დაავადებისგან დაცვის უნარს. თუ შევაჯამებთ, წარმოდგენილი შედეგებით შესაძლებელია აიხსნას AMD-ს პათოგენეზი და უნდა ვივარაუდოთ, რომ კომპლემენტის მექანიზმები მოსახერხებელი სამიზნე იქნება ახალი თერაპიული საშუალებებისათვის.ერთგვარად საინტერესოა ის, რომ გენომის ასოციაციური კვლევით გამოვლინდა ახალი, უცნობი ფუნქციის *ARMS2* გენი, რომელიც ასევე ჩართულია და რომელმაც ბიძგი მისცა AMD-ს პათოგენეზის სრულიად ახალი მიმართულებით კვლევას.

GWAS-დან PHEWAS-მდე

მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევისას (GWAS) მთლიან გენომში დიდი რაოდენობის, ობიექტურად შერჩეულ დნმ-ის მარკერებთან ასოციაციების ძიებით, შეისწავლება მოცემული ფენოტიპის, დაავადების ან ნიშნის გენეტიკური საფუძველი. მაგრამ შესაძლებელია თუ არა ამის საპირისპირო მიმართულებით გაკეთება? შესაძლებელია კი გენომის ვარიანტებთან ასოცირებული სავარაუდო ფენოტიპური კავშირების გამოვლენა სრული "ფენომიდან" (phenome) დიდი რაოდენობის, ობიექტურად შერჩეულ ფენოტიპებთან ასოციაციების ძიებით? დღეისათვის ამ კვლევის შედეგები საკმაოდ დამაიმედებელია.

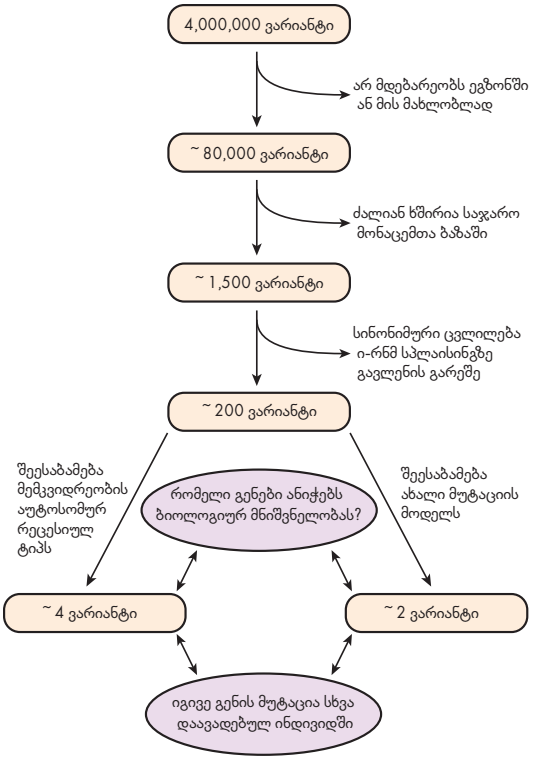
მთლიანი ფენომის ასოციაციური კვლევის (PheWas) დუბლირებული მეთოდით, ხდება გენეტიკური ვარიანტების ასოციაციურობის ტესტირება, არა მხოლოდ ერთ კონკრეტულ ფენოტიპთან (ვთქვათ, რევმატოიდული ართრიტი ან სისხლის სისტოლური წნევა 160 მმ ვერცხლისწყლის სვეტის ზემოთ) მიმართებაში, არამედ *ყველა*, სამედიცინო თვალსაზრისით რელევანტურ, ფენოტიპთან და **ელექტრონულ სამედიცინო ჩანაწერებში (EMRs)** აღმოჩენილ ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან მიმართებაში. ამ გზით შესაძლებელია ახალი, მოულოდნელი ასოციაციების გამოვლენა ობიექტური წესით, ალგორითმების, ანგარიშის კოდისა და ღია ტექსტის მოპოვებისათვის ყველა ელექტრონული მონაცემის გამოთხოვით, რაც მრავალ ქვეყანაში სამედიცინო ჩანაწერებისთვის სწრაფად ხელმისაწვდომი ხდება.

ამ მეთოდის საილუსტრაციოდ მოხდა მეორე მთავარი კლასის *HLA-DRB1* ჰაპლოტიპის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმების (SNP) სკრინინგი (როგორც განხილული იყო მე-8 თავში), 4000 პაციენტის სამედიცინო ელექტრონულ ჩანაწერებში (EMRs) არსებულ 4800-ზე მეტ ფენოტიპთან მიმართებაში; ამ მთლიანი ფენომის ასოციაციური კვლევით (PheWas)დადგინდა ასოციაცია არა მხოლოდ გაფანტულ სკლეროზთან (როგორც მოსალოდნელი იყო წინა კვლევებით), არამედ ალკოჰოლით გამოწვეულ ღვიძლის ციროზთან, როზაცეას მსგავს ერითრემატოზულ მდგომარეობასთან, მრავლობით კეთილთვისებიან ნეოპლაზმასთან და სხვა მრავალ ფენოტიპთან.

იქიდან გამომდინარე, რომ PheWas პოტენციალი მხოლოდ ახლა გაანალიზეს, დიდი რაოდენობით კლინიკური მონაცემების ნაკრების ასეთი ობიექტური შეგროვება საშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ აქამდე დაუდგენელი დაავადებების თანხვედრა და/ან წამლების ურთიერთქმედების ნაკლებად ცნობილი გვერდითი ეფექტები იმ პაციენტებში, რომლებიც დანიშნულ წამლებს იღებენ.

GWAS-ს საშუალებით აღმოჩენილი ასოციაციების მნიშვნელობა

დღეისათვის აქტიური დებატები მიმდინარეობს GWAS-ს შედეგების ინტერპრეტაციასთან და მისი, როგორც ადამიანის გენეტიკის კვლევის მეთოდის ღირებულებასთან დაკავშირებით. დისკუსიის დაწყება, პირველ ყოვლისა, განაპირობა OR და RR მნიშვნელობების არასრულმა გაგებამ. ცხადია, რომ სწორად ჩატარებული GWAS-ს შედეგად გამოვლენილია მნიშვნელოვანი ასოციაციები, მიუხედავად მოკრძალებული ეფექტის სიდიდისა (OR 1.1-ის მსგავსად, რაც AMD-სთან მიმართებაში ვახსენეთ). ფაქტობრივად, სულ უფრო მცირე ეფექტის სიდიდის მნიშვნელოვანი ასოციაციები უფრო ჩვეულებრივი ხდება სულ უფრო დიდი ზომის ნიმუშებისათვის, რაც სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მთლიანი გენომის ასოციაციების აღმოჩენის საშუალებას იძლევა სულ უფრო მცირე OR და RR მნიშვნელობებით. ამან წარმოქმნა ვარაუდი, რომ GWAS ნაკლებად ღირებულია ასოციაციის ეფექტის სიდიდის გამო, როგორც ეს განისაზღვრება



სურ. 10-12 ორი ჯანმრთელი მშობლისა და ერთი დაავადებული შვილისაგან შემდგარი ოჯახის წევრების მთლიანი გენომის სექვენირების შედეგად მიღებული მილიონობით ვარიანტის შესამცირებელი გამცხრილავი სქემის ნიმუში, რომელიც შეიძლება ბიოლოგიასა და დაავადებასთან შესაბამისობაში შეფასდეს. ვარიანტების საწყისი, უზარმაზარი ნაკრები მცირდება პატარა ჯგუფებამდე ფილტრის გამოყენებით, რომელიც გამორიცხავს იმ ვარიანტებს, რომლებიც ნაკლებად სავარაუდოა, რომ დაავადების გამომწვევი მიზეზი იყვნენ, გამომდინარე იმ რწმენიდან, რომ საინტერესო ალელები, სავარაუდოდ, გენის ახლოს მდებარეობენ, არღვევენ მათ ფუქციას და იშვიათია. შემდგომ ფასდება ყველა დარჩენილი კანდიდატი გენი იმის მიხედვით, როგორ მემკვიდრეობენ მასში არსებული ვარიანტები დაავადებაზე ყველაზე მეტად მორგებული მემკვიდრეობის მახასიათებლების გამოყენებით, კანდიდატ გენებში მომხდარი ცვლილებები ანიჭებს თუ არა ბიოლოგიურ მნიშვნელობას დაავადებული ბავშვის ფენოტიპს და სხვა დაავადებულ ინდივიდებსაც აქვთ თუ არა მუტაცია ამ გენში. AR - აუტოსომურ-რეცესიული; ი-რნმ - საინფორმაციო რნმ.

OR-ით ან RR-ით, რომელიც ძალიან მცირეა გენისათვის და დაავადების პათოგენეზში ამ ვარიანტის მონაწილეობის მნიშვნელობისთვის . ეს მცდარი მსჯელობაა ორი ფაქტორის გამო.

პირველი, OR არის სპეციფიკური ალელის (მაგალითად, AMD-ის *CFH*Tyr402His ალელი) გავლენის საზომი იმ კომპლექსურ პათოგენეზურ მექანიზმებზე, როგორიცაა ალტერნატიული კომპლემენტის მექანიზმები, სადაც CFH კომპონენტია. ალელის მავნე გავლენა განისაზღვრება იმის მიხედვით, თუ როგორ ცვლის იგი იმ გენის ბიოლოგიურ ფუნქციას, რომელშიც არის ლოკალიზებული და არა იმის მიხედვით, რომ გენი რომელიც შეიცავს ამ ალელს შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს დაავადების პათოგენეზში. აუტოიმუნური დაავადებების, მაგალითად, **რევმატოიდული ართრიტის, სისტემური წითელი მგლურას და კრონის დაავადების** მქონე პაციენტების შესწავლისას გამოვლინდა ზომიერი ასოციაცია, თუმცა ზოგიერთ მსგავს ვარიანტთან, აქედან გამომდინარე, სავარაუდოდ, ამ დაავადებების მექანიზმები მსგავსია, რასაც მივყავართ განსხვავებულ, თუმცა მონათესავე დაავადებებთან, რომლებიც მათი პათოგენეზის შესწავლის შემდეგ, ალბათ, უფრო გასაგები გახდება (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

მეორე, თუნდაც რომელიმე ვარიანტის ეფექტის სიდიდე მცირე იყოს, მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევა აჩვენებს, რომ მრავალი ასეთი დაავადება მკვეთრად პოლიგენურია, იმაზე პოლიგენურიც კი, ვიდრე მოსალოდნელი იყო. ათასობით ვარიანტით, რომელთა უმეტესობა უმნიშვნელოდ მონაწილეობს (OR-ის მნიშვნელობა 1.01-სა და 1.1-ს შორისაა) საკუთრივ დაავადების განვითარებაში, თუმცა კონკრეტულ ოჯახებში არსებითი წილის აგრეგაციას განაპირობებს (იხ. მე-8 თავი).

GWAS-ის შედეგად მოძიებული მრავალი ალელისათვის სწორად არის დადგენილი მცირე ეფექტის სიდიდე, თუმცა მაინც გასათვალისწინებელია GWAS-ის შედეგად ყველაზე ფუნდამენტური და მნიშვნელოვანი აღმოჩენა: *დღემდე შესწავლილი, ყველაზე მეტად გავრცელებული კომპლექსური დაავადებების გენეტიკურ არქიტექტურაში შესაძლოა მონაწილეობდნენ ასობით და ათასობით ლოკუსში განლაგებული მცირე ეფექტის სიდიდის მქონე მრავლობით გენთა ალელები.* გენები და დაავადების პათოგენეზის ცოდნა ძალზე მნიშვ-ნელოვანია იმის გასაგებად, თუ როგორ ვითარდება დაავადება, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ ალელს უმნიშვნელო გავლენა აქვს გენის რეგულაციაზე ან ცილის ფუნქციაზე და, შესაბამისად, თითოეული ალელი ნაკლებად არის პასუხისმგებელი დაავადების განვითარებაზე.

ამგვარად, კომპლექსური დაავადებებისათვის, GWAS ადამიანის გენეტიკის კვლევის მნიშვნელოვან მეთოდს წარმოადგენს, მიუხედავად იმისა, ცალკეული ვარიანტები არიან თუ არა ასოცირებულნი და პასუხისმგებელნი დაავადების განვითარებაზე (იხ. მე-16 თავი). მოსალოდნელია, რომ მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევით კომპლექსურ დაავადებაზე პასუხისმგებელი სულ უფრო მეტი გენეტიკური ვარიანტი იქნება წარმატებით იდენტიფიცირებული და უბნების სრული სექვენირება გამოავლენს იმ ვარიანტებს და მათ ნაკრებებს, რომლებიც ფუნქციურად პასუხისმგებელნი არიან დაავადებაზე. მსგავსი აღმოჩენები საშუალებას მოგვცემს უფრო კარგად გავერკვეთ და განვსაზღვროთ პოტენციური თერაპიული საშუალებები იმ გავრცელებული დაავადებებისათვის, რომლებიც პოპულაციაში ავადობას და სიკვდილიანობასგანაპირობებენ.

დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენების გამოვლენა გენომის სექვენირებით

ამ თავში ზემოთ ორ მეთოდზე ვიყავით ფოკუსირებული - შეჭიდულობის ანალიზი და GWAS, რომელთა საშუალებითაც ხდება დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენების კარტირება და იდენტიფიკაცია. ახლა კი მივუბრუნდეთ მესამე მეთოდს, რომელიც მოიცავს დაავადებული ინდივიდების, მათი მშობლების და/ან ოჯახის ან პოპულაციის სხვა წევრების, გენომის პირდაპირ სექვენირებას.

დნმ-ის სექვენირების მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებული მეთოდების განვითარებამ ექვსჯერ შეამცირა სექვენირების ის ღირებულება, რაც დახარჯული იყო ადამიანის გენომის პროექტის განხორციელებისას ნიმუშების სექვენირებაზე. ამ

პროექტმა ახალი შესაძლებლობები მოგვცა დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენებისა და მუტაციების გამოსავლენად, განსაკუთრებით, იშვიათი მენდელისეული დარღვევების შემთხვევაში. როგორც მე-4 თავში ვისაუბრეთ, ეს ახალი ტექნოლოგიები საშუალებას იძლევა ჩატარდეს **მთლიანი გენომის სექვენირება (WGS)** ან შესაძლებელია გენომის მხოლოდ დაახლოებით 2%-ის, გენების ეგზონების, შესწავლა, რაც ეკონომიკურად ეფექტური კომპრომისი იქნება,და მას **მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES)** ეწოდება.

მთლიანი გენომის ან მთლიანი ეგზომის სექვენირების მონაცემთა ბაზის გაანალიზება დაავადების გამომწვევი შესაძლო ვარიანტების გამოსავლენად

მაგალითისთვის, თუ რა არის ამჟამად შესაძლებელი, განვიხილოთ ოჯახური "ტრიო", რომელიც შედგება იშვიათი დაავადების მქონე ბავშვისა და მისი მშობლებისგან. **მთლიანი გენომის სექვენირება (WGS)** ჩატარდა სამივე ინდივიდის გენომის თანამიმდევრობისათვის და შედარებისას ტიპურად 4 მილიონზე მეტი განსხვავება გამოვლინდა (იხ. მე-4 თავი). ამ ვარიანტებიდან რომელია დაავადებაზე პასუხისმგებელი? ამ ფართო მონაცემთა ბაზიდან საჭირო ინფორმაციის გამოყოფა ეყრდნობა ვარიანტების გამცხრილავი სქემის შექმნას, რომელიც ემყარება მრავალმხრივ საფუძვლიან ვარაუდს, თუ რომელი ვარიანტია უფრო მეტად პასუხისმგებელი დაავადებაზე.

ვარიანტების გამცხრილავი სქემის ერთი მაგალითი, რომელიც შეიძლება ვარიანტთა დასახარისხებლად გამოვიყენოთ, ნაჩვენებია 10-12 სურათზე.

1. *მდებარეობა ცილის მაკოდირებელ გენებთან მიმართებაში.* შეინარჩუნეთ ის ვარიანტები, რომლებიც ცილის მაკოდირებელი გენების ეგზონების შიგნით ან მის სიახლოვეს არიან და გაცხრილეთ ისინი, რომლებიც ინტრონების შიგნით ან გენთაშორის უბნებში მდებარეობენ. რა თქმა უნდა, შესაძლებელია, რომ პასუხისმგებელი მუტაცია რნმ-ის არამაკოდირებელ გენებში ან გენიდან გარკვეული მანძილით დაშორებულ რეგულატორულ უბანში მდებარეობდეს, როგორც მე-3 თავშია წარმოდგენილი. მიუხედავად იმისა, რომ უფრო რთულია შეფასება და, ამდენად, დაშვების გამარტივება, მაინც გონივრულია თავიდანვე ცილის მაკოდირებელ გენებზე ფოკუსირება.
2. *პოპულაციური სიხშირე.* შეინარჩუნეთ იშვიათი ვარიანტები პირველი ეტაპიდან და გაცხრილეთ ის გავრცელებული ვარიანტები, რომელთა ალელური სიხშირე აღემატება 0.05-ს (ან სხვა შეფასებით 0.01-დან 0.1-მდე), რადგან ნაკლებად სავარაუდოა, რომ გავრცელებული ალელები პასუხისმგებელნი იქნებიან იმ დაავადების განვითარებაზე, რომლის პოპულაციური გავრცელება ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობით მოსალოდნელ q^2–ზე გაცილებით ნაკლებია (იხ. მე-9 თავი).
3. *მუტაციის მავნე ბუნება.*შეინარჩუნეთ ის ვარიანტები მეორე ეტაპიდან, რომლებიც ეგზონებში კოდონების ნონსენს ან არასინონიმურ ცვლილებებს, ფრეიმშიფტ მუტაციებს იწვევენ ან ძლიერ კონსერვირებულ სპლაის საიტებს ცვლიან და გაცხრილეთ სინონიმური ცვლილებები, რომლებსაც არ აქვთ მოსალოდნელი გავლენა გენის ფუნქციაზე.
4. *სავარაუდო მემკვიდრეობის ტიპთან შესაბამისობა.* თუ დაავადება, სავარაუდოდ,უფრო აუტოსომურ-რეცესიულია, მაშინ შეინარჩუნეთ ის ვარიანტები მესამე ეტაპიდან, რომლებიც დაავადებული ბავშვის გენის ორივე ასლში აღმოჩნდა. ბავშვი უნდა იყოს ჰომოზიგოტი ერთი და იგივე დაზიანებული ვარიანტის მიმართ, თუმცა შესაძლებელია იყოს კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი, ანუ ჰქონდეს ორი სხვადასხვა მუტაცია ერთ გენში (იხ. მე-7 თავი). თუ ჰიპოთეზა მემკვიდრეობის შესახებ სწორია, მაშინ მშობლები ამ ვარიანტის მიხედვით უნდა იყვნენ ჰეტეროზიგოტები. თუ მშობლები სისხლით ნათესავები არიან, შესაძლებელია შემდგომ გაიცხრილოს კანდიდატი გენები და ვარიანტები, იმ მოთხოვნიდან გამომდინარე, რომ ბავშვი ნამდვილი ჰომოზიგოტი იქნება ერთი და იგივე მუტაციის მიხედვით, რომელიც საერთო წინაპრისგან არის მიღებული (იხ. მე-9 თავი). თუ დაავადება მძიმეა და, სავარაუდოდ, ახალი დომინანტური მუტაციითაა განპირობებული, რადგან ჯანმრთელ მშობლებს იშვიათად ჰყავთ ერთზე მეტი დაავადებული შვილი, შეინარჩუნეთ ვარიანტები მესამე ეტაპიდან, რაც ბავშვში ახალი ცვლილებებია და არცერთ მშობელში არ აღინიშნება.

და ბოლოს, შეიძლება მილიონობით ვარიანტი მცირე რაოდენობით გენებამდე გაიცხრილოს. ეს პროცესი ამცირებს გენებისა და ალელების რაოდენობას მართვად რაოდენობამდე და ისინი შესაძლებელია სხვა მახასიათებლებისთვის შეფასდეს. პირველი, აქვს თუ არა რომელიმე გენს ცნობილი ფუნქცია ან ქსოვილში ექსპრესიის სქემა, რაც მოსალოდნელი იქნება, თუ გენი პოტენციურად დაავადების განმსაზღვრელია? არის თუ არა გენი ჩართული სხვა დაავადების ფენოტიპის განვითარებაში ან აქვს თუ არა მას როლი პათოგენეზში სხვა გენებთან ერთად, რომელთა მუტაციები მსგავს ან განსხვავებულ ფენოტიპებს იწვევენ? და ბოლოს, არის თუ არა იგივე გენის მუტაცია სხვა დაავადებულ პაციენტებშიც? სხვა პაციენტების ერთ რომელიმე გენში მუტაციების გამოვლენა დაადასტურებს იმას, რომ თავდაპირველ სამეულში პასუხისმგებელი გენი სწორედ ეს იყო.

ზოგიერთ შემთხვევაში ერთი გენი, მეოთხე ეტაპის ჩამონათვალიდან, შესაძლებელია სიის სათავეში მოხვდეს, როგორც კანდიდატი გენი, რადგან მისი ჩართულობა ქმნის ბიოლოგიურ და გენეტიკურ მნიშვნელობას ან ცნობილია, რომ იგი მუტირებულია სხვა დაავადებულ ინდივიდებშიც. თუმცა სხვა შემთხვევებში პასუხისმგებელი გენი შეიძლება სრულიად მოულოდნელად შეიცვალოს ბიოლოგიური თვისებების მიხედვით ან, ლოკუსის ჰეტეროგენურობიდან გამომდინარე, არ განიცადოს მუტაცია სხვა დაავადებულ ინდივიდებში (ანუ მუტაციებმა სხვა, ჯერ კიდევ ამოუცნობ გენებში შესაძლებელია მსგავსი დაავადება გამოიწვიოს).ასეთი ვარიანტის განხილვა ფართო გენომური მონაცემების ბაზებისა და პროგრამული უზრუნველყოფის მეთოდების გამოყენებას მოითხოვს. იგი მოიცავს ადამიანის გენომის თანამიმდევრობას, ალელების სიხშირის მონაცემთა ბაზებს და პროგრამულ უზრუნველყოფას, რომლებიც აფასებენ, რამდენად მავნე გავლენა შეიძლება ჰქონდეს ამინომჟავის ჩანაცვლებას გენის ფუნქციაზე, დაავადების გამომწვევი ცნობილი მუტაციების შეგროვებას ფუნქციური

ქსელის მონაცემთა ბაზასა და ბიოლოგიურ პათოგენეზზე. განვლილი რამდენიმე წლის განმავლობაში ინფორმაციის არანორმალურმა ზრდამ გადამწყვეტი როლი ითამაშა იშვიათი მენდელისეული დაავადებების გენების გამოვლენაში.

მაგალითი: გენის მუტაციის იდენტიფიკაცია პოსტაქსიალური აკროფაციალური დიზოსტოზის დროს

ზემოთ განხილული მეთოდით, მთლიანი გენომის სექვენირებით, შეისწავლეს ოჯახი, რომელშიც არამონათესავე, ჯანმრთელ მშობლებს ორი შვილი შეეძინათ იშვიათი, თანდაყოლილი მანკით, რომელიც ცნობილია, როგორც **პოსტაქსიალური აკროფაციალური დიზოსტოზი (POAD)**. პაციენტებს ამ დაავადებით აქვთ პატარა ყბები, ნაკლები რაოდენობის ან იდაყვის მხარეს სუსტად განვითარებული თითები, გაპობილი სასა და ნაპრალები (კოლობომები) ქუთუთოებზე. ითვლებოდა, რომ დაავადება აუტოსომურ-რეცესიული იყო, რადგან ზოგიერთ სხვა ოჯახში დაავადებული ბავშვის მშობლები ახლონათესაურ ქორწინებაში იმყოფებოდნენ და ასევე არის რამდენიმე ოჯახი, რომელიც ზემოთ განხილული შემთხვევის მსგავსია და სადაც ჯანმრთელ მშობლებს რამდენიმე დაავადებული შვილი ჰყავდათ. ორივე ფაქტი დაავადების რეცესიულ მემკვიდრეობაზე მიუთითებს (იხ. მე-7 თავი). მხოლოდ ამ პატარა ოჯახის შესწავლა არასაკმარისია შეჭიდულობის ანალიზისათვის. ამის ნაცვლად, ოჯახის ოთხივე წევრის მთლიანი გენომის სექვენირება და ანალიზი ჩატარდა.

დაავადების აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის გათვალისწინებით და ზემოთ განხილული გამცხრილავი სქემის გამოყენებით, ოთხ მილიონზე მეტი ვარიანტის მომცველი თავდაპირველი სიიდან მხოლოდ ოთხი შესაძლო გენი გამოვლინდა. მათ შორის ერთი, *DHODH* გენი, მუტირებული იყო სხვა ორ არამონათესავე POAD–ის მქონე პაციენტშიც. *DHODH* კოდირებს დიჰიდროოროტატ-დეჰიდროგენაზას, რომელიც პირიმიდინის ბიოსინთეზში ჩართული მიტოქონდრიული ცილაა და, ბიოლოგიური საფუძველებიდან გამომდინარე, მოულოდნელი იყო, რომ იგი ამ მალფორმაციულ სინდრომზე პასუხისმგებელი გენი იქნებოდა.

კლინიკურ პარამეტრებში მთლიანი გენომის ან მთლიანი ეგზომის თანამიმდევრობების გამოყენება

მას შემდეგ, რაც 2009 წელს პირველად აღწერეს WGS-ის ან WES-ის გამოყენება იშვიათი მენდელისეული დაავადებებისათვის, ასეულობით ასეთი დაავადება შეისწავლეს და სამასზე მეტი, მანამდე არაიდენტიფიცირებული, დაავადების გენებში მათი გამომწვევი მუტაციები გამოვლინდა. იქიდან გამომდინარე რომ გენომის სექვენირებით შესაძლებელია ისეთი კატეგორიის მუტაციები (მაგ., დელეციები ან ასლის რიცხვის ვარიანტები) გამოგვრჩეს, რომელთა დადგენა ძნელია მხოლოდ რუტინული სექვენირებით ან რთული და შეუძლებელია მათი ამოცნობა (მაგ., არამაკოდირებელი მუტაციები ან გენთაშორისი უბნების მარეგულირებელი მუტაციები), ბევრი ჯგუფი აცხადებს, რომ დაავადების გამომწვევი მუტაციების წარმატებით იდენტიფიკაცია 25-40%-ში ხდება. ეს აღმოჩენები არა მარტო სასარგებლო ინფორმაციას გვაწვდის მონაწილე ოჯახების გენეტიკური კონსულტაციისთვის, არამედ კლინიკური მენეჯმენტის ინფორმირების გზით შესაძლებელს ხდის დაავადების წარმატებით მკურნალობასაც.

მოსალოდნელია, რომ ამ მეთოდის წარმატება მით უფრო გაიზრდება, რაც უფრო შემცირდება სექვენირების ფასი და გაუმჯობესდება გენომში მომხდარი ცვლილებების შესაძლო ფუნქციური შედეგების ინტერპრეტაციის უნარი.

ძირითადი ლიტერატურა

Altshuler D, Daly MJ, Lander ES: Genetic mapping in human disease, *Science* 322:881–888, 2008. Manolio TA: Genomewide association studies and assessment of the risk of disease, *N Engl J Med* 363:166–176, 2010.
Risch N, Merikangas K: The future of genetic studies of complex human diseases, *Science* 273:1516-1517, 1996. Terwilliger JD, Ott J: *Handbook of human genetic linkage*, Baltimore, 1994, Johns Hopkins University Press.

ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, et al: An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes, *Nature* 491:56–65, 2012.
Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, et al: Whole-genome sequencing for optimized patient management, *Science Transl Med* 3:87re3, 2011.
Bush WS, Moore JH: Genome-wide association studies, *PLoS Computational Biol* 8:e1002822, 2012.
Denny JC, Bastarache L, Ritchie MD, et al: Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association data, *Nat Biotechnol* 31:1102–1110, 2013.
Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al: Seven new loci associated with age-related macular degeneration, *Nat Genet* 17:1783–1786, 2013. Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA: Human genome sequencing in health and disease, *Annu Rev Med* 63:35–61, 2012. Hindorff LA, MacArthur J, Morales J, et al: A catalog of published genome-wide association studies. Available at: www.genome.gov/gwastudies. Accessed February 1, 2015.
International HapMap Consortium: A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs, *Nature* 449:851–861, 2007.
Kircher M, Witten DM, Jain P, et al: A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants, *Nat Genet* 46:310–315, 2014. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, et al: The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics, *Cell* 155:27–38, 2013.
Manolio TA: Bringing genome-wide association findings into clinical use, *Nat Rev Genet* 14:549–558, 2014.
Matise TC, Chen F, Chen W, et al: A second-generation combined linkage-physical map of the human genome, *Genome Res* 17:1783–1786, 2007.
Roach JC, Glusman G, Smit AF, et al: Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing, *Science* 328:636–639, 2010.
Robinson PC, Brown MA: Genetics of ankylosing spondylitis, *Mol Immunol* 57:2–11, 2014.SEARCH Collaborative Group: *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359:789–799, 2008.
Stahl EA, Wegmann D, Trynka G, et al: Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis, *Nature Genet* 44:4383–4391, 2012.
Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al: Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders, *N Engl J Med* 369:1502–1511, 2013.

პრობლემები

1. ერთ-ერთი კვლევის საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ ჰანტინგტონის დაავადების (HD) ლოკუსი შეჭიდულია დნმ-ის პოლიმორფიზმთან მე-4 ქრომოსომაში; თუმცა იმავე გამოკვლევაში გამოირიცხა შეჭიდულობა HD-სა და სისხლის MNS-ის ჯგუფის ლოკუსის პოლიმორფიზმს შორის, რომელიც ასევე მე-4 ქრომოსომაშია კარტირებული. როგორ ახსნით ამ ფაქტს?

2. გაანალიზებულია LOD ქულა (Z) მე-16 ქრომოსომის მოკლე მხრის α-გლობინის ლოკუსის პოლიმორფიზმსა და აუტოსომურ-დომინანტურ დაავადებას შორის ბრიტანული და ჰოლანდიური წარმომავლობის ოჯახებში. მიღებულია შემდეგი შედეგები:

θ	0.00	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
Z	–∞	23.4	24.6	19.5	12.85	5.5

Z_{max} = 25.85, როდესაც θ_{max} = 0.05

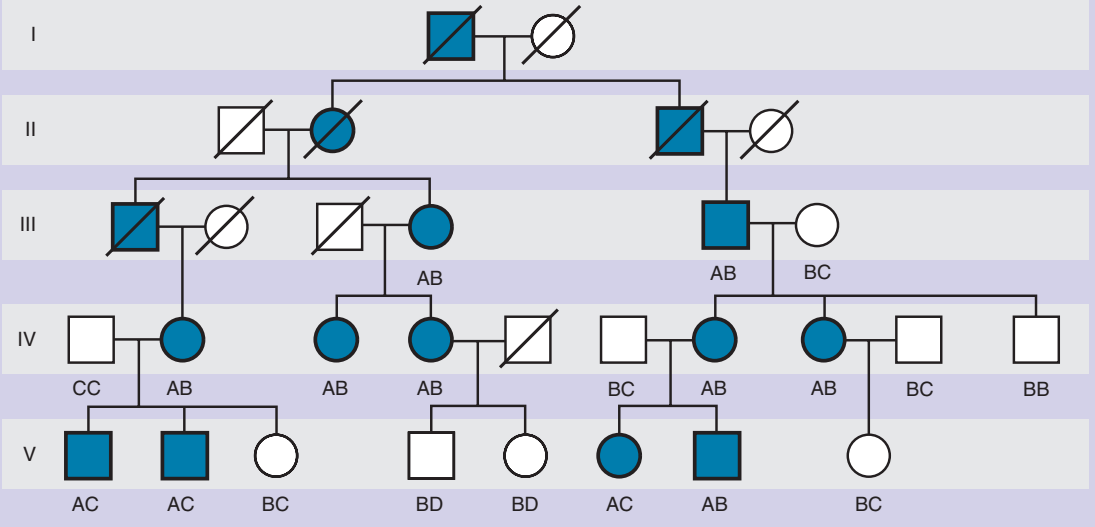
როგორ შეაფასებთ ამ მონაცემებს? როგორ მნიშვნელობას იძენს Z, როდესაც θmax= 0, თუ θ=0?

შემდგომში მსგავსი დაავადების მატარებელ, სიცილიური წარმომავლობის მრავალწევრიან ოჯახში შეისწავლეს დაავადების კავშირი α-გლობინთან მათ შორის შესაძლო შეჭიდულობის გამოვლენის მიზნით და მიიღეს შემდეგი შედეგები:

θ	0.00	0.10	0.20	0.30	0.40
LOD scores (*Z*)	–∞	–8.34	–3.34	–1.05	–0.02

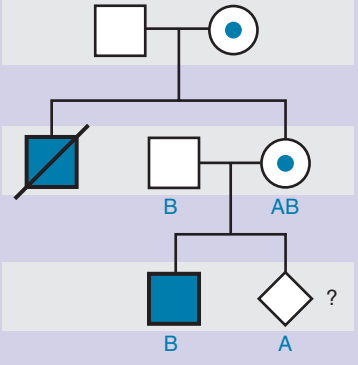
როგორ შეაფასებდით მეორე გამოკვლევის შედეგებს?

3. ეს საგვარტომო შეადგინეს იმ კვლევის შედეგების მიხედვით, რომლის მიზანი იყო დაედგინათ – რამდენად მნიშვნელოვანია თვალის ბროლის ერთ-ერთი ძირითადი ცილის, γ-კრისტალინის მაკოდირებელი გენის მუტაციის გავლენა კატარაქტის აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმაზე. შეფერილი სიმბოლოებით საგვარტომოში გამოკვეთილია კატარაქტით დაავადებული ოჯახის წევრები. ასოებით აღნიშნავენ სამ ალელს მეორე ქრომოსომის γ-კრისტალინის პოლიმორფულ ლოკუსში. თუ თქვენ გამოიკვლევთ თითოეულ დაავადებულ ინდივიდს, რომელმაც დაავადება (კატარაქტა) მემკვიდრეობით გადასცა თავის შვილებს, მეიოზების რა რაოდენობის შესწავლაა საჭირო, რომ დავადგინოთ γ-კრისტალინსა და კატარაქტას შორის შეჭიდულობის არსებობა? რომელ ინდივიდებშია ცნობილი კატარაქტის მუტაციასა და γ-კრისტალინის ალელებს შორის ფაზა? თუ არის მათ შორის მეიოზი, რომელიც შედეგების ასახსნელად საჭიროებს კროსინგოვერის არსებობას? კვლევის შედეგებზე



დაყრდნობით, როგორ დასკვნას გააკეთებთ კატარაქტასა და γ-კრისტალინის შეჭიდულობის თაობაზე? რომელ დამატებით კვლევებს ჩაატარებდით, რომ დაამტკიცოთ ან უარყოთ ეს ჰიპოთეზა?

4. ქვემოთ გამოსახულ საგვარტომოზე მოცემულია ვისკოტ-ოლდრიხის სინდრომის, X-შეჭიდული იმუნოდეფიციტური დაავადების მოლეკულური მეთოდებით დასმული დიაგნოზის, ,მაგალითი. გამოყენებული იყო დნმ-ის შეჭიდული პოლიმორფიზმის მეთოდი, სადაც მანძილი რუკაზე პოლიმორფულ ლოკუსსა და ვისკოტ-ოლდრიხის სინდრომის განმსაზღვრელ გენს შორის დაახლოებით 5 cM-ია.

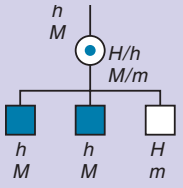


ა) სავარაუდოდ, როგორი ფაზა ექნება დაავადების მატარებელ დედას? როგორ განსაზღვრავთ ამას? როგორ დიაგნოზს დასვამდით პრენატალური დიაგნოსტიკის საშუალებით თუ ნაყოფის სქესი მამრობითი აღმოჩნდებოდა?

ბ) ბაბუას, დედის მხრიდან, ჩაუტარდა დნმ-ტესტირება და გამოვლინდა B-ალელის შეჭიდულობა ლოკუსთან. როგორ გავლენას მოახდენს ეს მონაცემები დედის ფაზის განსაზღვრაზე? როგორი დიაგნოზის დასმა შეიძლება პრენატალური დიაგნოსტიკის მონაცემების საფუძველზე?

5. განიხილეთ 10-10B სურათზე წარმოდგენილი საგვარტომო. თუ ჯანმრთელი ბებია I-2, იქნებოდა *A/a* ჰეტეროზიგოტი, შესაძლებელია თუ არა ფაზის გამოვლენა დაავადებულ მშობელში, II-2 ინდივიდში?

6. ქვემოთ მოცემული საგვარტომოს მიხედვით, რომელზეც წარმოდგენილია X შეჭიდული A ჰემოფილიის მქონე ოჯახი, განსაზღვრეთ ფაზა VIII ფაქტორის გენის მუტანტური (*h*) და



ნორმალური (*H*) ალელებისათვის, ორი დაავადებული ბიჭის დედაში *M* და *m* პოლიმორფული ალელების გათვალისწინებით.

7. გამოთვალეთ D' 10-7 სურათზე წარმოდგენილი სამი ვარიანტისთვის.

8. ფარდობითი რისკის გამოთვლას იყენებენ პოპულაციური კვლევისას და არა შემთხვევა-კონტროლის კვლევისას. ამის სადემონსტრაციოდ წარმოიდგინეთ, რომ შემთხვევა-კონტროლის მეთოდი გამოვიყენეთ დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენეტიკური ვარიანტის გავლენის დასადგენად. მკვლევარმა გამოავლინა რაც შეიძლება მეტი დაავადებული ინდივიდი (a+c) და თავისი შეხედულებით შეარჩია საკონტროლო ჯგუფი (b+d). მათ ჩაუტარდათ გენოტიპირება ვარიანტების არსებობის დასადგენად: დაავადებულებს აქვთ ვარიანტი a/(a+c), მაშინ, როცა საკონტროლო ჯგუფს აქვს ვარიანტი b/(b+d) .

	დაავადებული	ჯანმრთელი
ვარიანტის არსებობა	a	b
ვარიანტის არარსებობა	c	d
	a + c	b + d

გამოთვალეთ არსებულ ვარიანტსა და დაავადებას შორის ასოციაციისათვის ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა (odds ratio) და ფარდობითი რისკი.

ახლა წარმოიდგინეთ, რომ მკვლევარმა თვითნებურად გადაწყვიტა კონტროლთან შედარებით სამჯერ მეტი დაავადებული ინდივიდის გამოყენება, 3x(b+d). მკვლევარს ამის სრული უფლება აქვს, რადგან ეს არის შემთხვევა-კონტროლის კვლევა და დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდების რაოდენობა არ არის განსაზღვრული, როგორც ეს იქნებოდა პოპულაციის კვლევისას დაავადების პრევალირების დასადგენად. დაუშვით, რომ საკონტროლო ჯგუფში ვარიანტის სიხშირე იმდენივეა, რამდენიც ალელის მატარებელ უფრო პატარა საკონტროლო ჯგუფში 3b/[3x(b+d)]=b/(b+d).

	დაავადებული	ჯანმრთელი
ვარიანტის არსებობა	a	3b
ვარიანტის არარსებობა	c	3d
	a + c	3 × (b + d)

ამ ახალი საკონტროლო ჯგუფისათვის თავიდან გამოთვალეთ ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა (odds ratio) და ფარდობითი რისკი.

გააკეთეთ იგივე, როცა შერჩეული საკონტროლო ჯგუფი საწყისი საკონტროლო ჯგუფის n-ჯერადია. საკონტროლო ჯგუფის რაოდენობა არის nx(b+d).

ამ ორი სიდიდიდან, OR ან RR, რომელი არ იცვლება, როცა განსხვავებულ, თვითნებურად შედგენილ საკონტროლო ჯგუფს ვიყენებთ?

თავი 11

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური საფუძვლები

ჰემოგლობინოპათიების ძირითადი პრინციპები

ტერმინი *მოლეკულური დარღვევა,* რომელიც დაახლოებით სამოცი წლის წინ შემოიღეს, აღნიშნავს ისეთ დარღვევებს, რომლებიც გამოწვეულია გენ(ებ)ის, მისი სტრუქტურის ან/და მისი ექსპრესიის მემკვიდრულად მიღებული ან შეძენილი ცვლილებით. ამ თავში თავდაპირველად გამოვყოფთ იმ ძირითად გენეტიკურ და ბიოქიმიურ მექანიზმებს, რომლებიც საფუძვლად უდევს მონოგენურ ან ერთეული გენით გამოწვეულ დარღვევებს. შემდეგ ამ მექანიზმებს მათი მოლეკულური და კლინიკური შედეგების კონტექსტში წარმოვადგენთ ჰემოგლობინის მემკვიდრული დაავადებების ჰემოგ-ლობინოპათიების მაგალითებზე. მექანიზმების ეს მიმოხილვა კი უფრო ვრცლად მე-12 თავში იქნება გადმოცემული სხვა გენეტიკურ დაავადებებთან ერთად, რომლებიც მნიშვნელოვანია სამედიცინო გენეტიკის დამატებითი კანონზომიერებების საილუსტრაციოდ.

გენეტიკური დაავადებების შემთხვევაში არსებითი გენის დნმ-ში მომხდარ ცვლილებებს მოჰყვება გენის პროდუქტების – ინფორმაციული რნმ-ის (ი-რნმ-ის), ცილის და ხანდახან სტრუქტურული და მარეგულირებელი ფუნქციების მქონე სპეციფიკური არამაკოდირებელი რნმ-ების (ამ-რნმ) რაოდენობრივი ან ფუნქციური (ან ერთდროულად ორივეს) ცვლილებები. მიუხედავად იმისა, რომ თითქმის ყველა შესწავლილი ერთეული გენის დარღვევა გამოწვეულია მუტაციებით, რომლებიც ცვლიან ცილის ფუნქციას, ამჟამად ამ ფართოდ მიღებული ცნების მხოლოდ რამდენიმე გამონაკლისია ცნობილი. ეს გამონაკლისებია დაავადებები, რომლებსაც იწვევს მუტაციები ამ-რნმ-ის გენებში, მათ შორის, მიკრო-რნმ-ის (მი-რნმ) გენებში, რომლებიც მონაწილეობენ კონკრეტული სამიზნე გენების რეგულაციაში და მიტოქონდრიული გენები, რომლებიც კოდირებენ ტრანსპორტულ რნმ-ებს (ტ-რნმ; იხ. მე-12 თავი). აუცილებელია გვესმოდეს გენეტიკური დაავადების მოლეკულური და ბიოქიმიური საფუძვლები, რადგან ეს ცოდნა რაციონალური თერაპიის საფუძველია. ამ თავში ყურადღებას მივაპყრობთ დაავადებებს, რომლებიც გამოწვეულია ცილის მაკოდირებელი გენების დარღვევებით; ფენოტიპის შესწავლა ცილების, ბიოქიმიისა და მეტაბოლიზმის დონეზე **ბიოქიმიური გენეტიკის** კვლევის საგანს შეადგენს.

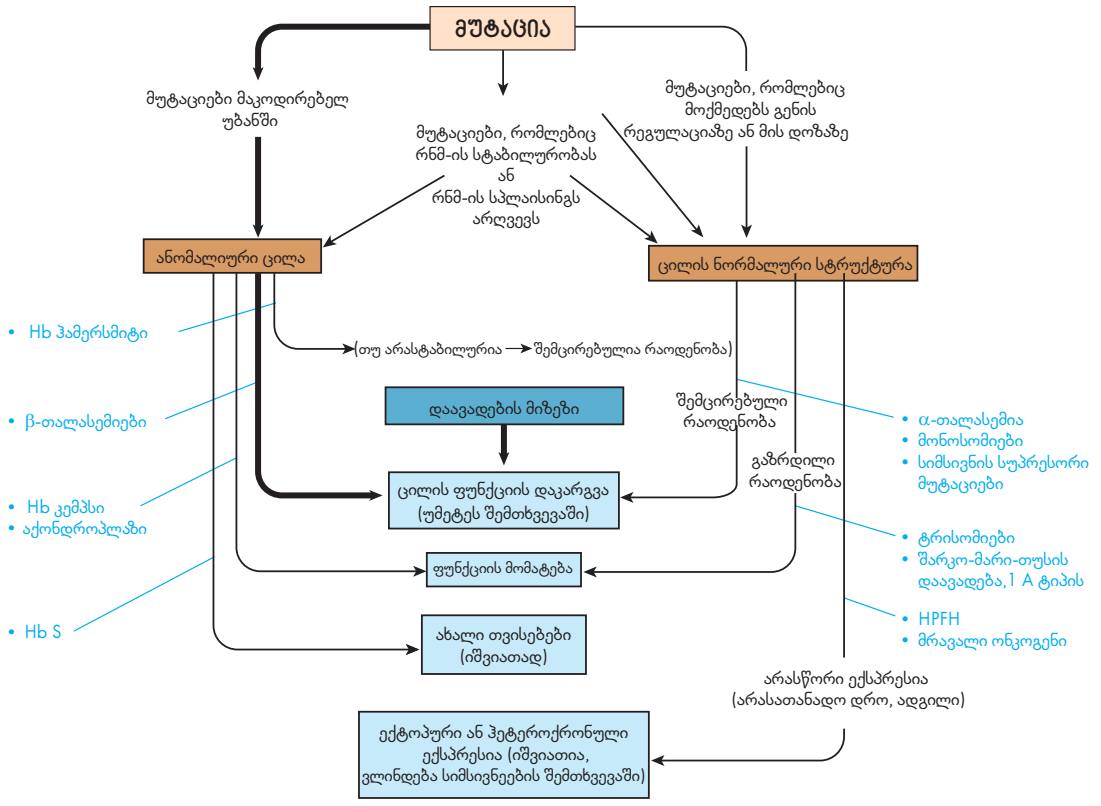
2014 წლისთვის OMIM (Online version of Mendelian Inheritance in Man) ელექტრონულმა ვერსიამ "მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში" გამოაქვეყნა 5500-ზე მეტი აუტოსომური და X-შეჭიდული ფენოტიპის სია, რომელთა მოლეკულური მექანიზმები ცნობილია. მიუხედავად ასეთი შთამბეჭდავი რიცხვისა, საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ჩვენი ცოდნა თითოეული გენეტიკური დაავადების პათოფიზიოლოგიის შესახებ ჯერ კიდევ არასრულია. მემკვიდრეობითი პათოლოგიებიდან ყველაზე უკეთ შეს-წავლილია **ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება** (შემთხვევა 42). თუმცა აქაც, მიუხედავად იმისა, რომ ეს იყო მკვლევართა მიერ 65 წლის წინ ამოცნობილი პირველი მოლეკულური დაავადება, ჩვენი ცოდნა მაინც არასრულყოფილია.

მუტაციის გავლენა ცილის ფუნქციაზე

მუტაციებმა, რომლებიც ცილის მაკოდირებელ გენებზე მოქმედებენ, შესაძლოა დაავადება გამოიწვიონ ცილის ფუნქციაზე ოთხგვარი ეფექტიდან ერთ-ერთის მეშვეობით (სურ. 11-1). ყველაზე ხშირად მუტაციას შედეგად მოსდევს მუტანტური ცილის **ფუნქციის დაკარგვა.** თუმცა მრავალი მდგომარეობა შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვა მექანიზმებით, როგორიცაა ცილის **ფუნქციის გაზრდა**, მუტანტური ცილის მიერ **ახალი თვისების შეძენა** ან გენის ექსპრესია არასათანადო დროს **(ჰეტეროქრონული ექსპრესია)** ან/და ადგილას **(ექტოპური ექსპრესია)**.

ფუნქციის დაკარგვის გამომწვევი მუტაციები

გენის ფუნქციის დაკარგვა შეიძლება გამოიწვიოს მისი მაკოდირებელი, მარეგულირებელი ან სხვა მნიშვნელოვანი თანამიმდევრობის ცვლილებამ ნუკლეოტიდების ჩანაცვლების, დელეციის, ინსერციის ან რეარანჟირების გამო. დელეციის შედეგად გენის დოზის შემცირებით განპირობებული ფუნქციის დაკარგვის მაგალითებია: α**-თალასემიები** (შემთხვევა 44), რომელიც უმეტესად გამოწვეულია α-გლობინის გენების დელეციით (განსჯა იხილეთ ქვემოთ); ქრომოსომის დაკარგვასთან დაკავშირებული დაავადებები (შემთხვევა 27), როგორიცაა მონოსომიები, მაგ., **ტერნერის სინდრომი** (იხ. მე-6 თავი) (შემთხვევა 47) და შეძენილი სომატური მუტაციები, როგორიცაა სიმსივნის სუპრესორ გენებში მომხდარი მუტაციები (უმეტესად დელეციები) სიმსივნის სხვადასხვა ფორმის დროს, მაგალითად, ასეთია **რეტინობლასტომა** (შემთხვევა 39) (იხ. მე-15 თავი). ფუნქციის სრული დაკარგვა აგრეთვე შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვა მრავალი ტიპის მუტაციით, რისი კარგი მაგალითია β**-თალასემიები** (შემთხვევა 44) (განსჯა იხილეთ ქვემოთ) ჰემოგლობინოპათიების ერთ-ერთ ჯგუფი, რომელიც ვითარდება ერითროციტებში ჰემოგლობინის ერთ-ერთი უმთავრესი ცილის, β-გლობინის, ჯაჭვების რაოდენობის შემცირების გამო.



სურ. 11-1. პათოლოგიის გამომწვევ მუტაციათა მექანიზმების ზოგადი სქემა. მუტაციები მაკოდირებელ უბანში სტრუქტურულად შეცვლილი ცილების წარმოქმნას იწვევს, რომელთაც დაკარგული ან მომატებული აქვთ ფუნქცია. მუტაციები არამაკოდირებელ თანამიმდევრობებში ორი ძირითადი ტიპის არის: 1. ისინი, რომლებიც ცვლის ი-რნმ-ის სტაბილურობას ან სპლაისინგს და 2. ისინი, რომლებიც აზიანებს რეგულატორულ ელემენტებს ან ცვლის გენის დოზას. მუტაციები რეგულატორულ ელემენტებში ზრდის ი-რნმ-ის რაოდენობას, ცვლის ექსპრესიის დროს ან უჯრედების ტიპს, რომელშიც გენი ექსპრესირდება. მუტაცია რომელიმე მაკოდირებელ უბანში ან მარეგულირებელ დომენში ამცირებს წარმოქმნილი ცილის რაოდენობას. HPFH, ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრული მდგრადობა.

ფუნქციის ზრდის გამომწვევი მუტაციები

მუტაციებს შეუძლია აგრეთვე გაზარდოს ცილის ერთი ან მეტი ნორმალური ფუნქცია. თუმცა ბიოლოგიურ სისტემაში მეტი ყოველთვის არ ნიშნავს უკეთესს და დაავადება შეიძლება მაინც განვითარდეს. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია განვსაზღვროთ, არის თუ არა დაავადება გამოწვეული ფუნქციის ზრდის გამომწვევი მუტაციით, რადგან ამ შემთხვევაში მკურნალობა რადიკალურად განსხვავებული იქნება სხვა მექანიზმებით გამოწვეული დაავადებებისგან, მაგალითად, ფუნქციის დაკარგვით გამოწვეული დარღვევების მკურნალობისაგან.

- **მუტაციები, რომლებიც ზრდის ნორმალური ცილის წარმოქმნას.** ზოგიერთი მუტაცია იწვევს ნორმალური ცილის სინთეზის გაზრდას უჯრედებში, რომელშიც ეს ცილა ჩვეულებრივ არსებობს. ამ ტიპის მუტაციების ყველაზე გავრცელებული ფორმები გამოწვეულია გენის დოზის გაზრდით, რაც, როგორც წესი, მთლიანი ქრომოსომის ან მისი ნაწილის დუპლიკაციის შედეგად ვითარდება. როგორც მე-6 თავში უკვე განვიხილეთ, ამის კლასიკური მაგალითია **21-ე ქრომოსომის ტრისომია (დაუნის სინდრომი)**, რომელიც გამოწვეულია 21-ე ქრომოსომის სამი ასლის არსებობით. სხვა შემთხვევებში ერთეული გენების დოზა იზრდება, მათ შორის არის ოჯახური ტიპის ალცჰაიმერის დაავადების ერთ-ერთი ფორმა, რაც გამოწვეულია ამილოიდის წინამორბედი ცილის (βAPP) გენის დუპლიკაციით (იხ. მე-12 თავი), და პერიფერიულ ნერვულ დეგენერაციასთან დაკავშირებული **1A ტიპის შარკო-მარი-თუსის** დაავადება, რომელიც, როგორც წესი, მხოლოდ ერთი გენის – პერიფერიული მიელინის ცილა P22-ის მაკოდირებელი გენის (*PMP22*) – დუპლიკაციის შედეგად ვითარდება.
- **მუტაციები, რომლებიც ცილის ერთ ნორმალურ ფუნქციას აძლიერებს**. მაკოდირებელი უბნის მუტაციამ, იშვიათად, შეიძლება გაზარდოს ცალკეული ცილის მოლეკულის უნარი, შეასრულოს მისი ერთი ან მეტი ნორმალური ფუნქცია, მაშინაც კი, როცა ეს საზიანოა ცილის სრულფასოვანი ფიზიოლოგიური აქტივობისათვის. მაგალითად, მისენს მუტაცია, რომელიც კემპსის ჰემოგლობინს წარმოქმნის, ჰემოგლობინს ჟანგბადის მაღალი აფინურობის მდგომარეობას უნარჩუნებს, რითაც ქსოვილებისათვის ჟანგბადის მიწოდებას ამცირებს. ამ მექანიზმის გამოვლინების კიდევ ერთი მაგალითია ტანმორჩილობის ერთ-ერთი ფორმა – **აქონდროპლაზია** (შემთხვევა 2)

ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები

ცნობილია ერთეული დაავადებები, როდესაც ამინომჟავების თანამიმდევრობაში მომხდარი ცვლილება იწვევს ცილის მიერ

ახალი თვისების შეძენას, ამავდროულად, როგორც წესი, მისი ძველი, ნორმალური ფუნქცია შენარჩუნებულია. ამ მექანიზმის კლასიკური მაგალითია **ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება** (შემთხვევა 42), რომელიც გამოწვეულია ერთი ამინომჟავის ცვლილებით პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში. ეს არავითარ გავლენას არ ახდენს დეფექტური ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის გადატანის უნარზე. ნორმალური ჰემოგლობინისგან განსხვავებით, დეზოქსიგენაციის დროს ნამგლისებრი ჰემოგლობინის ჯაჭვები ერთიანდება ანომალიური პოლიმერული ძაფების წარმოსაქმნელად, რაც იწვევს ერითროციტების დეფორმაციას. ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები იშვიათია, რაც გასაკვირი არ არის, რადგან ამინომჟავების ჩანაცვლება უმეტესად ნეიტრალური ან საზიანოა ცილის ფუნქციის ან სტაბილურობის თვალსაზრისით, რაც დარეგულირებულია ევოლუციის პროცესში.

გენის ჰეტეროქრონულ ან ექტოპურ ექსპრესიასთან დაკავშირებული მუტაციები

მუტაციების მნიშვნელოვან კლასს შეადგენს დარღვევები, რომლებიც გენის შეუსაბამო ექსპრესიას იწვევს არასათანადო დროს ან არასათანადო ადგილას. ეს მუტაციები გენის მარეგულირებელ უბნებში ხდება. სიმსივნე ხშირად განპირობებულია უჯრედული პროლიფერაციის განმსაზღვრელი გენის – **ონკოგენის** – ექსპრესიის დარღვევით იმ უჯრედებში, სადაც ეს გენი, როგორც წესი, არ ექსპრესირებს (იხ. მე-15 თავი). ჰემოგლობინის რეგულატორულ ელემენტებში წარმოქმნილი ზოგი მუტაცია ზრდასრულ ინდივიდში იწვევს γ-გლობინის გენის უწყვეტ ექსპრესიას, რაც ნორმალურ პირობებში მაღალ დონეებზე მხოლოდ ნაყოფის განვითარებისთვის არის დამახასიათებელი. γ-გლობინის გენის ამგვარი მუტაციები იწვევს კეთილთვისებიან ფენოტიპს **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობის (HbF)** სახელწოდებით, რაზეც უფრო დეტალურად ქვემოთ ვისაუბრებთ.

როგორ არღვევს მუტაციები ბიოლოგიურად ნორმალური ცილების ფორმირებას

სხვადასხვა ტიპის მუტაციებით გამოწვეული ცილის ნორმალური ფუნქციის დარღვევის თვალსაჩინო მაგალითებია გლობინის გენებში მომხდარი მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები, რომელსაც ამ თავის ბოლოს განვიხილავთ. ბიოლოგიურად აქტიური ცილის ფორმირებისთვის (როგორიც არის ჰემოგლობინის მოლეკულა) საჭიროა, რომ ინფორმაცია გენის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობიდან ი-რნმ-ზე ტრანსკრიბირდეს და შემდეგ მისი პოლიპეპტიდად ტრანსლაცია მოხდეს. ეს უკანასკნელი შემდგომ პროგრესირებადი მომწიფების სტადიებს გაივლის (იხ. მე-3 თავი). მუტაციებს შეუძლია ამ სტადიებიდან ნებისმიერში დარღვევები გამოიწვიოს (ცხრილი 11-1). როგორც ქვემოთ ვნახავთ, ამ ხუთი სტადიის ანომალიები სხვადასხვა ჰემოგლობინოპათიებით იქნება წარმოდგენილი; სხვა დაავადებების მაგალითებს კი მე-12 თავში განვიხილავთ.

გენოტიპისა და ფენოტიპის ურთიერთობა გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში

მემკვიდრული დაავადებისთვის დამახასიათებელი კლინიკური ფენოტიპის ცვალებადობა შეიძლება განპირობებული

ცხრილი. 11-1 **რვა საფეხური, რომელთა დროს მუტაციებს შეუძლიათ დაარღვიონ ნორმალური ცილის პროდუქცია**

საფეხური	დაავადების მაგალითი
ტრანსკრიფცია	**თალასემიები,** გამოწვეული გლობინის ი-რნმ-ის დაქვეითებული პროდუქციით ან პროდუქციის სრული შეწყვეტით, რაც, თავის მხრივ, გამოწვეულია დელეციებით ან გლობინის გენის მარეგულირებელი ან სპლაის-საიტების მუტაციებით **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა,** გამოწვეული γ-გლობინის ერთი ან მეტი გენის გაზრდილი პოსტნატალური ტრანსკრიფციით
↓	
ტრანსლაცია	**თალასემიები,** გამოწვეული არაფუნქციური ან სწრაფად დეგრადირებული ი-რნმ-ებით, რაც ნონსენს ან წაკითხვის ჩარჩოს (ფრეიმშიფტ) მუტაციების შედეგია
↓	
პოლიპეპტიდის დახვევა	70-ზე მეტი **ჰემოგლობინოპათია**, განპირობებული ამინომჟავათა ჩანაცვლების ან დელეციის გამო მიღებული დეფექტური ჰემოგლობინით, რაც იწვევს არასტაბილური გლობინების ნაადრევ დეგრადაციას (მაგ., Hb ჰამერსმიტი)
↓	
პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია	**I-უჯრედული დაავადება,** ლიზოსომური დეპონირების დაავადება, გამოწვეული ლიზოსომური ფერმენტების მანოზას ნაშთებზე ფოსფატური ჯგუფის დამატების დარღვევით. მანოზა 6-ფოსფატის ნაშთები საჭიროა ფერმენტების და ლიზოსომების დასაკავშირებლად (იხ. მე-12 თავი)
↓	
მონომერების ჰოლომერულ ცილებად აწყობა	**არასრული ოსტეოგენეზის** ტიპები, რომლის დროსაც ამინომჟავას ჩანაცვლება პროკოლაგენის სტრუქტურაში ხელს უშლის ნორმალური კოლაგენის სამმაგი სპირალის აწყობას (იხ. მე-12 თავი)
↓	
პოლიპეპტიდის ან ჰოლომერის სუბუჯრედული ლოკალიზაცია	**ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის მუტაციები** (კლასი 4), LDL-ის რეცეპტორის კარბოქსილის დაბოლოების მუტაციები, რომლებიც აფერხებს რეცეპტორის ლოკალიზაციას კლატრინით დაფარულ ღრმულებში, რაც ხელს უშლის რეცეპტორის ლოკალიზაციას და მის შემდგომ გადამუშავებას უჯრედის ზედაპირზე (იხ. მე-12 თავი)
↓	
კოფაქტორის ან პროთეზული ჯგუფის დაკავშირება პოლიპეპტიდთან	**ჰომოცისტინურიის ტიპები,** გამოწვეული კოფაქტორს (პირიდოქსალ-ფოსფატის) და ცისტათიონინის სინთეზის აპოენზიმს შორის სუსტი ქიმიური ბმით ან ბმის სრული უქონლობით (იხ. მე-12 თავი)
↓	
ნორმალური რაოდენობით წარმოქმნილი, სათანადოდ დახვეული, აწყობილი და ლოკალიზებული ცილის ფუნქცია	დაავადებები, რომლის დროსაც მუტანტური ცილა ყოველმხრივ ნორმალურია, გარდა ერთი ნიშნისა – ერთი ამინომჟავას ჩანაცვლების გამო შეცვლილია მისი ერთ-ერთი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური აქტივობა (მაგ., **Hb K კემპსი ს** შემთხვევაში სუბერთეულის დაქვეითებული ურთიერთქმედება ჰემოგლობინს ჟანგბადის მაღალი აფინურობის მდგომარეობაში ტოვებს)

LDL, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; ი-რნმ, საინფორმაციო რნმ

ცხრილი 11-2 გენეტიკურ დაავადებებთან ასოცირებული ჰეტეროგენურობის ტიპები

ჰეტეროგენულობის ტიპი	განმარტება	მაგალითი
გენეტიკური ჰეტეროგენურობა		
ალელური ჰეტეროგენურობა	ერთ ლოკუსში ერთზე მეტი ალელის არსებობა	α-თალასემია β-თალასემია
ლოკუსური ჰეტეროგენურობა	ერთზე მეტი ლოკუსის არსებობა კლინიკური ფენოტიპის დროს	თალასემია შეიძლება განვითარდეს α- ან β-გლობინის გენების მუტაციის დროს
კლინიკური ან ფენოტიპური ჰეტეროგენურობა	ერთზე მეტი ფენოტიპის ასოციაცია ერთი ლოკუსის მუტაციებთან	ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია და β-თალასემია, რომელიც გამოწვეულია β-გლობინის გენის განსხვავებული მუტაციებით

იყოს გენეტიკური ცვალებადობის სამი ფორმიდან ერთ-ერთით:

- ალელური ჰეტეროგენურობით
- ლოკუსური ჰეტეროგენურობით ან
- გენ-მოდიფიკატორების ეფექტით

ამგვარი ცვალებადობის ყოველი ტიპისთვის შეგვიძლია განვიხილოთ α-გლობინის და β-გლობინის გენებში მომხდარი დარღვევები (ცხრილი 11-2).

ალელური ჰეტეროგენურობა

გენეტიკური ჰეტეროგენურობის ყველაზე ხშირი მიზეზია მრავლობითი ალელების არსებობა ლოკუსში. ასეთ სიტუაციას ალელური ჰეტეროგენურობა ეწოდება (იხ. მე-7 თავი და ცხრილი 11-1). ხშირად სპეციფიკურ ალელსა და სპეციფიკურ ფენოტიპს შორის არსებობს აშკარად გამოხატული **გენოტიპ-ფენოტიპის** კორელაცია. კლინიკურ ფენოტიპზე ალელური ჰეტეროგენურობის გავლენას ყველაზე ხშირად იმ ფაქტით ხსნიან, რომ ალელები, რომელთაც **ნარჩენი ფუნქცია** აქვთ, ხშირად დაკავშირებულია დაავადების ძირითადი ფენოტიპის ნაკლებად მძიმე ფორმასთან. თუმცა სხვა მაგალითებში ალელები განსაზღვრავს ცილის ზოგიერთ ნარჩენ ფუნქციას და ისინი დაკავშირებულია ფენოტიპების სრული ნაკრებიდან მხოლოდ ერთ ან მათ მცირერიცხოვან ჯგუფთან, როგორც ფუნქციადაკარგულ ან სრულიად უფუნქციო (ე.წ. ნულოვანი ალელები) ალელების შემთხვევაში აღმოჩნდა. ასეთი სიტუაციები შედარებით ხშირია კისტური ფიბროზის მთავარი გენის (*CTFR*) ზოგიერთი ვარიანტის შემთხვევაში; აღნიშნული ვარიანტები იწვევს **თესლგამომტანი სადინრის თანდაყოლილ განუვითარებლობას**, მაგრამ ამ დროს კისტური ფიბროზის სხვა ნიშნები არ აღინიშნება.

ფენოტიპის ალელდამოკიდებული ვარიაციის მეორე ახსნა ის არის, რომ ფენოტიპის ცვალებადობა შესაძლოა ასახავდეს ცილის სპეციფიკურ ფუნქციას, რომელიც ყველაზე მეტად ზიანდება მუტაციის გამო. ასეთ გარემოებაში ზოგიერთი ალელი შეიძლება დაკავშირებული აღმოჩნდეს ძლიერ განსხვავებულ ფენოტიპთან. ამგვარი სიტუაციის კარგი მაგალითია **ჰემოგლობინი კემპსი (Hb Kempsey)**, β გლობინის ალელი, რომელიც ჰემოგლობინის მაღალ აფინურობას განაპირობებს ჟანგბადის მიმართ, ეს იწვევს პოლიცისტემიას, რადგან ჟანგბადის შემცირებული პერიფერიული მიწოდების საპასუხოდ ჰემოპოეტური სისტემის მიერ ხდება სისხლის წითელი უჯრედების შეუსაბამო პროდუქცია.

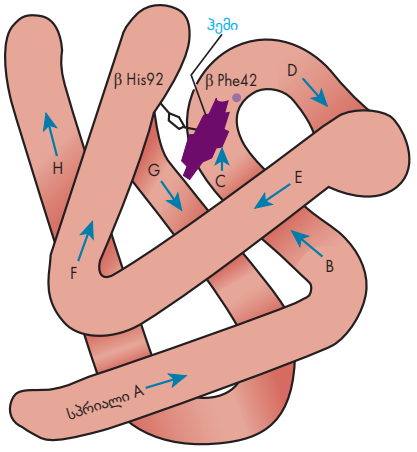
უნდა აღინიშნოს, რომ ხშირად ვერ ხერხდება ცილაში წარმოქმნილი სპეციფიკური მუტაციის ბიოქიმიური და კლინიკური შედეგების წინასწარ განსაზღვრა. მაგალითად, არავის ეგონა, რომ β-გლობინის ალელი, რომელიც განაპირობებს ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის განვითარებას, იწვევს გლობინის პოლიმერების წარმოქმნას, რომლებიც, თავის მხრივ, იწვევენ ერითროციტების დეფორმაციას და ანიჭებენ მათ ნამგლისებურ ფორმას (იხ. ქვემოთ, ამავე თავში). ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია უჩვეულო დაავადებაა იმ მხრივ, რომ ის β-გლობინის გენში მხოლოდ ერთი სპეციფიკური მუტაციის - Glu6Val ჩანაცვლების – შედეგია მაშინ, როდესაც დაავადებათა უმეტესობის ფენოტიპები შეიძლება ერთმა ან მრავალმა სხვადასხვა ჩანაცვლებამ გამოიწვიოს, რაც, ჩვეულებრივ, დეფექტური ცილის ფუნქციის დაკარგვის გამომწვევი მუტაციების შედეგია.

ლოკუსური ჰეტეროგენურობა

გენეტიკური ჰეტეროგენურობა წარმოიქმნება ისეთ ვითარებაშიც, როდესაც სპეციფიკურ კლინიკურ მდგომარეობასთან დაკავშირებულია ერთზე მეტი ლოკუსი. ასეთ სიტუაციას ლოკუსური ჰეტეროგენურობას უწოდებენ (იხ. მე-7 თავი). აღნიშნულ ფენომენს ასახავს ის ფაქტი, რომ თალასემია გამოწვეულია α-გლობინის ან β-გლობინის გენების მუტაციებით (იხ. ცხრილი 11-2). მას შემდეგ, რაც დადასტურდება *ლოკუსური ჰეტეროგენურობა*, ცალკეული გენის და მასთან ასოცირებული ფენოტიპის დეტალური ურთიერთშედარების გზით ხშირად აღმოჩნდება ხოლმე, რომ ფენოტიპი სრულიადაც არ არის ისეთი ჰომოგენური, როგორც მანამდე ვარაუდობდნენ.

გენი-მოდიფიკატორები

ზოგჯერ ისეც ხდება, რომ გენოტიპ-ფენოტიპის უაღრესად მტკიცე კავშირები გარკვეული ტიპის პაციენტებში დარღვეულია. ასეთი ფენოტიპური ცვალებადობა შეიძლება მივაწეროთ გარემო ფაქტორებს ან სხვა გენების, ე.წ. *გენ-მოდიფიკატორების*, აქტივობას (იხ. მე-8 თავი). დღეისათვის ადამიანის მონოგენური დარღვევებისთვის იდენტიფიცირებულია გენ-მოდიფიკატორების მცირერიცხოვანი ჯგუფი, თუმცა მას შემდეგ, რაც გაიზრდება ჩვენი ცოდნა დაავადებების გამომწვევი მექანიზმების შესახებ, მოსალოდნელია, რომ ამგვარი მაგალითების რაოდენობა უფრო მეტი იქნება. გენ-მოდიფიკატორების ერთ-ერთი მაგალითია β-თალასემიის მქონე ჰომოზიგოტები (რომელთაც აქვთ მუტაცია β-გლობინის ლოკუსში) და მემკვიდრეობით



სურ. 11-2 ჰემოგლობინის სუბერთეულის სტრუქტურა. ყოველ სუბერთეულს აქვს რვა სპირალური უბანი, რომლებიც აღნიშნულია A-H-ით. ნაჩვენებია ორი ყველაზე კარგად კონსერვირებული ამინომჟავა: His92, ჰისტიდინი, რომელთანაც ჰემის რკინა კოვალენტურად არის დაკავშირებული და Phe42-ფენილალანინი, სადაც β-გლობინის მოლეკულის ჰემის პორფირინი შეჭრილია დახვეული ცილის ჰემის "ჯიბეში". იხილეთ მსჯელობა Hb ჰამერსმიტის და Hb ჰაიდ პარკის შესახებ, სადაც β-გლობინის მოლეკულაში Phe42 ჩანაცვლებულია His92-ით.

მიღებული აქვთ α-თალასემიის ვარიანტიც α-გლობინის ლოკუსში.

ჰემოგლობინი

ამ თავის პირველ ნაწილში წარმოდგენილი კონცეფციების უფრო დეტალურად შესწავლისათვის ადამიანის ჰემოგლობინის დარღვევებს ანუ ჰემოგლობინოპათიებს დავუბრუნდეთ, რომლებიც ადამიანში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ერთეული გენით განპირობებული დაავადებებია. ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, დედამიწის მოსახლეობის 5%-ზე მეტი ჰემოგლობინის კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევების გამომწვევი გენეტიკური ვარიანტების მატარებელია. ამასთანავე, მათი მოლეკულური და ბიოქიმიური პათოლოგია სხვა გენეტიკურ დაავადებებთან შედარებით, ალბათ, უკეთ არის შესწავლილი. სანამ სიღრმისეულად განვიხილავდეთ ჰემოგლობინოპათიებს, საჭიროდ მივიჩნიეთ მოკლედ გაგაცნოთ გლობინის გენების და ჰემოგლობინის ბიოლოგიის ნორმალური ასპექტები.

ჰემოგლობინის სტრუქტურა და ფუნქცია

ჰემოგლობინი ხერხემლიანთა ერითროციტებში ჟანგბადის გადამტან ცილას წარმოადგენს. ჰემოგლობინის თითოეული მოლეკულა შედგება ოთხი სუბერთეულისგან: ორი α- და ორი β- (ან β-მსგავსი) გლობინის ჯაჭვისგან. თითოეული სუბერთეული შედგება პოლიპეპტიდური ჯაჭვის, გლობინისაგან, და ჰემის ე.წ. "პროთეზული" ჯგუფისაგან. ჰემი რკინის შემცველი პიგმენტია, რომელიც ჟანგბადთან დაკავშირების შემდეგ ჟანგბადის ტრანსპორტირების უნარს ანიჭებს ჰემოგლობინის მოლეკულას (სურ. 11-2). ზრდასრული ადამიანის ნორმალურ ჰემოგლობინს, Hb A, აქვს $\alpha_2\beta_2$ სტრუქტურა, სადაც ოთხი ჯაჭვი ისეა აწყობილი და მისადაგებული ერთიმეორესთან, რომ გლობულურ ტეტრამერს წარმოქმნის (იხ. სურ. 11-2).

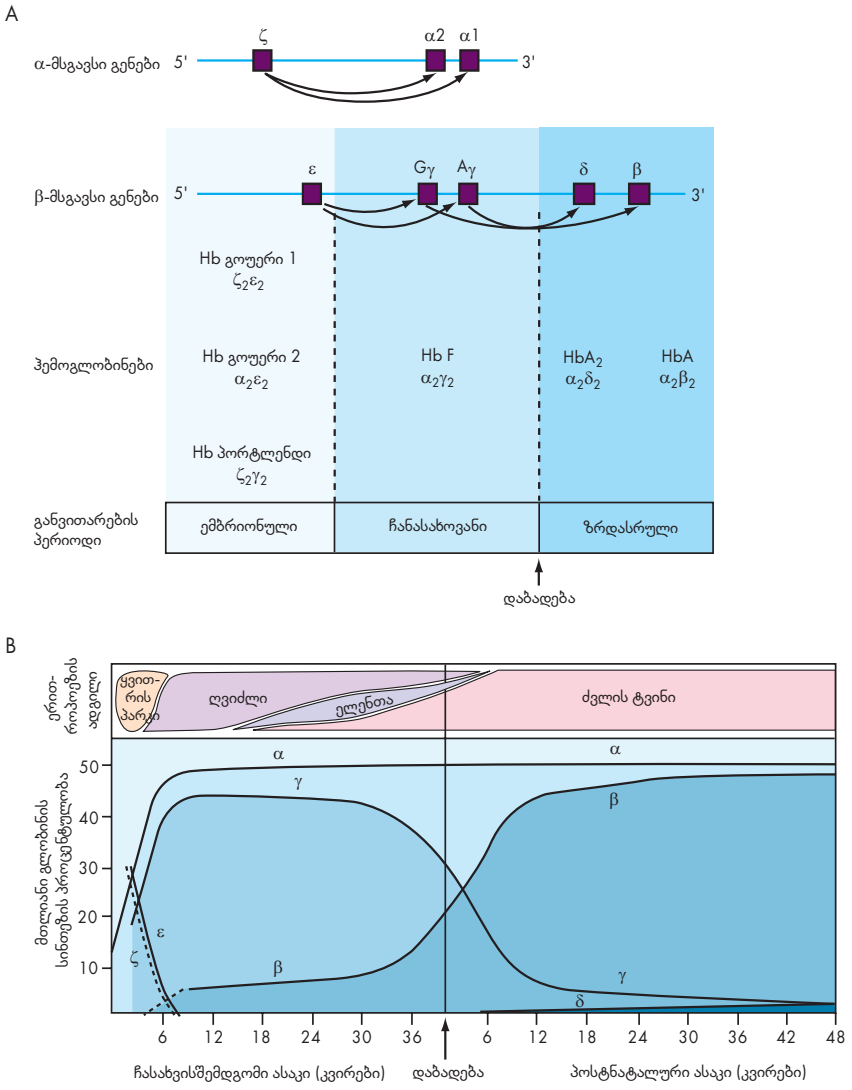
გლობინების *მესამეული სტრუქტურა* მუდმივია ისევე, როგორც სხვა ცილებისა, რომლებიც ევოლუციის პროცესში არ შეცვლილან; პრაქტიკულად ყველა გლობინს შვიდი ან რვა სპირალური უბანი აქვს (რაც დამოკიდებულია ჯაჭვზე) (იხ. სურ.11-2). მუტაციებს, რომლებიც ამ მესამეულ სტრუქტურას არღვევენ, უცვლელად მოსდევს პათოლოგიური შედეგები. ამასთან, მუტაციები, რომლებიც მაღალ-კონსერვატულ ამინომჟავას ჩაანაცვლებენ ან ანაცვლებენ ერთ-ერთი არაპოლარული ნაშთით, რომელიც ჰიდროფობულ გარსს ქმნის და მოლეკულის შიგთავსიდან წყალს გამოდევნის, სავარაუდოდ, ჰემოგლობინოპათიებს იწვევენ (იხ. სურ.11-2). ყველა ცილის მსგავსად გლობინსაც აქვს "მგრძნობიარე" უბნები, სადაც მუტაციებს აუცილებლად ექნება გავლენა ფუნქციაზე, და "არამგრძნობიარე" უბნები, სადაც ცვლილებები ნაკლებად საზიანოა.

გლობინის გენები

$\alpha_2\beta_2$ სტრუქტურის მქონე HbA-ს გარდა არსებობს ადამიანის ნორმალური ჰემოგლობინის კიდევ ხუთი სახესხვაობა. ყოველ მათგანს ტეტრამერული სტრუქტურა აქვს. Hb A-ს მსგავსად, ისინიც ორ, α- ან α-ს მსგავს ჯაჭვს და ორ სხვა, არა α-ჯაჭვს შეიცავს (სურ. 11-3A). α- ან α-ს მსგავსი ჯაჭვების გენები კლასტერებად, ტანდემურადაა განლაგებული მე-16 ქრომოსომაზე. საყურადღებოა, რომ თითოეული ჰომოლოგიური ქრომოსომა შეიცავს α-გლობინის ორ *იდენტურ* გენს, რომელთაც α1-ით და α2-ით აღნიშნავენ. ხოლო β- და β-ს მსგავსი გლობინის გენები მე-11 ქრომოსომაზეა ლოკალიზებული და ისინი გენების ერთ ოჯახს წარმოადგენენ. როგორც მე-3 თავში აღვწერეთ, ეჭვს არ იწვევს, რომ ეს გენები ერთი საერთო წინაპარი გენიდან წარმოიშვნენ (იხ. სურ. 11-3A). ამ მჭიდრო ევოლუციურ კავშირის ილუსტრირებაა ის, რომ β- და δ- გლობინები ერთმანეთისგან მატი 146 ამინომჟავიდან მხოლოდ 10 ამინომჟავით განსხვავდებიან

გლობინის გენების ექსპრესია განვითარების პროცესში და გლობინის "ჩართვა-გამორთვა"

განვითარების პროცესში იცვლება სხვადასხვა გლობინის გენების ექსპრესია, რასაც **გლობინის ჩართვა-გამორთვას** უწოდებენ (სურ. 11-3B). საყურადღებოა, რომ გენები α- და β-კლასტერებში მსგავსი ტრანსკრიფციული ორიენტაციით არიან განლაგებულნი და ისიც აღსანიშნავია, რომ გენები თითოეულ კლასტერში იგივე თანამიმდევრობით მდებარეობენ, რაც შეესაბამება მათ ექსპრესიას განვითარების პროცესში. გლობინის სინთეზის დროებით ჩართვას თან ახლავს ცვლილებები ერითროპოეზის ძირითად საიტში (იხ. სურ. 11-3B). სამი ემბრიონული გლობინის სინთეზი ყვითრის პარკში ორსულობის მესამე კვირიდან იწყება და მერვე კვირამდე გრძელდება, თუმცა დაახლოებით მეხუთე კვირიდან ჰემატოპოეზი ყვითრის პარკიდან ნაყოფის ღვიძლში იწყებს გადანაცვლებას. Hb F ($\alpha2\gamma2$) წარმოადგენს ჰემოგლობინს,



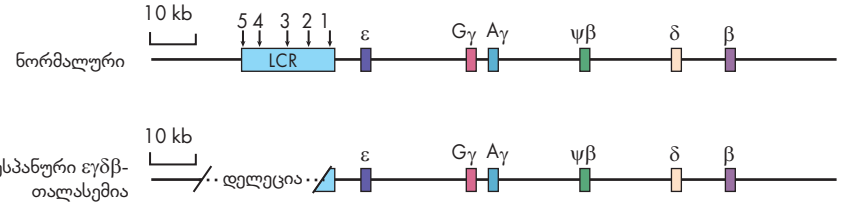
სურ. 11-3 ადამიანის გლობინის გენების და ჰემოგლობინების ორგანიზაცია, რომელიც ადამიანის განვითარების ცალკეულ საფეხურზე წარმოიქმნება. **A.** α-ს მსგავსი გენები მდებარეობს მე-16 ქრომოსომაზე, β-ს მგავსი გენები მდებარეობს მე-11 ქრომოსომაზე. მრუდისებრი ისრები აღნიშნავს გენის ექსპრესიის "ჩართვას" განვითარების პროცესში. **B**. ერითროპოეზი ადამიანის ნაყოფში და ახალშობილში. სქემაზე ნაჩვენებია ჰემოგლობინის სინთეზზე პასუხისმგებელი უჯრედების ტიპები, მონაწილე ორგანოები და სხვადასხვა ეტაპებზე დასინთეზებული გლობინის ჯაჭვის ტიპები. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

რომელიც ნაყოფის განვითარების პროცესში დომინირებს და დაბადებისას მთლიანი ჰემოგლობინის დაახლოებით 70%-ს შეადგენს, ხოლო ზრდასრულ ასაკში Hb F-ის რაოდენობა მთელი ჰემოგლობინის რამდენიმე პროცენტს შეადგენს და სხვადასხვა ინდივიდში დაახლოებით 1%-დან 5%-მდეა.

β-ჯაჭვების სინთეზი მნიშვნელოვნად იმატებს დაბადების პერიოდისთვის და 3 თვის ასაკში ორგანიზმში არსებული ჰემოგლობინი თითქმის მთლიანად ზრდასრული ასაკის შესაბამისი ტიპისაა – Hb A (α2β2) (იხ. სურ. 11-3B). ისეთი მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების დროს, როდესაც დაქვეითებულია β–ჯაჭვების წარმოქმნა, მაგალითად, β-თალასემია (იხ. ქვემოთ, ამავე თავში), მკურნალობის წარმატებული სტრატეგიაა γ-გლობინის რაოდენობის გაზრდა (და, შესაბამისად, Hb F (α2γ2), რომელიც ზრდასრულებში, როგორც წესი, მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება (იხ. მე-13 თავი).

β-გლობინის გენის ექსპრესიის განვითარების რეგულაცია: ლოკუსის მაკონტროლებელი უბანი

გლობინის გენების ექსპრესიის მაკონტროლებელ მექანიზმებში გარკვევამ ნორმალური და პათოლოგიური ბიოლოგიური პროცესების უკეთ შეცნობა უზრუნველყო. β-გლობინის გენის ექსპრესია მხოლოდ ნაწილობრივ კონტროლდება პრომოტორის და მოსაზღვრე დნმ-ში მდებარე ორი ენჰანსერის მიერ (იხ. მე-3 თავი). დამატებითი რეგულატორული ელემენტების აუცილებლობა თავდაპირველად მაშინ ივარაუდეს, როდესაც იმ ავადმყოფთა უნიკალური ჯგუფი გამოვლინდა, რომელთა β-გლობინის კლასტერში *არც ერთი* გენი არ ექსპრესირდებოდა, თუმცა საკუთრივ გენები (მათი ინდივიდუალური რეგულატორული ელემენტების ჩათვლით) უცვლელი აღმოჩნდა. გაირკვა, რომ ამ პაციენტებს ჰქონდათ დიდი ზომის დელეციები β-გლობინის კომპლექსის წინამდებარე



სურ. 11-4 β-**გლობინის ლოკუსის კონტროლის უბანი (LCR).** გახსნილი ქრომატინის ხუთივე უბანი (*ნაჩვენებია ისრებით*) შეიცავს რამდენიმე შეთანხმებულად (კონსენსუს) დამაკავშირებელ საიტს, როგორც ერითროიდ-სპეციფიკური, ისე ყველგან გავრცელებული (უბიქვიტარული) ტრანსკრიფციის ფაქტორებისათვის. ზუსტი მექანიზმი, რითაც LCR არეგულირებს გენის ექსპრესიას, არ არის ცნობილი. ნაჩვენებია LCR-ის დელეცია, რომელიც იწვევს εγδβ-თალასემიას; განხილვა მოცემულია ტექსტში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

დაახლოებით 20 კბ-იან დომენში – **ლოკუსის მაკონტროლებელ უბანში (LCR)**. ეს უბანი β-გლობინის გენის წინ, დაახლოებით 6 კბ-ს მანძილზე იწყება (სურ. 11-4). თუმცა ამის შედეგად ავადმყოფს უვითარდება თალასემიის ერთ-ერთი ფორმა – εγδβ-თალასემია, რომელსაც მოგვიანებით განვიხილავთ. აღმოჩნდა, რომ LCR-ის არსებობა აუცილებელია β-გლობინის კლასტერის ცალკეული გენის ექსპრესიისთვის.

LCR განისაზღვრება დეზოქსირიბონუკლეაზა (დნ-აზა) I-ის მიმართ მაღალმგრძნობიარე ხუთი საიტით (იხ. სურ.11-4), გენომური უბნები, რომლებიც უჩვეულოდ ხელმისაწვდომია გარკვეული ცილებისთვის (როგორიცაა ფერმენტი დნ-აზა I). ამ ცილებს იყენებენ ექსპერიმენტულ პირობებში პოტენციური რეგულატორული საიტების აღმოსაჩენად. ეპიგენეტიკურ კონტექსტში ქრომატინის დახვევის თვალსაზრისით (იხ. მე-3 თავი) ეს საიტები ერითროიდული უჯრედების ამ ლოკუსში განაპირობებენ ქრომატინის ღია მდგომარეობას. შედეგად ამ ლოკუსში ქრომატინის ღია კონფიგურაციაა შენარ-ჩუნებული, რაც ტრანსკრიფციის ფაქტორებისათვის რეგულატორულ ელემენტებზე წვდომას აადვილებს და განაპირობებს β-გლობინის თითოეული გენის ექსპრესიას (იხ. თავი 3). LCR, დნმ-ბმულ ცილებთან ერთად, ურთიერთქმედებს β-გლობინის ლოკუსის გენებთან ბირთვული დომენის, **აქტიური ქრომატინის კონცენტრატორის**, ფორმირების მიზნით, სადაც ხდება β-გლობინის გენის ექსპრესია. გენის ექსპრესიის მიმდევრობითი "ჩართვა-გამორთვა", რომელიც განვითარების პროცესში, β-გლობინის გენის კომპლექსის ხუთ წევრს შორის ხდება, კლასტერში აქტიური ქრომატინის კონცენტრატორის სხვადასხვა გენთან მიმდევრობით დაკავშირების შედეგია, რამდენადაც კონცენტრატორი გადაადგილდება კომპლექსის უახლოესი გენიდან (ε გლობინის გენი ემბრიონში) ყველაზე შორეული (δ და β-გლობინის გენები ზრდასრულებში) გენების მიმართულებით.

LCR-ს სამმაგი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. პირველი, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, LCR-ის დელეციის მატარებელ პაციენტებში არ ხდება β-გლობინის კლასტერის გენების ექსპრესია. მეორე, LCR-ის კომპონენტები, სავარაუდოდ, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია β-გლობინის კლასტერის დარღვევათა გენური თერაპიისთვის (იხ. მე-13 თავი) ისე, რომ ჩასანაცვლებელი გენის სამკურნალო ნორმალური ასლის ექსპრესირება შესაბამის დროს, შესაბამის ქსოვილში მოხდეს. და მესამე, მოლეკულური მექანიზმების ღრმა ცოდნამ, რომლებიც საფუძვლად უდევს გლობინის ამოქმედებას, შეიძლება რეალური გახადოს, მაგალითად, γ-გლობინის გენის ექსპრესიის ჩართვა β-თალასემიით დაავადებულ პაციენტებში (რომელთაც მხოლოდ β-გლობინის გენის მუტაციები აქვთ), ვინაიდან HbF ($\alpha_2\gamma_2$) ჟანგბადის ეფექტური გადამტანია იმ მოზრდილებში, რომელთაც HbA ($\alpha_2\beta_2$)-ის დეფიციტი აქვთ (იხ. მე-13 თავი).

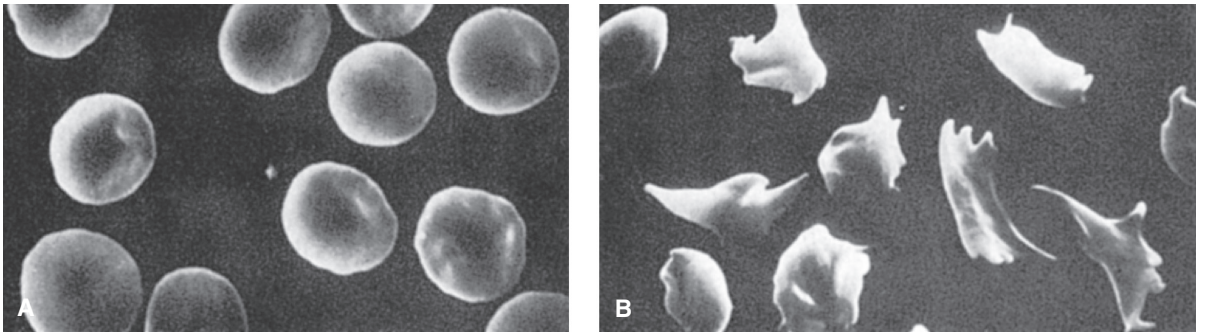
გენის დოზირება, გლობინების ექსპრესია განვითარების სხვადასხვა პერიოდში და კლინიკური დაავადებები

განსხვავებები როგორც გენების დოზირებაში (ოთხი α და ორი β-გლობინის გენი დიპლოიდურ გენომში), ისე მათი ექსპრესიის მექანიზმების ონტოგენეზურ ცვლილებებში მნიშვნელოვანია ჰემოგლობინოპათიის არაერთი ფორმის პათოგენეზში გასარკვევად. მუტაციები β-გლობინის გენში სავარაუდოდ, უფრო ხშირად იწვევს დაავადებებს, ვიდრე α ჯაჭვის მუტაციები, ვინაიდან ერთეული მუტაცია β-ჯაჭვების 50%-ს აზიანებს, მაშინ, როდესაც α-ჯაჭვის ერთეული მუტაცია α-ჯაჭვების მხოლოდ 25%-ს აზიანებს. მეორე მხრივ, β-გლობინის მუტაციები პრენატალურად არ ვლინდება, რადგან დაბადებამდე β-ს მსგავსი მთავარი გლობინი არის γ-გლობინი და HbF დაბადების მომენტისათვის მთლიანი ჰემოგლობინის 75%-ს შეადგენს (იხ. სურ. 11-3B). ამის საპირისპიროდ, რადგან ჩასახვიდან პირველი ექვსი თვის განმავლობაში α-ჯაჭვები მთელი ჰემოგლობინის ერთადერთ α-ს მსგავს კომპონენტებს წარმოადგენს, α-გლობინის მუტაციები მძიმე დაავადებებს იწვევს როგორც პრენატალურ, ისე პოსტნატალურ პერიოდში.

ჰემოგლობინოპათიები

ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი დარღვევები შეიძლება სამ დიდ ჯგუფად დაიყოს, რომლებიც ზოგჯერ ერთმანეთს გადაფარავს:

- **სტრუქტურული ვარიანტები,** რომლებიც ცვლიან ამინო-მჟავათა თანამიმდევრობას გლობინის პოლიპეპტიდში და არღვევენ მათ მიერ ჟანგბადის გადატანის უნარს ან აქვეითებენ მათ მდგრადობას. *მაგალითი:* **ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია** (შემთხვევა 42), როდესაც მუტაციის შედეგად ჟანგბადს მოკლებული β-გლობინი შედარებით უხსნადია, რაც სისხლის წითელი უჯრედების ფორმას ცვლის (სურ. 11-5).
- **თალასემიები,** წარმოადგენს დაავადებათა ჯგუფს, რომ-ლებიც ერთი ან რამდენიმე გლობინის ჯაჭვის რაოდენობის შემცირების შედეგია (შემთხვევა 44). ჯაჭვების რაოდენობის შემცირება შეიძლება გამოწვეული იყოს გლობინის ჯაჭვის



სურ. 11-5 ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე პაციენტის ერითროციტების სკანირებული ელექტრონული მიკროფოტოგრაფიები. A. ჟანგბადით გაჯერებული უჯრედები მრგვალი და სავსეა. B. უჯრედები კლასიკურ ნამგლისებრ ფორმას იღებენ მხოლოდ უჟანგბადო პირობებში *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ცხრილი 11-3 ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტების ძირითადი კლასები

ვარიანტის კლასი*	ამინომჟავის ჩანაცვლება	მუტაციის პათოფიზიოლოგიური ეფექტი	მემკვიდრეობა
Hb S	β-ჯაჭვი: Glu6Val	დეზოქსიგენაციის შედეგად წარმოქმნილი Hb S განიცდის პოლიმერიზაციას → ნამგლისებური უჯრედები → სისხლძარღვის სანათურის დაცობა და ჰემოლიზი	AR
Hb ჰამერსმიტი	β-ჯაჭვი: Phe42Ser	არასტაბილური Hb →Hb-ის გამოლექვა → ჰემოლიზი; აგრეთვე ჟანგბადის დაბალი აფინურობა	AD
Hb ჰაიდ პარკი (Hb M)	β-ჯაჭვი: His92Tyr	ჩანაცვლება დაჟანგული ჰემის რკინას მეტჰემოგლობინის რედუქტაზას მიმართ რეზისტენტობას ანიჭებს → Hb M, რომელსაც არა აქვს ჟანგბადის გადატანის უნარი → ციანოზი (ასიმპტომური)	AD
Hb კემპსი	β-ჯაჭვი: Asp99Asn	ჩანაცვლება უნარჩუნებს Hb-ს ჟანგბადის მაღალაფინურობის სტრუქტურას → ნაკლები ჟანგბადის მიწოდება ქსოვილებში → პოლიციტემია	AD
Hb E	β-ჯაჭვი: Glu26Lys	მუტაცია → ანომალიური Hb და სინთეზის შემცირება (რნმ-ის ანომალიური სპლაისინგი) → მსუბუქი თალასემია† (იხ. სურ. 11-11)	AR

* ხშირად ჰემოგლობინის ვარიანტებს იმ ქალაქის სახელს არქმევენ, საიდანაც არის წარმოშობით ამ დაავადების მატარებელი პირველად აღწერილი ავადმყოფი
† β-ჯაჭვის დამატებითი სტრუქტურული ვარიანტები, რომლებიც იწვევენ β-თალასემიას წარმოდგენილია 11-5 ცხრილში
AD, აუტოსომურ-დომინანტური; AR, აუტოსომურ-რეცესიული; HbM, მეტჰემოგლობინი; იხ. ტექსტი.

დაქვეითებული სინთეზით ან, უფრო იშვიათად, ისეთი სტრუქტურული ვარიანტით, რომელიც მოქმედებს მის სტაბილურობაზე. შედეგად, დაავადების პათოფიზიოლოგია განისაზღვრება α:β ჯაჭვების დისბალანსით. *მაგალითი*: პრომოტორის მუტაციები, რაც ამცირებს β-გლობინის ი-რნმ-ის ექსპრესიას და იწვევს β-თალასემიას.

- **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრული მდგრადობა**, რომელიც *კლინიკურად კეთილთვისებიან* მდგომარეობათა ჯგუფს წარმოადგენს. ამ დროს უარესდება პერინატალური გადართვა γ-დან β-გლობინის სინთეზზე. *მაგალითი:* აფრო-ამერიკელებში აღმოჩენილი დელეცია, როდესაც მოცილებულია δ- და β-გლობინის გენები, რაც იწვევს γ–გლობინის გენების მუდმივ პოსტნატალურ ექსპრესიას და Hb F-ის წარმოქმნას, რომელიც ჟანგბადის ეფექტური გადამტანია (იხ. სურ. 11-3).

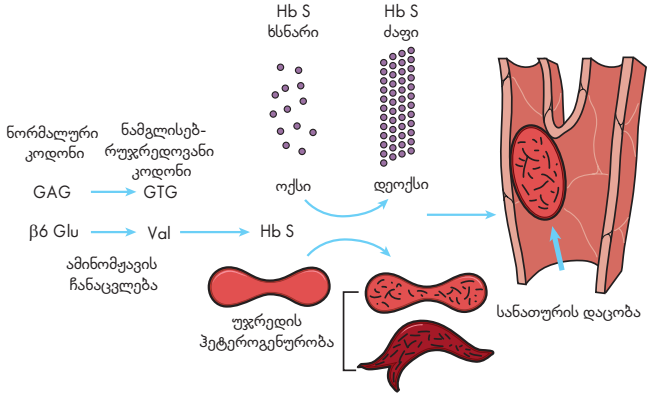
ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტები

ჰემოგლობინის ვარიანტების უმრავლესობა გლობინის სტრუქტურულ გენებში წარმოშობილი წერტილოვანი მუტაციების შედეგია. აღწერილია 400-ზე მეტი ანომალიური ჰემოგლობინი და მათგან თითქმის ნახევარი კლინიკურად მნიშვნელოვანია. კლინიკური ფენოტიპის მიხედვით, ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტები შეიძლება 3 კლასად დაიყოს (ცხრილი 11-3):

- ვარიანტები, რომლებიც **ჰემოლიზურ ანემიას** იწვევს. მათი უმრავლესობა არღვევს ჰემოგლობინის ტეტრამერის სტაბილურობას.
- ვარიანტები **ჟანგბადის ტრანსპორტის ცვლილებით**, გამოწვეული ჟანგბადის აფინურობის გაზრდილი ან დაქვეითებული უნარით ან მეტჰემოგლობინის – გლობინის ისეთი ფორმის, რომელსაც ოქსიგენაციის შექცევადი უნარი არ გააჩნია – წარმოქმნით.
- ვარიანტები მაკოდირებელ უბანში წარმოშობილი მუტაციებით განპირობებული, რომლებიც გლობინის პოლიპეპტიდის დაქვეითებული შემცველობის გამო იწვევს **თალასემიას**. ასეთი მუტაციების უმეტესობა მნიშვნელოვნად ანელებს ი-რნმ-ის სინთეზს ან სხვა გზით ზემოქმედებს კოდირებული ცილის დონეზე.

ჰემოლიზური ანემიები

ჰემოგლობინი ახალი ფიზიკური თვისებებით: ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება. მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში ნამგლისებრი უჯრედების ჰემოგლობინს უაღრესად დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. დაავადება განპირობებულია მხოლოდ ერთი ნუკლეოტიდის ცვლილებით კოდონში. კერძოდ, β–გლობინის მეექვსე პოზიციაში გლუტამინის მჟავა ჩანაცვლებულია ვალინით (GAG → GTG; Glu6Val; იხ. ცხრილი 11-3). აღნიშნული მუტაცია ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში იწვევს **ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებას**



სურ. 11-6 ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების პათოგენეზი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

(შემთხვევა 42). დაავადებას დამახასიათებელი გეოგრაფიული განაწილება აქვს: ის ყველაზე ხშირად გვხვდება ეკვატორულ აფრიკაში, ხოლო უფრო იშვიათად – ხმელთაშუაზღვისპირეთში, ინდოეთში და იმ ქვეყნებში, სადაც აღნიშნული რეგიონებიდან მიგრაცია მოხდა. აფროამერიკელებში ამ დაავადების სიხშირე არის დაახლოებით 1:600 და ხშირად მთავრდება ლეტალური შედეგით ადრეულ ასაკშივე, თუმცა ბოლო დროს სიცოცხლის ხანგრძლივობამ საგრძნობლად მოიმატა.

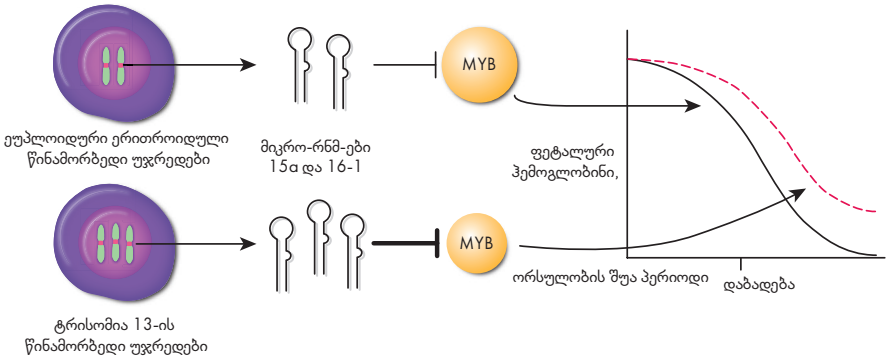
კლინიკური ნიშნები. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება განსაკუთრებული აუტოსომურ-რეცესიული ჰემოლიზური მდგომარეობაა, რომელიც ხასიათდება სისხლის წითელი უჯრედების მიერ უხეში, ანომალიური ფორმის (ნამგლისებრი ფორმის) მიღების ტენდენციით ჟანგბადის დაბალი შემცველობის პირობებში (იხ. სურ. 11-5). ჰეტეროზიგოტი ინდივიდები, რომლებსაც მოიხსენიებენ, როგორც **ნამგლისებრუჯრედოვანი ნიშნის მატარებლებს**, კლინიკურად ჯანმრთელები არიან, მაგრამ ინ ვიტრო ჟანგბადის ძალიან დაბალი წნევის პირობებში მათი წითელი უჯრედები ნამგლისებურ ფორმას იღებენ. ამგვარი შემთხვევები იშვიათია, თუმცა ამის მიუხედავად, ჰეტეროზიგოტები ელენთის ინფარქტის გარკვეული რისკის ქვეშ არიან. განსაკუთრებით სარისკოა მათთვის თვითმფრინავით ფრენა დიდ სიმაღლეზე, სალონში არსებული დაქვეითებული წნევის გამო, და დიდი დატვირთვა სპორტულ შეჯიბრებებზე. აღნიშნული დაავადების მიმართ ჰეტეროზიგოტი ინდივიდები აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა 8%-ს შეადგენენ, მაგრამ იმ ადგილებში, სადაც ნამგლისებრუჯრედოვანი ალელის (β^S) სიხშირე მაღალია (მაგ., დასავლეთ ცენტრალურ აფრიკაში), ახალშობილთა პოპულაციის 25% ჰეტეროზიგოტია.

Hb S-ის მოლეკულური პათოლოგია. დაახლოებით 60 წლის წინ ინგრემმა აღმოაჩინა, რომ ნამგლისებური უჯრედის ჰემოგლობინის ანომალია გამოწვეულია ჰემოგლობინის მოლეკულის β-ჯაჭვში 146-დან ერთი ამინომჟავის შეცვლით. ნამგლისებრი ანემიის ყველა კლინიკური გამოვლინება β-გლობინის გენში გამოწვეული ერთი ცვლილების შედეგია. ინგრემის აღმოჩენამ პირველად გვაჩვენა, რომ ნებისმიერ ორგანიზმში სტრუქტურული გენის მუტაციამ შესაძლოა შესაბამის ცილაში ამინომჟავის ჩანაცვლება გამოიწვიოს. რადგან ჩანაცვლება β-გლობინის ჯაჭვში ხდება, ნამგლისებრუჯრედოვანი ჰემოგლობინის ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება: $\alpha_2\beta_2^S$ ან, უფრო ზუსტად, $\alpha_2^A\beta_2^S$. ჰეტეროზიგოტს ექნება ორი სახის ჰემოგლობინის ნარევი, A და S, ხოლო შეჯამებულად ფორმულა ასე ჩაიწერება: $\alpha_2^A\beta_2^A/\alpha_2^A\beta_2^S$ ან, როგორც ჰიბრიდული ჰემოგლობინის ტეტრამერი, ის შეიძლება ასე გამოისახოს: $\alpha_2^A\beta^A\beta^S$. დამაჯერებელი მტკიცებულება არსებობს იმისა, რომ ნამგლისებრი მუტაცია დასავლეთ აფრიკაში წარმოიშვა, თუმცა მსოფლიოს ნებისმიერ ადგილზე დაავადების შემთხვევები დამოუკიდებლადაც გვხვდება. β^S ალელი მაღალ სიხშირეს აღწევს მალარიის გავრცელების რეგიონებში, რადგან ჰეტეროზიგოტებში ეს ალელი მალარიისგან დაცვას უზრუნველყოფს (იხ.მე-9 თავი).

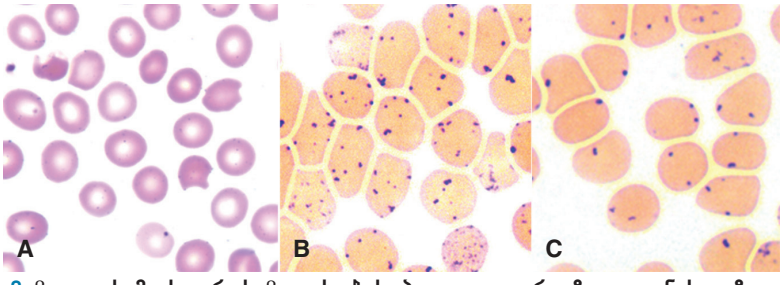
ნამგლისებრი ფორმა და მისი შედეგები. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მოლეკულური და უჯრედული პათოლოგია შეჯამებულია სურათზე 11-6. ჰემოგლობინის მოლეკულები, რომლებიც მუტანტური β-გლობინის სუბერთეულებს შეიცავს, ნორმალურია და შეუძლიათ შეასრულონ უმთავრესი ფუნქცია – მიიერთონ ჟანგბადი (თუ მათ არ განუცდიათ პოლიმერიზაცია, რასაც მოგვიანებით აღვწერთ), მაგრამ სისხლის დეზოქსიგენაციის შემდეგ მათი ხსნადობა ნორმალური ჰემოგლობინისთვის დამახასიათებელი ხსნადობის მხოლოდ ერთი მეხუთედია. ჟანგბადის დაბალი წნევის პირობებში დეზოქსიჰემოგლობინ S-ის შედარებითი უხსნადობის გამო ნამგლისებრი ჰემოგლობინის მოლეკულები ჩხირისებრი ფორმის პოლიმერებად ან ფიბრილებად ერთიანდება, რაც ფორმას უცვლის ერითროციტებს (იხ. სურ. 11-5). $\alpha_2\beta_2^S$ ერითროციტების ნამგლისებრი ფორმა ნორმალურისგან განსხვავებით ხელს უშლით მათ კაპილარებში გაძვრომას. შესაბამისად, ისინი იწვევენ სისხლის ნაკადის დახშობას და ლოკალურ იშემიას. მათ შეუძლიათ, ასევე, გამოიწვიონ ერითროციტების მემბრანის დარღვევა (ჰემოლიზი) და თავისუფალი ჰემოგლობინის გამოსვლა, რაც საზიანოდ მოქმედებს ისეთ ვაზოდილატატორებზე, როგორიცაა აზოტის ოქსიდი, და თავისთავად კიდევ უფრო ამწვავებენ იშემიას.

გენ-მოდიფიკატორები ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების კლინიკურ სიმძიმეს განსაზღვრავენ. დიდი ხანია ცნობილია, რომ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების კლინიკური სიმძიმის ერთ-ერთი უმთავრესი მოდიფიკატორი არის პაციენტის Hb F-ის ($\alpha_2\gamma_2$) დონე. რაც უფრო მაღალია ფეტალური ჰემოგლობინის დონე, მით უფრო იოლად მიმდინარეობს დაავადება და მით უფრო დაბალია სიკვდილიანობა. Hb F-ის დადებითი ეფექტის ფიზიოლოგიური საფუძველი ნათელია: Hb F-ს პოსტნატალურ პერიოდში ჟანგბადის გადატანის ძალიან კარგი უნარი აქვს და ამასთან თრგუნავს დეზოქსიჰემოგლობინ S-ის პოლიმერიზაციას.

თუმცა სულ ახლახან დადასტურდა, რომ Hb F-ის ექსპრესიის ცვლილებები მემკვიდრულია. სრული გენომის ასოციაციურმა კვლევებმა (Genome wide association studies - GWAS) (იხ. მე-10 თავი) აჩვენა, რომ γ-გლობინის გენის სამ ლოკუსში არსებული ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები (SNPs) - და ტრანსკრიფციის ფაქტორების მაკოდირებელი ორი გენი, *BCL11A* და *MYB*, 40-50%-ით განსაზღვრავენ Hb F-ის დონეების ცვლილებებს ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებულ პაციენტებში. უფრო მეტიც, Hb F-თან ასოცირებული SNP-ები დაკავშირებულია მტკივნეულ კლინიკურ ეპიზოდებთანაც, რაც გამოწვეულია ნამგლისებური ერითროციტების მიერ კაპილარების დახშობით (სურ. 11-6).



სურ. 11-7 სქემატური მოდელი გვიჩვენებს თუ როგორ განაპირობებს ტრისომია 13-ის დროს 15α და 16-1 მიკრო-რნმ-ების დონის მომატება ფეტალური ჰემოგლობინის ექსპრესიის გაძლიერებას. ჩვეულებრივ, ამ მიკრო-რნმ-ების საწყის დონეს შეუძლია შეაკავოს სამიზნეების ექსპრესია, როგორიცაა MYB გენი ერითროპოეზის დროს. მე-13 ქრომოსომის ტრისომიის დროს ამ მიკრო-რნმ-ების მომატებული დონე იწვევს MYB გენის ექსპრესიის დამატებით დაღმავალ რეგულაციას, რაც თავის მხრივ, იწვევს ფეტალური ჰემოგლობინის დაგვიანებულ გადართვას ზრდასრულ ჰემოგლობინში და ფეტალური ჰემოგლობინის მდგრად ექსპრესიას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 11-8 β-თალასემიის დროს β ჯაჭვების პათოლოგიური ზეგავლენის ვიზუალიზაცია: ნორმალური ზედმეტი α ჯაჭვების პრეციპიტაცია და ჰაინცის სხეულების ფორმირება სისხლის წითელ უჯრედებში. პერიფერიული სისხლის ნაცხის და ჰაინცის სხეულების პრეპარატი. A-C, პერიფერიულ ნაცხზე A. სისხლის წითელი "მოკბეჩილი" უჯრედები, რომელთა მემბრანებზე არის ნახევრადმრგვალი უბნები, რაც გამოწვეულია მათგან ელენთაში მაკროფაგების მიერ ჰაინცის სხეულების მოშორებით, რის შედეგადაც ხდება სისხლის წითელი უჯრედების ნაადრევი დესტრუქცია. ჰაინცის სხეულების პრეპარატი B. სადაც ნაჩვენებია ჰაინცის სხეულების მომატებული რაოდენობა იგივე ნიმუშში საკონტროლოსთან შედარებით C. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გენეტიკურად მართული Hb F-ის დონის ცვლილებები განაპირობებს β-თალასემიის განსხვავებული კლინიკური სიმძიმის ვარიანტებს (განხილულია ქვემოთ), რადგან ამ დროს β-გლობინის დაქვეითებული რაოდენობა (და, მაშასადამე, Hb A [$\alpha_2\gamma_2$]) ნაწილობრივ შემსუბუქებულია γ-გლობინის და, შესაბამისად, Hb F-ის ($\alpha_2\gamma_2$) მომატებული დონეებით. Hb F-ის, როგორც გენეტიკური მოდიფიკატორის, როლის აღმოჩენამ შესაძლებელი გახადა არა მარტო აგვეხსნა ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების და β-თალასემიის კლინიკური სიმძიმის ვარიანტები, არამედ ხაზი გაგვესვა მე-8 თავში განხილული ზოგადი პრინციპისათვის: *გენ-მოდიფიკატორებს შეუძლიათ მნიშვნელოვნი როლი შესასრულონ ერთეული გენის დარღვევების კლინიკური და ფიზიოლოგიური სიმძიმის განსაზღვრაში.*

BCL11A, γ-გლობინის გენის ექსპრესიის საილენსერი მოზრდილთა ერითროიდულ უჯრედებში. Hb F-ის გენეტიკური მოდიფიკატორების, კერძოდ კი *BCL11A*-ს, შესწავლას უაღრესად დიდი თერაპიული პოტენციალი აქვს. *BCL11A* გენის პროდუქტს წარმოადგენს ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც ნირმაში აჩუმებს γ-გლობინის ექსპრესიას, ამის გამო აკავებს HbF-ის წარმოქმნას დაბადების შემდეგ. შესაბამისად, წამლები, რომლებიც პოსტნატალურად თრგუნავენ *BCL11A* გენის აქტივობას, ზრდიან Hb F-ის ექსპრესიას; ასეთი წამლები შესაძლოა უაღრესად წარმატებული აღმოჩნდეს მილიონობით ისეთი პაციენტისთვის, რომელთაც ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება ან β-თალასემია აღენიშნებათ (იხ. მე-13 თავი). დღეისათვის მრავალი ლაბორატორია მუშაობს მცირე ზომის მოლეკულების სკრინინგ-პროგრამებზე ახლო მომავალში ამ სახის წამლების შესაქმნელად.

ტრისომია 13, მიკრო-რნმ-ები და MYB, γ-გლობინის გენის ექსპრესიის კიდევ ერთი საილენსერი. GWAS-ის კვლევებმა აჩვენა, რომ *MYB* არის γ-გლობინის გენის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი რეგულატორი; შემდგომი მოულოდნელი მტკიცებულებანი სხვა მიმართულებით ჩატარებული კვლევების საფუძველზე იქნა მიღებული და მიუთითებენ Hb F-ის პოსტნატალურ შენარჩუნებაზე ტრისომია 13-ის მქონე გამოკვლეულ პაციენტებში (იხ. მე-6 თავი). ორი მიკრო-რნმ, miR-15α და miR-16-1, პირდაპირ მოქმედებენ *MYB* გენის ი-რნმ-ის 3' არატრანსლირებულ უბანზე (UTR) და შესაბამისად აქვეითებენ *MYB* გენის ექსპრესიას. ამ ორი მიკრო-რნმ-ის მაკოდირებელი გენები მე-13 ქრომოსომაზე მდებარეობს; მათი დოზის მატება მე-13 ქრომოსომის ტრისომიის დროს აქვეითებს *MYB* გენის ექსპრესიას, რაც Hb F-ის გაზრდილ ექსპრესიას იწვევს (სურ. 11-7).

არასტაბილური ჰემოგლობინები. არასტაბილური ჰემოგლობინის წარმოშობა ძირითადად განპირობებულია წერტილოვანი მუტაციებით, რაც იწვევს ჰემოგლობინის ტეტრამერის დენატურაციას მომწიფებულ სისხლის წითელ უჯრედებში. დენატურირებული გლობინის ტეტრამერი უხსნადია, გამოილექება და წარმოქმნის ჩანართებს (ჰაინცის სხეულებს), რომლებიც აზიანებს სისხლის წითელი უჯრედების მემბრანებს და იწვევს მომწიფებული სისხლის წითელი უჯრედების ჰემოლიზს სისხლძარღვთა ქსელში (სურ. 11-8, ნაჩვენებია ჰაინცის სხეულები β-თალასემიის დროს).

არასტაბილურ ჰემოგლობინ ჰამერსმიტში (Hb Hammersmith) ამინომჟავის ჩანაცვლება (β–ჯაჭვი: Phe42Ser; იხ. ცხრილი 11-3) იწვევს ტეტრამერის დენატურაციას და შედეგად ჰემოლიზს. ეს მუტაცია განსაკუთრებით საყურადღებოა, რადგან ჩანაცვლებული ფენილალანინის ნაშთი ერთ-ერთია იმ ორი ამინომჟავიდან, რომელიც ყველა გლობინის შემადგენლობაშია შემორჩენილი (კონსერვირებული) (იხ. სურ. 11-2). ამიტომაც გასაკვირი არ არის, რომ მისი ჩანაცვლება სხვა ამინომჟავით სერიოზულ დარღვევებს გამოიწვევს. ნორმალურ β-გლობინში ფენილალანინის დიდი ზომის მოლეკულა ჰემს დახვეული β-გლობინის მონომერის "ჯიბეში" "ჩაიჭერს" ფენილალანინის ჩანაცვლება სერინით, ამ უკანასკნელის უფრო მცირე ზომის გამო, წარმოშობს ნაპრალს გლობინის მოლეკულაში, რის შედეგადაც ჰემი თავისი "ჯიბიდან" ამოვარდება. გარდა იმისა, რომ ჰემოგლობინი ჰამერსმიტი არასტაბილურობას ანიჭებს ჰემოგლობინის მოლეკულას, მას ახასიათებს ჟანგბადის დაბალი აფინურობა, რაც ჰეტეროზიგოტებში ციანოზს იწვევს.

იმ მუტაციებისაგან განსხვავებით, რომლებიც *ტეტრამერის* დესტაბილიზაციას განაპირობებენ, გლობინის სხვა ვარიანტები *მონომერის* დესტაბილიზაციას ახდენენ და ვერასდროს აყალიბებენ ტეტრამერს, რაც ჯაჭვებს შორის დისბალანსს და თალასემიას იწვევს (იხ. შემდეგი ქვეთავი).

ჟანგბადის ტრანსპორტის ცვლილების ვარიანტები

მუტაციები, რომლებიც ცვლის ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის გადატანის უნარს, იშვიათია, მაგრამ მაინც იმსახურებს ყურადღებას, რადგან მათ მაგალითზე კარგად ჩანს, როგორ შეუძლია მუტაციას შეასუსტოს ცილის ფუნქცია (ამ შემთხვევაში, ჟანგბადის მიერთება და გამოთავისუფლება) ისე, რომ არ იმოქმედოს ცილის სხვა თვისებებზე. მაგალითად, მუტაციებს, რომლებსაც ქვემოთ განვიხილავთ, მცირე გავლენა აქვთ ან სრულიად არ მოქმედებენ ჰემოგლობინის სტაბილურობაზე.

მეტჰემოგლობინები. ოქსიჰემოგლობინი ჰემოგლობინის ისეთი ფორმაა, რომელსაც შეუძლია შექცევადი ოქსიგენაცია; მისი ჰემის რკინა აღდგენილ (ორვალენტიანი რკინის) მდგომარეობაშია. ჰემის რკინას შეუძლია სპონტანური დაჟანგვის გზით გარდაიქმნას სამვალენტიან ფორმად, რის შედეგადაც წარმოქმნილ მეტჰემოგლობინის მოლეკულას უკვე აღარ ექნება შექცევადი დაჟანგვის უნარი. თუ სისხლში მეტჰემოგლობინის მნიშვნელოვანი კონცენტრაცია დაგროვდება, განვითარდება ციანოზი. ჰემის რკინის შენარჩუნებას აღდგენილ მდგომარეობაში უზრუნველყოფს ფერმენტი მეტჰემოგლობინ-რედუქტაზა. ზოგიერთ მუტანტურ გლობინში (α- ან β-ფორმაში) ჩანაცვლებები ჰემის "ჯიბის" უბანზე ჰემიგლობინის კავშირზე მოქმედებს და რკინას რედუქტაზის მოქმედების მიმართ მდგრადობას ანიჭებს. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მუტანტური ჰემოგლობინების მიხედვით ჰეტეროზიგოტური ინდივიდები ციანოზურები არიან, მუტანტური ალელის მატარებლობა ასიმპტომურია. ჰომოზიგოტურობა, სავარაუდოდ, ლეტალური უნდა იყოს. β-ჯაჭვის მეტჰემოგლობინის ერთი მაგალითია **ჰემოგლობინი ჰაიდ პარკი (Hb Hyde Park)** (იხ. ცხრილი 11-3), სადაც შეუცვლელი ამინომჟავა ჰისტიდინი (His92 სურ. 11-2-ზე), რომელსაც ჰემი კოვალენტური ბმით უკავშირდება, ჩანაცვლებულია თიროზინით (His92Tyr).

ჰემოგლობინი ჟანგბადის შეცვლილი აფინურობით. მუტაციები, რომლებიც ჟანგბადის აფინურობას ცვლის, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი სუბერთეულთა ურთიერთქმედების მნიშვნელობას გვაჩვენებენ ისეთი მულტიმერული ცილისთვის, როგორიცაა ჰემოგლობინი. Hb A-ს ტეტრამერში α:β შეხების ზედაპირი (ინტერფეისი) ძლიერ კონსერვირებულია მთელი ევოლუციის განმავლობაში, ვინაიდან ის ჯაჭვებს შორის მნიშვნელოვან ძვრადობას ექვემდებარება, როდესაც ჰემოგლობინის მოლეკულა დაჟანგული (მოსვენებული) ფორმიდან დაუჟანგავ (დაძაბულ) ფორმაში გადადის. ამ ინტერფეისში, ამინომჟავის ნაშთების ჩანაცვლებას, რისი მაგალითიც არის β გლობინის მუტანტი **ჰემოგლობინი კემპსი (Hb Kempsey)** (იხ. ცხრილი 11-3), სერიოზული პათოლოგიური ეფექტები აქვს, რადგან ისინი ხელს უშლიან ჯაჭვებს შორის ჟანგბადთან დაკავშირებულ ძვრადობას; მუტაცია "კეტავს" ჰემოგლობინს ჟანგბადის მაღალი აფინურობის მდგომარეობაში, და იწვევს პოლიციტემიას.

თალასემია: გლობინის ჯაჭვის სინთეზის დისბალანსი

თალასემიები (ბერძნ. *thalassa* - ზღვა, და *haema* - სისხლი) ადამიანის მონოგენურ დარღვევებს შორის ყველაზე გავრცელებულ დაავადებას წარმოადგენს (შემთხვევა 44). ისინი ჰემოგლობინის სინთეზის დაავადებათა ჰეტეროგენური ჯგუფია, რომლის დროსაც მუტაციები აქვეითებს α- ან β-გლობინის ჯაჭვების სინთეზს ან სტაბილურობას და, შესაბამისად, იწვევს **α-თალასემიას** ან **β-თალასემიას**. ამ დარღვევის შედეგად წარმოქმნილი დისბალანსი α:β ჯაჭვების თანაფარდობაში საფუძვლად უდევს პათოფიზიოლოგიას. ჯაჭვი, რომელიც ნორმალური სიხშირით პროდუცირდება, შედარებით ჭარბობს მეორეს. ტეტრამერის წარმოსაქმნელად საჭირო კომპლემენტური ჯაჭვის არარსებობის გამო ჭარბი ნორმალური ჯაჭვები საბოლოო ჯამში უჯრედში ილექება, აზიანებს მემბრანას და იწვევს ერითროციტების ნაადრევ დესტრუქციას. ზედმეტი β და β-ს მსგავსი ჯაჭვები უხსნადია და ილექება როგორც სისხლის წითელი უჯრედების წინამორბედ უჯრედებში (იწვევს არაეფექტურ ერითროპოეზს), ისე მომწიფებულ წითელ უჯრედებში (იწვევს ჰემოლიზს), რადგან ამ დროს ზიანდება უჯრედის მემბრანა. შედეგად ვითარდება სისხლის წითელი უჯრედების ნაკლებობა (ანემია), რომლის დროსაც ერითროციტები როგორც ჰიპოქრომული (ე.ი. მკრთალი წითელი უჯრედები), ასევე მიკროციტულია (ე.ი. პატარა ზომის).

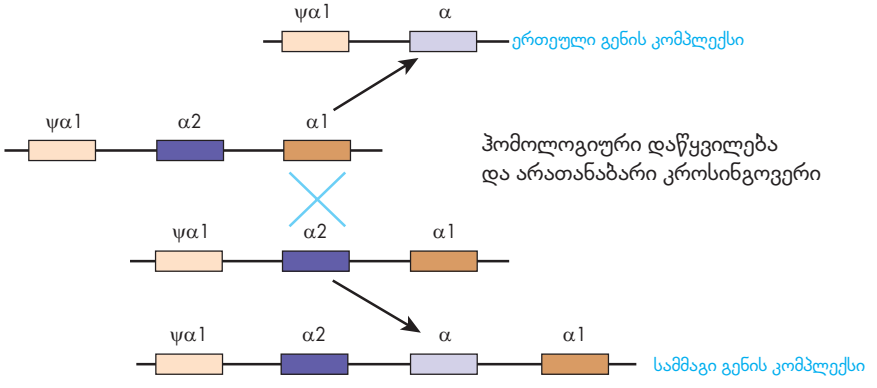
სახელწოდება *თალასემია* პირველად იმის აღსანიშნავად გამოიყენეს, რომ დაავადება ხმელთაშუაზღვისპირეთის მოსახლეობაში აღმოაჩინეს. მიუხედავად იმისა, რომ თალასემიის ორივე (α და β) ფორმა მაღალი სიხშირით გვხვდება ბევრ პოპულაციაში, α-თალასემიის შემთხვევები ჭარბობს და შედარებით ფართოდაა გავრცელებული. თალასემიის ასეთი სიხშირე მალარიის მიმართ მდგრადობას უკავშირდება, რაც თალასემიის მატარებლებს აქვთ და ის ნამგლისებრი ჰემოგლობინის გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტების უპირატესობის მაგალითის ანალოგიურია (იხ. მე-9 თავი). თალასემიას სპეციფიკური განაწილება ახასიათებს "ძველი მსოფლიოს" (აღმოსავლეთ ნახევარსფეროს) ქვეყნებში – ხმელთაშუა ზღვისპირეთში, შუა აღმოსავლეთში, აფრიკის ინდოეთის და აზიის ნაწილებში.

კლინიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ის მოსაზრება, რომ ორივე ტიპის თალასემიის შემთხვევაში, აგრეთვე ჰემოგლობინის სტრუქტურის დარღვევების დროს, ალელები არც თუ იშვიათად თანაარსებობენ ინდივიდში. ამის შედეგად შესაძლოა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება განვითარდეს ერთი და იგივე გლობინის გენის სხვადასხვა ალელს ან სხვადასხვა გლობინის გენის მუტანტურ ალელებს შორის.

α-თალასემიები

α-გლობინის წარმოქმნის გენეტიკური დარღვევები ხელს უშლის *ორივე* – ფეტალური და მოზრდილთა ჰემოგლობინების ფორმირებას (იხ. სურ. 11-3), რაც როგორც მუცლად ყოფნის, ისე პოსტნატალურ დაავადებებს იწვევს. α-გლობინის ჯაჭვების არარსებობის შემთხვევაში β-გლობინის კლასტერის ჯაჭვები ჰომოტეტრამერულ ჰემოგლობინს წარმოქმნის. γ4-ის შემცველი ჰემოგლობინი **ცნობილია ბარტის ჰემოგლობინის (Hb Bart's)** სახელწოდებით, β4 ტეტრამერს კი Hb H ეწოდება. რადგან ჰემოგლობინის ამ ფორმებიდან არც ერთს არ გააჩნია ნორმალურ პირობებში ჟანგბადის გამოთავისუფლების უნარი, ისინი ჟანგბადის სრულიად არაეფექტური გადამტანებია. შესაბამისად, ახალშობილები, რომელთაც აქვთ α-თალასემიის მწვავე ფორმა და ბარტის ჰემოგლობინის მაღალი შემცველობა, მუცლადყოფნის პერიოდში ჰიპოქსიის პირობებში არიან და დაბადებისას აღენიშნებათ სითხის გენერალიზებული დაგროვება. ასეთ მდგომარეობას **ნაყოფის წყალმანკს (hydrops fetalis)** უწოდებენ. სუსტად გამოხატული α თალასემიების შემთხვევაში ანემია ვითარდება ერითროციტში Hb H-ის (β4) თანდათანობითი დალექვის გამო, რაც მომწიფებულ ერითროციტებში განაპირობებს ჩანართების ფორმირებას, ხოლო ელენთაში ამ ჩანართების მოცილება აზიანებს უჯრედებს და მათ ნაადრევ დესტრუქციას იწვევს.

დელეციები α-გლობინის გენებში. α-თალასემიის ყველაზე გავრცელებული ფორმები გენის დელეციებითაა გამოწვეული. დელეციების მაღალი სიხშირე მუტანტურ α-ჯაჭვებში (მაგრამ არა β-ჯაჭვებში) განპირობებულია ორი იდენტური α-გლობინის გენის არსებობით თითოეულ მე-16



სურ. 11-9 სავარაუდო მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს α-თალასემიის ყველაზე უფრო გავრცელებულ ფორმას, გამოწვეულს მე-16 ქრომოსომაზე ორიდან ერთ-ერთი α-გლობინის გენის დელეციით. არასწორი განლაგება ერთმანეთის მიმართ, ჰომოლოგების დაწყვილება და რეკომბინაცია ერთი ქრომოსომის α1 გენსა და ჰომოლოგიური ქრომოსომის α2 გენს შორის იწვევს ერთი α გლობინის გენის დელეციას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ცხრილი 11-4 α-თალასემიის გენოტიპების კავშირი კლინიკური მდგომარეობასთან

კლინიკური მდგომარეობა	ფუნქციური α გენების რაოდენობა	α გლობინის გენის გენოტიპი	α-ჯაჭვის წარმოქმნა
ნორმალური	4	αα/αα	100%
უსიმპტომო მატარებელი	3	αα/α–	75%
α-თალასემიის ნიშანი (სუსტად გამოხატული ანემია, მიკროციტოზი)	2	α–/α– ან αα/––	50%
Hb H (β_4) დაავადება (საშუალო სიმძიმის ჰემოლიზური ანემია)	1	α–/––	25%
ნაყოფის წყალმანკი ან ჰომოზიგოტური α-თალასემია (Hb ბარტი γ4)	0	––/––	0%

ქრომოსომაზე (იხ. სურ. 11-3); ინტრონული თანამიმდევრობები ამ ორ α-გლობინის გენში ასევე მსგავსია. ჰომოლოგთა ტანდემური უბნების წყობა α-გლობინის გენებში და მათ მიმდებარე უბნებში განაპირობებს მათ არასწორ განთავსებას ერთმანეთის პირისპირ, რაც გამოწვეულია ჰომოლოგიური დაწყვილებით და შემდგომი რეკომბინაციით ერთი ქრომოსომის α1 გენის დომენსა და მეორე ქრომოსომის α2 გენის შესაბამის უბანს შორის (სურ. 11-9). ამ პათოგენური მექანიზმის დადასტურების საფუძველს გვაძლევს მონაცემები ჯანმრთელი ინდივიდების მცირერიცხოვანი ჯგუფების არსებობის შესახებ, რომელთაც აქვთ ტრიპლიცირებული α-გენის კომპლექსი. დელეციები და სხვა სახის ცვლილებები ერთ, ორ, სამ ან ოთხსავე გენში, შესაბამისად, მძიმე ჰემატოლოგიურ დარღვევებს იწვევს (ცხრილი 11-4).

α-თალასემიის ნიშანი, რომელიც გამოწვეულია ოთხი α-გლობინის გენიდან ორი გენის დელეციით, მთელ მსოფლიოშია გავრცელებული. თუმცა α-თალასემიის ჰომოზიგოტური დელეცია, რომელიც მოიცავს ოთხივე α-გლობინის გენის ასლს და იწვევს ბარტის ჰემოგლობინს (γ4) და ნაყოფის წყალმანკს გავრცელებულია მხოლოდ სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში. ამ პოპულაციაში α-თალასემიით გამოწვეული ნაყოფის წყალმანკის მაღალი სიხშირე შეიძლება აიხსნას დელეციის ბუნებით. ინდივიდები, რომელთაც აქვთ ორი ნორმალური და ორი მუტანტური α-გლობინის გენი, არიან α-თალასემიის ნიშნის მატარებლები, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს ორი გენოტიპიდან ერთ-ერთით (--/αα ან -α/-α), იმის მიხედვით, *cis* თუ *trans* უბანს მოიცავს დელეცია. სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში შედარებით ხშირად გვხვდება *cis* უბნის ორივე α-გლობინის გენის დელეციის მქონე ჰეტეროზიგოტები (--/αα გენოტიპი), და ასეთი დელეციის მქონე ორი მატარებლის შვილმა შეიძლება მიიღოს ორი --/-- ქრომოსომა. თუმცა სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში α-თალასემიის ნიშანი, ჩვეულებრივ, გამოწვეულია -α/-α გენოტიპით, რომლის შედეგადაც ვერ მიიღება --/-- გენოტიპი.

გარდა α-თალასემიის მუტაციებისა, რომელსაც შედეგად მოსდევს α-გენების დელეცია, აღმოჩნდა, რომ მხოლოდ α-გლობინის კომპლექსის LCR-ის დელეციის გამომწვევი მუტაციები ამავდროულად იწვევს α-თალასემიასაც. ფაქტობრივად, ამ მუტაციების შესწავლით პირველად მოხერხდა α-გლობინის ლოკუსზე ასეთი რეგულატორული ელემენტის არსებობის დამტკიცება.

α-თალასემიის სხვა ფორმები. ზემოთ აღწერილი α-თალასემიის ყველა ფორმის დროს α-გლობინის დაქვეითებული სინთეზი გამოწვეული იყო α-გლობინის გენების დელეციის ან ცის უბნების მუტაციების გამო. თალასემიის სხვა ფორმები უფრო იშვიათად გვხვდება. α-თალასემიის ერთ-ერთი იშვიათი, მაგრამ მნიშვნელოვანი ფორმაა **ATR-X სინდრომი**, რომელიც ვლინდება როგორც α-თალასემიით, ასევე გონებრივი უნარშეზღუდულობით და ასახავს გენომის ეპიგენეტიკური შეფუთვის მნიშვნელობას გენის ექსპრესიის რეგულაციაში (იხ. მე-3 თავი). X-შეჭიდული *ATRX* გენი კოდირებს ქრომატინის რემოდელირებაში მონაწილე ცილას, რომლის ფუნქციაა, ტრანს-უბანში, გააქტიუროს α-გლობინის გენების ექსპრესია. ATRX ცილა ეკუთვნის ცილების ოჯახს, რომლებიც დიდ მულტიპროტეინულ კომპლექსებში ფუნქციონირებენ და დნმ-ის ტოპოლოგიას ცვლიან. ATR-X სინდრომი მონოგენური დაავადებების ერთერთი მზარდი ჯგუფია, რომლებიც ქრომატინის რემოდელირებაში მონაწილე ცილების მუტაციების შედეგად ვითარდება.

თავდაპირველად ATR-X სინდრომის აღმოჩენა უჩვეულო მოვლენა იყო, რადგან პირველი ოჯახები, რომლებშიც იგი განსაზღვრეს, ჩრდილო ევროპელები იყვნენ, სადაც დელეციით გამოწვეული α-თალასემიის ფორმები არ გვხვდება. გარდა ამისა, ყველა დაავადებული პირი იყო მამრობითი სქესის და ამავდროულად ჰქონდათ X-შეჭიდული მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობა და სხვა ანომალიები, როგორიცაა სახის დამახასიათებელი ნაკვთები, ჩონჩხის დეფექტები და შარდ-სასქესო სისტემის ანომალიები. ფენოტიპური ნიშნების ასეთი მრავალფეროვნება გვაფიქრებინებს, რომ α-გლობინის გენების გარდა ATRX მრავალი სხვა გენის ექსპრესიასაც არეგულირებს, თუმცა ეს სამიზნე გენები ჯერ კიდევ არ არის გამოვლენილი.

ATR-X სინდრომის მქონე პაციენტებში α-გლობინის სინთეზის შემცირება გამოწვეულია ჰისტონური ვარიანტის მაკრო-H2A-ის დაგროვებით α-გლობინის გენის კლასტერთან (იხ. მე-3 თავი), რაც განაპირობებს α-გლობინის გენის ექსპრესიიის დაქვეითებას და α-თალასემიას. ATR-X სინდრომის დროს *ATRX* გენის დღემდე აღწერილი ყველა მუტაცია ფუნქციის ნაწილობრივი დაკარგვის მუტაციაა, რაც კლასიკურ α-თალასემიასთან შედარებით დაავადების იოლ ფორმას იწვევს.

ATR-X სინდრომის მქონე პაციენტებში, დნმ-ის მეთილირების დარღვევები იმაზე მიუთითებს, რომ ATRX ცილა, ასევე, საჭიროა რათა გენომის გარკვეულ უბნებში მოხდეს მეთილირება და მისი შენარჩუნება რაც, სავარაუდოდ, დნმ მეთილტრანსფერაზების სათანადო საიტებთან წვდომის მოდულირებით ხორციელდება. ეს აღმოჩენა საყურადღებოა იმის გამო, რომ მუტაციები სხვა გენში, *MECP2*, რომელიც კოდირებს მეთილირებულ დნმ-თან დაკავშირების უნარის მქონე ცილას, იწვევს **რეტის სინდრომს** (შემთხვევა 40), მეთილირებული დნმ-ის უბნებში მდებარე გენების ეპიგენეტიკური რეგულაციის დარღვევის გზით, რაც განაპირობებს ნეიროგანვითარების რეგრესს. ჩვეულებრივ, ATRX და MECP2 ცილები ურთიერთქმედებენ ერთმანეთთან და *ATRX* გენის მუტაციით გამოწვეული ამ ურთიერთკავშირის დარღვევა განაპირობებს გონებრივ უნარშეზღუდულობას, რაც ATR-X სინდრომის დროს აღინიშნება.

β-თალასემიები

β-თალასემიებს ბევრი საერთო აქვს α-თალასემიასთან. β-თალასემიის დროს β-გლობინის სინთეზის დაქვეითება იწვევს ჰიპოქრომულ, მიკროციტურ ანემიას და გლობინის სინთეზის ბალანსის დარღვევას, რაც გამოწვეულია α-ჯაჭვების ჭარბი რაოდენობით. ჭარბი α-ჯაჭვები უხსნადია და ილექება (იხ. სურ. 11-8) როგორც სისხლის წითელი უჯრედების წინამორბედებში (იწვევს არასათანადო ერითროპოეზს), ისე მომწიფებულ სისხლის წითელ უჯრედებში (იწვევს ჰემოლიზს), რადგანაც უჯრედის მემბრანას აზიანებს. α-გლობინისგან განსხვავებით, β-ჯაჭვები მნიშვნელოვანია მხოლოდ პოსტნატალურ პერიოდში. შესაბამისად, β-თალასემია არ ვლინდება დაბადებიდან პირველი რამდენიმე თვის განმავლობაში, ვიდრე არ მოხდება γ-გლობინის ჩანაცვლება β-გლობინით (იხ. სურ. 11-3B) და არ შემცირდება ზრდასრულთა ძირითადი

ცხრილი 11-5 მარტივი β-თალასემიის ზოგიერთი მიზეზის მოლეკულური საფუძვლები

ტიპი	მაგალითი	ფენო-ტიპი	დაავადების შემთხვევების მომცველი პოპულაცია
რნმ-ის სინთეზის დეფექტები			
რნმ-სპლაის დეფექტები	ინტრონ-1-ის ანომალიური აქცეპტორული საიტი: AG → GG	β^0	შავკანიანები
პრომოტორის მუტანტები	მუტაციები ATA ბოქსში −31 −30 −29 −28 −31 −30 −29 −28 A T A A G T A A	β^+	იაპონელები
რნმ-ის ანომალიური კეპირების საიტი	A → C ტრანსვერსია ი-რნმ-ის კეპ-საიტში	β^+	აზიელები
პოლიადენილაციის სიგნალის დეფექტები	AATAAA → AACAAA	β^+	შავკანიანები
არაფუნქციური ი-რნმ-ები			
ნონსენს მუტაციები	კოდონი 39 gln → stop CAG → UAG	β^0	ხმელთაშუაზღვისპირეთი (განსაკუთრებით, სარდინია)
ფრეიმშიფტ მუტაციები	კოდონი 16 (1-ფწ დელეცია) *ნორმალური* trp gly lys val asn 15 16 17 18 19 UGG GGC AAG GUG AAC UGG GCA AGG UGA *მუტანტური* trp ala arg stop	β^0	ინდოელები
მაკოდირებელი უბნის მუტაციები, რომლებიც სპლაისინგსაც ცვლის*			
სინონიმური მუტაციები	კოდონი 24 gly → gly GGU → GGA	β^+	შავკანიანები

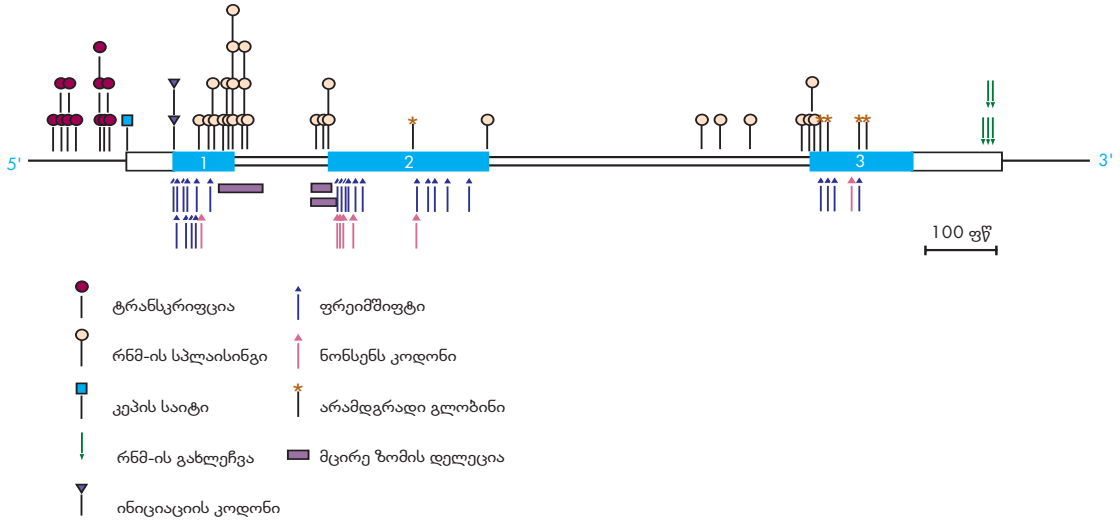
*ერთი სხვა ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტი, რომელიც იწვევს β-თალასემიას მოცემულია მე-11-3 ცხრილზე.
ი-რნმ, ინფორმაციული რნმ.
Derived in part from Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The hemoglobinopathies. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, ed 7, New York, 1995, McGraw-Hill, pp 3417-3484; and Orkin SH: Disorders of hemoglobin synthesis: the thalassemias. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW, editors: *The molecular basis of blood diseases*, Philadelphia, 1987, WB Saunders, pp 106-126.

ჰემოგლობინის, Hb A-ს, სინთეზი. β-თალასემიის დროს ასევე იზრდება Hb F-ის დონეც, არა იმიტომ, რომ ხდება დაბადებისას "გამორთული" γ-გლობინის გენის ექსპრესიის რეაქტივაცია, არამედ იმის გამო, რომ ხდება Hb F-ის შემცველ მოზრდილთა სისხლის წითელი უჯრედების მცირე პოპულაციის შერჩევითი გადარჩენა.

α-თალასემიისაგან განსხვავებით, β-თალასემია, ჩვეულებრივ, უფრო ხშირად გამოწვეულია არა დელეციებით, არამედ ერთი ფუძეთა წყვილის ჩანაცვლებით (ცხრილი 11-5). მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში β-თალასემიების იმდენი სხვადასხვა მუტაცია არსებობს, რომ ინდივიდი, რომელიც დაავადების ორ ალელს ატარებს, სავარაუდოდ, **გენეტიკური კომპაუნდი** (ანუ β-თალასემიის ორი სხვადასხვა ალელის მატარებელი) უფრო იქნება, ვიდრე ჰომოზიგოტი ერთი ალელის მიხედვით. ინდივიდთა უმეტესობას, რომელთაც აქვთ β-თალასემიის ორი ალელი, აღენიშნებათ ეგრეთ წოდებული **დიდი თალასემია**, დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ანემიის მძიმე ფორმა და ასეთ პაციენტებს მთელი სიცოცხლის მანძილზე მუდმივი სამედიცინო მეთვალყურეობა ესაჭიროებათ. როდესაც β-თალასემიის ალელები იწვევენ იმდენად მცირე ოდენობით β-გლობინის სინთეზსს, რომ Hb A არ არის, ამ მდგომარეობას β^0-თალასემიას უწოდებენ. თუ ხერხდება Hb A-ს დეტექცია, ამბობენ, რომ პაციენტს აქვს β+- თალასემია. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების სიმძიმე დამოკიდებულია არსებული ორი ალელის კომბინირებულ ეფექტზე, პაციენტები ძალზე იშვიათად აღწევენ ზრდასრულ ასაკს.

ახალშობილებს ჰომოზიგოტური β-თალასემიით, პოსტნატალური Hb F-ს პროდუქციის შემცირების გამო, 2 წლამდე ასაკში უვითარდებათ ანემია. ამჟამად თალასემიის მკურნალობა ეფუძნება ანემიის კორექციას და ძვლის ტვინის ექსპანსიას სისხლის ტრანსფუზიით; ასევე მნიშვნელოვანია ხელატური პრეპარატების მეშვეობით რკინის აკუმულაციის პრევენცია. ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია ეფექტურია, მაგრამ ეს შესაძლებელია მხოლოდ ოჯახის წევრებს შორის HLA-ს მიხედვით შეთავსებადი დონორის არსებობის შემთხვევაში.

β-თალასემიის ერთი ალელის მატარებლები კლინიკურად ჯანმრთელები არიან. მათზე ამბობენ, რომ აქვთ **მცირე თალასემია.** ასეთ ინდივიდებს აქვთ ჰიპოქრომული, მიკროციტული ერითროციტები და სუსტად გამოხატული ანემია, რაც თავდაპირველად, დიაგნოზის დასმისას, ხშირად ეშლებათ რკინადეფიციტურ ანემიაში. მცირე თალასემიის დიაგნოზი მყარდება ჰემოგლობინის ელექტროფორეზით, რაც, ჩვეულებრივ, ამჟღავნებს HbA2($\alpha_2\delta_2$) შემცველობის დონის გაზრდას (იხ. სურ. 11-3A). მრავალ ქვეყანაში ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების რაოდენობა β-თალასემიით იმდენად დიდია, რომ მათი მდგომარეობა არ საჭიროებს დიაგნოსტიკურ გამოყოფას რკინადეფიციტური ანემიისაგან. თუმცა ისინი საკმაოდ ხშირად მიმართავენ პრენატალური



სურ. 11-10 დამახასიათებელი წერტილოვანი მუტაციები და მცირე დელეციები, რომლებიც β თალასემიას იწვევს. ყურადღება მიაქციეთ მუტაციების განაწილებას გენში და იმ ფაქტს, რომ მუტაციები ფაქტობრივად არღვევენ ყველა პროცესს, რომელიც საჭიროა ნორმალური β-გლობინის წარმოსაქმნელად. მარტივ β თალასემიასთან დაკავშირებულია β-გლობინის 100-ზე მეტი წერტილოვანი მუტაცია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

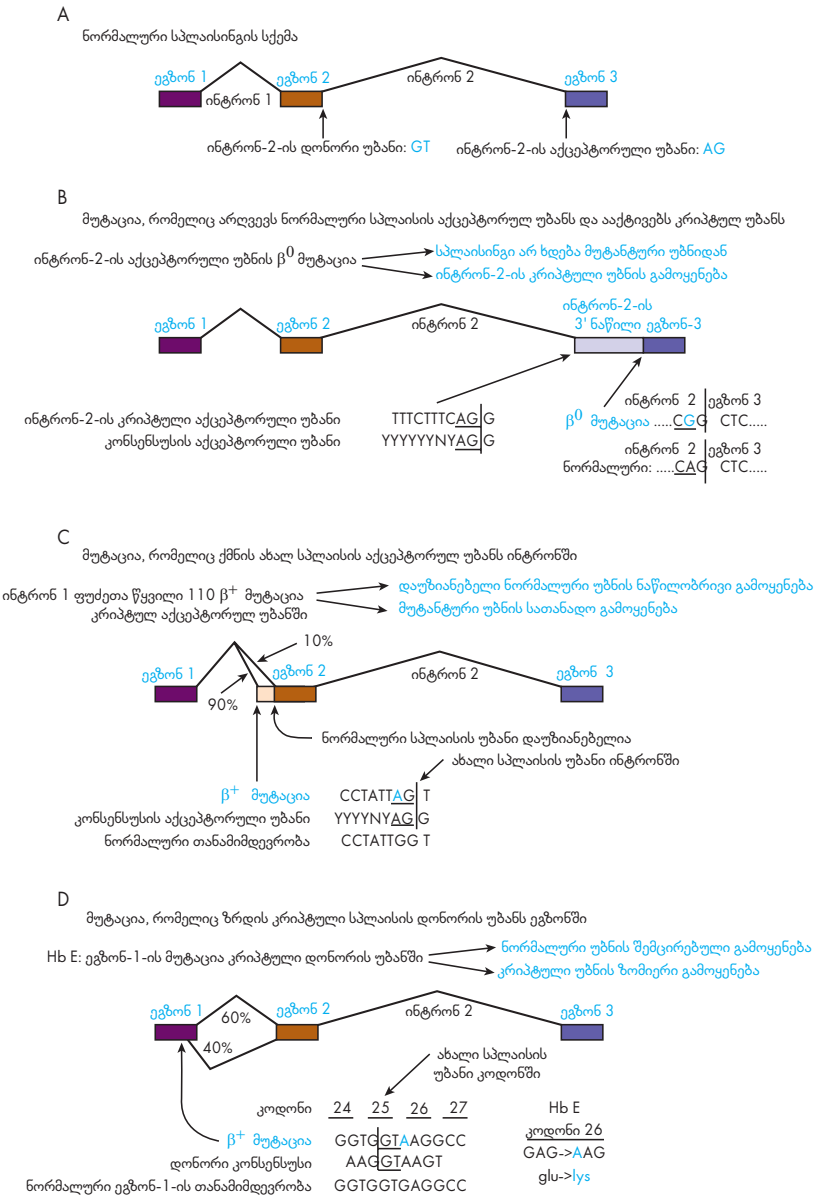
დიაგნოსტიკის მეთოდებს დაავადებული ჰომოზიგოტური ნაყოფის გამოსავლენად (იხ. მე-17 თავი).

α-თალასემიის ალელები, როგორც β-თალასემიის გენი-მოდიფიკატორები. ადამიანის გენეტიკაში გენი-მოდიფი-კატორების ერთ-ერთი საუკეთესოდ შესწავლილი მაგალითია ის ფაქტი, რომ პოპულაციაში შეიძლება არსებობდეს როგორც α-თალასემიის, ისე β-თალასემიის ალელები. ასეთ პოპულაციებში ინდივიდი შეიძლება იყოს ჰომოზიგოტი β-თალასემიით და ამავდროულად ჰქონდეს მემკვიდრეობით მიღებული α-თალასემიის ალელიც. ასეთ შემთხვევაში α-თალასემიის ალელის არსებობამ, რომელიც მოქმედებს, როგორც გენი-მოდიფიკატორი, შეიძლება შეამციროს β-თალასემიის კლინიკური გამოვლინების სიმძიმე: β-თალასემიისთვის დამახასიათებელი გლობინის ჯაჭვის სინთეზის დისბალანსი, გამოწვეული α-ჯაჭვების შედარებითი სიჭარბით, განიცდის ნაწილობრივ კორექციას α-თალასემიის მუტაციით გამოწვეული α-ჯაჭვის პროდუქციის შემცირების შედეგად.

β-თალასემია, კომპლექსური თალასემიები და ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა. თითქმის ყველა მუტაცია, მიმართული ი-რნმ-ის ან ცილის სინთეზის დაქვეითებისკენ, შეიძლება განისაზღვროს, როგორც β-თალასემიის გამომწვევი მიზეზი. ისეთი გენეტიკური დარღვევების მიმოხილვა, რომელთაც ქვემოთ გთავაზობთ, უფრო იმ ზოგადი მუტაციური მექანიზმების განსჯა იქნება, რომელიც მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და მძიმე გენეტიკური დაავადების მოლეკულურ საფუძვლებს ეხება. β-გლობინის გენის კომპლექსის მუტაციებს ორ დიდ ჯგუფად ყოფენ, რომელთაც განსხვავებული კლინიკური ფენოტიპები აქვთ. დარღვევათა ერთი დიდი ჯგუფი, რომელიც პაციენტების უდიდესი უმრავლესობისთვისაა დამახასიათებელი, იწვევს β-გლობინის პროდუქციის დაქვეითებას, რის შედეგადაც ვითარდება **მარტივი β-თალასემია**. მუტაციების მეორე ჯგუფი მოიცავს დიდი ზომის დელეციებს და იწვევს **კომპლექსურ თალასემიებს**, რომლის დროსაც ადგილი აქვს β-გლობინის გენის და კიდევ ერთი ან მეტი სხვა გენის – ან LCR-ის – დაკარგვას β-გლობინის კლასტერიდან. ზოგჯერ დელეციები β-გლობინის კლასტერში იწვევს არა თალასემიას, არამედ ძალზე უჩვეულო ფენოტიპს, რომელსაც ეწოდება – **ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა** (ანუ γ გლობინის გენის ექსპრესიის შენარჩუნებას მთელი სიცოცხლის მანძილზე), რაც გვამცნობს გლობინის გენის ექსპრესიის რეგულაციის შესახებ.

მარტივი β-თალასემიის მოლეკულური საფუძვლები. მარტივ β-თალასემიას მრავალი სახის მოლეკულური დარღვევა იწვევს. ისინი ძირითადად წერტილოვანი მუტაციებია β-გლობინის გენში (სურ. 11-10; იხ. ცხრილი 11-5). მუტაციათა უმეტესობა, რომლებიც β-თალასემიას უდევს საფუძვლად, იწვევს β-გლობინის ი-რნმ-ის რაოდენობის შემცირებას და მოიცავს პრომოტორ მუტანტებს, რნმ-ის სპლაისინგ-მუტანტებს (ყველაზე უფრო ხშირად), ი-რნმ-ის კეპირების ან "კუდის დამატების" მუტანტებს, აგრეთვე წაკითხვის ჩარჩოს ფრეიმ-შიფტის ან ნონსენს მუტაციებს, რომლებსაც გენის მაკოდირებელ უბანში ნაადრევი ტერმინაციის კოდონები შემოაქვთ. ჰემოგლობინის რამდენიმე სტრუქტურული ვარიანტი მოქმედებს β-გლობინის ი-რნმ-ის პროცესინგზეც, როგორც ნაჩვენებია Hb E-ს მაგალითზე (მას ქვემოთ აღვწერთ).

რნმ-ის სპლაისინგის მუტაციები. β-თალასემიით დაავადებული პაციენტების უმრავლესობას, რომელსაც აქვს β-გლობინის ი-რნმ-ის დაქვეითებული შემცველობა, ამავდროულად რნმ-სპლაისინგის დარღვევებიც აღენიშნება. დღეისათვის ამ ტიპის ორ ათეულზე მეტი ცვლილებაა აღწერილი და მათი კომბინირებული კლინიკური სურათი მკვეთრად არის გამოხატული. ეს არის საკმაოდ ხილული მუტაციები, რადგან მათი ეფექტები სპლაისინგზე ხშირად მოულოდნელად კომპლექსურია. მუტანტური ი-რნმ-ის კვლევამ დიდი წვლილი შეიტანა ნორმალური რნმ პროცესინგის შესახებ ჩვენი ცოდნის გაფართოებაში (ამის შესახებ მე-3 თავში ვისაუბრეთ). სპლაის დეფექტებს სამ ჯგუფად ყოფენ (სურ. 11-11) პირველადი ი-რნმ-ის უბნის მიხედვით, სადაც მუტაცია გვხვდება.

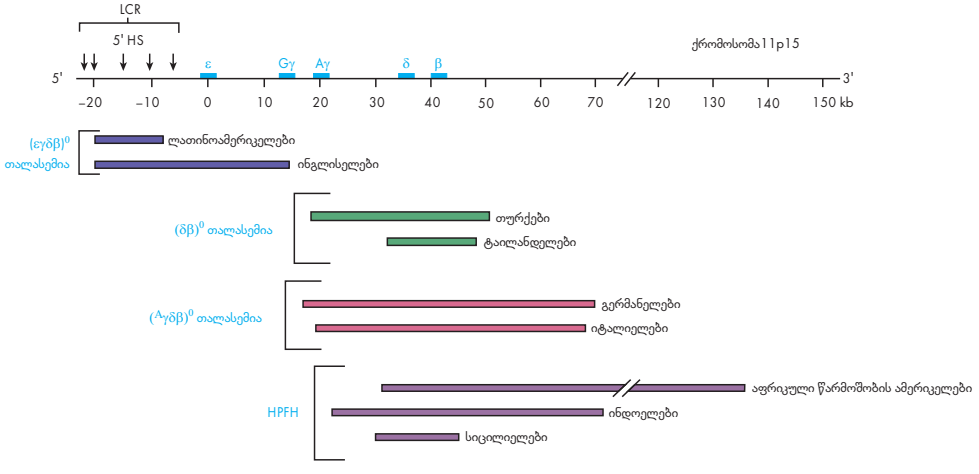


სურ. 11-11 მუტაციათა მაგალითები, რომლებიც აჩერებენ β-გლობინის გენის ნორმალურ სპლაისინგს და იწვევენ β თალასემიას. A. ნორმალური სპლაისინგის სქემა. **B**. ინტრონ-2-ის მუტაცია (IVS2-2A>G) ნორმალური სპლაისის აქცეპტორულ უბანში წყვეტს ნორმალურ სპლაისინგს. ეს მუტაცია უკავშირდება ინტრონ-2-ში კრიპტული აქცეპტორული უბნის ჩართვას. კრიპტული უბანი ზუსტად მიესადაგება კონსენსუსის აქცეპტორულ სპლაის-თანამიმდევრობას (სადაც Y არის პირიმიდინი, T ან C). რადგან ეგზონი-3' იზრდება ზომაში 5'-დაბოლოებაზე ინტრონ-2-ის თანამიმდევრობათა "ჩართვის" გამო, ამ მუტანტური გენისგან წარმოქმნილ ანომალიურ, ალტერნატიულად სპლაისირებულ ი-რნმ-ს დაკარგული ექნება შესაბამისი "ღია" წაკითხვის ჩარჩო და ვეღარ კოდირებს β-გლობინს. **C**. ინტრონ 1-ის მუტაცია (G>A ინტრონ-1-ის 110-ე ფუძეთა წყვილში) ააქტივებს კრიპტულ აქცეპტორულ უბანს, რადგან AG დინუკლეოტიდს წარმოქმნის და ზრდის საიტისა და კონსენსუს-აქცეპტორული თანამიმდევრობის მსგავსებას. შედეგად, წარმოქმნილი ი-რნმ-ის გლობინი დაგრძელებულია (19 დამატებითი ნუკლეოტიდით) ეგზონ-2-ის 5' მხარეს; ნაადრევი სტოპ-კოდონი ტრანსკრიპტში ხვდება. მიიღება A β+ თალასემიის ფენოტიპი, რადგან კვლავ გამოიყენება სათანადო აქცეპტორული საიტი, თუმცა ველური ტიპის დონის მხოლოდ 10%-ით. **D.** Hb E დეფექტის დროს, მისენს მუტაცია (Glu26Lys) პირველი ეგზონის 26-ე კოდონში ააქტივებს კრიპტული დონორის სპლაის-საიტის 25-ე კოდონს, რომელიც ეფექტურ კონკურენციას უწევს დონორის ნორმალურ უბანს. ზომიერი გამოყენება ამ ალტერნატიული სპლაისინგის სქემით ხდება, მაგრამ რნმ-ის უმეტესობა პროცესინგს შესაბამისი საიტიდან განიცდის, რის შედეგადაც საშუალო სიმძიმის β-თალასემია ყალიბდება.

- **სპლაისინგის შეერთების მუტაციები.** ეს ჯგუფი მოიცავს მუტაციებს ინტრონის 5′-დონორულ და 3′-აქცეპტორის შეერთების საზღვრებზე, ან ამ საზღვრების ე.წ. სეთანხმებულ (კონსენსუს) თანამიმდევრობებში. 5′ ინტრონის დონორულ საიტში კონსერვირებული GT დინუკლეოტიდის და 3′ ინტრონის აქცეპტორულ საიტში AG-ის ბუნების განსაკუთრებულ მნიშვნელობაზე (იხ. მე-3 თავი) მეტყველებს ის ფაქტი, რომ ამ დინუკლეოტიდთა მუტაციების გამო ნორმალური სპლაისინგი აღარ ხდება (იხ. სურ. 11-11B). ნორმალური აქცეპტორული საიტის ინაქტივაცია რნმ-ის წინამორბედ მოლეკულაში, იწვევს სხვა აქცეპტორის მსგავსი თანამიმდევრობების გამოყენებას. ამ ალტერნატიულ საიტებს **კრიპტულ (ფარულ) სპლაის-საიტებს** უწოდებენ, რადგან ნორმალურ პირობებში სპლაისინგის აპარატი მათ არ იყენებს, თუ ძირითადი საიტი ხელმისაწვდომია. კრიპტული დონორული ან აქცეპტორული სპლაის-საიტები შეიძლება შეგვხვდეს როგორც ეგზონებში, ისე ინტრონებში.
- **ინტრონის მუტაციები.** ინტრონის კრიპტული სპლაის-საიტის მუტაციები ზრდის ამ საიტის მნიშვნელობას, რადგან ის შესაძლოა უფრო დაემსგავსოს ნორმალურ სპლაის-საიტს ან მისი იდენტური გახდეს. "გააქტივებული" კრიპტული საიტი შემდეგ მეტნაკლები ეფექტურობით კონკურენციას უწევს ნორმალურ საიტს, რის გამოც ნორმალური ი-რნმ-ის დონე მცირდება სათანადო საიტიდან სპლაისინგის შემცირების გზით, ნორმალური საიტი კი სრულიად ინტაქტური რჩება (იხ. სურ. 11-11C). კრიპტული სპლაის-საიტის მუტაციები ხშირად იწვევს ინფორმაციის "გაჟონვას", რაც იმას ნიშნავს, რომ ნაწილობრივ ხდება ნორმალური საიტის ჩართვაც და ასეთ შემთხვევაში β^+ - თალასემიის ფენოტიპი ყალიბდება.
- **სპლაისინგზე მოქმედი მაკოდირებელი თანამიმდევრობის ცვლილებები.** ეს ათვლის წაკითხვის ღია ჩარჩოს მუტაციებია, რომელთაც შეუძლია ან არ შეუძლია შეცვალოს ამინომჟავური თანა-მიმდევრობა, მაგრამ იწვევს ეგზონის კრიპტული საიტის გააქტივებას (იხ. სურ. 11-11D). მაგალითად, β+- თალასემიის საშუალო სიმძიმის ფორმას იწვევს მუტაციები 24-ე კოდონში (იხ. ცხრილი 11-5), რომელიც ააქტივებს კრიპტულ სპლაის-საიტს, მაგრამ არ ცვლის კოდირებულ ამინომჟავას. ორივე – GGT და GGA– კოდირებს გლიცინს [იხ. ცხრილი 3-1]); ეს არის **სინონიმური მუტაციის** მაგალითი, რომელიც ეფექტის მიხედვით არ არის ნეიტრალური.

არაფუნქციური ი-რნმ-ები. ზოგიერთი ი-რნმ არ ფუნქციონირებს და არ შეუძლია წარმართოს სრული პოლიპეპტიდის სინთეზი, რადგან მუტაცია წარმოქმნის ნაადრევ სტოპ-კოდონს, რომელიც იწვევს ტრანსლაციის ნაადრევ ტერმინაციას. β-თალასემიის გამომწვევი ორი მუტაცია ტერმინალური ამინოჯგუფის სიახლოვეს ასეთი ცვლილების მაგალითია (იხ. ცხრილი 11-5). ერთ-ერთ მათგანში (Gln39Stop) ტრანსლაციის დარღვევა განპირობებულია ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებით, რაც წარმოშობს **ნონსენს მუტაციას**; მეორე შემთხვევაში კი მიიღება **ფრეიმშიფტ მუტაცია**, გამოწვეული ერთეული ფუძე წყვილის დელეციით წაკითხვის ღია ჩარჩოში. სახელდობრ, იკარგება პირველი ნუკლეოტიდი მე-16 კოდონიდან, რომელიც კოდირებს გლიცინს; მუტანტურ წაკითხვის ჩარჩოში ნაადრევი სტოპ-კოდონი წინ უსწრებს ტერმინაციის ნორმალურ სიგნალს. რადგან ამ ალელებიდან β-გლობინი არ იქმნება, არაფუნქციური ი-რნმ-ის მუტაციის ორივე ეს ტიპი იწვევს β^0-თალასემიას ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში. ზოგ შემთხვევაში ფრეიმშიფტი ცილის კარბოქსილიანი დაბოლოების სიახლოვეს შესაძლებელს ხდის ი-რნმ-ის უმეტესობის ტრანსლაციის ნორმალურად წარმართვას ან დაგრძელებული გლობინის ჯაჭვის წარმოქმნას, რასაც შედეგად მოჰყვება არა β^0-თალასემია, არამედ ჰემოგლობინის ვარიანტების წარმოშობა.

β-გლობინის პოლიპეპტიდის პროდუქციის შეფერხების გარდა, ნონსენს კოდონებს და მათ შორის ზემოთ ნახსენებ ორ კოდონსაც ხშირად მივყავართ მუტანტური ი-რნმ-ის შემცველობის შემცირებისკენ. მართლაც, ი-რნმ-ის დეტექცია



სურ. 11-12 დელეციათა ზომები და ლოკალიზაცია სხვადასხვა თალასემიის - (εγδβ), (δβ), (^{A}γδβ) **დროს, და HPFH მუტანტები**. ყურადღება მიაქციეთ, რომ ლოკუსის კონტროლის უბნის (LCR) დელეციები აჩერებს ყველა გენის ექსპრესიას β-გლობინის კლასტერში. δβ-თალასემიის და ^{A}γδβ-თალასემიის გამომწვევი დელეციები და HPFH გადაფარავენ ერთმანეთს (იხ. ტექსტი). HPFH, ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა, HS, ჰიპერმგრძნობიარე უბნები *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

შესაძლოა ვერ მოხერხდეს. მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ამ ფენომენს, ეწოდებს **ნონსენს მუტაციით განპირობებული ი-რნმ-ის დაქვეითება**, და ბოლომდე გარკვეული არ არის, მაგრამ ის შეზღუდულია ნონსენს კოდონებით, რომლებიც ლოკალიზებულია ბოლო ეგზონ-ეგზონის შეერთების ადგილის წინ 50-ზე მეტი ფუძე წყვილის დაშორებით.

β-გლობინის ი-რნმ-ის კეპირების და "კუდის დამატების" დეფექტები. β+- თალასემიის რამდენიმე მუტაცია ნათელს ჰფენს ი-რნმ-ის პოსტტრანსკრიფციული მოდიფიკაციების განსაკუთრებულ მნიშვნელობას. მაგალითად, თითქმის ყველა ი-რნმ-ის 3′ UTR პოლი A თანამიმდევრობით ბოლოვდება და, თუ ეს თანამიმდევრობა არ დაემატა, ი-რნმ არასტაბილური იქნება. როგორც მე-3 თავში განვიხილეთ, ი-რნმ-ის პოლიადენილაცია თავდაპირველად საჭიროებს ი-რნმ-ის ფერმენტულ დახლეჩას, რაც დახლეჩის საიტის, AAUAAA-ს, სიგნალის პასუხად ეუკარიოტული ი-რნმ-ის უმეტესობაში 3′ ბოლოსთან ხდება. პაციენტები ისეთი ჩანაცვლებით, რომელიც სიგნალის თანამიმდევრობას AACAAA-ით ცვლის, სათანადოდ პოლიადენილებული β-გლობინის ი-რნმ-ის მხოლოდ უმნიშვნელო ფრაქციას წარმოქმნიან.

ჰემოგლობინი E: ჰემოგლობინის ვარიანტები თალასემიის ფენოტიპებით.

ალბათ, მსოფლიოში ყველაზე უფრო გავრცელებული სტრუქტურულად ანომალიური ჰემოგლობინია, მაღალი სიხშირით სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში, სადაც, სულ მცირე, 1 მლნ ჰომოზიგოტი და 30 მლნ ჰეტეროზიგოტი ცხოვრობს. Hb E β-გლობინის ვარიანტია (Glu26Lys), რომელიც ამცირებს მუტანტური β-ჯაჭვის სინთეზის სიჩქარეს და წარმოადგენს მაკოდირებელი თანამიმდევრობის მუტაციის კიდევ ერთ მაგალითს, რომელიც აგრეთვე ხელს უშლის ნორმალურ სპლაისინგს კრიპტული სპლაის საიტის გააქტივებით (იხ. სურ. 11-10D). მიუხედავად იმისა, რომ Hb E ჰომოზიგოტები ასიმპტომური ავადმყოფები არიან მხოლოდ ზომიერად გამოხატული ანემიით, იმ ინდივიდებს, რომლებიც გენეტიკური კომპაუნდები არიან Hb E მუტაციით და β-თალასემიის სხვა ალელით, მათ ანომალიური ფენოტიპი აქვთ, რაც ძირითადად განპირობებულია სხვა, მძიმე მუტაციის მატარებელი ალელით.

კომპლექსური თალასემიები და ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა

როგორ უკვე აღვნიშნეთ, დიდი ზომის დელეციები, რომლებიც იწვევს კომპლექსურ თალასემიებს, ქრომოსომას აცილებს β-გლობინის გენს ერთ ან მეტ სხვა გენთან ერთად – ან ლოკუსის კონტროლის უბანს (LCR-ს) – β-გლობინის კლასტერიდან. ამრიგად, დავადებულ ინდივიდებს აქვთ β-გლობინის და ერთი ან მეტი სხვა β-ს მსგავსი ჯაჭვის დაქვეითებული ექსპრესია. ასეთი დარღვევების სახელი დამოკიდებულია დელეცირებულ გენზე, მაგალითად $(\delta\beta)^0$-თალასემია ან $(^A\gamma\delta\beta)^0$-თალასემია და ა. შ. (სურ. 11-12). β-გლობინის ლოკუსის მაკონტროლებელი უბანის დელეციები იწყება β-გლობინის გენების კლასტერის წინ 50-100 კბ დაშორებით და ვრცელდება სხვადასხვა სიდიდის უბნებით 3'-კენ. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი ასეთი დელეცია (როგორიცაა სურ. 11-12-ზე ნაჩვენები ესპანური დელეცია) β-გლობინის ლოკუსის მიმდებარე ყველა გენს ან ზოგიერთ მათგანს სრულიად ინტაქტურს ტოვებს, მთლიანად აჩერებს კლასტერის ექსპრესიას, რასაც $(\varepsilon\gamma\delta\beta)^0$-თალასემიის განვითარება მოჰყვება. ასეთი მუტაციები იმის დემონსტრირებაა, რომ β-გლობინის გენური კლასტერის

მოსახლეობის სკრინინგის ეთიკური და სოციალური საკითხები β-თალასემიის შემთხვევაში*

ყოველწლიურად მთელ მსოფლიოში იბადება β-თალასემიის მქონე დახლოებით 70,000 ახალშობილი, რაც ეკონომიკურად ხარჯიანია ჯანდაცვის სისტემისთვის და ემოციურად მძიმეა დაავადებულთა ოჯახებისათვის.

მრავალ ქვეყანაში ტარდება სკრინინგი ისეთი ინდივიდების და ოჯახების გამოსავლენად, რომლებიც დაავადების მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან. ეროვნული და საერთაშორისო რეკომენდაციების თანახმად, სკრინინგი არ უნდა იყოს სავალდებულო და გადაწყვეტილების მიღება უნდა ხდებოდეს განათლებისა და გენეტიკური კონსულტაციის შედეგად.

გაიდლაინების შესრულებაზე გავლენა აქვს კულტურულ, რელიგიურ, ეკონომიკურ და სოციალურ ფაქტორებს. მაგალითად:

საბერძნეთში სკრინინგი ნებაყოფლობითია, მისი ჩატარება შესაძლებელია როგორც დაოჯახებამდე, ისე პრენატალურად, საჭიროებს ინფორმირებულ თანხმობას, ინფორმაცია ფართოდ ვრცელდება მასმედიის და სამხედრო და სასკოლო პროგრამების საშუალებით და მას თან სდევს მატარებელი წყვილების გენეტიკური კონსულტაცია.

ირანსა და თურქეთში ის განსხვავებაა, რომ სკრინინგი სავალდებულოა დაოჯახებამდე (თუმცა ყველა ქვეყანაში, სადაც სკრინინგი სავალდებულოა, წყვილებს სურვილისამებრ აქვთ დაქორწინების უფლება).

ტაივანში შესაძლებელია ანტენატალური (დაბადებამდე) სკრინინგი და იგი ნებაყოფლობითია, თუმცა არ არის საჭირო ინფორმირებული თანხმობა და სკრინინგს არ ახლავს განათლების პროგრამები ან გენეტიკური კონსულტაცია.

გაერთიანებულ სამეფოში სკრინინგს ყველა ორსულ ქალს სთავაზობენ, თუმცა ამ საკითხთან დაკავშირებით საზოგადოების ცნობიერება საკმაოდ დაბალია და სკრინინგის ნებაყოფლობითობაც საეჭვოა, რადგან ტესტირებული ქალების უმეტესობამ არც კი იცის რომ სკრინინგი ჩაუტარდა, ვიდრე არ გაიგებს, რომ მატარებელია. ზოგიერთი ბრიტანული პროგრამა საერთოდ არ აძლევს ტესტირებულ ქალებს სკრინინგის შედეგებს.

მოსახლეობის ეფექტური სკრინინგის ძირითადი სირთულეები β-თალასემიის დროს.

ძირითადი სირთულე ის არის, რომ ორსულ ქალებს თრგუნავს შეთავაზებული ტესტების რაოდენობა, ბევრ ექიმს არა აქვს საკმარისი ცოდნა გენეტიკური დაავადებების შესახებ, სათანადო განათლება და გენეტიკური კონსულტაცია ძვირი და ხანგრძლივია: როგორც წესი, არასწორია ის, რომ ქალების ინფორმირება ტესტის თაობაზე თანხმობის ტოლფასია და მასობრივი განათლების ეფექტურობა სხვადასხვა საზოგადოებასა და ქვეყანაში მნიშვნელოვნად განსხვავდება.

β-თალასემიის კარგად ჩატარებული სკრინინგის პროგრამების ეფექტურობა.

პოპულაციებში, სადაც β-თალასემიის სკრინინგი ეფექტურად დაინერგა საგრძნობლად შემცირდა დაავადების სიხშირე. მაგალითად, სარდინიაში 1975-1995 წლებში განხორციელებული სკრინინგის შედეგად დაავადების სიხშირე 1:250-დან 1:4000-მდე შემცირდა. ანალოგიურად, კვიპროსზე თუ 1974 წელს დაავადებული ახალშობილების რაოდენობა იყო 51, 2007 წელს დაავადებული ბავშვი საერთოდ არ გაჩენილა.

*ინფორმაციის წყარო: NE, Gaff CL, Metcalfe SA, et al: Carrier screening for β-thalassaemia: a review of international practice, *Eur J Hum Genet* 18:1077-1083, 2010.

გენის ექსპრესია მთლიანად LCR-ზეა დამოკიდებული (იხ. სურ. 11-4).

სამედიცინო მნიშვნელობა აქვს β-გლობინის გენის დიდი კლასტერის დელეციათა მეორე ჯგუფსაც, რომელშიც ინტაქტური რჩება γ-გენების ერთი ან რამდენიმე წევრი (ასეთია, მაგალითად, ინგლისური დელეცია, იხ. სურ. 11-12). ამ მუტაციათა მატარებელ პაციენტებს ორი შესაძლო კლინიკური გამოვლინებიდან ერთ-ერთი აქვთ, რაც დამოკიდებულია დელეციის ფორმაზე: $\delta\beta^0$-თალასემია ან კეთილთვისებიანი მდგომარეობა, რასაც ფეტალური ჰემოგლობინის მემკვიდრეობითი მდგრადობა (HPFH) ეწოდება. ეს უკანასკნელი სუსტადაა გამოხატული და განპირობებულია პერინატალურ პერიოდში γ-დან β-გლობინის სინთეზზე გადართვის დარღვევით. ჰომოზიგოტები ერთ-ერთი ამ დარღვევის მიხედვით სიცოცხლისუნარიანები არიან, რადგან დარჩენილი γ გენი ან გენები აქტიური რჩება დაბადების შემდეგ და არ ხდება მათი გამორთვა დაბადებისთანავე, როგორც ეს ჯანმრთელ ორგანიზმშია. ამას შედეგად მოსდევს პოსტნატალურად Hb F-ის ($\alpha_2\gamma_2$) სინთეზის მაღალი ინტენსივობით გაგრძელება და ამ გზით არარსებული Hb A-ს ერთგვარი კომპენსაცია.

კლინიკური თვალსაზრისით HPFH-ის უვნებლობა, რაც განპირობებულია γ - ჯაჭვების პროდუქციით, ჰეტეროზიგოტებში Hb F-ის უფრო მაღალი დონის შედეგია (17-დან 35%-მდე Hb F), ვიდრე საერთოდ გვხვდება $\alpha\beta^0$-თალასემიის ჰეტეროზიგოტებში (5-დან 18%-მდე Hb F). რადგან $\alpha\beta^0$-თალასემიის გამომწვევი დელეციები გადაიფარება HPFH-ის გამომწვევი დელეციებით (იხ. სურ. 11-15), გაუგებარია, რატომ აქვთ HPFH პაციენტებს γ გენის ექსპრესიის შედარებით მაღალი დონე. ერთი შესაძლებელი ახსნა ის არის, რომ ზოგიერთი HPFH დელეციების დროს ენჰანსერები უახლოვდებიან γ-გლობინის გენებს. იმ მექანიზმში გარკვევა, როგორ მოქმედებენ Hb F-ის ექსპრესიაზე რეგულატორები, როგორიცაა BCL11A და MYB (იხ. წინამდებარე განხილვა), ნაწილობრივ გამომდინარეობს β-გლობინის გენის კლასტერის კომპლექსური დელეციების მქონე პაციენტების შესწავლიდან. მაგალითად, HPFH-ის მქონე რამდენიმე ინდივიდის კვლევის შედეგად, რომელთაც აღენიშნებოდათ β-გლობინის გენის კლასტერის იშვიათი დელეციები, გამოვლინდა δ-გლობინის გენის 5' ბოლოსთან მდებარე 3.5 კბ უბანი, რომელიც შეიცავს BCL11A დაკავშირების საიტებს – მოზრდილებში Hb F-ის ექსპრესიის კრიტიკულ საილენსერს.

თალასემიის პრევენციისკენ მიმართული საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მიდგომები

მოსახლეობის ფართომასშტაბური სკრინინგი. თალასემიის მრავალი ფორმის მძიმე კლინიკური სურათი და გავრცელების მაღალი სიხშირე საზოგადოების სერიოზულ შეშფოთებას იწვევს. მხოლოდ ტაილანდის მაგალითით თუ ვიმსჯელებთ, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, თალასემიის მძიმე ფორმით დაავადებულია ნახევრიდან სამ მეოთხედ მილიონამდე ტაილანდელი ბავშვი. იმისათვის, რომ შემცირდეს მსოფლიოს ზოგიერთ ნაწილში დაავადების გავრცელების ესოდენ მაღალი სიხშირე, შემუშავებულია და წარმატებით მოქმედებს თალასემიის კონტროლის პროგრამები, რომლებიც ეფუძნება წინადადებებს ან მოთხოვნებს თალასემიის მატარებლობის სკრინინგის ჩასატარებლად პოპულაციაში ბავშვის შეძენის ასაკის მქონე ინდივიდებისთვის (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი); მაგალითად, მას შემდეგ, რაც პროგრამის ფარგლებში მოსახლეობასთან და სამედიცინო მომსახურების მუშაკებთან ჩატარდა საგანმანათლებლო ღონისძიებები, ხმელთაშუა ზღისპირეთში დაავადებულ ახალშობილთა სიხშირე 90%-ით შემცირდა. 1975 წელს სარდინიაში ამოქმედდა ნებაყოფლობითი სკრინინგის პროგრამა, რომლის მიზანი იყო ისეთი ოჯახების ტესტირება, სადაც დაავადების მატარებელი ერთი წევრი მაინც გამოვლინდა.

შეზღუდული ოჯახური სკრინინგი. განვითარებად ქვეყნებში თალასემიის სკრინინგის პროგრამების ამოქმედება დიდი ეკონომიკური და მატერიალურ-ტექნიკური გამოწვევაა. თუმცა ახლახან პაკისტანში და საუდის არაბეთში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სკრინინგის ეფექტური სტრატეგია შეიძლება ფართოდ დაინერგოს სხვა ქვეყნებშიც, სადაც ხშირია ახლონათესაური ქორწინებები. პაკისტანის რავალპინდის რეგიონში β-თალასემია შეზღუდულად ვლინდებოდა მხოლოდ ოჯახების სპეციფიკურ ჯგუფში. 10 მრავალწევრიანი ოჯახის გამოკვლევაში თითქმის 600 ინდივიდი მონაწილეობდა და დადგინდა, რომ დაახლოებით 8%-ს შეადგენდა წყვილები, რომელთაგანაც ორივე იყო დაავადების მატარებელი მაშინ, როდესაც ამ 10 ოჯახის გარეთ რისკის მატარებელი არც ერთი წყვილი არ ყოფილა გამოვლენილი 350 შემთხვევით შერჩეულ ორსულ ქალში და მათ მეუღლეებში. ყველა რისკის მატარებელს მიაწოდეს სათანადო ინფორმაცია და ურჩიეს, რომ თავი შეეკავებინა მომდევნო ორსულობისაგან, თუ უკვე ჰყავდათ ორი ან მეტი ჯანმრთელი შვილი; ხოლო ისეთ წყვილებს, რომლებსაც საერთოდ არ ჰყავდათ ან ჰყავდათ მხოლოდ ერთი ჯანმრთელი შვილი, მიეცათ რჩევა, ჩაეტარებინათ პრენატალური დიაგნოსტიკა. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული პროგრამის გრძელვადიანი შედეგები მომავალში გამოჩნდება, უნდა ვივარაუდოთ, რომ ამ სახის მრავალწევრიანი ოჯახური სკრინინგი დიდ სარგებლობას მოუტანს რეცესიული დაავადებების კონტროლის საქმეს მსოფლიოს ისეთ ქვეყნებში, სადაც ახლონათესაური ქორწინებების ტრადიცია არსებობს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ახლონათესაური ქორწინების გამო, დაავადების გამომწვევი გენის ვარიანტები ფართო ნათესაური კავშირების საზღვრებშია "მოქცეული", ისე რომ, დაავადებული ბავშვი, ამასთანავე, მთელი ნათესაობის ამ დაავადების მაღალი რისკის ინდიკატორი ხდება.

მატარებელთა ტესტირების და პრენატალური დიაგნოსტიკის პროგრამების ამუშავება, რომლებიც მიმართულია თალასემიის გამოვლენისკენ, საჭიროებს არა მხოლოდ საზოგადოების და ექიმების განათლებას, არამედ კარგად აღჭურვილი ცენტრალური ლაბორატორიების შექმნას და მოსახლეობის თანხმობის მიღწევასაც, რომ მათ ნებაყოფლობით გაიარონ სკრინინგი (იხ. ჩარჩოში მოცეული ტექსტი). როდესაც საერთო პოპულაციური პროგრამები, მიმართული თალასემიის კონტროლისაკენ გაცილებით იაფი ჯდება, ვიდრე დაავადებულ ინდივიდთა მრავალრიცხოვანი პოპულაციის მოვლის ხარჯებია მთელი სიცოცხლის განმავლობაში, თავიდან უნდა ავიცილოთ მთავრობის ან ექიმების მხრიდან ნებისმიერი მცდელობა, ზეწოლა მოახდინონ მოსახლეობაზე. პატივი უნდა ვცეთ

ინდივიდის დამოუკიდებლობას მის მიერ რეპროდუქციული გადაწყვეტილების მიღების პროცესში, თანამედროვე ბიოეთიკის საფუძვლებს, ასევე ყოველი საზოგადოების კულტურულ და რელიგიურ შეხედულებებს.

ძირითადი ლიტერატურა

Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G: Thalassaemia, *Lancet* 379:373–383, 2012.

Higgs DR, Gibbons RJ: The molecular basis of α-thalassemia: a model for understanding human molecular genetics, *Hematol Oncol Clin North Am* 24:1033–1054, 2010. McCavit TL: Sickle cell disease, *Pediatr Rev* 33:195–204, 2012. Roseff SD: Sickle cell disease: a review, *Immunohematology* 25:67–74, 2009.

Weatherall DJ: The role of the inherited disorders of hemoglobin, the first "molecular diseases," in the future of human genetics, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:1–24, 2013

.სპეციალური ლიტერატურა

Bauer DE, Orkin SH: Update on fetal hemoglobin gene regulation in hemoglobinopathies, *Curr Opin Pediatr* 23:1–8, 2011.

Ingram VM: Specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin, *Nature* 178: 792–794, 1956. ngram VM: Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin, *Nature* 180:326–328, 1957.

Kervestin S, Jacobson A: NMD, a multifaceted response to premature translational termination, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:700–712, 2012. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, et al: Sickle cell anemia, a molecular disease, *Science* 110:543–548, 1949.

Sankaran VG, Lettre G, Orkin SH, et al: Modifier genes in Mendelian disorders: the example of hemoglobin disorders, *Ann N Y Acad Sci* 1214:47–56, 2010.

Steinberg MH, Sebastiani P: Genetic modifiers of sickle cell disease, *Am J Hematol* 87:795–803, 2012.

Weatherall DJ: The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden, *Blood* 115:4331–4336, 2010

პრობლემები

1. ბავშვი იღუპება ჰიდროცეფალიით. შეადგინეთ მატარებელი მშობლების საგვარტომო იმ გენოტიპების მითითებით, რომელიც ახალშობილის თალასემიის განვითარების გენეტიკური საფუძველია. ახსენით, რატომ არ უნდა მოველოდეთ, რომ β-თალასემიის ნიშნის მატარებელ მელანეზიელ წყვილს, რომელიც იმავე ჰემატოლოგიურ კლინიკაში იმყოფება, შეიძლება ჰყავდეს მსგავსი დაავადებული ბავშვი.

2. რატომ არის β-თალასემიით დაავადებულების უმეტესობა, სავარაუდოდ, გენეტიკური კომპაუნდი? რა შემთხვევებში ჩნდება ეჭვი, რომ β-თალასემიით დაავადებულს ორი იდენტური β-გლობინის ალელი აქვს?

3. ტონის, ახალგაზრდა იტალიელ ვაჟს, აღმოაჩნდა საშუალო სიმძიმის β-თალასემია, რომლის დროსაც ჰემოგლობინის კონცენტრაცია შეადგენს 7 გ/დლ-ს (ნორმალური დონე არის 10-13 გ/დლ). მისი რეტიკულოციტის რნმ-ის ნოზერნ ბლოტინგმა მოულოდნელად აჩვენა ი-რნმ-ის სამი β-გლობინის ბენდი, რომელთაგან ერთი ნორმალური ზომის იყო, მეორე – შედარებით დიდი, ხოლო მესამე – ნორმალურზე მცირე. მუტაციის რომელი მექანიზმითაა გამოწვეული სამი ბენდის არსებობა, როგორც ნაჩვენებია β-თალასემიით დაავადებულის შემთხვევაში? ის ფაქტი, რომ ამ შემთხვევაში ანემია საშუალო სიმძიმითაა გამოხატული, ნორმალური β-გლობინის ი-რნმ-ის მნიშვნელოვანი ფრაქციის არსებობაზე მიუთითებს. მუტაციების როგორი ტიპებით შეიძლება იყოს გამოწვეული ასეთი შემთხვევა?

4. მამაკაცი ჰეტეროზიგოტურია Hb M (შასკატოონ) მიხედვით. ეს არის ჰემოგლობინოპათია, როცა ნორმალური ამინომჟავა His ჩანაცვლებულია Tyr-ით β-ჯაჭვის 63-ე პოზიციაში. ამ მამაკაცის მეუღლე ჰეტეროზიგოტურია Hb ბოსტონ-ის მიხედვით, როცა His ჩანაცვლებულია Tyr-ით α-ჯაჭვის 58-ე პოზიციაში. ჰეტეროზიგოტურობა ამ მუტანტური ალელებიდან რომელიმეს მიხედვით იწვევს მეტჰემოგლობინემიას. აღწერეთ მათი შვილების შესაძლო გენოტიპები და ფენოტიპები.

5. ბავშვს ჰყავს ბიძა მამის მხრიდან და დეიდა ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადებით; მის არც ერთ მშობელს არა აქვს ეს დაავადება. როგორია იმის ალბათობა, რომ ამ ბავშვს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება ექნება?

6. ქალს აქვს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების ნიშნები, ხოლო მისი მეუღლე ჰეტეროზიგოტურია Hb C-ს მიმართ. როგორია იმის ალბათობა, რომ მათ ბავშვს ანომალიური ჰემოგლობინი არ ექნება

7. დააკავშირეთ ერთმანეთთან:

____ კომპლექსური β-თალასემია	1. აღმოჩენილი Hb A
____ β+-თალასემია	2. სამი
____ HbH დაავადების დროს დაკარგული α-გლობინის გენების რაოდენობა	3. β-თალასემია
____ ორი განსხვავებული მუტანტური ალელი ერთ ლოკუსში	4. α-თალასემია
____ ATR-X სინდრომი	5. β-ჯაჭვის ექსპრესიის მაღალი დონე
____ უხსნადი β-ჯაჭვები	6. α-თალასემიის ნიშანი
____ Hb ბარტის მქონე ნაყოფის ჰიდროცეფალიის დროს დაკარგული α-გლობინის გენების რაოდენობა	7. კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტ
____ ლოკუსის მაკონტროლებელი უბანი	8. დელეცირებული δβ გენები
____ α– /α-გენოტიპი	9. ოთხი
____ გაზრდილი Hb A2	10. გონებრივი უნარშეზღუდულობა

8. მუტაციები არამაკოდირებელ თანამიმდევრობებში ცვლის წარმოქმნილი ცილის მოლეკულების რაოდენობას, ამასთანავე, ყოველ ცილის მოლეკულას აქვს ამინომჟავების ნორმალური თანამიმდევრობა. მოიყვანეთ ამ წესიდან გადახვევის რამდენიმე მაგალითი და აღწერეთ, როგორ ხდება ამინომჟავების თანამიმდევრობის ასეთი ცვლილებები.

9. როგორ ახსნით იმ ფაქტს, რომ თალასემიის კონტროლის ისეთი პროგრამების შედეგად, როგორიცაა, მაგალითად, წარმატებული პროგრამა სარდინიაში, თალასემიის მძიმე ფორმით დაავადებულ ახალშობილთა რაოდენობა მაინც არ დადის ნულამდე? მაგალითად, სარდინიაში, 1999-2002 წ.წ. თითოეულ წელს ორიდან ხუთამდე ასეთი ბავშვი დაიბადა.

თავი 12

გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური, ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები

ამ თავში განვაგრძობთ გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური და ბიოქიმიური საფუძვლების განხილვას, რაც ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე დავიწყეთ და აგრეთვე შევისწავლით სხვა დაავადებებს, გენის და ცილის ფუნქციის ანომალიათა მიზეზებს, რომლებიც მათ იწვევს. მე-11 თავში ზოგადად გავეცანით იმ ძირითად მექანიზმებს, რომელთა მეშვეობითაც მუტაციები დაავადებას იწვევს (იხ. სურ.11-1), მოკლედ მიმოვიხილეთ საფეხურები, რომელთაც მუტაცია გაივლის ცილის სინთეზის დარღვევამდე ან ფუნქციის მოშლამდე (იხ. ცხრილი მე-11-2). ასეთი მონახაზები წარმოდგენას გვიქმნის ზოგადად ყველა გენეტიკური დაავადების პათოგენეზზე. მიუხედავად იმისა, რომ ჰემოგლობინოპათიების მაგალითზე გენეტიკოსებმა ბევრი რამ შეიტყვეს გენეტიკურ დაავადებათა განმსაზღვრელ მექანიზმებზე, ცილის სხვა კლასებში წარმოშობილი მუტაციები, რომლებიც ხშირად ხდება უჯრედის ან ორგანოს ფუნქციის შეწყვეტის მიზეზი, განსხვავდება ჰემოგლობინოპათიების შემთხვევებისაგან.

დაავადების მექანიზმების ამ განსხვავებული ტიპების საილუსტრაციოდ აქ შევისწავლით ისეთ კარგად ცნობილ დაავადებებს, როგორიცაა **ფენილკეტონურია (PKU), კისტური ფიბროზი (CF), ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) და ალცჰაიმერის დაავადება (AD).** ზოგიერთი მაგალითი ნაკლებად გავრცელებულ დარღვევებსაც მოიცავს, რადგან ისინი ყველაზე უკეთ გამოხატავენ სპეციფიკურ კანონზომიერებებს. შერჩეული დარღვევების მნიშვნელობა ცხადი გახდება, თუ გავიხსენებთ, რომ იდენტიფიცირებულია დაახლოებით 3000 გენი, რომელთა მუტაციებიც ასოცირებულია კლინიკურ ფენოტიპებთან. უახლოეს ათწლეულში მოსალოდნელია, რომ ადამიანის გენომში არსებული დაახლოებით 20000-25000 მაკოდირებელი გენიდან უფრო მეტი გახდება ცნობილი, რომლებიც განაპირობებენ მონოგენურ და გენეტიკურად კომპლექსურ დაავადებებს.

ცილების სხვადასხვა კლასის მუტაციებით განპირობებული დაავადებები

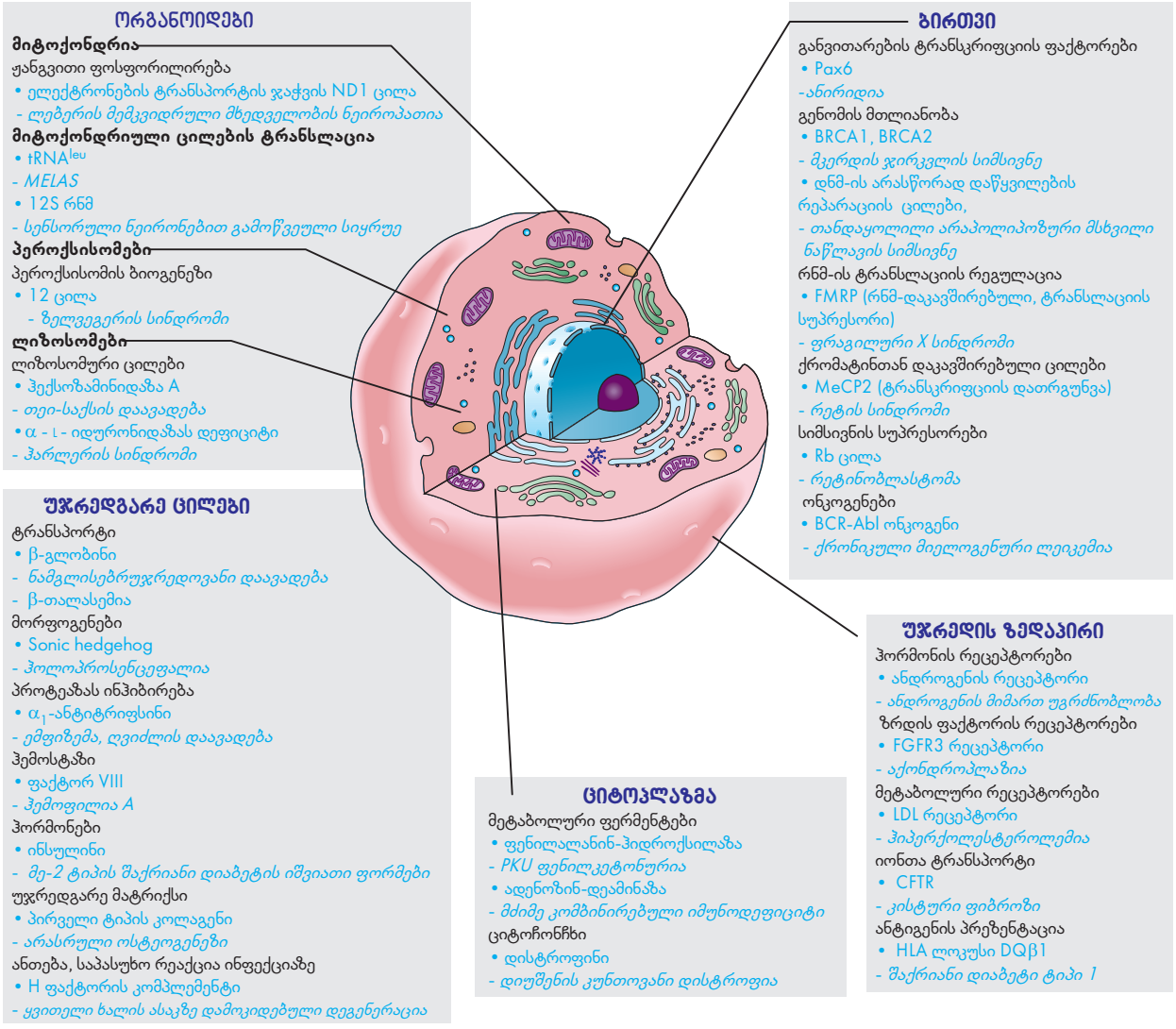
ცილები გასაოცრად ბევრ სხვადასხვა ფუნქციას ასრულებენ, რომელთაგან ზოგიერთი მე-12-1 სურათზეა წარმოდგენილი. მუტაციებს, ფაქტობრივად, შეუძლია გამოიწვიოს გენეტიკური დარღვევა ცილათა ნებისმიერ ფუნქციურ კლასში. წინამდებარე თავში აღვწერთ მნიშვნელოვან გენეტიკურ დაავადებებს, რომელთა დროსაც ზიანდება მრავალი ცილა მე-12-1 სურათზე წარმოდგენილი ჯგუფებიდან. ამ ჩამონათვალიდან ბევრი სხვა ცილა, აგრეთვე მათთან ასოცირებული დაავადებები, აღწერილია კლინიკური შემთხვევების განყოფილებაში.

"შიდამეურნეობის" ცილები, სპეციალიზებული ცილები და გენეტიკური დაავადება

ექსპრესიის ხასიათის მიხედვით ცილები შეიძლება ორ დიდ კლასად დაიყოს: "*შიდამეურნეობის*" ცილებად, რომლებიც ფაქტობრივად, ყველა უჯრედში გვხვდება და ფუნდამენტურ როლს ასრულებს უჯრედის სტრუქტურისა და ფუნქციის შენარჩუნებაში, და *ქსოვილსპეციფიკურ სპეციალიზებულ* ცილებად, რომლებიც მხოლოდ ერთ ან შეზღუდული რაოდენობის უჯრედებში წარმოიქმნება, უნიკალური ფუნქციები აქვთ და მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს იმ უჯრედების ინდივიდუალობას, სადაც ისინი ექსპრესირდება. ადამიანის უჯრედთა უმეტესობაში 10000-დან 15000-მდე ცილის მაკოდირებელი გენი ექსპრესირებს. იმ ქსოვილების შესახებ ცოდნა, რომლებშიც ესა თუ ის ცილა ექსპრესირდება და თანაც დიდი რაოდენობით, ხშირად გვეხმარება დაავადების პათოგენეზში უკეთ გასარკვევად.

ცილის ექსპრესიის ადგილმდებარეობისა და პათოლოგიის ადგილმდებარეობის ურთიერთდამოკიდებულებიდან ორი ძალზე განზოგადებული დასკვნა შეიძლება გავაკეთოთ:

- *პირველი*, ქსოვილსპეციფიკური ცილის მუტაცია ყველაზე ხშირად განაპირობებს დაავადებას, რომელიც ამ ქსოვილით შემოიფარგლება. თუმცა შესაძლებელია მას დამატებით კიდევ ჰქონდეს მეორადი ეფექტები სხვა ქსოვილებზე; ზოგიერთ შემთხვევაში მუტაციები შიდამეურნეობის ცილებში განაპირობებს დაზიანებას იმ ორგანოებში, რომლებშიც ეს ცილა საერთოდ არ ექსპრესირებს. საინტერესოა, რომ ქსოვილი, რომელიც ექსპრესირებს მუტანტურ ცილას, შეიძლება საერთოდ არ იყოს დაზიანებული. ამ სიტუაციის საილუსტრაციოდ კარგი მაგალითია **ფენილკეტონურია**, რაზეც ქვემოთ ვისაუბრებთ. ფენილკეტონურიას განაპირობებს ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას (PAH) არააქტიური მდგომარეობა ღვიძლში, მაგრამ ზიანდება თავის ტვინი (რომელშიც ეს ფერმენტი არ გამომუშავდება) სისხლში ფენილალანინის მაღალი შემცველობის გამო, რაც ღვიძლში PAH არარსებობით არის გამოწვეული. შესაბამისად, არასწორი იქნება გადაჭრით იმის თქმა, თითქოს პათოლოგიური ცვლილება ამა თუ იმ ორგანოში გამოწვეულია გენის მუტაციით, რომელიც მხოლოდ განსაზღვრულ ორგანოში ექსპრესირებს.

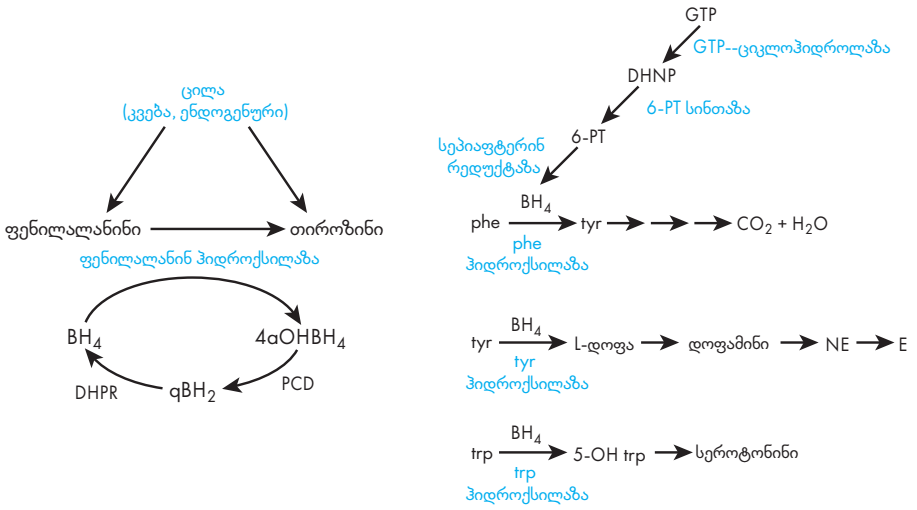


სურ. 12-1 ძლიერი გენეტიკური კომპონენტის შემცველი, დაავადებებთან ასოცირებული ცილათა კლასების ნიმუშები (მათი უმეტესობა მონოგენურია) და უჯრედის ნაწილები, სადაც ეს ცილები ნორმალურ პირობებში ფუნქციონირებენ. CFTR, კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული ცილა; FMRP, ფრაგილური X ქრომოსომის მენტალობის შემაფერხებელი ცილა; HLA, ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი; LDL, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; MELAS, მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია ლაქტატაციდოზით და ეპიზოდური შეტევებით; PKU, ფენილკეტონურია.

- *მეორე,* მიუხედავად იმისა, რომ "შიდამეურნეობის" ცილები ექსპრესირდებიან უმეტეს ან ყველა ქსოვილში, ამ ცილებში მომხდარი მუტაციების კლინიკური ეფექტი ხშირად მხოლოდ ერთი ან რამდენიმე ქსოვილით შემოიფარგლება, მინიმუმ ორი მიზეზის გამო. უმეტესად ერთი ან რამდენიმე ქსოვილი შეიძლება დაზიანდეს იმის გამო, რომ მოცემული შიდამეურნეობის ცილა ნორმაში დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება და სპეციალიზებულ ფუნქციას ასრულებს ამ კონკრეტულ ქსოვილში. ამ მდგომარეობას კარგად ასახავს **თეი-საქსის** დაავადება, რომელსაც მოგვიანებით განვიხილავთ. ამ დაავადების დროს მუტანტური ფერმენტი არის ჰექსოზამინიდაზა A, რომელიც თითქმის ყველა ქსოვილში ექსპრესირდება, თუმცა მისი არარსებობა იწვევს ფატალურ ნეიროდეგენერაციას, ხოლო სხვა, არანეირონული უჯრედები დაუზიანებელი რჩება. ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება ადგილი ჰქონდეს **გენეტიკურ სიჭარბეს**, მდგომარეობას, რომლის დროსაც ცილები ურთიერთგადამფარავი ბიოლოგიური აქტივობით შეიძლება ექსპრესირებდნენ ნორმალურ ქსოვილში და იწვევდნენ მუტანტური გენის ფუნქციის დაკარგვის ეფექტის შემცირებას. გასაკვირია, მაგრამ ისეთი გენების მუტაციების შემთხვევაშიც კი, რომლებიც აუცილებელია ყველა უჯრედის ფუნქციონირებისთვის, როგორიცაა, მაგალითად, აქტინი, შეიძლება სიცოცხლისუნარიანი შთამომავლობის მიღება.

ფერმენტებთან დაკავშირებული დაავადებები

ფერმენტები ბიოლოგიური კატალიზატორებია, რომლებიც მაღალეფექტურად წარმართავს სუბსტრატის პროდუქტად გარდაქმნის პროცესს. არსებობს სუბსტრატთა მრავალრიცხოვანი ნაირსახეობა, რომლებზეც ფერმენტები მოქმედებს. შესაბამისად, ადამიანის გენომი 5000-ზე მეტ ფერმენტის მაკოდირებელ გენს შეიცავს და აღწერილია ადამიანის ასობით დაავადება, ე.წ. **ფერმენტოპათია**, რომელთაც სხვადასხვა ფერმენტის დეფექტები განაპირობებს. ჩვენ თავდაპირველად განვიხილავთ



სურ. 12-2 ჰიპერფენილალანინემიის დროს დაზიანებული ბიოქიმიური გზები. BH_4, ტეტრაჰიდრობიოფტერინი; $4\alpha OHBH_4$, 4α ჰიდროქსიტეტრაჰიდრობიოფტერინი; qBH_2, ქვინინოიდ-დიჰიდრობიოფტერინი, ჰიდროქსილაციის რეაქციების ჟანგვითი პროდუქტი, რომელიც BH_4-მდე აღდგება დიჰიდროპტერიდინ-რედუქტაზით (DHPR); PCD, ფტერინ-4α-კარბინოლამინ-დეჰიდრატაზა; phe, ფენილალანინი; tyr, თიროზინი, trp, ტრიფტოფანი; GTP, გუანოზინტრიფოსფატი; DHNP, დიჰიდრონეოპტერინ-ტრიფოსფატი; 6-PT, 6-პირუვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინი; L-დოფა, L - დიჰიდროქსიფენილალანინი; NE, ნორეპინეფრინი; E, ეპინეფრინი; 5-OH trp, 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანი.

ცხრილი 12-1 ჰიპერფენილალანინემიების ლოკუსური ჰეტეროგენურობა

ბიოქიმიური დეფექტი	შემთხვევების რაოდენობა /10^6 დაბადებულზე	დაზიანებული ცილა	მკურნალობა
მუტაციები ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას მაკოდირებელ გენში			
კლასიკური PKU	5-350 (დამოკიდებულია პოპულაციაზე)	PAH	დიეტა ფენილალანინის დაბალი შემცველობით*
PKU-ს ვარიანტი	კლასიკურ PKU-ზე ნაკლები	PAH	დიეტა ფენილალანინის დაბალი შემცველობით (ნაკლებად მკაცრი დიეტა იმასთან შედარებით რაც საჭიროა PKU-ს მკურნალობისთვის*)
არა-PKU ჰიპერფენილალანინემია	15-75	PAH	დიეტა არ არის საჭირო; ან ნაკლებად მკაცრი დიეტა ფენილალანინის დაბალი შემცველობით*
ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მეტაბოლიზმის ფერმენტთა მაკოდირებელი გენების მუტაციები			
BH4–ის დაქვეითებული რეციკლირება	<1	PCD DHPR	ფენილალანინის დაბალი შემცველობის დიეტა + L-დოფა, 5-HT, კარბიდოფა (ფოლინის მჟავა პაციენტებისთვის)
BH4-ის დაქვეითებული სინთეზი	<1	GTP-CH 6-PTS	ფენილალანინის დაბალი შემცველობის დიეტა + L-დოფა 5-HT, კარბიდოფა და BH4–ის ფარმაკოლოგიური

* BH_4-ის დამატებამ შესაძლოა გაზარდოს PAH-ის აქტიურობა ამ სამ ჯგუფში გაერთიანებულ ზოგიერთ პაციენტში.

AR, აუტოსომურ-რეცესიული; BH4, ტეტრაჰიდრობიოპტერინი; DHPR, დიჰიდროპტერიდინ-რედუქტაზა; GTP-CH, გუანოზინ ტრიფოსფატის ციკლოჰიდროლაზა; 5 HT, 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანი; PAH, ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა; PCD, პროტეინ 4-α-კარბინოლამინ-დეჰიდრატაზა; PKU, ფენილკეტონურია; 6-PTS, 6-პირუვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინ-სინთაზა.

მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების ერთ-ერთ ყველაზე ცნობილ ჯგუფს - **ჰიპერფენილალანინემიებს.**

ამინოაციდოპათიები

ჰიპერფენილალანინემიები

დარღვევები, რომლებიც სისხლში ფენილალანინის დონის მომატებას იწვევს, რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია PAH დეფიციტისათვის, იგივე ფენილკეტონურიისთვის (PKU), ასახავს ბიოქიმიური გენეტიკის თითქმის ყველა კანონზომიერებას ფერმენტულ დეფექტთან მიმართებაში. მე-12-1 ცხრილში კი წარმოდგენილია იმ დაავადებების მნიშვნელოვანი თავისებურებები, რომლებიც ასოცირებულია ჰიპერ-ფენილალანინემიის ხუთი ცნობილი ლოკუსის ბიოქიმიურ დეფექტებთან. ფენილალანინის მეტაბოლიზმთან დაკავშირებული ყველა გენეტიკური დარღვევა აუტოსომურ-რეცესიული ტიპით მემკვიდრეობს და განპირობებულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით ფენილალანინჰიდროქსილაზას (PAH) მაკოდირებელ გენში ან გენებში, რომლებიც განსაზღვრავს მისი კოფაქტორის, ტეტრაჰიდრობიოპტერინის (BH_4), სინთეზს ან მის ხელახლა ჩართვას რეაქციებში.

ფენილკეტონურია. PKU-ს კლასიკური ფორმა ტიპური ფერმენტოპათიაა. იგი გამოწვეულია PAH-ის მაკოდირებელი გენის მუტაციით, რომელიც ფენილალანინს თიროზინად გარდაქმნის (იხ. სურ. 12-2 და ცხრ. 12-1). 1934 წელს PKU-ის აღმოჩენა გონებრივი უნარშეზღუდულობის გამომწვევი გენეტიკური დეფექტის პირველი დადასტურება იყო. იმის გამო, რომ PKU-ით დაავადებულ პაციენტებს არ შეუძლიათ ფენილალანინის დეგრადაცია, იგი გროვდება ორგანიზმის თხევად გარემოში და ადრეული ბავშვობის ასაკში აზიანებს განვითარებად ცენტრალურ ნერვულ სისტემას. ფენილალანინის მცირე რაოდენობა მეტაბოლიზდება და წარმოქმნის გაზრდილი რაოდენობით ფენილპიროყურძნის მჟავას,

კეტომჟავას, საიდანაც წარმოდგება დაავადების სახელი. რა უცნაურიც არ უნდა იყოს, მიუხედავად იმისა, რომ ფერმენტული დეფექტი დიდი ხანია ცნობილია, დღესაც არ არის ცნობილი ის ზუსტი პათოგენური მექანიზმ(ებ)ი, რომლის მოქმედებითაც ჭარბი ფენილალანინი თავის ტვინს აზიანებს. მნიშვნელოვანია, რომ ნევროლოგიური დაზიანების თავიდან აცილება ნაწილობრივ შესაძლებელია მიღებულ საკვებში ფენილალანინის შემცირებით. PKU-ს მართვა პარადიგმაა ბევრი ისეთი მეტაბოლური დაავადების სამკურნალოდ, რომელთა გამოსავალი შესაძლებელია მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდეს ფერმენტის სუბსტრატის და მისი წარმოებულების აკუმულირების პრევენციით. მკურნალობის ამ კონცეფციას დაწვრილებით მე-13 თავში აღვწერთ.

ფენილკეტონურიის ვარიანტი და არა-ფენილკეტონურია ჰიპერფენილალანინემია. თუ გავითვალისწინებთ, რომ PKU გამოწვეულია PAH-ის აქტივობის სრული დაკარგვით (საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მისი აქტივობა ნაკლებია 1%-ზე), ნაკლებად მძიმე ფენოტიპები, რომლებიც არა-ფენილკეტონურია ჰიპერფენილალანინემიის და ფენილკეტონურიის ვარიანტის სახელწოდებითაა ცნობილი (იხ. ცხრილი 12-1), ვითარდება ისეთ შემთხვევებში, როდესაც მუტანტური PAH ფერმენტი ავლენს ნარჩენ აქტივობას.

ფენილკეტონურიის ვარიანტი აერთიანებს ისეთ პაციენტებს, რომლებიც კვების რაციონში ფენილალანინის მხოლოდ ნაწილობრივ შეზღუდვას საჭიროებენ, ამრიგად მათი დიეტა ნაკლებად მკაცრია, ვიდრე კლასიკური PKU-ის დროს, რადგან მომატებული ფენილალანინის დონე არაა

მუტანტური ფერმენტები და დაავადება: ძირითადი კონცეფციები

ფერმენტოპათიების გაგების და მკურნალობისთვის აუცილებელია შემდეგი კონცეფციების გათვალისწინება.

- **მემკვიდრეობის ტიპები**

ფერმენტოპათიები თითქმის ყოველთვის რეცესიული ან X-შეჭიდულია (იხ. მე-7 თავი). ფერმენტების უმეტესობა წარმოიქმნება გაცილებით მეტი რაოდენობით, ვიდრე საჭიროა უმცირესი ბიოქიმიური მოთხოვნილებებისთვის. ასე რომ, ჰეტეროზიგოტები (რომელთაც გააჩნიათ ნარჩენი აქტივობის დაახლოებით 50%) კლინიკურად ჯანმრთელები არიან. სინამდვილეში მრავალ ფერმენტს შეუძლია შეინარჩუნოს სუბსტრატის და პროდუქტის ნორმალური დონე აქტივობის 10%-ის შემთხვევაშიც კი, რაც მნიშვნელოვანია თერაპიული სტრატეგიების შერჩევის დროს (მაგ., **ჰომოცისტინურია**, რომელიც განპირობებულია ცისტათიონინ სინთაზას დეფიციტით - იხ. მე-13 თავი). გამონაკლისს წარმოადგენს პორფირინის სინთეზისათვის საჭირო ფერმენტები (იხ. მსჯელობა მწვავე გარდამავალი პორფირიის შესახებ ქვემოთ, ძირითად ტექსტში).

- **სუბსტრატის დაგროვება ან პროდუქტის დეფიციტი**

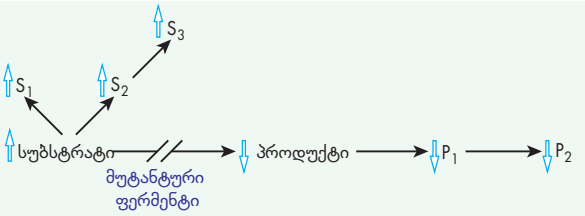
რადგან ფერმენტის ფუნქციას სუბსტრატის პროდუქტად გარდაქმნა წარმოადგენს, ფერმენტოპათიების ყველა პათოფიზიოლოგიური დარღვევა შეიძლება სუბსტრატის დაგროვების (როგორც PKU-ს დროს), პროდუქტის დეფიციტის (როგორც *გლუკოზა-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის* დროს (შემთხვევა 19), ან ამ ორი პროცესის კომბინაციის შედეგი იყოს (სურ. 12-3).

- **დიფუზური და მაკრომოლეკულური სუბსტრატები**

ფერმენტოპათიები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისგან იმის მიხედვით, არის თუ არა სუბსტრატი მცირე ზომის მოლეკულა (ფენილალანინის მსგავსად, რომელიც ადვილად გადანაწილდება ორგანიზმის სითხეების მეშვეობით დიფუზიით ან ტრანსპორტით) ან მაკრომოლეკულა (მუკოპოლისაქარიდის მსგავსად, რომელიც ორგანოიდიში ან უჯრედიში რჩება). მაკრომოლეკულური დაავადებების პათოფიზიოლოგიური ცვლილება, როგორიცაა მაგ., *თეი-საქსის დაავადება*, შემოიფარგლება მხოლოდ იმ ქსოვილებით, სადაც სუბსტრატის დაგროვება მოხდა. ამის საპირისპიროდ, მცირე მოლეკულით გამოწვეული დაავადების დროს დაზიანების ადგილი ხშირად შეიძლება არაპროგნოზირებადი იყოს, რადგან გადაუმუშავებელი სუბსტრატი ან მისი წარმოებულები თავისუფლად გადაადგილდებიან ორგანიზმში და აზიანებენ უჯრედებს, რომელთაც არა აქვთ კავშირი დაზიანებულ ფერმენტთან, როგორც PKU-ს დროს ხდება.

- **რამდენიმე ფერმენტის აქტიურობის დაკარგვა**

ერთეული გენის დეფექტის მქონე პაციენტს შეიძლება აღენიშნებოდეს ერთზე მეტი ფერმენტის ფუნქციის დაკარგვა. არსებობს ამის რამდენიმე შესაძლო მექანიზმი: ფერმენტები შეიძლება იყენებდნენ ერთსა და იმავე კოფაქტორს (მაგ., *BH4-ის*



სურ. 12-3 მეტაბოლური გზის მოდელი, რომელზეც ჩანს, რომ ფერმენტის ნაკლებობის პოტენციური ეფექტები შესაძლოა მოიცავდეს: სუბსტრატის (S) ან მისი წარმოებულების (S1, S2, S3) აკუმულაციას და პროდუქტის (P) ან მისგან შემდგარი ნაერთების (P1, P2) ნაკლებობას. ზოგიერთ შემთხვევაში სუბსტრატის წარმოებულები მეორეხარისხოვან მეტაბოლიტებს წარმოადგენენ, რომლებიც სუბსტრატის აკუმულაციის გაზრდისას წარმოიქმნებიან (მაგ., ფენილპირუვატი ფენილკეტონურიის დროს).

დეფიციტი); ფერმენტებს შეიძლება ჰქონდეთ საერთო სუბერთეული ან გამააქტივებელი, პროცესინგის ან მასტაბილიზებელი ცილა (მაგ., *GM2 განგლიოზიდოზი*); ფერმენტები შეიძლება გადამუშავდებოდეს საერთო მოდიფიკატორი ფერმენტით, რომლის არარსებობის დროს ისინი ინაქტივდებიან ან ვერ აღწევენ ორგანოიდში (მაგ., *I-უჯრედოვანი დაავადება*, როდესაც მანოზა-6-ფოსფატის დაკავშირება არ ხდება მრავალ ლიზოსომურ ფერმენტთან, რის შედეგადაც უჯრედები ფერმენტების ამოცნობის და გადატანის უნარს კარგავენ); და ბოლოს, ფერმენტების ჯგუფი შეიძლება არ არსებობდეს ან არაეფექტური იყოს იმის გამო, რომ ორგანოიდი, სადაც ისინი, ჩვეულებრივ, იმყოფებიან, ვერ ფორმირდება ან ანომალიურია (მაგ., *ზელვეგერის სინდრომი*, პეროქსისომული ბიოგენეზის დაავადება).

- **ფენოტიპური ჰომოლოგია**

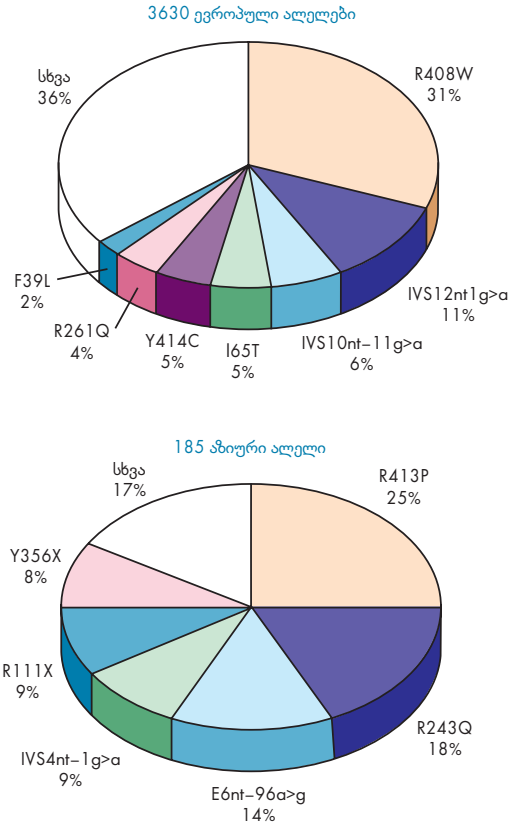
ფერმენტული დეფექტების შედეგად წარმოქმნილი პათოლოგიური და კლინიკური მაჩვენებლები ხშირად ერთმანეთის მსგავსია სხვადასხვა დაავადებაში სხვა ფერმენტების დეფიციტის გამო, რომლებიც იმავე მეტაბოლურ ჯაჭვში მონაწილეობენ (მაგ., *მუკოპოლისაქარიდოზები*) ან იმის გამო, რომ განსხვავებული ფენოტიპები შეიძლება გამოწვეული იყოს ერთი ფერმენტის ფუნქციის ნაწილობრივი ან სრული დაკარგვით. ხშირად ნაწილობრივი დეფექტები გამოვლინდება ისეთი კლინიკური ანომალიებით, რომლებიც ფერმენტის სრული დეფიციტის დროს არსებული სიმპტომების მხოლოდ გარკვეულ ნაწილს წარმოადგენენ, თუმცა ამ დროს შეიძლება გართულდეს ორი დაავადების საერთო ეტიოლოგიური ბუნების დადგენა. მაგალითად, პურინული ფერმენტის ჰიპოქსანთინ-გუანინ ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას ნაწილობრივი დეფიციტი იწვევს მხოლოდ ჰიპერურიკემიას მაშინ, როდესაც მისი სრული დეფიციტის დროს ვითარდება როგორც ჰიპერურიკემია, ისე მძიმე ნევროლოგიური დაავადება *ლეშ-ნაიანის სინდრომი*, რომელიც ბავშვთა ცერებრულ დამბლას ჰგავს.

ძალიან მაღალი და, შესაბამისად, ნაკლებად აზიანებს თავის ტვინს; კლასიკური PKU-სგან განსხვავებით, რომლის დროსაც პლაზმაში ფენილალანინის დონე არის 1000μმოლ/ლ-ზე მეტი პაციენტის მიერ ნორმალური კვების რეჟიმის დროს, **არა-ფენილკეტონურია ჰიპერფენილალანინემიის** შემთხვევაში პლაზმაში ფენილალანინის დონე ნორმის ზედა ზღვარზე ოდნავ მეტია (120μმოლ/ლ), თუმცა კლასიკური ფენილკეტონურიის დონეზე უფრო დაბალი. როდესაც არა-ფენილკეტონურია ჰიპერფენილალანინემიის დროს ფენილალანინის დონე მაღალი არაა (<400μმოლ/ლ), მაშინ მკურნალობა არ არის საჭირო; ასეთი ინდივიდები კლინიკური დაკვირვების ქვეშ მხოლოდ იმიტომ ხვდებიან, რომ ისინი ახალშობილთა სკრინინგის შედეგად გამოვლინდნენ (იხ. მე-17 თავი). მათი ნორმალური ფენოტიპი პლაზმაში ფენილალანინის ე.წ. "უსაფრთხო დონის" საუკეთესო მანიშნებელია, რომელიც შენარჩუნებული უნდა იყოს კლასიკური PKU-ს მკურნალობისას. ამ სამი კლინიკური ფენოტიპის ასოციაცია, რომლებიც გამოწვეულია PAH გენის მუტაციებით, ალელური ჰეტეროგენურობის კარგ მაგალითს წარმოადგენს (იხ. ცხრილი 12-1).

ალელური და ლოკუსური ჰეტეროგენურობა ჰიპერფენილალანინემიების დროს

ალელური ჰეტეროგენურობა PAH გენში. *PAH* ლოკუსის ალელური ჰეტეროგენურობის მაღალი ხარისხი – მსოფლიო მასშტაბით 700-ზე მეტი განსხვავებული მუტაცია – იდენტიფიცირებული იქნა პაციენტებში ჰიპერფენილალანინემიებით, რომლებიც დაკავშირებულია კლასიკურ PKU-სთან, PKU-ს ვარიანტთან და არა-PKU ჰიპერფენილალანინემიასთან (იხ. ცხრილი 12-1). ევროპული წარმოშობის პაციენტებში ალელთა უმეტესობა წარმოდგენილია შვიდი მუტაციით, ხოლო აზიის პოპულაციაში *PAH* მუტაციების უმეტესობას სხვა ექვსი ალელი წარმოადგენს (სურ. 12-4). დაავადების გამომწვევი დანარჩენი მუტაციები იშვიათია. იმისათვის, რომ ეს ინფორმაცია საზოგადოებისათვის ხელმისაწვდომი იყოს, საერთაშორისო კონსორციუმმა *PAH* მონაცემთა ბაზა შეიმუშავა.

PAH ლოკუსის ალელურ ჰეტეროგენურობას დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. ყველაზე მთავარი ის ფაქტია, რომ ჰიპერფენილალანინემიით დაავადებულთა უმეტესობა **კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტია** (ე. ი. მათ დაავადების გამომწვევი ორი სხვადასხვა ალელი აქვთ) (იხ. მე-7 თავი). ამგვარი ალელური ჰეტეროგენურობა განაპირობებს ფერმენტულ და ფენოტიპურ ჰეტეროგენურობას პოპულაციათა უმეტესობაში. ამგვარად, მუტაციები, რომლებიც საერთოდ არ წარმოქმნიან ან მნიშვნელოვნად აქვეითებენ PAH ფერმენტის აქტივობას, იწვევს კლასიკურ PKU-ს მაშინ, როდესაც ფერმენტის ნარჩენი აქტივობის მქონე მუტაციები დაავადების უფრო იოლ ფენოტიპებს განაპირობებენ. თუმცა ნანახია გარკვეული *PAH* მუტაციის მიმართ ჰომოზიგოტი პაციენტები, რომელთა ფენოტიპები კლასიკური PKU-დან არა-PKU ჰიპერფენილალანინემიამდე მერყეობს. ამრიგად, დღეისათვის უკვე ცნობილია, რომ სხვა, ჯერჯერობით უცნობი, ბიოლოგიური ფაქტორები, მათ შორის გენ-მოდიფიკატორებიც, განაპირობებენ ფენოტიპურ სხვაობებს, რომლებიც კონკრეტული გენოტიპების შემთხვევაში ვლინდება. ერთი შეხედვით მოულოდნელი, მკაცრი გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის არარსებობა, რომელიც ამჟამად უკვე აღიარებულია, როგორც



სურ. 12-4 PAH მუტაციების ბუნება და თავისებურებები ევროპული და აზიური (ჩინეთი, კორეა, იაპონია) წარმომავლობის პოპულაციებში. გამოყენებულია ამინომჟავას ერთსიმბოლოიანი კოდი (იხ. ცხრ. 3-1).*იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ბევრი ერთეული გენით განპირობებული დაავადებების საერთო ნიშანი, ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ მონოგენური ნიშან-თვისებებიც კი, PKU-ს მსგავსად, გენეტიკურად "მარტივი" დარღვევები არ არის.

ტეტრაჰიდრობიოფტერინის მეტაბოლიზმის დეფექტები. ჰიპერფენილალანინემიით დაავადებული პაციენტების 1-3%-ს ნორმალური *PAH* გენი აქვს და ჰიპერფენილალანინემია გამოწვეულია PAH-ის კოფაქტორის, BH_4-ის, ბიოსინთეზის ან აღდგენის ერთ-ერთი საფეხურის დეფექტით (იხ. სურ. 12-2 და ცხრილი 12-1). ერთი ბიოქიმიური ფენოტიპის (როგორიცაა ჰიპერფენილალანინემია) ასოციაცია სხვადასხვა გენის მუტაციებთან ლოკუსური ჰეტეროგენურობის მაგალითია (იხ. ცხრილი 12-1). ისეთი გენებით კოდირებული ცილები, რომლებიც ლოკუსის ჰეტეროგენურობას ავლენენ, ძირითადად ერთი ბიოქიმიური გზის სხვადასხვა ეტაპზე მოქმედებენ (იხ. სურ. 12-2), რაც არის ჰიპერფენილალანინემიებთან ასოცირებული გენეტიკური დარღვევების კიდევ ერთი პრონციპი. თავდაპირველად BH_4-დეფიციტის მქონე პაციენტები გამოვლინდნენ იმის გამო, რომ მათ ადრეულ ასაკშივე განუვითარდათ მძიმე ნევროლოგიური დარღვევები, მიუხედავად იმისა, რომ ისინი ფენილალანინის დაბალი შემცველობის დიეტას იცავდნენ. ასეთი არასასურველი შედეგი ნაწილობრივ განპირობებულია იმით, რომ BH_4 კოფაქტორს საჭიროებს კიდევ ორი სხვა ფერმენტი, თიროზინ ჰიდროქსილაზა და ტრიფტოფან ჰიდროქსილაზა. ორივე ჰიდროქსილაზას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს მონოამინერგული

ნეიროტრანსმიტერების – დოფამინის, ნორეპინეფრინის, ეპინეფრინის და სეროტონინის – სინთეზისათვის (იხ. სურ. 12-2).

ჰიპერფანილალანინემიების ლოკუსურ ჰეტეროგენურობას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან BH4-ის მეტაბოლიზმის დეფექტის მქონე პაციენტების მკურნალობა ორი ასპექტით განსხვავდება *PAH* გენის მუტაციის მქონე პაციენტების მკურნალობისაგან. პირველი, იმის გამო, რომ BH4-ის დეფექტის მქონე პაციენტებს აქვთ ნორმალური PAH ფერმენტი, ამ შემთხვევაში აქტივობის აღდგენა შესაძლებელია BH4-ის მაღალი დოზების ორალური მიღებით, რაც პლაზმაში ფენილალანინის დონის დაქვეითებას გამოიწვევს. ეს პრაქტიკა ასახავს ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების მკურნალობისას პროდუქტის ჩანაცვლების პრინციპს (იხ. მე-13 თავი). შესაბამისად, BH4-ის მეტაბოლიზმის დეფექტის მქონე პაციენტებში კვების რაციონში ფენილალანინის შეზღუდვა იქნება მნიშვნელოვნად შერბილებული და ზოგიერთი პაციენტი ფაქტობრივად კარგად იტანს ნორმალურ (ე.ი. ფენილალანინით შეუზღუდავ) კვებას. მეორე, ასეთი პაციენტების თავის ტვინის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის საჭიროა ნეიროტრანსმიტერების ნორმალიზება, რაც თიროზინ-ჰიდროქსილაზას და ტრიფტოფან-ჰიდროქსილაზას პროდუქტების (შესაბამისად, L-დოფას და 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანის) მიღებით მიიღწევა (იხ. სურ. 12-2 და ცხრილი 12-1).

აღსანიშნავია, რომ BH4-ის სინთეზში მონაწილე ფერმენტის, სეპიაფტერინ რედუქტაზას, მუტაციები, არ იწვევს ჰიპერფენილალანინემიას. ამ შემთხვევაში ასეთ პაციენტებს დოფამინის და სეროტონინის დაქვეითებული სინთეზის გამო აღენიშნებათ მხოლოდ დოფა-დამოკიდებული დისტონია (იხ. სურ. 12-2). მიიჩნევენ, რომ BH4-ის სინთეზის საბოლო სტადიის ალტერნატიული გზები არსებობს, რომლებიც გვერდს აუვლის სეპიაფტერინ რედუქტაზას დეფიციტს პერიფერიულ ქსოვილებში, რაც გენეტიკური სიჭარბის მაგალითს წარმოადგენს.

სწორედ ამ მიზეზის გამო, ყველა ჰიპერფენილალანინემიის მქონე ახალშობილმა უნდა გაიაროს სკრინინგი, რომ განისაზღვროს, ჰიპერფანილალანინემია PAH-ის ანომალიის შედეგია თუ BH4-ის მეტაბოლიზმის. ამრიგად, ჰიპერფენილალანინემიის მაგალითი გენეტიკური დაავადების ფენოტიპის მქონე ყველა პაციენტის სპეციფიკური მოლეკულური დიაგნოზირების განსაკუთრებულ მნიშვნელობაზე მიუთითებს - გენეტიკური დეფექტი, რომელიც დაავადებას უდევს საფუძვლად, შესაძლოა ის არ აღმოჩნდეს, რაზეც თავდაპირველად მიიტანეს ეჭვი, შესაბამისად, მკურნალობაც განსხვავებული იქნება.

ტეტრაჰიდრობიოფტერინის რეაქტიულობა PAH მუტაციების საპასუხოდ. ჰიპერფენილალანინემიით დაავადებული მრავალი პაციენტი, რომელთაც აქვთ საკუთრივ *PAH* გენის მუტაცია (და არა BH4-ის მეტაბოლიზმის დარღვევა), აგრეთვე რეაგირებენ BH4-ის კოფაქტორის მაღალი ორალური დოზების მიღებისას პლაზმაში ფენილალანინის დონის მკვეთრი დაქვეითებით. მაშასადამე, BH4-ის დამატება PKU-ით დაავადებული პაციენტების მართვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გასათვალისწინებელი ფაქტორია, რაც მათ ნაკლებად მკაცრ დიეტაზე ყოფნის საშუალებას მისცემს. პაციენტები, რომლებიც ამგვარ თერაპიაზე რეაგირებენ, წარმოადგენენ იმ ჯგუფს, რომელთაც მნიშვნელოვანი ნარჩენი PAH აქტივობა აქვთ (ანუ PKU-ს ვარიანტის და არა-PKU ჰიპერფენილალანინემიის მქონე პაციენტები), მაგრამ რეაგირების უნარი, ასევე, კლასიკური PKU-ს ფორმით დაავადებული ინდივიდების მცირე ნაწილსაც კი აქვს. თუმცა ნარჩენი PAH-ის აქტივობა არ არის იმის გარანტია, რომ BH4-ის მიღების შედეგად პლაზმის ფენილალანინის დონე აუცილებლად დაიკლებს. BH4-ის მიმართ პასუხის ეფექტურობა დამოკიდებულია ყოველი მუტანტური PAH ცილის სპეციფიკურ თვისებებზე, რაც PAH-ის მუტაციების ალელურ ჰეტეროგენურობას ასახავს.

კოფაქტორის გაზრდილი დოზებით მიწოდება ის ძირითადი სტრატეგიაა, რომელიც ფერმენტთა მეტაბოლიზმის მრავალი თანდაყოლილი დარღვევის სამკურნალოდ არის გამოყენებული, რასაც დეტალურად მე-13 თავში განვიხილავთ. ზოგადად, კოფაქტორი ურთიერთქმედებს ფერმენტის ცილოვან კომპონენტთან (რასაც *აპოფერმენტი* ჰქვია) აქტიური *ჰოლოფერმენტის* წარმოსაქმნელად, რომელიც შედგება როგორც კოფაქტორისგან, ისე ინაქტიური აპოფერმენტისგან. ეს სტრატეგია გვაჩვენებს, რომ BH4-ის დამატება დადებითად მოქმედებს, რაც განპირობებულია ერთი ან მეტი მექანიზმით, რომლებიც კოფაქტორის გაზრდილი რაოდენობის მუტანტურ PAH აპოფერმენტთან დაკავშირებას ეფუძნება. აღნიშნული მექანიზმები მოიცავს მუტანტური ფერმენტის სტაბილიზაციას, უჯრედის მიერ ფერმენტის დაცვას დეგრადაციისაგან და კოფაქტორების მიწოდების გაზრდას მუტანტური ფერმენტისათვის, რომელსაც BH4-ის მიმართ დაბალი აფინურობა ახასიათებს.

ახალშობილთა სკრინინგი. PKU ისეთი გენეტიკური დაავადებების პროტოტიპია, რომლის მიმართ გამართლებულია ახალშობილთა მასობრივი სკრინინგი (იხ. მე-18 თავი), რადგან ზოგიერთ პოპულაციაში დაავადება შედარებით უფრო გავრცელებულია (დაახლოებით 1 ყოველ 2900 ცოცხლადშობილზე). მკურნალობის გარეშე გარდაუვალია გართულებების თავიდან აცილება (მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობა) და მკურნალობა ეფექტურია თუ ის სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზეა დაწყებული. ტესტი ტარდება დაბადებიდან 24 საათის შემდეგ, რადგან საჭიროა გარკვეული დროს ფენილალანინის პოსტნატალური დონის მომატებისთვის. სისხლში ფენილალანინის დონის განსაზღვრის და ფენილალანინსა და თიროზინს შორის თანაფარდობის გაზომვის მიზნით ქუსლიდან აღებული სისხლი ცენტრალურ ლაბორატორიაში იგზავნება. დადებითი პასუხის შემთხვევაში სასწრაფოდ უნდა იქნეს მიღებული სათანადო ზომები, რადგან პოსტნატალურ პერიოდში მკურნალობის დაწყების ოთხკვირიან დაგვიანებას შესაძლოა მძიმე შედეგები მოჰყვეს პაციენტების ინტელექტუალური განვითარების თვალსაზრისით.

დედისეული ფენილკეტონურია. ადრე ფენილკეტონურიით დაავადებულ ბავშვებს ყრმობის ასაკში უხსნიდნენ ფენილალანინით შეზღუდულ დიეტას. შესაბამისად, აღმოჩნდა, რომ PKU-ით დაავადებულ დედებს, რომლებიც არ მკურნალობენ, თითქმის ყოველთვის ჰყავთ დაავადებული შვილები. მათი უმეტესობა გონებრივად უნარშეზღუდულია; ბევრ მათგანს აქვს მიკროცეფალია, აღენიშნება ზრდის შეფერხება და მანკები, განსაკუთრებით, გულის მანკი. როგორც მენდელისეული მემკვიდრეობის კანონზომიერებები გვასწავლის, ყველა ეს ბავშვი ჰეტეროზიგოტურია. ამდენად, მათი ნეიროგანვითარების

დეფექტები განპირობებულია არა მათი საკუთარი გენეტიკური კონსტიტუციით, არამედ დედის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში ფენილალანინის მაღალი კონცენტრაციის ძლიერი ტერატოგენური ეფექტით. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია PKU-ით დაავადებულმა ქალებმა, რომლებიც შვილების ყოლას დააპირებენ, ორსულობამდე ფენილალანინით შეზღუდული დიეტა დაიწყონ.

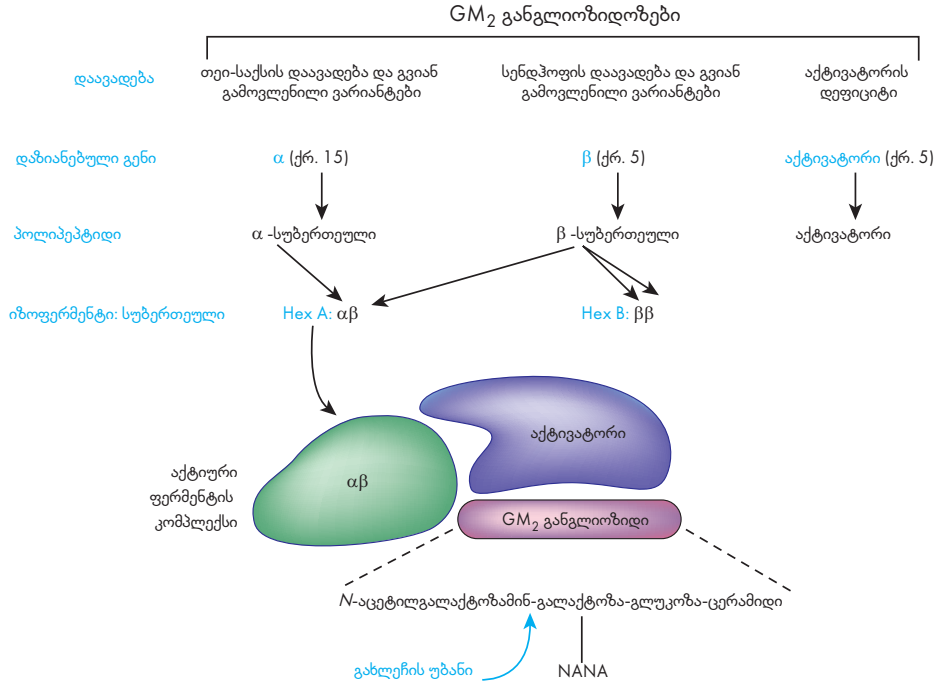
ლიზოსომური დეპონირების დაავადებები: ფერმენტოპათიების უნიკალური კლასი

ლიზოსომები მემბრანით შემოსაზღვრული ორგანოიდებია, რომლებიც მრავალგვარი ბიომაკრომოლეკულის დეგრადაციაში მონაწილე ჰიდროლიზურ ფერმენტებს შეიცავს. ამ ჰიდროლაზების მუტაციები უნიკალურია, რადგან ისინი ლიზოსომაში მათი სუბსტრატების აკუმულირებას იწვევს, საიდანაც სუბსტრატები ვერ გამოდის, რადგან მათი დიდი ზომა ორგანოიდებიდან გამოსვლას ხელს უშლის. მათი დაგროვება და რიგ შემთხვევებში ტოქსიკურობა უჯრედის ნორმალურ ფუნქციონირებას აბრკოლებს, რაც საბოლოოდ იწვევს უჯრედის სიკვდილს. უფრო მეტიც, სუბსტრატის დაგროვება განსაზღვრავს ამ დარღვევების საერთო კლინიკურ ნიშანს – შეუჩერებელ პროგრესიას. უმრავლეს შემთხვევაში სუბსტრატის დაგროვება დაზიანებული ქსოვილების ან ორგანოების მასის მატებას განაპირობებს. ტვინის დაზიანების დროს კი ვითარდება ნეიროდეგენერაციის სურათი. დაავადებათა ამ ჯგუფის კლინიკური ფენოტიპი ძალიან გამოკვეთილია და ხშირად დეპონირების დაავადების დიაგნოზის დასმა განსაკუთრებულ სირთულეს არ წარმოადგენს. აღწერილია ლიზოსომური ჰიდროლაზას ან ლიზოსომური მემბრანული ტრანსპორტის დეფიციტის 50-ზე მეტი ფორმა. თითქმის ყველა მათგანი აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობით ხასიათდება. ისტორიულად მიაჩნდათ, რომ ეს დაავადებები განუკურნებელი იყო, თუმცა **ძვლის ტვინის გადანერგვამ** და **ფერმენტის ჩანაცვლებითმა თერაპიამ** ამ მდგომარეობების პროგნოზი მკვეთრად გააუმჯობესა (იხ. მე-13 თავი).

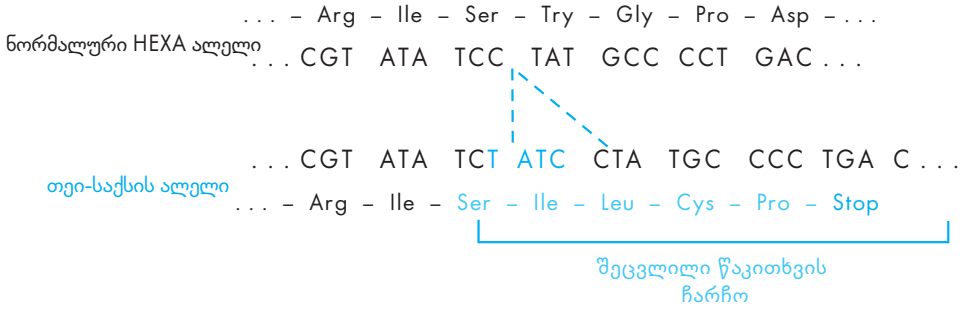
თეი-საქსის დაავადება

თეი-საქსის დაავადება (შემთხვევა 43) ჰეტეროგენური ლიზოსომური დეპონირების დაავადებათა ჯგუფის, GM2 განგლიოზიდოების, ერთ-ერთი ფორმაა, რომელიც სფინგოლიპიდის, GM2 განგლიოზიდის დაუშლელობის შედეგად ვითარდება (სურ. 12-5). ბიოქიმიურად ამ დარღვევის დროს აღინიშნება ჰექსოზამინიდაზა A-ს (hexA-ს) მნიშვნელოვანი დეფიციტი. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული ფერმენტი ყველგან გვხვდება, ეს დაავადება კლინიკურად მხოლოდ თავის ტვინზე – GM2 განგლიოზიდის სინთეზის ძირითად უბანზე – ზემოქმედებს. კატალიზურად აქტიური hexA სამი გენისაგან შედგენილი სისტემის პროდუქტია (იხ. სურ. 12-5). ეს გენები კოდირებს ფერმენტის α და β სუბერთეულებს (შესაბამისად, *HEXA* და *HEXB* გენები) და ცილა-აქტივატორს, რომელიც უნდა დაუკავშირდეს სუბსტრატს და ფერმენტს, სანამ ფერმენტი განგლიოზიდს ტერმინალურ N-აცეტილ-β-გალაქტოზამინის ნაშთს ჩამოაცილებდეს.

ამ სამ გენში წარმოქმნილი დეფექტების კლინიკური გამოხატულების ერთმანეთისგან გარჩევა შეუძლებელია, მაგრამ მათი დიფერენცირება დასაშვებია ფერმენტული ანალიზით. *HEXA*-ში წარმოშობილი მუტაცია მოქმედებს α სუბერთეულზე და აქვეითებს hexA ფერმენტის აქტივობას,



სურ. 12-5 ჰექსოზამინიდაზა A- ს აქტივობისთვის საჭირო სამი გენის შემცველი სისტემა და ცალკეული გენების დეფექტებით გამოწვეული დაავადებები. აქტივატორი ცილის ფუნქციაა, დაუკავშირდეს განგლიოზიდის სუბსტრატს და მიაწოდოს იგი ფერმენტს. Hex A, A ჰექსოამინიდაზა; hex B, B ჰექსოზამინიდაზა; NANA, *N*-აცეტილ-ნეირამინის მჟავა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 12-6 ოთხფუძიანი ინსერცია (TATC) ჰექსოზამინიდაზა A-ს (hex A) გენში თეი-საქსის დაავადების დროს, რომელიც იწვევს ფრეიმშიფტ მუტაციას. აღნიშნული მუტაცია თეი-საქსის დაავადების ძირითადი მიზეზია აშკენაზის ებრაელებში (იხ. ცხრილი 12-3). არ სინთეზდება hex A ცილა, ამდენად, ფერმენტების სრული დეფიციტი აღინიშნება ბავშვთა ასაკის პაციენტებში

რაც იწვევს თეი-საქსის დაავადების (ან hexA დეფიციტის შედარებით მსუბუქი ფორმის) განვითარებას. *HEXB* გენის ან ცილა-აქტივატორის მაკოდირებელი გენის დეფექტები არღვევს როგორც hexA-ს, ისე hexB-ს აქტივობას და, შესაბამისად, იწვევს სენდჰოფის დაავადებას და ცილა-აქტივატორის დეფიციტს (რაც ძალზე იშვიათია).

თეი-საქსის დაავადების კლინიკური მიმდინარეობა ტრაგიკულია. დაავადებული ახალშობილები დაბადებიდან პირველი 3-6 თვის განმავლობაში ნორმალურად ვითარდებიან, შემდეგ კი თანდათანობით უვითარდებათ პროგრესული ნევროლოგიური დარღვევები და 2-4 წლის ასაკისთვის იღუპებიან. ნერვული უჯრედების კვდომის ეფექტი შეიძლება უშუალოდ ბადურაში გამოჩნდეს ე.წ. ალუბლისფერი ლაქების სახით (შემთხვევა 43). ამის საპირისპიროდ, *HEXA* ალელები, რომელთაც გარკვეული ნარჩენი აქტივობა აქვთ, იწვევს ნევროლოგიური დაავადების გვიან ფორმებს, მათ შორის მოტორული ნეირონების დისფუნქციას და ატაქსიას, რაც გამოწვეულია ზურგის ტვინისა და ნათხემის დეგენერაციით. მაგრამ, ახალშობილთა ფორმისაგან განსხვავებით, მხედველობა და ინტელექტი ამ დროს ნორმალურია, თუმცა პაციენტთა ერთ მესამედს უვითარდება ფსიქოზი. და ბოლოს, **ფსევდოდეფიციტის ალელები** (რომელთაც ქვემოთ განვიხილავთ) საერთოდ არ იწვევს დაავადებას.

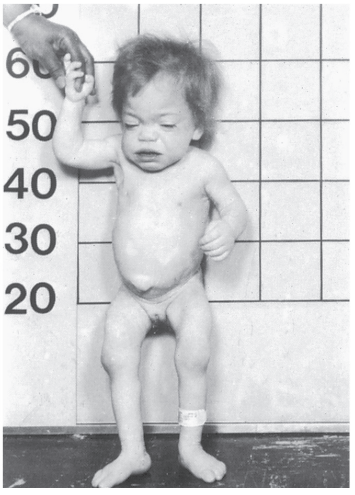
***HexA* ფსევდოდეფიციტის ალელები და მათი კლინიკური მნიშვნელობა.** აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში თეი-საქსის მატარებელთა სკრინინგის შედეგად მოულოდნელად გაირკვა, რომ არსებობს *HEXA* ალელთა უნიკალური კლასი – ე.წ. ფსევდოდეფიციტის ალელები. მიუხედავად იმისა, რომ ფსევდოდეფიციტის ორი ალელი კლინიკურად კეთილთვისებიანია, ის ინდივიდები, რომლებსაც სკრინინგ-ტესტით ფსევდოდეფიციტი დაუდგინდათ, გენეტიკური კომპაუნდები არიან ერთ ქრომოსომაში ფსევდოდეფიციტური ალელის და მეორე ქრომოსომაში თეი-საქსის გამომწვევი გავრცელებული მუტაციის მიხედვით. მათ აქვთ hex A აქტივობის დაბალი დონე (საკონტროლო ინდივიდთა მაჩვენებლის დაახლოებით 20%), რაც ნიშნავს, რომ შესაძლებელია თავის ტვინში GM2 განგლიოზიდის სუბსტრატის დაგროვების თავიდან აცილება. *HEXA* ფსევდოდეფიციტის ალელები ორმაგად მნიშვნელოვანია. პირველი: ისინი ართულებენ პრენატალურ დიაგნოსტიკას, რადგან ფსევდოდეფიციტის მქონე ნაყოფს შესაძლოა მცდარი დიაგნოზი დაუსვან და დაავადებულად მიიჩნიონ; უფრო ზოგადად კი *HEXA* ფსევდოდეფიციტის ალელების აღმოჩენა მიუთითებს, რომ სხვა გენეტიკურ დაავადებათა მიმართ ჩატარებულმა სკრინინგ-პროგრამებმაც, შეიძლება სხვა ლოკუსებში არსებული შესაბამისი ალელებიც გამოავლინოს, რაც ხელს შეუწყობს ინდივიდთა მდგომარეობის უკეთ შეფასებას.

პოპულაციების გენეტიკა. მრავალი მონოგენური დაავადების შემთხვევაში ზოგიერთი ალელი უფრო ხშირად გვხვდება ამა თუ იმ პოპულაციაში, ვიდრე სხვებში (იხ. მე-9 თავი). ეს თეი-საქსის დაავადებასაც ეხება, რომლის დროსაც აშკენაზის ებრაელთა პაციენტების 99%-ში სამი ალელი გვხვდება, რომელთაგანაც ყველაზე გავრცელებული (სურ. 12-6) შემთხვევათა 80%-ს მოიცავს. დაახლოებით 27-დან 1 აშკენაზის ებრაელი ატარებს თეი-საქსის ალელს და დაავადებულ ახალშობილთა სიხშირე აქ 100-ჯერ მაღალია საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით. ასეთი მაღალი სიხშირე შეიძლება აიხსნას დამფუძნებლის ეფექტით ან ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით (იხ. მე-9 თავი). გამომდინარე იქიდან,რომ აშკენაზის ებრაელების მატარებელთა უმეტესობას სამი გავრცელებული ალელიდან ერთი უნდა ჰქონდეს, ამ პოპულაციაში დაავადების მოლეკულურ დონეზე დახასიათების პრაქტიკული სარგებელი ის არის, რომ მატარებლობის სკრინინგი საგრძნობლადაა გამარტივებული.

ანომალიური პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციით განპირობებული ცილის ფუნქციის ცვლილებები

გლიკოზილირების უნარის დაკარგვა: I-უჯრედული დაავადება

ზოგიერთი ცილის პირველადი ამინომჟავური თანამიმდევრობა შეიცავს ინფორმაციას, რომელიც მას სუბუჯრედულ ადგილსამყოფელს "კარნახობს". ზოგიერთი ცილის ადგილს კი პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები განსაზღვრავს. ეს უკანასკნელი მექანიზმი დამახასიათებელია მჟავე ჰიდროლაზებისათვის, რომლებიც აღმოჩენილია ლიზოსომებში, მაგრამ უჯრედული ტრანსპორტირების ასეთი ფორმა **I-უჯრედული დაავადების** აღმოჩენამდე არ იყო ცნობილი. აღნიშნული პათოლოგია წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიული ლიზოსომური დეპონირების დაავადების მძიმე ფორმას. ამ დარღვევას ახასიათებს ვარიაბელური ფენოტიპური



სურ. 12-7 I-უჯრედოვანი დაავადების მქონე 18 თვის ბავშვის სახე და ჰაბიტუსი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გამოვლინება, რაც მოიცავს სახის დამახასიათებელ ნაკვთებს, ჩონჩხის ცვლილებებს, ჩამორჩენას ზრდაში, გონებრივ უნარშეზღუდულობას და სიცოცხლის ხანგრძლივობას 10 წლამდე (სურ. 12-7). I-უჯრედული დაავადების მატარებელ ინდივიდთა კანის კულტივირებული ფიბრობლასტები შეიცავს მრავალრიცხოვან ანომალიურ ლიზოსომას ან ჩანართებს ციტოპლაზმაში (ამის გამო უწოდებენ მათ ჩანართიან, ანუ (inclusion) I-უჯრედებს).

I-უჯრედული დაავადების შემთხვევაში ბევრი ლიზოსომური მჟავე ჰიდროლაზას უჯრედული დონეები მნიშვნელოვნად არის შემცირებული, სამაგიეროდ ისინი ჭარბად გვხვდება სხეულის სითხეებში, ასეთი უჩვეულო მდგომარეობა იმით აიხსნება, რომ ასეთ პაციენტებში ჰიდროლაზების სათანადო პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია არ ხდება. ტიპური ჰიდროლაზა წარმოადგენს გლიკოპროტეინს, რომლის შაქრის კომპონენტი შეიცავს მანოზას ნაშთებს, რომელთა ნაწილი ფოსფორირებულია. მანოზა-6-ფოსფატური ნაშთები მნიშვნელოვანია უჯრედული და ლიზოსომური მემბრანების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორების ამოსაცნობად. I-უჯრედული დაავადებისთვის დამახასიათებელია იმ ფერმენტის დეფექტი, რომელმაც ფოსფატური ჯგუფი მანოზას ნაშთზე უნდა გადაიტანოს. ის ფაქტი, რომ აღნიშნული დაავადების დროს მრავალი ფერმენტი შეიძლება იყოს დაზიანებული, ამ პაციენტებში კლინიკური დარღვევების მრავალფეროვნებას შეესაბამება.

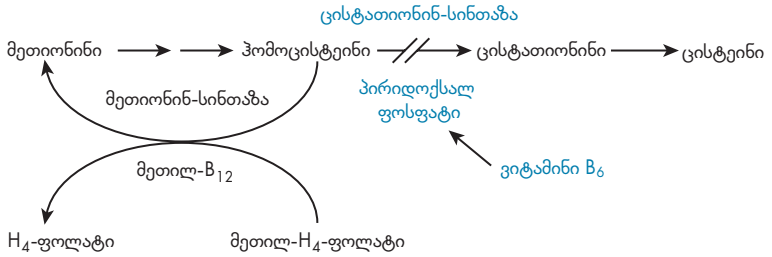
გლიკოზილირების გაძლიერება: მუტაციები, რომლებიც გლიკოზილირების ახალ (ანომალიურ) საიტებს ქმნიან

ცილის გლიკოზილირების ნაკლებობისგან განსხვავებით, რომლის მაგალითსაც I-უჯრედული დაავადება წარმოადგენს, აღმოჩნდა, რომ მისენს მუტაციების საოცრად მაღალი შემცველობა (დაახლოებით 1,5%), რაც ადამიანებში დაავადებას იწვევს, შესაძლოა *N*-გლიკოზილირების პათოლოგიურ გაძლიერებას უკავშირდება. ეს, თავის მხრივ, გამოწვეულია მუტანტურ ცილებში *N*-გლიკოზილირების ახალი საიტების წარმოქმნასთან. ამგვარი ახალი საიტები, ფაქტობრივად, ცვლის მუტანტური ცილის გლიკოზილირების პროცესს, რასაც პათოგენური შედეგები მოსდევს, ეს კი იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევით გამოვლინდება. ამ დარღვევას **მიკობაქტერიული დაავადების მიმართ მენდელისეული წინასწარგანწყობა** (MSMD) ეწოდება.

MSMD-თი დაავადებულებს დეფექტები აქვთ მთელ რიგ გენებში, მათ შორის, ინტერფერონის რეცეპტორულ გენებშიც, რომლებიც არეგულირებს ინფექციისაგან თავდაცვის ფუნქციას. ამას შედეგად მოსდევს წინასწარგანწყობის ზრდა გავრცელებული ინფექციების, კერძოდ, ზომიერად ვირულენტური მიკობაქტერიების (მაგალითად, კალმეტ-გერენის ბაცილის – Bacillus Calmette-Guerin, BCG) ან არატუბერკულოზური, იგივე გარემოს მიკობაქტერიების მიმართ, რომლებიც ნორმალურ პირობებში დაავადებას არ იწვევენ. BCG-ს მთელ მსოფლიოში იყენებენ ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ვაქცინაციისათვის. MSMD-ით დაავადებულ ინდივიდთა მცირე ჯგუფში დაავადებას იწვევს γ-ინტერფერონის რეცეპტორი 2-ის (*IFNGR2*) გენში წარმოქმნილი მისენს მუტაცია. ის N-გლიკოზილირების ახალ საიტებს ქმნის მუტანტურ IFNGR2 ცილაში. ეს ახალი საიტები განაპირობებს უჩვეულოდ დიდი და ძლიერ გლიკოზილებული რეცეპტორის სინთეზს. მუტანტური რეცეპტორები აღწევს უჯრედის ზედაპირს, მაგრამ ვერ რეაგირებს γ-ინტერფერონზე. გლიკოზილირების გამაძლიერებელი მუტაციები, ასევე, იწვევს ცილის ფუნქციის დაკარგვას ზოგიერთი სხვა მონოგენური დაავადების შემთხვევაშიც. იმის აღმოჩენა, რომ MSMD-ის დროს ანომალიური პოლისაქარიდების ჩამოცილება იწვევს მუტანტური IFNGR2 ცილების ფუნქციის აღდგენას, გვაძლევს იმედს, რომ ამ ტიპის დაავადებათა მკურნალობა შესაძლებელია ქიმიოთერაპიით, რომელიც დათრგუნავს გაძლიერებულ გლიკოზილირებას.

ცილის ფუნქციის დაკარგვა გამოწვეული კოფაქტორების დაკავშირების ან მეტაბოლიზმის დარღვევით

ზოგიერთი ცილა ბიოლოგიურ აქტივობას მხოლოდ კოფაქტორებთან დაკავშირების შემდეგ იძენს. ამის მაგალითია ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას დაკავშირება BH_4-თან ზემოთ განხილულ შემთხვევაში. ცნობილია ისეთი მუტაციებიც, რომლებიც შეეხება კოფაქტორის მიერთებას, სინთეზს, ტრანსპორტირებას ან ცილიდან მის ჩამოცილებას (თუკი ლიგანდასთან დაკავშირება კოვალენტურია). ბევრი ასეთი მუტანტური ცილისთვის უჯრედშიდა გარემოში კოფაქტორის კონცენტრაციის დონის მომატება ხშირად ქმნის წინაპირობას მუტანტური ცილის ნარჩენი აქტივობის ნაწილობრივ აღდგენისთვის, მაგალითად, მუტანტური ცილის სტაბილურობის ზრდის ხარჯზე. შესაბამისად, ამ სახის ფერმენტული დეფექტები გენეტიკურ დარღვევათა ისეთ ჯგუფს მიეკუთვნება, რომლებიც ყველაზე უკეთ ექვემდებარება სპეციფიკურ ბიოქიმიურ თერაპიას, რადგან კოფაქტორი ან მისი წინამორბედი ხშირად წყალში ხსნადი ვიტამინია და შეიძლება მისი ჭარბი მიღება უსაფრთხოდ (იხ. მე-13 თავი).



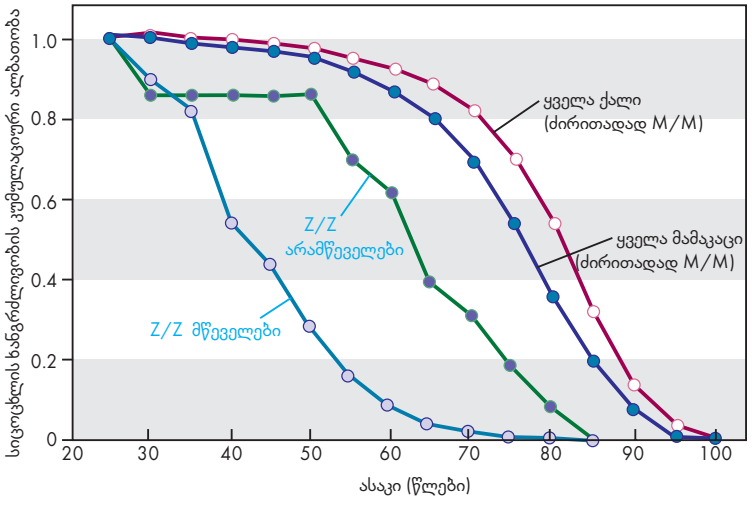
სურ. 12-8 ჰომოცისტინურიის გამომწვევი ცისტათიონინ სინთაზას ან თავად ფერმენტზე მოქმედი მეტაბოლური გზების გენეტიკური დეფექტები. კლასიკური ჰომოცისტინურია, გამოწვეულია დეფექტური ცისტათიონინ-სინთაზით. რამდენიმე განსხვავებული დეფექტი კობალამინების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმში (აქ არ არის ნაჩვენები) იწვევს მეთილკობალამინის (მეთილ-B_{12}-ის) სინთეზის და, შესაბამისად, მეთიონინ-სინთაზას ფუნქციის მეორად დაქვეითებას. მეთილენ-H_4-ფოლატ-რედუქტაზას დეფექტები (აქ არ არის ნაჩვენები) იწვევს მეთილ-H_4-ფოლატის ნაკლებობას, რაც ასევე არღვევს მეთიონინ-სინთაზას ფუნქციას. ცისტათიონინ სინთაზას დეფექტის მქონე ზოგიერთი პაციენტი პასუხობს B_6 ვიტამინის დიდი დოზებით მკურნალობას, რაც ზრდის პირიდოქსალ ფოსფატის სინთეზს და, შესაბამისად, მატულობს ცისტათიონინ სინთაზას აქტიურობა და ხდება დაავადების განკურნება (იხ. მე-13 თავი).

კოფაქტორთან დაკავშირების უნარის დაქვეითება: ცისტათიონინის სინთეზის დეფიციტით გამოწვეული ჰომოცისტინურია

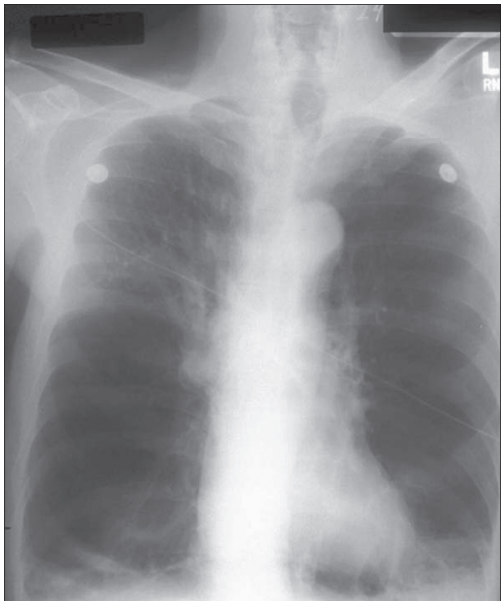
ცისტათიონინ სინთაზას დეფიციტით გამოწვეული **ჰომოცისტინურია** (სურ. 12-8) ამინოაციდოპათიის ერთ-ერთი პირველი გამოვლენილი ფორმა იყო. ამ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების კლინიკური ფენოტიპი ხშირად უკიდურესად მძიმეა. ყველაზე ტიპური ნიშნებია თვალის ბროლის დისლოკაცია, გონებრივი უნარშეზღუდულობა, ოსტეოპოროზი, ძვლების დაგრძელება და ვენებისა და არტერიების თრომბოემბოლია, ფენოტიპი, რომელიც ძლიერ ჰგავს და შეიძლება შეგვეშალოს შემაერთებელქსოვილოვან პათოლოგიაში – **მარფანის სინდრომში** (შემთხვევა 30). ფიქრობენ, რომ ჰომოცისტეინის დაგროვება ძირითადი დარღვევაა ყველა თუ არა, უმეტესი პათოლოგიური პროცესის დროს.

ჰომოცისტინურია ერთ-ერთი პირველი დაავადებაა, რომელმაც ვიტამინზე რეაგირება გამოავლინა; პირიდოქსალ-ფოსფატი ფერმენტის კოფაქტორია და დიდი რაოდენობით კოფაქტორის პროვიტამინის, პირიდოქსინის, მიღება, ჩვეულებრივ, აუმჯობესებს ბიოქიმიურ ანომალიებს და დაავადებას (იხ. მე-13 თავი). ბევრ პაციენტს პიროდოქსალფოსფატის მუტანტური ფერმენტისადმი აფინურობა დაქვეითებული აქვს, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ცილის კონფორმაციული ცვლილება აფერხებს კოფაქტორთან დაკავშირებას.

ჰომოცისტინურიის ყველა შემთხვევა არაა განპირობებული ცისტათიონ სინთაზას მუტაციებით. კობალამინის (ვიტამინი B_{12}) ან ფოლატის მეტაბოლიზმში მონაწილე ხუთი განსხვავებული ფერმენტის მუტაციასაც შეუძლია გამოიწვიოს ორგანიზმში ჰომოცისტეინის დონეების მომატება. ეს მუტაციები განაპირობებს კოფაქტორ ვიტამინ B_{12}-ის, მეთილ-კობალამინის (მეთილ-B_{12}) ან მეთილ-H_4-ფოლატის (სურ. 12-8), წარმოქმნის შეფერხებას და, ამრიგად, გენეტიკური დაავადებების სხვა მაგალითს წარმოადგენენ, რომლებიც გამოწვეულია ფერმენტების კოფაქტორების ბიოგენეზის დარღვევით (BH_4-ის სინთეზის დარღვევის მსგავსად, რომელიც ჰიპერფენილალანინემიას იწვევს). ამ დარღვევების კლინიკური გამოვლინება ვარიაბელურია, თუმცა ახასიათებს მეგალობლასტური ანემია, განვითარების და ზრდის შეფერხება. ეს დაავადებები, რომელთაგან ყველა აუტოსომურ-რეცესიულია,



სურ. 12-9 თამბაქოს მოწევის გავლენა α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტის მქონე პაციენტთა გადარჩენაზე. მრუდები აჩვენებს გადარჩენის ჯამურ ალბათობას α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტის მატარებელი და არამატარებელი მწეველების გარკვეულ ასაკობრივ ჯგუფებში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 12-10 α1AT გენის ორი *Z* ალელის მატარებელი ინდივიდის გულმკერდის პოსტეროანტერიორული რენტგენოგრამა; კარგად ჩანს ემფიზემისათვის დამახასიათებელი ფილტვის ქსოვილის დაჭიმულობა და ბაზალური გამჭვირვალობა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ხშირად ნაწილობრივ ან სრულად განკურნებადია B_{12} ვიტამინის მაღალი დოზებით.

ფერმენტის ინჰიბიტორის მუტაციები: α1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი

α1-ანტიტრიფსინის (α1AT) დეფიციტი მნიშვნელოვანი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევაა, რომელიც ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ემფიზემის) რისკს და ღვიძლის ციროზს უკავშირდება (სურ. 12-9). ცილა α1AT მიეკუთვნება პროტეაზას ინჰიბიტორების დიდ ოჯახს – სერინ-პროტეაზას ინჰიბიტორებს ანუ სერპინებს. გენის ოფიციალური სახელია *SERPINA1*. სახელწოდების სპეციფიკურობის მიუხედავად, სინამდვილეში α1AT პროტეაზების ფართო სპექტრს ინჰიბირებს, კერძოდ კი ელასტაზას, რომელიც ქვედა სასუნთქ გზებში ნეიტროფილებიდან გამოიყოფა.

თეთრკანიან მოსახლეობაში α1AT-ს დეფიციტი აღენიშნება დაახლოებით 6700-დან 1-ს, 4%-მდე კი მატარებელია. α1AT-ის ათობით ალელი დაკავშირებულია ფილტვის ან ღვიძლის დაავადებებთან, მაგრამ შედარებით გავრცელებულია მხოლოდ Z ალელი (Glu342Lys). Z ალელის შედარებით მაღალი სიხშირის მიზეზი თეთრკანიან ინდივიდთა პოპულაციებში უცნობია, მაგრამ დნმ-ის ჰაპლოტიპების ანალიზის საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ ის ჩრდილოეთ ევროპაში წარმოიშვა და გავრცელდა. ფილტვის ემფიზემის მაღალი რისკის გათვალისწინებით, α1AT-ს დეფიციტი საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სერიოზული პრობლემაა, რადგან მხოლოდ შეერთებულ შტატებში 60000-მდე ადამიანია დაავადებული.

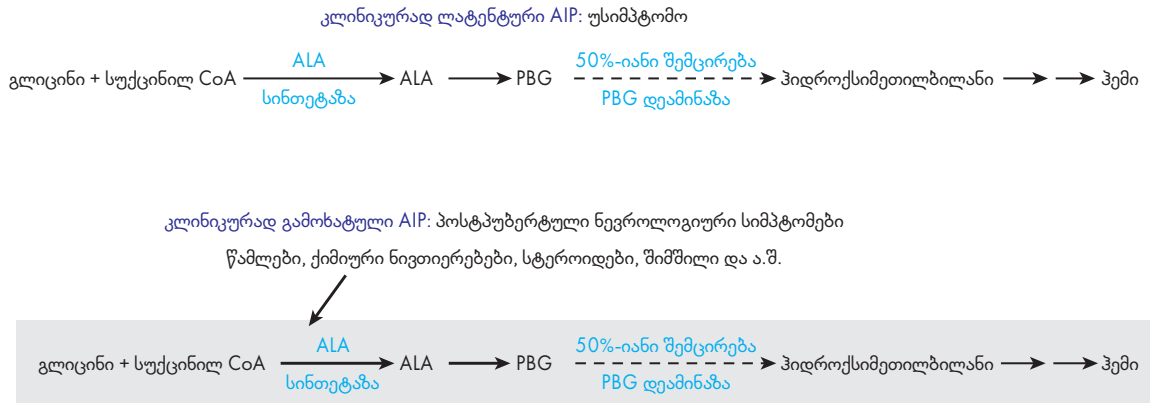
α1AT გენი უმთავრესად ღვიძლში ექსპრესირდება და ნორმაში α1AT-ს სეკრეცია პლაზმაში ხდება. Z/Z ჰომოზიგოტების დაახლოებით 17%-ს აქვს ნეონატალური სიყვითლე და მათგან დაახლოებით 20%-ს შემდგომში უვითარდება ციროზი. Z ალელთან ასოცირებული ღვიძლის დაავადება, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია მუტანტური ცილის ახალ თვისებასთან – აგრეგაციის და ჰეპატოციტების გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეზე დაგროვების ტენდენციასთან. Z ცილის აგრეგაციის მოლეკულური საფუძველი ცილის სტრუქტურულ ცვლილებათა შედეგიდან გამომდინარეობს, რაც მუტანტური α1AT-ის გრძელი, მძივისებური პოლიმერების ფორმირებას იწვევს. ასე, რომ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების შემთხვევაში, β-გლობინის მუტაციის მსგავსად (იხ. მე-11 თავი), α1AT-ის Z ალელიც მუტაციის ტიპური მაგალითია, რომელიც ახალ თვისებას ანიჭებს ცილას (ორივე ამ მაგალითში ეს თვისება არის აგრეგაციისკენ ტენდენცია) (იხ. სურ. 11-1).

ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია და Z ალელის ჰომოზიგოტურობასთან ასოცირებული α1AT-ს დეფიციტი - **კონფორმაციულ დაავადებათა** მაგალითებია. ეს დარღვევები მაშინ ვლინდება, როდესაც მუტაცია იმდენად უცვლის ცილას ფორმას ან ზომას, რომ მას თავისნაირ ცილასთან დაკავშირების და ქსოვილში გამოლექვის უნარს ანიჭებს. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ დაავადებების დროს, მათ შორის α1AT-ს დეფიციტის დროს, მუტანტური ცილის ზოგიერთი ფრაქცია სწორად არის დახვეული. საყურადღებოა, რომ რომ ყველა კონფორმაციული დაავადება არ არის ერთეული გენის დარღვევით გამოწვეული, როგორც ეს ნაჩვენებია, მაგალითად, ალცჰაიმერის არაოჯახური ფორმის ან პრიონული დაავადების შემთხვევაში (ალცჰაიმერის დაავადებას ქვემოთ განვიხილავთ).

α1AT დეფიციტის გამომწვევ Z ალელთან ასოცირებული ფილტვის დაავადება განპირობებულია ელასტაზას და α1AT-ს შორის ნორმალური წონასწორობის დარღვევით, რაც ხელს უწყობს ალვეოლების კედლის ელასტინის პროგრესულ დეგრადაციას (სურ.12-10). ელასტაზასა და α1AT-ის წონასწორობის დარღვევა ორი მექანიზმითაა გამოწვეული. პირველი არის Z ცილის სეკრეციის შეკავება ღვიძლში. თუმცა იგი არასრულია, მაგრამ მაინც მძიმეა და Z/Z პაციენტების პლაზმა შეიცავს α1AT-ს ნორმალური კონცენტრაციის მხოლოდ 15%-ს; მეორე: Z მუტაციის შემთხვევაში α1AT-ს აქვს ნორმალური α1AT ცილისთვის დამახასიათებელი ნეიტროფილური ელასტაზას ინჰიბირების მხოლოდ 20%-იანი უნარი. ზოგიერთი პაციენტის სამკურნალოდ იყენებენ ნორმალური α1AT-ს ინფუზიას პლაზმაში α1AT დონის ასაწევად და ელასტაზა : α1AT წონასწორობის აღსადგენად. ამჟამად ჯერ კიდევ არ არის ზუსტად დადგენილი, ანელებს თუ არა α1AT-ით მკურნალობა ფილტვის დაავადების პროგრესირებას.

α1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი, როგორც ეკოგენეტიკური დაავადება

α1AT დეფიციტის მქონე ინდივიდებში ფილტვისა და ღვიძლის დაავადებები ძლიერ ვარიაბელურია და, მიუხედავად იმისა, რომ ჯერჯერობით ვერ ხერხდება გენ-მოდიფიკატორების იდენტიფიცირება, უკვე დადგენილია ძირითადი გარემო ფაქტორი, თამბაქოს კვამლი, რომელიც აშკარად ზემოქმედებს ემფიზემის შესაძლო განვითარებაზე. მოწევის გავლენა ემფიზემის პროგრესიაზე მონოგენეტიკური დაავადების ფენოტიპზე გარემო ფაქტორების მოქმედების თვალსაჩინო მაგალითია. ასე, რომ Z/Z გენოტიპის მქონე არამწეველი ინდივიდების დაახლოებით 60% ცოცხლობს 60 წელზე მეტ ხანს, ხოლო იმავე გენოტიპის მქონე მწეველების – მხოლოდ დაახლოებით10% (იხ. სურ.12-9). მწეველობის ფაქტორის გავლენის ერთ-ერთი მოლეკულური ახსნა ის არის, რომ



სურ. 12-11 მწვავე პერიოდული პორფირიის (AIP) პათოგენეზი. პორფობილინოგენის (PBG) დონე AIP-ის მქონე კლინიკურად ლატენტურ ან კლინიკურად დაავადებულ პაციენტებში საკონტროლო დონის დაახლოებით ნახევარია. როდესაც ღვიძლის δ-ამინოლევულინური მჟავას (ALA) სინთეზი მომატებულია მატარებლებში სხვადასხვა აგენტის (მაგ., წამლების, ქიმიური ნივთიერებების) მოქმედების გამო, ALA-ის და PBG-ის სინთეზი იზრდება. ნარჩენი PBG-დეამინაზა გადაჭარბებული (საკონტროლო მაჩვენებლის დაახლოებით 50%-იანი) აქტივობით ხასიათდება, ხოლო ALA-ის და PBG-ის აკუმულაცია იწვევს დაავადების კლინიკურ გამოვლინებას. CoA, კოენზიმ A. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

α1AT-ს აქტიური საიტი, 358-ე პოზიციაში არსებულ მეთიონინთან, იჟანგება როგორც სიგარეტის კვამლით, ისე ანთებით პროცესებში ჩართული უჯრედებით, რაც 2000-ჯერ ამცირებს მის აფინურობას ელასტაზასთან.

ეკოგენეტიკის დარგი შეისწავლის გარემო ფაქტორებსა და სხვადასხვა ადამიანის გენოტიპებს შორის ურთიერთქმედებას, როგორც α1AT-ის დეფიციტის მაგალითზე ვნახეთ. სამედიცინო გენეტიკის ეს მიმართულება მომავალში, ალბათ, სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას შეიძენს, რადგან გენოტიპების იდენტიფიცირება საშუალებას იძლევა წინასწარ განისაზღვროს დაავადების განვითარების რისკი გარკვეული გარემო აგენტების (მაგ., წამლების, საკვების, სამრეწველო ქიმიური ნივთიერებების და ვირუსების) ზემოქმედებისას. დღეისათვის ეკოგენეტიკის ყველაზე ინტენსიურად განვითარებადი მიმართულებაა **ფარმაკოგენეტიკა**, რომელსაც მე-16 თავში წარმოგიდგენთ.

ბიოსინთეზური გზის რეგულაციის დარღვევა: მწვავე პერიოდული პორფირია

მწვავე პერიოდული პორფირია (AIP) აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომელიც დაკავშირებულია ნევროლოგიური ფუნქციის პერიოდულ მოშლასთან. ამ დროს პირველადი დეფექტი პორფობილინოგენ (PBG) დეამინაზას დეფიციტია. ეს არის ფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს ჰემის ბიოსინთეზის ციკლში და საჭიროა როგორც ჰემოგლობინის, ისე წამლის გადამამუშავებელი ღვიძლის ფერმენტების ციტოქრომ p450-ის სინთეზისათვის (სურ. 12-11). AIP-ით დაავადებულ ყველა ინდივიდს, როგორც კლინიკურად ლატენტური (პაციენტთა 90%-ში სწორედ ეს ფორმა გვხვდება და ეს დაავადება მთელი სიცოცხლის მანძილზე გრძელდება), ისე კლინიკურად გამოხატული (ასეთი ინდივიდები საერთო რაოდენობის დაახლოებით 10%-ს შეადგენენ) ფორმების შემთხვევაში, თითქმის 50%-ით აქვს დაქვეითებული PBG დეამინაზას ფერმენტული აქტივობა და ეს ნიშანი აუტოსომურ-დომინანტურად მემკვიდრეობს (იხ. მე-7 თავი). PBG დეამინაზას, ჰემის ბიოსინთეზის ძირითადი ფერმენტის, ჰომოზიგოტური დეფიციტი, სავარაუდოდ, სიცოცხლესთან შეუთავსებელია. AIP ასახავს ერთ მოლეკულურ მექანიზმს, რომლის დროს აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება შეიძლება მხოლოდ ეპიზოდურად გამოვლინდეს.

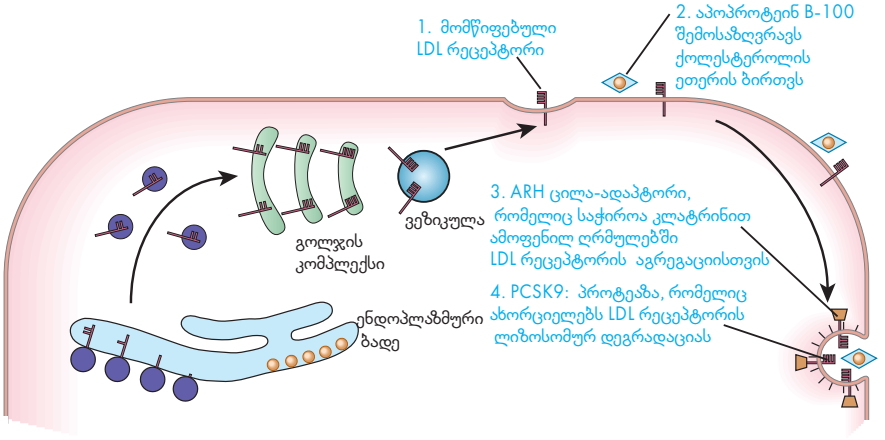
ნერვული სისტემის დაავადების პათოგენეზი გაურკვეველია, მაგრამ შესაძლოა ის უშუალოდ უკავშირდებოდეს პორფირინის წინამორბედი δ-ამინოლევულინის მჟავას (ALA) და პორფობილინოგენის (იხ. სურ. 12-11) გაზრდილ დონეებს, რომლებიც გროვდება PBG დეამინაზას აქტივობის 50%-იანი დაქვეითების გამო. პერიფერიული, ავტონომიური და ცენტრალური ნერვული სისტემის ყველა ნაწილი დაზიანებულია, და დარღვევათა კლინიკური გამოვლინებები მრავალგვარია. ეს მედიცინაში ერთ-ერთი ყველაზე ფართო კლინიკური სპექტრით გამოხატული დაავადებაა, დაწყებული მუცლის მწვავე ტკივილით და დამთავრებული ფსიქოზით.

AIP-ის დროს კლინიკური კრიზისის მაპროვოცირებელი ფაქტორებია: წამლები (ყველაზე ძლიერი ეფექტი აქვს ბარბიტურატებს და ამ თვალსაზრისით მწვავე პერიოდული პორფირია **ფარმაკოგენეტიკურ დაავადებებსაც** შეიძლება მივაკუთვნოთ; იხ. მე-18 თავი); ზოგიერთი სტეროიდული ჰორმონი (დაავადება კლინიკურად იშვიათად ვლინდება პუბერტულ ასაკამდე და მენოპაუზის შემდეგ) და კატაბოლური მდგომარეობები, მათ შორის, შეზღუდული კვება, სხვა დაავადებები და ქირურგიული ოპერაციები. წამლები დაავადების კლინიკურ გამოვლენას იწვევენ, რადგან ურთიერთქმედებენ ჰეპატოციტებში წამალზე მგრძნობიარე ბირთვულ რეცეპტორებთან, რომლებიც შემდეგ უკავშირდებიან ALA სინთეტაზას გენის ტრანსკრიფციულ რეგულატორულ ელემენტებს და ზრდიან ALA-ს და PBG-ს წარმოქმნას. ჯანმრთელ ინდივიდებში ALA სინთეტაზას წამლისმიერი მომატება სასარგებლოა, რადგან ამ დროს მატულობს ჰემის სინთეზი, რაც განაპირობებს მრავალი წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის ფერმენტის ციტოქრომ p450-ის მეტი რაოდენობით წარმოქმნას. თუმცა AIP-ით დაავადებულებში ALA სინთეტაზას მომატება იწვევს ALA-ს და PBG-ის დაგროვებას, რადგან ამ დროს 50%-ით დაქვეითებულია PBG დეამინაზას აქტივობა (იხ. სურ. 12-11). ფაქტი, რომ ზოგიერთი სიტუაციის დროს PBG დეამინაზას ნორმალური აქტივობის ნახევარი

ცხრილი 12-2 ოჯახურ ჰიპერქოლესტეროლემიასთან ასოცირებული ოთხი გენი

მუტანტური გენის პროდუქტი	მემკვიდრეობის ტიპი	დაავადების გამომწვევი მუტაციების ეფექტი	ტიპური LDL ქოლესტეროლის დონე (ნორმალურ ზრდასრულებში: ~120 მგ/დლ)
LDL რეცეპტორი	აუტოსომურ-დომინანტური	ფუნქციის დაკარგვა	ჰეტეროზიგოტები: 350 მგ/დლ ჰომოზიგოტები: 700 მგ/დლ
აპოპროტეინი B-100	აუტოსომურ-დომინანტური*	ფუნქციის დაკარგვა	ჰეტეროზიგოტები: 270 მგ/დლ ჰომოზიგოტები: 320 მგ/დლ
ARH ადაპტორი ცილა	აუტოსომურ-რეცესიული†	ფუნქციის დაკარგვა	ჰომოზიგოტები: 470 მგ/დლ
PCSK9 პროტეაზა	აუტოსომურ-დომინანტური	ფუნქციის გაზრდა	ჰეტეროზიგოტები: 225 მგ/დლ

* უპირატესად ევროპული წარმომავლობის ინდივიდებში.
† უპირატესად იტალიური და შუა აღმოსავლეთის წარმომავლობის ინდივიდებში.
LDL, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.
*Partly modified from Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. *Science* 292:1310–1312, 2001.



სურ. 12-12 ოჯახურ ჰიპერქოლესტეროლემიასთან დაკავშირებული ოთხი ცილა. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორი უკავშირდება აპოპროტეინ B-100-ს. აპოპროტეინ B-100-ის LDL რეცეპტორის შემაკავშირებელი დომენის მუტაცია ასუსტებს LDL-სა და მის რეცეპტორს შორის კავშირს ციკლიდან LDL ქოლესტეროლის გამოთიშვის გზით. LDL რეცეპტორ-აპოპროტეინ B-100 კომპლექსის აგრეგაცია კლატრინით ამოფენილ ღრმულებში საჭიროებს ARH ცილა ადაპტორს, რომელიც აკავშირებს რეცეპტორს ღრმულის უჯრედშიდა სისტემასთან. ARH ცილაში ჰომოზიგოტური მუტაციები აფერხებს LDL : LDL რეცეპტორთა კომპლექსის ინტერნალიზაციას, რაც, თავის მხრივ, ხელს უშლის LDL-ის კლირენსს. PCSK9 პროტეაზას აქტივობა იწვევს LDL რეცეპტორის ლიზოსომურ დეგრადაციას და ხელს უშლის მათ რეციკლირებას პლაზმურ მემბრანაზე (იხ. ტექსტი).

ვერ აკმაყოფილებს ჰემის სინთეზის გაძლიერებულ მოთხოვნილებას, განაპირობებს როგორც დაავადების დომინანტურ მემკვიდრეობას, ისე ეპიზოდურ ხასიათს.

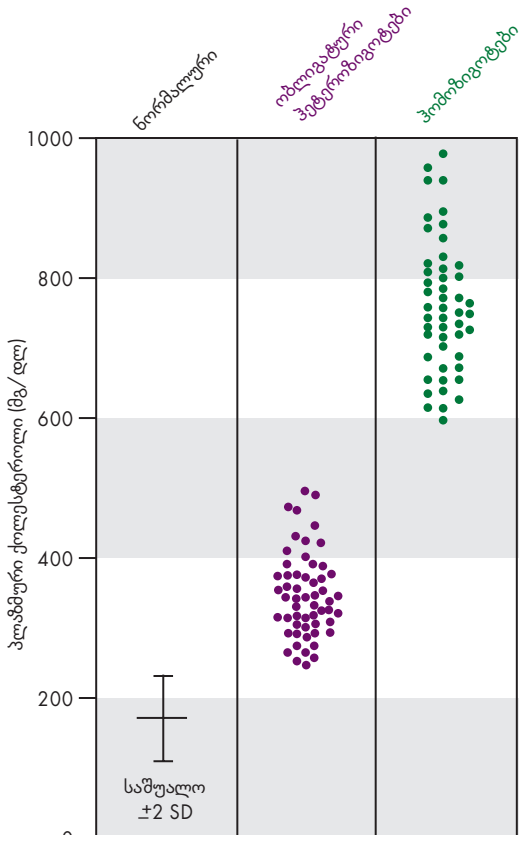
რეცეპტორული ცილების დეფექტები

გოლდსტეინისა და ბრაუნის მიერ აღმოჩენილი დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორის იდენტიფიკაციას მალე მოჰყვა რეცეპტორული მოლეკულების დეფექტებით გამოწვეულ დაავადებათა კლასის გამოვლენა. აღნიშნული რეცეპტორი, როგორც პოლიპეპტიდი, დაზიანებულია ჰიპერქოლესტეროლემიის ყველაზე უფრო გავრცელებული ოჯახური ფორმის დროს. ეს დარღვევა, რომელიც ძლიერ ზრდის მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკს, ხასიათდება პლაზმური ქოლესტეროლის დონის მომატებით. ეს უკანასკნელი LDL-ს, ქოლესტეროლის გადამტან ძირითად პლაზმურ ცილას, გადააქვს. გოლდსტეინისა და ბრაუნის აღმოჩენამ ნათელი მოჰფინა ნორმალური ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმს და, ზოგადად, უჯრედის მთელი ზედაპირული რეცეპტორების ბიოლოგიას. LDL რეცეპტორის დეფიციტი რეცეპტორის დეფექტებით გამოწვეულ დარღვევათა მთელი სერიის ერთ-ერთი ფორმაა.

ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია: გენეტიკური ჰიპერლიპიდემია

ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია ჰიპერლიპოპროტეინემიების სახელით ცნობილი მეტაბოლური დარღვევების ჯგუფს მიეკუთვნება. ეს დაავადებები პლაზმური ლიპიდების (ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების ან ორივესი ერთად) დონეების მომატებით ხასიათდება, რომლებიც აპოლიპროტეინ B-ს (apoB) შემცველ ლიპოპროტეინებს გადააქვთ. გამოვ-ლენილია სხვა მონოგენური ჰიპერლიპოპროტეინემიების ფორმებიც, თითოეული განსხვავებული ბიოქიმიური და კლინიკური ფენოტიპით.

LDL რეცეპტორის გენის მუტაციების გარდა ანომალიები აღმოჩნდა კიდევ სამ სხვა გენში, რომლებიც ასევე იწვევენ ოჯახურ ჰიპერქოლესტეროლემიას (სურ. 12-12 და ცხრილი 12-5). აღსანიშნავია, რომ ოჯახურ ჰიპერქოლესტეროლე-მიასთან ასოცირებული ოთხივე გენი იწვევს ან უჯრედის



სურ. 12-13 გენების დოზები დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) დეფიციტის დროს. პლაზმის საერთო ქოლესტეროლის დონეთა განაწილება LDL-რეცეპტორის დეფიციტის მქონე 49 ჰომოზიგოტურ პაციენტში, მათ მშობლებში (ობლიგატურ ჰეტეროზიგოტებში) და ჯანმრთელ საკონტროლო ინდივიდებში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

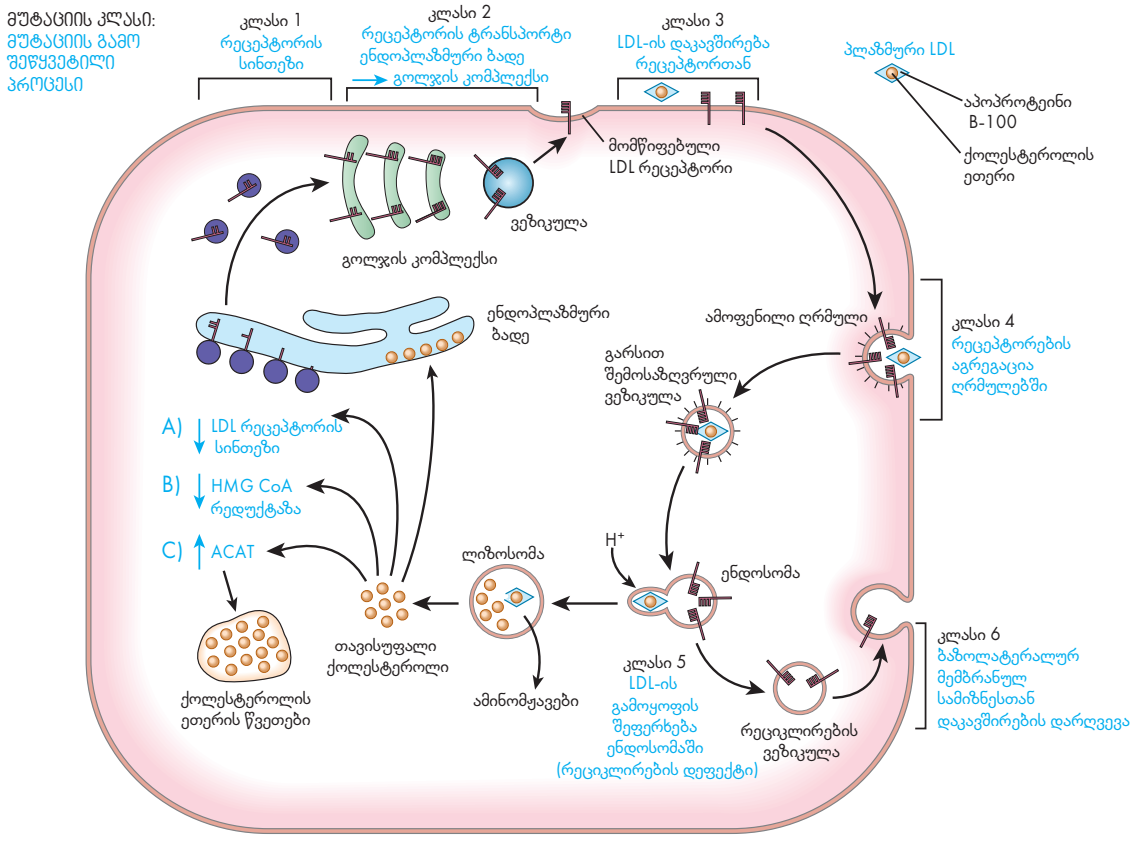
ზედაპირის LDL რეცეპტორის ან apoB-ს, LDL-ის ძირითადი ცილოვანი კომპონენტის და LDL რეცეპტორის ლიგანდის, ფუნქციის და რაოდენობის შემცირებას. მისი განსაკუთრებული მნიშვნელობის გამო, თავდაპირველად განვიხილავთ ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის მაგალითს, რომელიც LDL რეცეპტორის მუტაციებითაა განპირობებული; ვიმსჯელებთ აგრეთვე მუტაციებზე *PCSK9* პროტეაზას გენში; მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული გენის ფუნქციის გაზრდის მუტაციები ჰიპერქოლისტეროლემიას იწვევს, *PCSK9* უფრო იმით არის მნიშვნელოვანი, რომ ამ გენში ფუნქციის დაკარგვის თანამიმდევრობის რამდენიმე გავრცელებული ვარიანტი *ამცირებს* რა პლაზმური LDL ქოლესტეროლის დონეებს განაპირობებს გულის იშემიური დაავადებისაგან არსებით *დაცვას.*

LDL რეცეპტორის მუტაციებით განპირობებული ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია

LDL რეცეპტორის მაკოდირებელი გენის (*LDLR*) მუტაციები ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის ყველაზე ხშირი მიზეზებია (შემთხვევა 16). ეს რეცეპტორი წარმოადგენს უჯრედის ზედაპირულ ცილას, რომელიც პასუხს აგებს LDL-თან დაკავშირებაზე და უჯრედში მის მიწოდებაზე. LDL ქოლესტეროლის მომატებული კონცენტრაცია პლაზმაში იწვევს ნაადრევ ათეროსკლეროზს (მაკროფაგების მიერ ქოლესტეროლის დაგროვებას მთავარი არტერიების სუბენდოთელურ სივრცეში), ზრდის გულის შეტევის და ინსულტის რისკს მუტანტური ალელების მატარებელ არანამკურნალებ ჰეტეროზიგოტებში და ჰომოზიგოტებში. ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დამახასიათებელი ფიზიკური ნიშანია ქსანთომები (ქოლესტეროლის გამონალექები კანში და მყესებში) (შემთხვევა 16) და ნაადრევი ქოლესტეროლის გამონალექები რქოვანას პერიფერიაზე (arcus corea). საფუძვლიანად შესწავლილია მხოლოდ რამდენიმე დაავადება, სადაც პათოლოგიური პროცესების თანამიმდევრობა ცალკეულ ინდივიდებსა და პოპულაციაში, ლოკუსის დაზიანებიდან დაწყებული ამ დაზიანების შედეგებით დამთავრებული, დეტალურად არის გამოკვლეული.

გენეტიკა. *LDLR* გენის მუტაციებით განპირობებული ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია მემკვიდრეობს აუტოსომური, ნახევრად დომინანტური ნიშნით. ცნობილია ორივე ფენოტიპი – ჰომოზიგოტურიც და ჰეტეროზიგოტურიც; აშკარად არის გამოხატული გენის დოზის ეფექტიც. ჰეტეროზიგოტებისაგან განსხვავებით, ჰომოზიგოტებში დაავადება შედარებით ადრე ვლინდება და გაცილებით მძიმედ მიმდინარეობს, რაც გამოწვეულია LDL რეცეპტორების რაოდენობის მკვეთრი შემცირებით და პლაზმაში ქოლესტეროლის დონის მკვეთრი მომატებით (სურ. 12-13). ჰომოზიგოტებს ბავშვობის ასაკში შესაძლოა განუვითარდეთ გულის იშემიური დაავადების მძიმე კლინიკური ფორმა და მკურნალობის გარეშე მხოლოდ ზოგიერთი მათგანი ცოცხლობს ოც წელზე მეტხანს. დაავადების ჰეტეროზიგოტური ფორმა, რომლის პოპულაციური სიხშირეა დაახლოებით 2ყოველ1000 ინდივიდზე, ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მონოგენური დარღვევაა. ჰეტეროზიგოტებში პლაზმური ქოლესტეროლის დონე ნორმასთან შედარებით თითქმის ორჯერ მეტია (იხ. სურ. 12-13). ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის მემკვიდრეობითი ბუნების გამო მნიშვნელოვანია, რომ დიაგნოზი დაისვას LDL რეცეპტორების დეფექტის მიხედვით იმ ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებში, რომელთაც მიოკარდიუმის ინფარქტი ადრეულ ასაკში ჰქონდათ (<50 წელი). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ იმ ინდივიდებს, რომელთა პლაზმური ქოლესტეროლის დონე 95 პროცენტილზე მეტია ასაკისა და სქესის გათვალისწინებით, მხოლოდ 20-დან ერთს აღენიშნება ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია; ასეთ ინდივიდთა უმეტესობას აქვს სხვადასხვა გავრცელებული გენეტიკური ვარიანტით გამოწვეული ჰიპერქოლესტეროლემიის დაუდგენელი ფორმა, რომელზეც მე-8 თავში ვისაუბრეთ.

ქოლესტეროლის "მიტაცება" LDL რეცეპტორის მიერ. ნორმალური უჯრედები ორი გზით მოიპოვებენ ქოლესტეროლს: *დე ნოვო* სინთეზით და პლაზმიდან ეგზოგენური ქოლესტეროლის მიტაცებით, რომელიც ლიპოპროტეინებს, განსაკუთრებით კი, LDL-ს უკავშირდება. ამ პროცესში LDL-რეცეპტორი მონაწილეობს, რომელიც ამოიცნობს B-100 აპოპროტეინს, LDL-ის შემადგენლობაში შემავალ ცილოვან ნაწილს. LDL რეცეპტორები უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულია ინვაგინაციებში (გარსიან ღრმულებში), რომლებიც ამოფენილია ცილა კლატრინით (სურ. 12-14). რეცეპტორთან ბმული LDL უჯრედში გარსიანი ღრმულების ენდოციტოზის გზით ხვდება,



სურ. 12-14 უჯრედის ბიოლოგია და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორისა და მის ფუნქციაზე მოქმედი ექვსი კლასის მუტაციის ბიოქიმიური როლი. ენდოპლაზმურ ბადეში დასინთეზებული რეცეპტორი გადაიტანება გოლჯის აპარატში და შემდეგ უჯრედის ზედაპირზე. ნორმალური რეცეპტორები ლოკალიზებულია კლატრინით ამოფენილ ღრმულებში, რომლებიც განიცდიან ინვაგინაციას, წარმოქმნიან გარსით დაფარულ ვეზიკულებს, ხოლო შემდეგ – ენდოსომებს, ლიზოსომის წინამორბედ სტრუქტურებს. ნორმალურ პირობებში არ ხდება თავისუფალი ქოლესტეროლის უჯრედშიდა აკუმულაცია, რადგან თავისუფალი ქოლესტეროლის ზრდა (A) იწვევს LDL რეცეპტორის ფორმირების დაქვეითებას, (B) ამცირებს *დე ნოვო* ქოლესტეროლის სინთეზს და (C) ზრდის ქოლესტეროლის ეთერის დაგროვებას. მუტანტის თითოეული კლასის ბიოქიმიური ფენოტიპი განხილულია ტექსტში. ACAT, აცილ-კოენზიმ A:ქოლესტეროლ-აცილტრანსფერაზა; HMG CoA რედუქტაზა, 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-კოენზიმ A რედუქტაზა. *იხ. წყაროები* და *მტკიცებულებები.*

რომლებიც საბოლოოდ ლიზოსომებში გარდაიქმნება. აქ LDL ჰიდროლიზს განიცდის და თავისუფალ ქოლესტეროლს გამოათავისუფლებს. შიდაუჯრედული ქოლესტეროლის დონის მომატება ხელს უშლის ენდოგენური ქოლესტეროლის ფორმირებას სინთეზური გზის სიჩქარის მარეგულირებელი ფერმენტის (3-ჰიდროქსილ-3-მეთილგლუტარილ კოფერმენტ A-ს (HMG CoA) დაქვეითების მეშვეობით. ქოლესტეროლმა, რომელიც საჭირო არ არის უჯრედული მეტაბოლიზმის ან მემბრანული სინთეზისათვის, შესაძლოა განიცადოს რეეთერიზაცია და ქოლესტეროლის ეთერის სახით შენარჩუნდეს. ამ პროცესს აცილ-კოფერმენტA:ქოლესტეროლ-აცილტრანსფერაზას (ACAT) გააქტივება ასტიმულირებს. შიდაუჯრედული ქოლესტეროლის მომატება აგრეთვე იწვევს LDL რეცეპტორის სინთეზის დაქვეითებას (იხ. სურ. 12-14).

LDL რეცეპტორის მუტაციათა კლასები

LDLR გენში 1100-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაციაა იდენტიფიცირებული, რომლებიც მთელი გენის და შესაბამისი ცილის თანამიმდევრობაში არის გადანაწილებული. ყველა აღრიცხული მუტაცია არ არის ფუნქციურად მნიშვნელოვანი და ზოგი მათგანი რეცეპტორის ფუნქციას სხვებზე უფრო სერიოზულად აზიანებს. ალელების უმრავლესობა ერთნუკლეოტიდიანი ჩანაცვლებებით, მცირე ინსერციებით ან დელეციებით არის წარმოდგენილი; სტრუქტურული რეარანჟირებებით აიხსნება პოპულაციათა უმრავლესობაში LDL რეცეპტორული ალელის მუტაციათა მხოლოდ 2-10%. მომწიფებულ LDL რეცეპტორს განსხვავებული ფუნქციის ხუთი სტრუქტურული დომენი აქვს (სურ. 12-14). რეცეპტორის თითოეულ დომენში მუტაციის ეფექტის ანალიზი მნიშვნელოვნად გვეხმარება ცალკეული დომენის ფუნქციის განსაზღვრაში. ასეთი კვლევები ადასტურებს გენეტიკური ანალიზის მნიშვნელოვან როლს ცილის სტრუქტურასა და ფუნქციას შორის ურთიერთდამოკიდებულების გარკვევაში.

მუტანტური რეცეპტორების და უჯრედული ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმის დარღვევების დასახასიათებლად დაავადებულ ინდივიდთა კულტივირებული ფიბრობლასტები გამოიყენეს. *LDLR* გენის მუტაციები შეიძლება ექვს კლასად დავაჯგუფოთ,

რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელ საფეხურზე მოხდა რეცეპტორის ნორმალური უჯრედული "საქმიანობის" შეწყვეტა მუტაციის გამო (იხ. სურ. 12-14).

- პირველი კლასის მუტაციები *ნულოვანი ალელებია*. ისინი ხელს უშლის ნებისმიერი რეცეპტორის სინთეზს; ეს კლასი აერთიანებს აღნიშნულ ლოკუსში დაავადების გამომწვევ ყველაზე მეტად გავრცელებულ მუტაციებს. დანარჩენ ხუთ კლასში რეცეპტორი ნორმალურად სინთეზდება, მაგრამ მისი ფუნქცია დაქვეითებულია.
- მე-2 კლასის მუტაციები (ისევე, როგორც მე-4 და მე-6 კლასის მუტაციები) განსაზღვრავს პოლიპეპტიდის სუბუჯრედული ლოკალიზაციისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვან თვისებებს. შედარებით ფართოდ გავრცელებულ მეორე კლასის მუტაციებს უწოდებენ *ტრანსპორტ-დეფიციტურს*, რადგან LDL რეცეპტორები მათი სინთეზის საიტში, ენდოპლაზმურ ბადეში, აკუმულირდება იმის ნაცვლად, რომ გოლჯის კომპლექსში ტრანსპორტირდეს. მიაჩნიათ, რომ ეს ალელები ხელს უშლის ცილის სათანადოდ დახვევას, რაც აბრკოლებს ენდოპლაზმური ბადიდან მათ გასვლას.
- მე-3 კლასის მუტანტური რეცეპტორები აღწევს უჯრედის ზედაპირს, მაგრამ *LDL-თან დაკავშირების უნარი არ გააჩნიათ* (იხ. სურ. 12-14).
- მე-4 კლასის მუტაციები *ხელს უშლის რეცეპტორის ლოკალიზაციას* გარსიან ღრმულებში და, შესაბამისად, ვერ ხდება შეკავშირებული LDL-ის შეთვისება. ეს მუტაციები ცვლის ან ადგილს უცვლის რეცეპტორის კარბოქსილიან დაბოლოებაზე არსებულ ციტოპლაზმურ დომენს, რაც იმის მაუწყებელია, რომ სწორედ ეს უბანი მიმართავს რეცეპტორს გარსიანი ღრმულებისკენ.
- მე-5 კლასის მუტაციები *რეციკლირების დეფექტის* მატარებელი ალელებია. რეცეპტორის რეციკლირებისათვის საჭიროა, რომ ენდოსომაში მოხდეს კავშირის გათიშვა რეცეპტორსა და მასთან ბმულ LDL-ს შორის. მუტაციები, რომლებიც შეეხება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის პრეკურსორის ჰომოლოგიურ დომენს, აბრკოლებს LDL-ლიგანდის გამოთავისუფლებას. აღნიშნულ დარღვევას შედეგად მოსდევს რეცეპტორის დეგრადაცია, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია იმით, რომ რეცეპტორს აღარ შეუძლია დაუბრუნდეს უჯრედის ზედაპირს.
- მე-6 კლასის მუტაციები იწვევს მუტანტური რეცეპტორის *დეფექტურ დამიზნებას* ბაზოლატერალურ მემბრანაზე; ეს პროცესი დამოკიდებულია რეცეპტორის ციტოპლაზმური დომენის დამახარისხებელ სიგნალზე. მუტაციების გამო, რომლებიც ამ სიგნალზე მოქმედებენ, მუტანტური რეცეპ-ტორი შესაძლოა აცდეს აპიკალურ ზედაპირს და, შესაბამისად, ირღვევა რეცეპტორის რეციკლირება ბაზოლატერალურ მემბრანაზე, რაც იწვევს LDL რეცეპტორის ენდოციტოზის დაქვეითებას.

PCSK9 პროტეაზა და მისი კავშირი LDL ქოლესტეროლთან

როგორც აღმოჩნდა, PCSK9 პროტეაზას (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) მაკოდირებელი გენის ფუნქციის გაძლიერების მისენს მუტაციები იშვიათად იწვევს ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას. PCSK9 მონაწილეობს LDL რეცეპტორის ლიზოსომურ დაშლაში, რის შედეგადაც რეცეპტორის რაოდენობა უჯრედის ზედაპირზე მცირდება (იხ. სურ. 12-12). ამრიგად, PCSK9-ის აქტივობის გაზრდა, რაც დაკავშირებულია ფუნქციის გაზრდის მუტაციებთან, ზომაზე მეტად ამცირებს LDL რეცეპტორის დონეებს უჯრედის ზედაპირზე, რაც იწვევს LDL ქოლესტეროლის დონის მომატებას სისხლში და გულის იშემიურ დაავადებას.

საპირისპიროდ, *PCSK9*-ის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები იწვევს LDL რეცეპტორების რაოდენობის ზრდას უჯრედის ზედაპირზე, რადგან ამცირებს პროტეაზას აქტივობას. რეცეპტორების დიდი რაოდენობა გაზრდის LDL ქოლესტეროლის მიტაცებას უჯრედის მიერ, შედეგად დაქვეითდება ქოლეს-ტეროლის დონე, რაც უზრუნველყოფს კორონარული არტერიე-ბის დაავადებისაგან დაცვას. საყურადღებოა, რომ PCSK9-ის აქტივობის სრულ დაკარგვას, რომელიც სულ რამდენიმე ინდივიდში აღმოაჩინეს და განპირობებულია *PCSK9*-ს ორი ნულოვანი ალელით, არანაირი უარყოფითი კლინიკური ზეგავლენა არ გააჩნია.

***PCSK9*-ს თანამიმდევრობათა ზოგიერთი ვარიანტი, რომელიც ორგანიზმს გულის იშემიური დაავადებისაგან იცავს.** მონოგენურ ოჯახურ ჰიპერქოლესტეროლემიასა და *PCSK9* გენს შორის კავშირის არსებობის საფუძველზე მიიჩნევენ, რომ *PCSK9*-ს გავრცელებულ თანამიმდევრობათა ვარიანტები შესაძლოა საერთო პოპულაციაში LDL ქოლესტეროლის ძალიან მაღალ ან დაბალ დონეებს უკავშირდებოდეს. მნიშვნელოვანია, რომ *PCSK9*-ს თანამიმდევრობათა რამდენიმე ვარიანტი მჭიდრო კავშირში აღმოჩნდა პლაზმური LDL ქოლესტეროლის დაბალ შემცველობასთან (ცხრილი 12-3). მაგალითად, ამერიკელთა აფრიკული წარმოშობის პოპულაციაში *PCSK9*-ს ორიდან ერთ-ერთი ნონსენს ვარიანტი მთლიანი პოპულაციის 2,6%-ში აღმოჩნდა; თითოეული ვარიანტი დაკავშირებულია LDL ქოლესტეროლის საშუალო მნიშვნელობის 40%-იან შემცირებასთან. ქოლესტეროლის შემცველობის ასეთ დაქვეითებას მძლავრი დამცველობითი ეფექტი აქვს იშემიური

ცხრილი 12-3 LDL ქოლესტეროლის დაბალ დონეებთან ასოცირებული *PCSK9* ვარიანტები

თანამიმდევრობის ვარიანტი	პოპულაციური სიხშირე	LDL ქოლესტეროლის დონე (ნორმალური ≤ ≈100 მგ/დლ)	გავლენა გულის იშემიურ დაავადებათა სიხშირეზე
ნულოვანი ან დომინანტურ-ნეგატიური ალელები	იშვიათი გენეტიკური კომპაუნდები, ერთი დომინანტურ ნეგატიური ჰეტეროზიგოტი	7-16 მგ/დლ	არ არის ცნობილი, თუმცა სავარაუდოდ მნიშვნელოვნად
Tyr142Stop or Cys679Stop	აფროამერიკელიჰეტეროზიგოტები: 2.6%	საშუალო:: 28% (38 მგ/დლ)	90%-ით შემცირება
Arg46Leu	თეთრკანიანი ჰეტეროზიგოტები 3.2%	საშუალო:: 15% (20 მგ/დლ)	50% -ით შემცირება

LDL, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

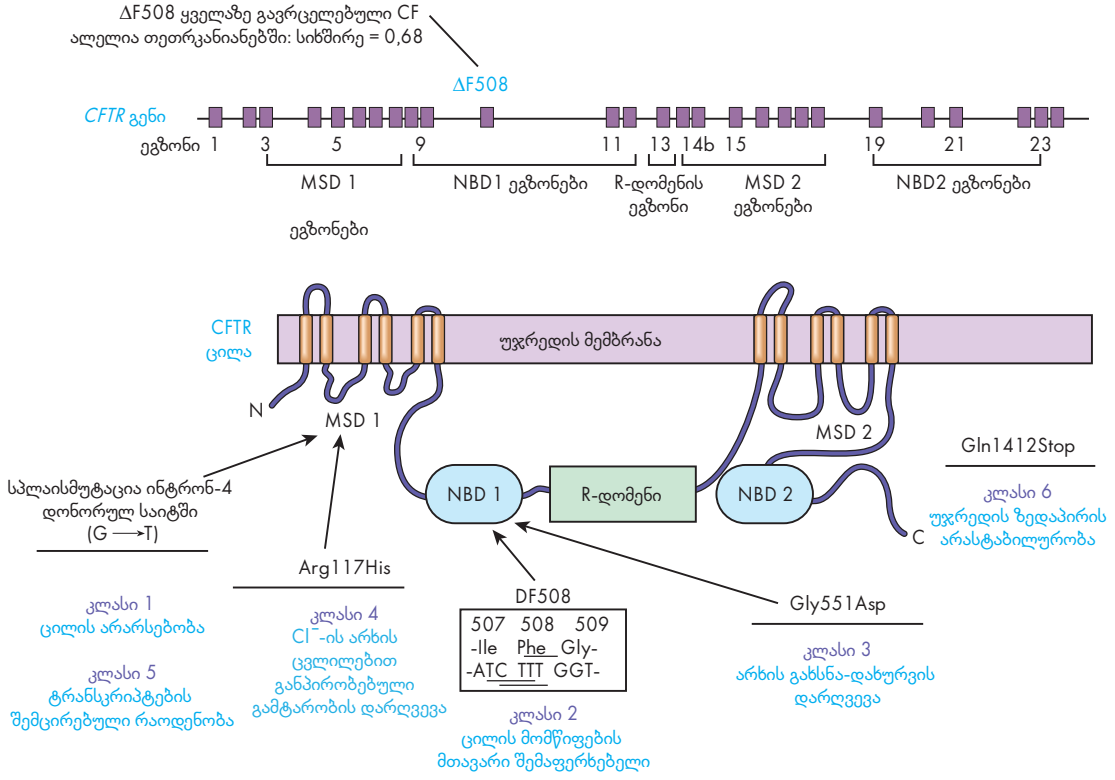
Derived from Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H: Sequence variants in *PCSK9*, low LDL, and protection against coronary heart disease, *N Engl J Med* 354:1264–1272, 2006.

არტერიული დაავადებისაგან, რისი რისკიც ამ დროს თითქმის 90%-ით მცირდება; კვლევის 15-წლიანი პერიოდის განმავლობაში *PCSK9* ორიდან ერთ-ერთი ნონსენს მუტაციის მატარებელ აფრიკელ ამერიკელთა მხოლოდ 1%-ს განუვითარდა იშემიური არტერიული დაავადება, იმ ინდივიდებისაგან განსხვავებით, რომლებსაც არც ერთი ზემოაღნიშნული მუტაცია არ ჰქონდათ და დაავადებულთა თითქმის 10%-ს შეადგენდნენ. მისენს ალელი (Arg46Leu) უფრო ფართოდაა გავრცელებული თეთრკანიან მოსახლეობაში (ინდივიდთა 3,2%-ში), თუმცა როგორც ჩანს, მხოლოდ 50%-მდე ამცირებს გულის იშემიურ დაავადებათა შემთხვევებს. ამ აღმოჩენებს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის, რადგან, როგორც ირკვევა, პლაზმაში ქოლესტეროლის დონის ზომიერი, მაგრამ ხანგრძლივი დროით შემცირება (20-დან 40 მგ/დლ-მდე) მნიშვნელოვნად ამცირებს მოსახლეობაში გულის იშემიურ დაავადებათა სიხშირეს. *PCSK9*-ის ფუნქციის დაკარგვის ალელებს გააჩნიათ ძლიერი დამცავი ეფექტი და ამასთანავე PCSK9-ის აქტივობის სრულ დათრგუნვას თან არ ახლავს არანაირი კლინიკური გართულება. ამის გათვალისწინებით, PCSK9 შეიძლება განვიხილოთ, როგორც წამლის ერთ-ერთი საუკეთესო სამიზნე, რომლის მოქმედება მიმართული იქნება ფერმენტის მოქმედების დათრგუნვის ან აქტივობის სრული დაკარგვისკენ.

და ბოლოს, უნდა ითქვას, რომ აქ განხილული მონაცემები აშკარა მაგალითია იმისა, თუ როგორ შეიძლება იშვიათი გენეტიკური დარღვევების კვლევამ გავრცელებული გენეტიკურად კომპლექსური დაავადებების გენეტიკური მიზეზების ახლებურ ხედვამდე მიგვიყვანოს.

ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის გენეტიკის კლინიკური მნიშვნელობა. ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიების ადრეული დიაგნოზი მნიშვნელოვანია როგორც ქოლესტეროლის დონის დამწევი მკურნალობის დროული დაწყებისთვის, იშემიური არტერიული დაავადების პრევენციის მიზნით, ისე პირველი რიგის ნათესავებში გენეტიკური სკრინინგის ჩასატარებლად. სწორი მედიკამენტური მკურნალობის შემთხვევაში ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში სიცოცხლის ხანგრძლივობა ნორმალურია. ჰომოზიგოტებისთვის კი შესაძლებელია იშემიური არტერიული დაავადების დაწყება მნიშვნელოვნად დაყოვნდეს პლაზმაფერეზით (რომელიც ჰიპერქოლესტეროლემიურ პლაზმას მოაცილებს), თუმცა საბოლოოდ მაინც საჭირო იქნება ღვიძლის ტრანსპლანტაცია.

და ბოლოს, უნდა აღინიშნოს, რომ ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის ბიოქიმიური საფუძვლების შესწავლამ მნიშვნელოვანი გავლენა იქონია სპორადული ჰიპერქოლესტეროლემიის გავრცელებული ფორმების მკურნალობაზე, კერძოდ, სტატინის კლასის პრეპარატების შექმნის გზით ქოლესტეროლის *დე ნოვო* ბიოსინთეზის ინჰიბირებაზე (იხ. მე-13 თავი). მკურნალობის ახალი მეთოდები მოიცავს მონოკლონურ ანტისხეულებს, რომლებიც პირდაპირ უკავშირდებიან PCSK9-ის და დამატებით 60%-ით აქვეითებენ LDL ქოლესტეროლის დონეს კლინიკურ კვლევებში.



სურ. 12-15 CFTR გენის სტრუქტურა და CFTR ცილის სქემატური გამოსახულება. ნაჩვენებია შერჩეული მუტაციები. სქემაზე არ არის გამოსახული ეგზონები, ინტრონები, და ცილის დომენები. TCT ან CTT დელეციის შედეგად მიღებული ΔF508 Ile კოდონს ცვლის ATT-ით და იწვევს Phe კოდონის დელეციას. CF, კისტური ფიბროზი; MSD, მემბრანასთან დაკავშირებული დომენი; NBD, ნუკლეოტიდთან დამაკავშირებელი დომენი; R-დომენი, რეგულატორული დომენი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ტრანსპორტის დეფექტები

კისტური ფიბროზი

1960-იანი წლებიდან კისტური ფიბროზი (CF) ადამიანის მონოგენური დაავადებებიდან საზოგადოებისთვის ერთ-ერთი ყველაზე ცნობილი დაავადებაა (შემთხვევა 12). იგი თეთრკანიანი მოსახლეობის ბავშვებს შორის ყველაზე გავრცელებული აუტოსომურ-რეცესიული გენეტიკური დარღვევაა საბედისწერო შედეგით, რომლის სიხშირე არის დაახლოებით 1ყოველ 2500 თეთრკანიან ახალშობილზე (და, შესაბამისად, მატარებელთა სიხშირეა 1 : 25) მაშინ, როდესაც დაავადება ნაკლებად არის გავრცელებული სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში, მაგალითად, აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში (1 : 15 000 ახალშობილზე) და აზიური წარმოშობის ამერიკელებში (1 : 31 000 ახალშობილზე). კისტური ფიბროზის გენის (რომელსაც *CFTR* ეწოდება, რაც კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანულ რეგულატორს ნიშნავს) (იხ. მე-10 თავი) გამოყოფა დაახლოებით 25 წლის წინ დაავადების გენების იდენტიფიკაციაში მოლეკულური გენეტიკის მეთოდების შესაძლებლობათა დემონსტრირების პირველი მაგალითი იყო. ფიზიოლოგიური ანალიზით გამოვლინდა, რომ *CFTR* გენით კოდირებული ცილა ქლორის რეგულირებად არხს წარმოადგენს, რომელიც დაზიანებული ეპითელური უჯრედების აპიკალურ მემბრანებშია ლოკალიზებული.

კისტური ფიბროზის ფენოტიპები. ფილტვები და პანკრეასის ეგზოკრინული ჯირკვალი ძირითადი ორგანოებია, რომლებიც კისტური ფიბროზის დროს ზიანდება, თუმცა მისი მთავარი სადიაგნოსტიკო ნიშანია ნატრიუმის და ქლორის კონცენტრაციების მომატება ოფლში (რასაც მშობელი ხშირად ამჩნევს, როცა ახალშობილს პირველად კოცნის). CF პაციენტთა უმეტესობას დიაგნოზი შეიძლება დაესვას ფილტვებისა და პანკრეასის გამოკვლევის და ამასთანავე ოფლში ქლორის გაზრდილი შემცველობის საფუძველზე. პაციენტების 2%-ზე ნაკლებს, ტიპური კლინიკური სურათის მიუხედავად, აღენიშნება ქლორის ნორმალური შემცველობა ოფლში. ასეთ დროს მოლეკულური ანალიზის მეშვეობით შესაძლებელია გაირკვეს, აქვს თუ არა პაციენტს CFTR გენის მუტაცია.

პანკრეასული უკმარისობა CF-ის დროს იწვევს საჭმლის მოუნელებლობის სინდრომს, რაც კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების (ლიპაზის, ტრიფსინის, ქიმოტრიფსინის) სეკრეციის დეფიციტითაა განპირობებული. CF-ით დაავადებულ ინდი-ვიდთა 5-10%-ს პანკრეასის ეგზოკრინული ნარჩენი ფუნქცია საკმარისად კარგი აქვს ნორმალური მონელებისათვის და ამას პანკრეასის დაავადების კომპენსირებულ ფორმას უწოდებენ. უფრო მეტიც, პაციენტები CF-ის კომპენსირებული ფორმით უკეთესად იზრდებიან და უკეთესი პროგნოზი აქვთ, ვიდრე უმრავლესობას, რომელიც პანკრეასის არაკომპენსირებული ფორმით არის დაავადებული. პანკრეასის დაავადების კლინიკური ჰეტეროგენურობა, როგორც ამას ქვემოთ ვნახავთ, ნაწილობრივ მაინც, განპირობებულია ალელური ჰეტეროგენურობით.

CF-ით დაავადებულებს შორის ბევრი სხვა ფენოტიპიც გვხვდება. მაგალითად, ნაწლავის ქვედა ტრაქტის ნეონატალური დახშობა (**მეკონიუმის გაუვალობა - meconium ileus**) აქვს CF-ით დაავადებული ახალშობილების 10-20%-ს. ხშირია გენიტალური ტრაქტის დაზიანებაც. მიუხედავად იმისა, რომ ქალებში ფერტილობა რამდენადმე დაქვეითებულია, CF-ით დაავადებული მამაკაცების 95%-ზე მეტი უნაყოფოა თესლის გამომტანი სადინრის უქონლობის გამო. ასეთ ფენოტიპს **თესლის გამომტანი სადინრის თანდაყოლილ ბილატერალურ უქონლობას (CBAVD)** უწოდებენ. ალელური ჰეტეროგენურობის ამ მაგალითში, რომელიც ფენოტიპურად ნაწილობრივ ვლინდება, ზოგიერთ უნაყოფო მამაკაცს, რომელიც სხვა მხრივ თავს ჯანმრთელად გრძნობს (ანუ მას არა აქვს ფილტვის ან კუჭქვეშა ჯირკვლის რაიმე დაავადება), აქვს სპეციფიკური მუტანტური ალელებით განპირობებული CBAVD. ამის მსგავსად, ინდივიდებს, რომლებიც დაავადებულნი არიან **იდიოპათიური ქრონიკული პანკრეატიტით** და *CFTR* გენის მუტაციის მატარებლები არიან, არ აღენიშნებათ CF-ის სხვა კლინიკურ გამოვლინებები.

***CFTR* გენი და ცილა.** *CFTR* გენს 27 ეგზონი აქვს და დაახლოებით 190 კბ დნმ-ს მოიცავს. CFTR ცილა კოდირდება დაახლოებით 170 კილოდალტონის დიდი ზომის ინტეგრალურ მემბრანულ ცილად (სურ. 12-15). ეს ცილა ეკუთვნის სატრანსპორტო ცილების ე. წ. ABC ოჯახს. მენდელისეული დარღვევების და კომპლექსური ნიშნების ფენოტიპებში, სულ მცირე, 22 ABC სატრანსპორტო ცილა მონაწილეობს.

CFTR-ის ქლორის არხს აქვს ხუთი დომენი, რომლებიც მე-12-15 სურათზეა გამოსახული: ორი მემბრანული დომენი, თითოეული ექვსი ტრანსმემბრანული თანამიმდევრობით; (ATP)-თან ნუკლეოტიდ-ბმული ორი დომენი და მარეგულირებელი დომენი მრავლობითი ფოსფორილების საიტებით. ცალკეული დომენის მნიშვნელობა თითოეულ მათგანში CF-ის გამომწვევი მისენს მუტაციების იდენტიფიკაციით დასტურდება (იხ. სურ. 12-15). ქლორის არხის ფორები ფორმირდება 12 ტრანსმემბრანული სეგმენტით. ATP ქიმიური ბმით არის დაკავშირებული და ჰიდროლიზებულია ნუკლეოტიდთან ბმული დომენებით, გამოთავისუფლებული ენერგია კი ხმარდება არხის გახსნა-დახურვას. არხის რეგულაციაში გარკვეულ როლს თამაშობს მარეგულირებელი დომენის ფოსფორილირებაც.

კისტური ფიბროზის პათოფიზიოლოგია. CF განპირობებულია ეპითელურ აპიკალურ მემბრანებში სითხის და ელექტროლიტების ტრანსპორტის დარღვევით. ეს დეფექტი მოიცავს კუჭქვეშა ჯირკვლის, ნაწლავურ, ჰეპატობილიალურ და მამაკაცის გენიტალურ ტრაქტს. ფიზიოლოგიური დარღვევები განსაკუთრებით კარგად არის გამოხატული საოფლე ჯირკვლების ანომალიით. CFTR ფუნქციის დაკარგვა იმას ნიშნავს, რომ საოფლე ჯირკვლის სადინარში არ ხდება ქლორის რეაბსორბცია, რაც იწვევს ელექტროქიმიური გრადიენტის დაწევას. ნორმალურ პირობებში აღნიშნული გრადიენტი განაპირობებს ნატრიუმის შესვლას უჯრედში აპიკალური მემბრანის გავლით. დეფექტი, თავის მხრივ, განაპირობებს ოფლში ქლორისა და ნატრიუმის შემცველობის გაზრდას. CFTR ცილის ანომალიებით გამოწვეული ელექტროლიტების ტრანსპორტის დარღვევის გავლენა დეტალურად არის შესწავლილი სასუნთქ სისტემაში და პანკრეასის ეპითელიუმში. ფილტვში ნატრიუმის გაძლიერებული აბსორბცია და ქლორიდის დაქვეითებული სეკრეცია იწვევს შესქელებული ლორწოს დაგროვებას სასუნთქ გზებში, რის გამოც ფილტვის ლორწოვანი გარსი წებოვანი ხდება და ხელს უშლის ამოხველებას; წამწამოვანი ეპითელიუმის მიერ სასუნთქი გზების ლორწოსაგან გათავისუფლებას, ეს კი ხელსაყრელ პირობებს ქმნის

Pseudomonas aeruginosa-სთვის, რაც CF-ის შემთხვევაში ფილტვის ქრონიკული ინფექციის ძირითადი მიზეზია.

კისტური ფიბროზის გენეტიკა

კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორული ცილის მუტაციები. CF-ის ყველაზე ხშირი მუტაცია არის პირველ ATP-ბმულ ხვეულში (NBD1; იხ. სურათი 12-15) ფენილალანინის ნაშთის დელეცია 508-ე პოზიციაზე (ΔF508), რომელიც თეთრკანიანთა პოპულაციებში CF-ის გამომწვევი ალელების 70%-ს წარმოადგენს. ამ პოპულაციებში მხოლოდ შვიდი სხვა მუტაცია გვხვდება 0,5%-ზე მაღალი სიხშირით, დანარჩენი კი იშვიათობაა. ყველა ტიპის მუტაცია უკვე იდენტიფიცირებულია და დარღვევათა ყველაზე დიდი ჯგუფი (თითქმის ნახევარი) აღმოჩნდა მისენს ჩანაცვლება, დანარჩენს შეადგენს სხვა სახის წერტილოვანი მუტაციები და 1%-ზე ნაკლებს – გენომური რეარანჟირებები მიუხედავად იმისა, რომ CF გენის თანამიმდევრობათა 2000-ზე მეტი ვარიანტი დაავადებებთან ასოცირდება, მათ შორის მისენს მუტაციების ფაქტობრივი წილი მაინც დაუდგენელია, რადგან დღეისათვის ფუნქციური ანალიზი ჩაუტარდა მხოლოდ მცირე ნაწილს. თუმცა, ახალი პროექტის მეშვეობით, რომლის სახელწოდებაა CFTR-ის კლინიკური და ფუნქციური ტრანსლაცია (CFRT2 project; cptr2.org), შეფასდა როგორც პათოგენური *CFTR*-ის 125 მუტაცია, რომლებიც საერთო ჯამში მთელ მსოფლიოში აღმოჩენილი *CFRT* ალელების 96%-ს შეადგენს.

მიუხედავად იმისა, რომ CF მუტაციების უმეტესობასთან დაკავშირებული ბიოქიმიური დარღვევები დღემდე არ არის ცნობილი, დღეისათვის შესწავლილია CFTR- ცილის დისფუნქციის ექვსი ძირითადი კლასი. თითოეული კლასის ალელები გამოსახულია მე-12-15 სურათზე.

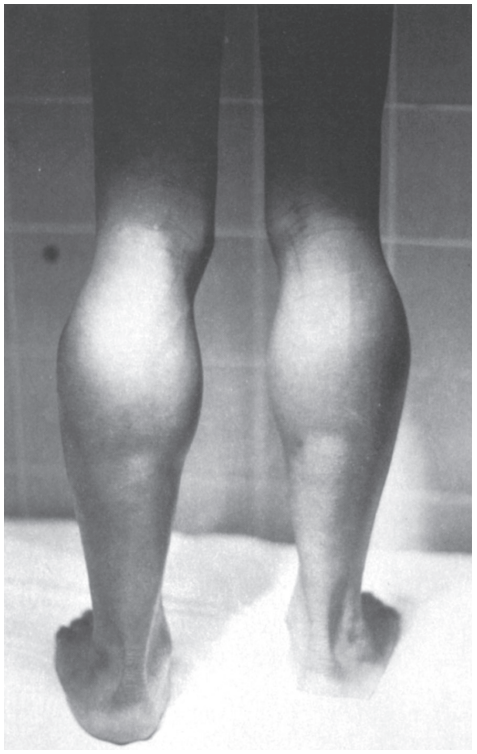
- პირველი კლასის მუტაციები ნულოვანი ალელებია - ამ დროს არ ხდება CFTR პოლიპეპტიდის წარმოქმნა. ეს კლასი მოიცავს ალელებს ნაადრევი სტოპ-კოდონებით ან ალელებს, რომლებიც რნმ-ის არასტაბილურ მოლეკულებს წარმოქმნიან. რადგან CFTR გლიკოლიზებული ტრანსმემბრანული ცილაა, ის უნდა გადამუშავდეს ენდოპლაზმურ ბადესა და გოლჯის აპარატში გლიკოლიზებისა და სეკრეციისათვის.
- მე-2 კლასის მუტაციები არღვევს CFTR ცილის დახვევას და, შესაბამისად, აფერხებს მის მომწიფებას. ΔF508 მუტაცია ამ კლასის ტიპური შემთხვევაა; ამ დაუხვეველ ცილას არ შეუძლია ენდოპლაზმური ბადიდან გამოსვლა. ΔF508 ცილის ბიოქიმიური ფენოტიპი კომპლექსურია, რადგან ის დახვევის შეფერხების გარდა მის სტაბილურობასთან და აქტივაციასთან დაკავშირებულ დეფექტებსაც ამჟღავნებს.
- მე-3 კლასის მუტაციების დროს CFTR- ცილა მიეწოდება უჯრედის ზედაპირს, თუმცა მისი ფუნქცია დარღვეულია (იხ. სურ. 12-15). ამის საუკეთესო მაგალითია Gly551Asp მუტაცია, რომელიც აფერხებს CFTR-ის იონური არხების გახსნას და დახურვას უჯრედის ზედაპირზე. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მუტაცია *CFTR*- ალელების მხოლოდ 2%-ს შეადგენს, განსაკუთრებით საყურადღებოა, რადგან წამალი ივაკაფტორი ძალიან ეფექტურად აღადგენს Gly551Asp მუტანტური ცილის ფუნქციას უჯრედის ზედაპირზე, რაც ფიზიოლოგიურ და კლინიკურ გაუმჯობესებას იწვევს (იხ. მე-13 თავი).
- მე-4 კლასის მუტაციები ტრანსმემბრანულ დომენებშია და, ამ ლოკალიზაციის შესაბამისად, ქლორის იონების დეფექტური გამტარობა ახასიათებს.
- მე-5 კლასის მუტაციები იწვევს *CFTR*- ტრანსკრიპტთა რაოდენობის შემცირებას.
- მე-6 კლასის მუტანტური ცილები ნორმალურად სინთეზდება, მაგრამ ისინი არასტაბილურია უჯრედის ზედაპირზე.

კისტური ფიბროზის გენოკოპია: მუტაციები ეპითელური უჯრედების ნატრიუმის არხის SCNN1 გენში. მიუხედავად იმისა, რომ *CFTR* ერთადერთი გენია, რომელიც CF-ის კლასიკურ ფორმასთან არის დაკავშირებული, აღმოჩნდა რამდენიმე ოჯახი დაავადების არაკლასიკური გამოვლინებით (მათ შორის, CF-ის მსგავსი ფილტვის ინფექციებით, ნაკლებად მძიმე ნაწლავური დაავადებებით, ქლორის გაზრდილი შემცველობით ოფლში), რომლებიც ეპითელურ უჯრედებში ნატრიუმის არხის SCNN1 გენის მუტაციებს ატარებენ. რაც არის ე.წ. **გენოკოპია**, ანუ ფენოტიპი, რომელიც, გენეტიკური სხვაობის მიუხედავად, ძალიან ახლოს დგას დაავადების ფენოტიპთან. ეს აღმოჩენა ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ არსებობს ფუნქციური ურთიერთკავშირი CFTR ცილასა და ეპითელური უჯრედების ნატრიუმის არხს შორის. მისი მთავარი კლინიკური მნიშვნელობა იმის დემონსტრირებაა, რომ პაციენტები CF-ის არაკლასიკური ფორმით ლოკუსის ჰეტეროგენურობას ავლენენ და, *CFTR* მუტაციების არარსებობის შემთხვევაში, ანომალიათა მიზეზები *SCNN1*-ში უნდა ვეძიოთ.

გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაცია კისტური ფიბროზის დროს. რადგან CF-ის კლასიკური ფორმით დაავადებულ ყველა პაციენტს *CFTR* გენის მუტაციები აქვს, ამ დაავადების კლინიკური ჰეტეროგენურობა გამოწვეული უნდა იყოს ალელური ჰეტეროგენურობით, სხვა მამოდიფიცირებელი ლოკუსების ეფექტით ან არაგენეტიკური ფაქტორებით. იმისგან დამოუკიდებლად, თუ რომელი *CFTR*- ალელები აქვს ამა თუ იმ პაციენტს, აღწერილია სხვა (მოდიფიკატორი) გენების მოქმედება CF-ის ფენოტიპებზე, რაც გავლენას ახდენს ფილტვების ფუნქციაზე, ნეონატალურ ნაწლავურ ობსტრუქციაზე და დიაბეტზე.

CF-ით დაავადებულთა გენეტიკურმა და კლინიკურმა გამოკვლევამ ორი ზოგადი კანონზომიერება გამოავლინა. პირველი: სპეციფიკური *CFTR*- გენოტიპის მიხედვით შესაძლებელია წინასწარ განისაზღვროს პანკრეასის ეგზოკრინული ფუნქცია. მაგალითად, გავრცელებული ΔF508 მუტაციის ან ნულოვანი ალელების (როგორიცაა, მაგ., ნაადრევი სტოპ-კოდონები) მიხედვით, ჰომოზიგოტურ ინდივიდებს ძირითადად აღენიშნებათ პანკრეასის უკმარისობა; მეორე მხრივ, ის ალელები, რომლებიც კოდირებს ნაწილობრივ ფუნქციური CFTR ცილის სინთეზს (მაგალითად, განპირობებულს Arg117His მუტაციით) (იხ. სურ. 12-15), ასოცირებულია პანკრეასის ნორმალურ ფუნქციონირებასთან.

მეორე: სპეციფიკური *CFTR*-გენოტიპის მიხედვით ძნელია შეაფასო ფილტვის დაავადების სიმძიმის ხარისხი; მაგალითად, ფილტვის დაავადების სიმძიმე ცვალებადია ΔF508 მუტაციის მქონე ჰომოზიგოტ პაციენტებში. გენოტიპ-ფენოტიპის ასეთი სუსტი კორელაციის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს იმ გენის მემკვიდრული ვარიანტი, რომელიც მატრანსფორმირებელ ზრდის ფაქტორ β1 (TGFβ1)-ს – კოდირებს, რაც ასევე მე-8



სურ. 12-16 დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით დაავადებულ 8 წლის ბიჭის წვივის კუნთების ფსევდოჰიპერტროფია, განპირობებული ნორმალური კუნთოვანი ქსოვილის ჩანაცვლებით შემაერთებელი ქსოვილითა და ცხიმით. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

თავში განვიხილეთ. ზოგადად, არსებობს მტკიცებულება, რომ *TGFB1* ალელები, რომლებიც ზრდიან TGFβ1 ექსპრესიას, CF-ის ფილტვის დაავადების უფრო მძიმე ფორმას იწვევენ, ალბათ, ქსოვილების რემოდელირების და ანთებითი პასუხების მოდულაციის გზით. CF-ის ფილტვის დაავადების სხვა გენეტიკურ მოდიფიკატორებს წარმოადგენენ ინტერფერონთან დაკავშირებული განვითარების მარეგულირებელი 1 გენი (*IFRD1*) და ინტერლეიკინ-8 გენი (*IL8*), რომლებიც შესაძლოა მოქმედებენ CF-ით დაავადებულ ფილტვის უნარზე, გაუმკლავდეს ინფექციას. ანალოგიურად, განსაზღვრულია რამდენიმე გენი მოდიფიკატორი CF-თან დაკავშირებული სხვა ფენოტიპებისათვის, როგორიცაა დიაბეტი, ღვიძლის დაავადება და მეკონიუმის გაუვალობა.

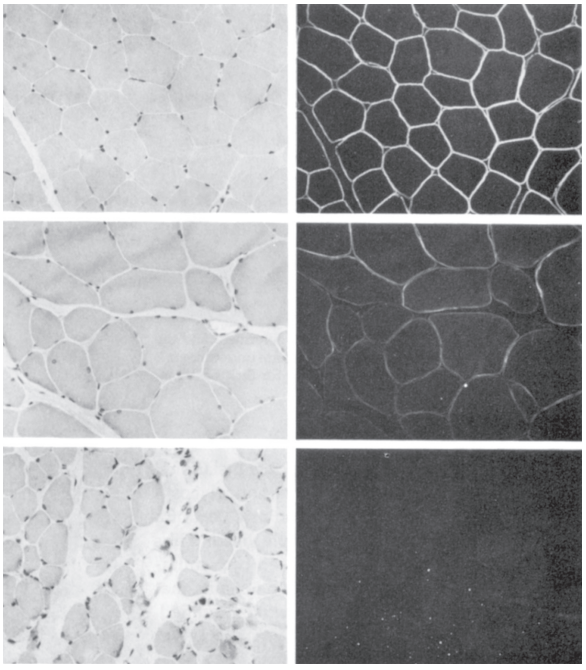
კისტური ფიბროზის გენის გავრცელება პოპულაციებში. ამჟამად შეუძლებელია აიხსნას *CFTR*-ის მუტანტური ალელის ესოდენ მაღალი სიხშირე, რაც თეთრკანიან მოსახლეობაში არის 1 ყოველ 50 ინდივიდზე (იხ. მე-9 თავი). დაავადება გაცილებით იშვიათია არათეთრკანიან პოპულაციებში, თუმცა ის ნანახი იქნა ამერიკის მკვიდრ მოსახლეობაში, აფრიკული წარმომავლობის ამერიკელებში და აზიელებში (დაახლოებით 1 შემთხვევა ჰავაიელთა და აზიელთა 90 000 შთამომავალზე). ΔF508 ალელი ერთადერთია, რომელიც, ფაქტობრივად, გავრცელებულია თეთრკანიანთა ყველა პოპულაციაში. მუტანტურ ალელთა საერთო სიმრავლეში ამ ალელის სიხშირე მნიშვნელოვნად მერყეობს ევროპულ პოპულაციებს შორის – დაახლოებით 88%-დან დანიაში 45%-მდე სამხრეთ იტალიაში.

იმ მოსახლეობაში, სადაც ΔF508 ალელის სიხშირე მუტანტური ალელების საერთო რაოდენობის დაახლოებით 70%-ია, პაციენტთა 50%-მდე ჰომოზიგოტურია ΔF508 ალელის მიხედვით; მოსახლეობის კიდევ 40% გენეტიკური კომპაუნდია ΔF508 გენოტიპის და სხვა მუტანტური ალელის მიხედვით. ამასთანავე, CF მუტაციის მატარებელთა დაახლოებით 70% შეიცავს ΔF508 მუტაციას. როგორც ადრე აღვნიშნეთ, ΔF508- ალელის გარდა, სხვა მუტაციები *CFTR* ლოკუსში იშვიათია, თუმცა კონკრეტულ პოპულაციებში ზოგიერთი ალელი შედარებით გავრცელებულია.

პოპულაციური სკრინინგი. პრობლემური საკითხები, მათ შორის CF-თან დაკავშირებით, რომლებიც დაავადების პოპულაციურმა სკრინინგმა წამოჭრა, განხილულია მე-18 თავში. ამჟამად CF აკმაყოფილებს ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამის კრიტერიუმების უმეტესობას, ერთი გაურკვეველი საკითხის გარდა – რამდენად მნიშვნელოვანი დადებითი ეფექტი ექნება გრძელვადიან პროგნოზზე დაავადებულ ახალშობილთა ადრეულ გამოვლენას. მიუხედავად ამისა, ადრეული დიაგნოსტიკის უპირატესობები (მაგალითად, კვების პროცესის გაუმჯობესება პანკრეასის ფერმენტების დამატებით) მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამების ფართოდ გამოყენებას.საყოველთაოდ მიღებულია, რომ მატარებელთა უნივერსალური სკრინინგი არ უნდა ჩატარდეს, თუ პოპულაციაში მუტაციების სულ მცირე 90% არ იქნება აღმოჩენილი. მიუხედავად იმისა, რომ წყვილების პოპულაციური სკრინინგი ამერიკის შეერთებულ შტატებში უკვე რამდენიმე წელია ტარდება, CF-ის მატარებელთა სკრინინგის სენსიტიურობამ 90%-ს მხოლოდ ახლახან გადააჭარბა.

პაციენტთა ოჯახების გენეტიკური ანალიზი და პრენატალური დიაგნოსტიკა. ΔF508 ალელის მაღალი სიხშირე ალბათ მაშინაა სასარგებლო, როდესაც დნმ-ის დიაგნოსტიკა CF-ის მქონე ისეთ პაციენტებს უტარდებათ, რომლებსაც არ აღენიშნებათ დაავადების ოჯახური ისტორია. სამედიცინო გენეტიკის ამერიკული კოლეგიის მიერ შემოთავაზებული ΔF508 ალელის იდენტიფიკაცია სხვა 127 გავრცელებული მუტაციის პანელთან კომბინაციით ტარდება, იგი შეიძლება გამოვიყენოთ ოჯახის წევრების (მაგალითად, ახალშობილების ან და-ძმების) მდგომარეობის შეფასებისთვის და დაავადების მატარებლობის აღმოსაჩენად; შესაძლებელია მისი გამოყენება პრენატალურ დიაგნოსტიკაშიც. CF მუტაციების შესახებ მრავალ პოპულაციაში დაგროვილმა მრავალრიცხოვანმა მონაცემმა განაპირობა ის, რომ მუტაციის პირდაპირი აღმოჩენა დღეს უკვე გენეტიკური ანალიზის ერთ-ერთი ალტერნატიული მეთოდი გახდა. როდესაც არ არის დადგენილი სპეციფიკური მუტაციის არსებობის ფაქტი, შეჭიდული ანალიზი ზუსტი დიაგნოსტიკის შესაძლებლობას გვაძლევს, ფაქტობრივად, ყველა ოჯახში. 10-12 კვირის 1:4 რისკის მქონე ნაყოფებისთვის რეკომენდებულია ქორიონის ხაოს ბიოფსიით აღებული ქსოვილის პრენატალური დიაგნოსტიკა დნმ-ის ანალიზის მეთოდით (იხ. მე-17 თავი).

მოლეკულური გენეტიკა და კისტური ფიბროზის მკურნალობა. ისტორიულად CF-ის მკურნალობა მიმართულია ფილტვების ინფექციასთან ბრძოლის და კვების გაუმჯობესებისაკენ. მოლეკულური პათოგენეზის უკეთ შესწავლის საფუძველზე შესაძლებელი გახდა ისეთი ფარმაკოლოგიური საშუალებების შექმნა, როგორიცაა წამალი



სურ. 12-17 დისტროფინის გენის მუტაციების ეფექტის საილუსტრაციო მიკროსკოპული ვიზუალიზაცია ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიით (BMD) და დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით (DMD) დაავადებულ პაციენტებში. *მარცხენა სვეტი,* კუნთის შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. *მარჯვენა სვეტი,* დისტროფინის ანტისხეულების მიმართ სპეციფიკური იმუნოფლუორესცენტული მიკროსკოპული შეღებვა. ყურადღება მიაქციეთ მიოციტის მემბრანის მიმართ დისტროფინის მდებარეობას ნორმალურ კუნთში, დისტროფინის შემცირებულ რაოდენობას BMD კუნთში და დისტროფინის სრულ არარსებობას DMDკუნთის მიოციტებში. მიოციტებს შორის არსებული შემაერთებელი ქსოვილის შემცველობა მომატებულია DMD კუნთში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ივაკაფტორი, რომელიც ზოგიერთ პაციენტში CFTR-ის ფუნქციაზე მოქმედებს (იხ. მე-13 თავი). ამასთან, გენის გადატანის თერაპია CF-ს შემთხვევაში შესაძლოა ეფექტური გამოდგეს, თუმცა ეს მრავალ სირთულეს უკავშირდება.

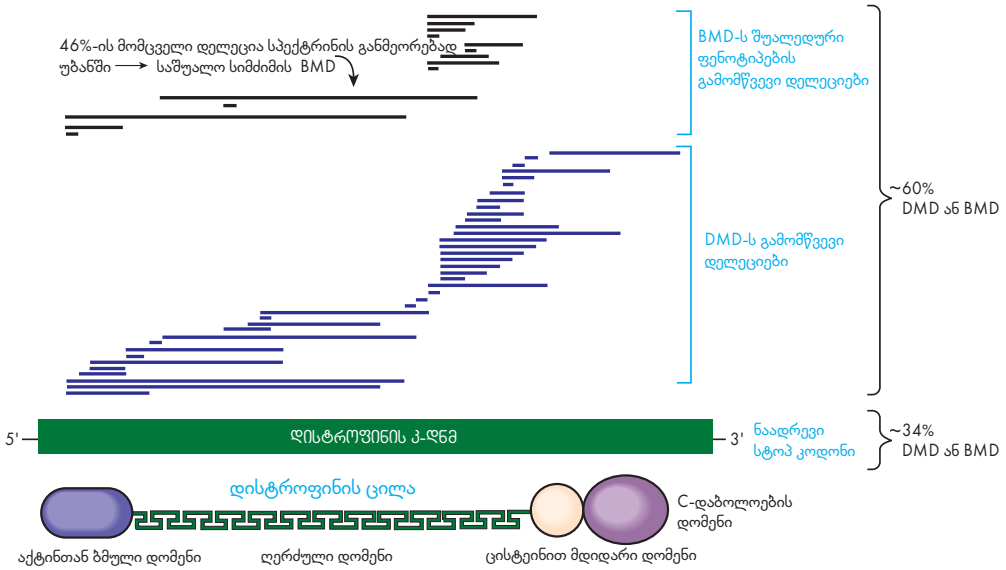
სტრუქტურულ ცილათა დარღვევები

დისტროფინ გლიკოპროტეინის კომპლექსი: დიუშენის, ბეკერის და სხვა კუნთოვანი დისტროფიები

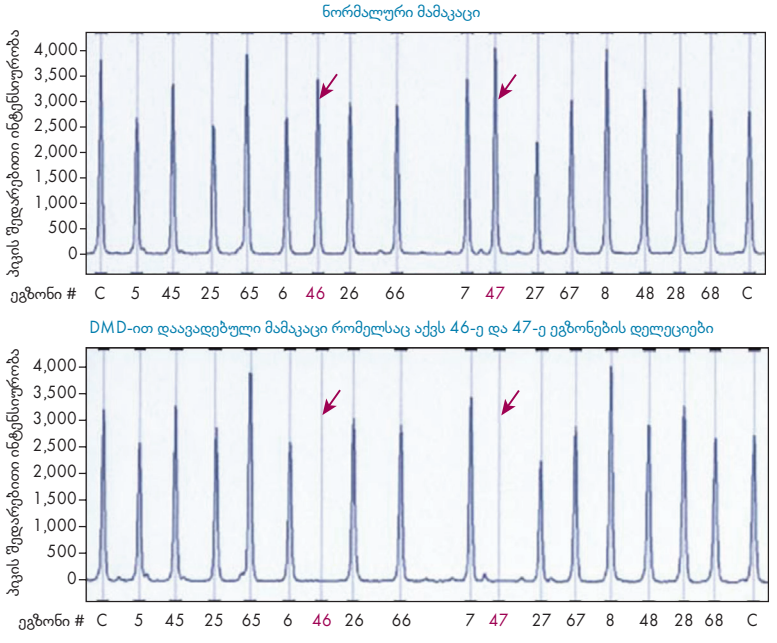
CF-ის მსგავსად, **დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიაც (DMD)** დიდი ხანია იპყრობს საზოგადოების და სამედიცინო დარგის მესვეურთა ყურადღებას, რადგან ის მძიმე, შედარებით გავრცელებული, ღეროსათვის განუკურნებელი კუნთების პროგრესული ატროფიაა (შემთხვევა 14). ამ X-შეჭიდული დაავადების დეფექტური გენის გამოყოფამ და მისი პროდუქტის – ცილა დისტროფინის დახასიათებამ (ცილის სახელწოდება დისტროფიასთან მისი კავშირიდან მომდინარეობს) დაავადების სიღრმეებში ჩაგვახედა, რამაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა შესაბამისი ოჯახების გენეტიკური კონსულტაციის ხარისხი და მკურნალობის სტრატეგიაც დასახა. დისტროფინის შესწავლით შესაძლებელი გახდა კუნთოვან დისტროფიებთან ასოცირებული კუნთის სხვა მემბრანული ცილების ძირითადი კომპლექსის აღმოჩენაც, რომელსაც დისტროფინ გლიკოპროტეინის კომპლექსი (DGC) ეწოდება და მასზე მოგვიანებით ვისაუბრებთ.

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის კლინიკური ფენოტიპი. დაავადებული ვაჟები ნორმალურად ვითარდებიან დაბადებიდან პირველი ორი წლის განმავლობაში, მაგრამ შემდეგ (3-დან 5 წლამდე ასაკში) ეწყებათ კუნთების სისუსტე კიბეზე ასვლისას ან მჯდომარე პოზიციიდან წამოდგომისას (სურ. 12-16). როგორც წესი, 12 წლის ასაკისთვის ბავშვი სავარძელს არის მიჯაჭვული. მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად DMD ვერ იკურნება, უკანასკნელ წლებში იმდენად გაუმჯობესდა ფილტვის და კარდიომიოპათიური გართულებების მართვა (რაც DMD დაავადებულ ბიჭებში სიკვდილის მთავარ მიზეზს წარმოადგენდა), რომ დაავადება სიცოცხლის შემზღუდველიდან სიცოცხლისათვის საშიშ დარღვევად გადაიქცა. დაავადების პრეკლინიკურ და ადრეულ სტადიებზე კრეატინ კინაზას დონე შრატში ძლიერ მომატებულია (ნორმის ზედა ზღვარზე 50-100-ჯერ მეტი), რაც გამოწვეულია მისი გამოყოფით დაზიანებული კუნთიდან. ამ დაავადების დროს ზიანდება თავის ტვინიც და აღინიშნება IQ-ს ზომიერი, დაახლოებით 20 ერთეულით, დაქვეითება.

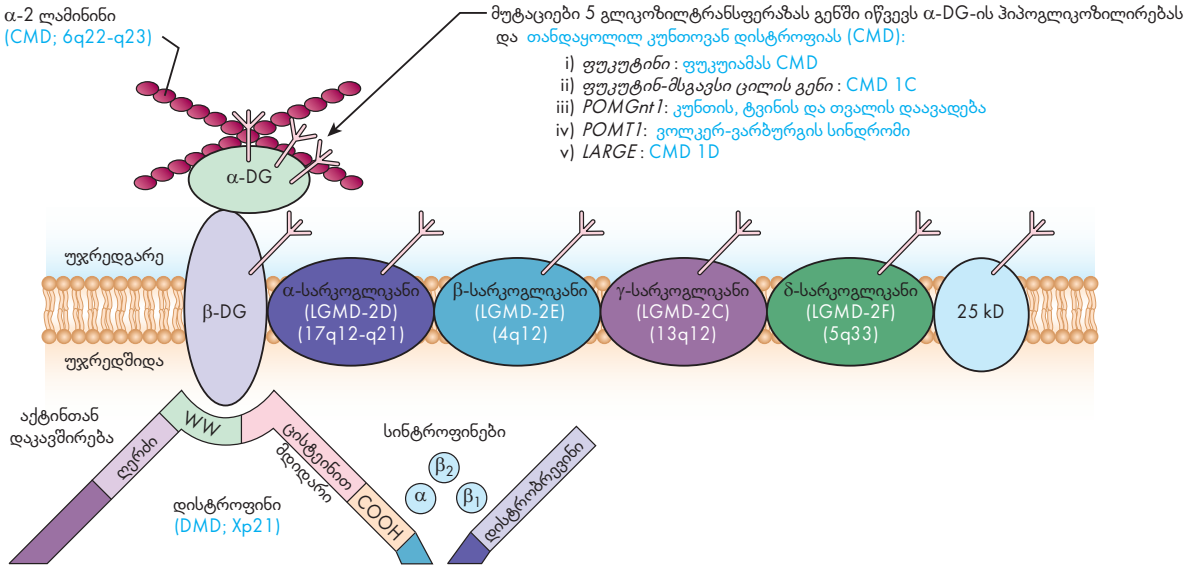
ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის კლინიკური ფენოტიპი. ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიაც (BMD) გამოწვეულია დისტროფინის გენის მუტაციებით, თუმცა BMD ალელები დაავადების გაცილებით მსუბუქ ფენოტიპს განაპირობებენ. მიჩნეულია, რომ პაციენტს აქვს BMD, თუ 16 წლის ასაკისათვის მას ჯერ კიდევ შესწევს სიარულის უნარი. დაავადების პროგრესირება ძლიერი ვარიაბელობით ხასიათდება და ზოგიერთი პაციენტი მრავალი წლის მანძილზე ამბულატორიულად მკურნალობს. ზოგადად, BMD პაციენტები



სურ. 12-18 დისტროფინის ცილის მთლიანი სიგრძის გამოსახულება შესაბამისი კ-დნმ-ით და დელეციების განაწილების სურათი ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიით (BMD) და დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით (DMD) დაავადებულებში. გენის ნაწილობრივი დუპლიკაციები (არ არის ნაჩვენები) DMD და BMD ალელების დაახლოებით 6%-ს შეადგენს. აქტინთან ბმული დომენი ცილას ფილამენტური აქტინის ციტოჩონჩხთან აკავშირებს. სავარაუდოდ, ღერძული დომენი მოქმედებს, როგორც სპეისერი N- და C-დაბოლოებათა დომენებს შორის. ცისტეინით მდიდარი დომენი უზრუნველყოფს ორ ცილას შორის ურთიერთკავშირს. C-დაბოლოების დომენი, რომელიც დაკავშირებულია დიდ ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინულ კომპლექსთან (იხ. სურ. 20-20), ასევე აღმოჩნდა დისტროფინთან დაკავშირებულ სამ ცილაში (DRP-ში): უტროფინში (DRP-1-ში), DRP-2-ში და დისტრობრევინში. ცილის დომენები სქემაზე არ არის გამოსახული



სურ. 12-19 დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის (DMD) დიაგნოსტირება მოიცავს დელეციების და დუპლიკაციების სკრინინგს პროცედურით, რომელსაც მულტიპლექს ლიგაციაზე დამოკიდებული ზონდის ამპლიფიკაცია (MLPA) ეწოდება. MLPA დნმ-ის ერთ ნიმუშში ერთდროულად DMD გენის ყველა, 79-ვე ეგზონის ანალიზის საშუალებას იძლევა და ეგზონების დელეციებს და დუპლიკაციებს აღმოაჩენს როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში. ამპლიფიკაციის ყოველი პიკი აღნიშნავს DMD გენის თითოეულ ეგზონს, მას შემდეგ, რაც მოხდება ამპლიფიკაციის პროდუქტების გაცალკევება კაპილარული ელექტროფორეზით. *ზედა პანელი,* ნორმალური მამაკაცის 16 ეგზონის ამპლიფიკაციის პროფილები. საკონტროლო (C) დნმ-ები ნაჩვენებია სკანირების ყოველ ბოლოში. MLPA-ის დნმ-ის ფრაგმენტები დალაგებულია ზომის მიხედვით; ამიტომაა, რომ ეგზონები არაა დანომრილი თანამიმდევრობის მიხედვით. *ქვედა პანელი,* DMD პაციენტის ამპლიფიკაციის შესაბამისი პროფილი 46-ე და 47-ე ეგზონების დელეციით. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 12-20 კუნთში დისტროფინი უჯრედგარე მატრიქსს (ლამინინს) აკავშირებს აქტინის ციტოჩონჩხთან. დისტროფინი ურთიერთქმედებს მულტიმერულ კომპლექსთან, რომელიც შედგება დისტროგლიკანებისგან (DG), სარკოგლიკანებისგან, სინტროფინებისა და დისტრობრევინისგან. α,β-დისტროგლიკანის კომპლექსი ლამინინისა და აგრინის რეცეპტორია უჯრედგარე მატრიქსში. სარკოგლიკანის კომპლექსის ფუნქცია გაურკვეველია, მაგრამ იგი განუყოფელია კუნთის ფუნქციისაგან; მუტაციები სარკოგლიკანში ნანახია კიდურების სარტყლის კუნთოვანი დისტროფიის (LGMD) 2C, 2D, 2E და 2F ტიპების დროს. მუტაციები მე-2 ტიპის ლამინინში (მეროზინში) იწვევს თანდაყოლილ კუნთოვან დისტროფიას (CMD-ს). დატოტვილი სტრუქტურები გამოსახავს გლიკანებს. დისტროფინის WW დომენი არის ტრიფტოფანით მდიდარი, ცილის დამაკავშირებელი ფრაგმენტი.

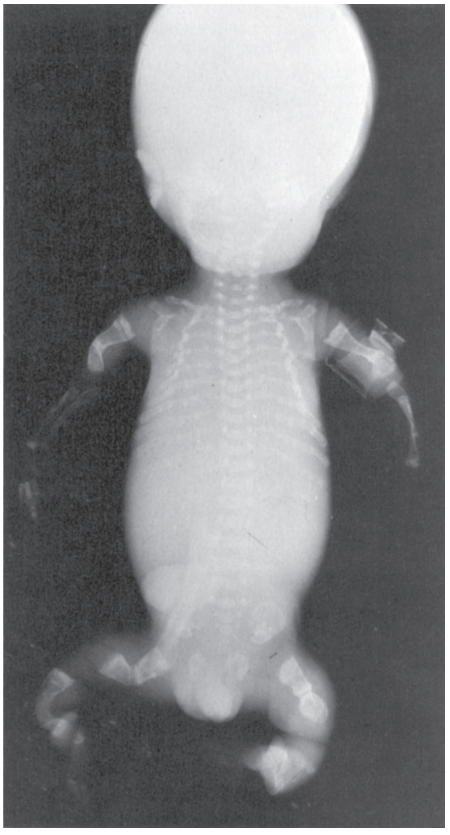
ატარებენ მუტანტურ ალელებს, მაგრამ შენარჩუნებული აქვთ ცილის "წაკითხვის ჩარჩო" და, შესაბამისად, მათ ორგანიზმში გამომუშავდება დისტროფინი, თუმცა შემცირებული რაოდენობით. როგორც წესი, BMD პაციენტების კუნთებში დისტროფინის გამოვლენა შესაძლებელია (იხ სურ. 12-17). ამის საპირისპიროდ, DMD პაციენტებში დისტროფინი ძალიან მცირე რაოდენობით ან საერთოდ არ აღმოჩნდება.

დიუშენის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის გენეტიკა

მემკვიდრეობა. DMD-ის გავრცელების სიხშირე 1 შემთხვევაა 3300 ახალშობილ ვაჟზე, მუტაციის სიხშირე 10^{-4}-ის ტოლია, რაც გაცილებით მეტია, ვიდრე სხვა გენეტიკური დაავადებების შემთხვევაში. ფაქტობრივად, თუ ჩავთვლით, რომ წარმოქმნილი სპერმატოზოიდების რაოდენობა დღეში დაახლოებით 8x 10^7-ის ტოლია, მაშინ ნორმალური მამაკაცი *DMD* გენში ახალი მუტაციის მატარებელ სპერმატოზოიდს ყოველ 10-11 წამში გამოიმუშავებს! მე-7 თავში DMD წარმოგიდგინეთ, როგორც ტიპური X-თან შეჭიდული რეცესიული დარღვევა, რომელიც ლეტალურია მამრობითი სქესის ინდივიდებში. ასე რომ, შემთხვევათა ერთი მესამედი, სავარაუდოდ, გამოწვეულია ახალი მუტაციებით, ხოლო ორ მესამედს ჰყავს მუტანტური ალელის მატარებელი დედა (იხ. აგრეთვე მე-16 თავი). ალელის მატარებელი ქალების უმეტესობას არა აქვს გამოხატული კლინიკური ნიშნები, თუმცა მათ დაახლოებით 70%-ს ოდნავ მომატებული აქვს კრეატინ კინაზას შემცველობა შრატში. თუმცა, X ქრომოსომის ინაქტივაციის შემთხვევითი ხასიათიდან გამომდინარე (იხ. მე-6 თავი), *DMD* ნორმალური ალელის მატარებელი X ქრომოსომა, როგორც ჩანს, ინაქტივირებულია უჯრედების დიდ ნაწილში. ზრდასრული მატარებელი ქალების თითქმის 20%-ს აქვს მეტ-ნაკლებად გამოხატული კუნთების სისუსტე, ხოლო 8%-ს – სიცოცხლისათვის სახიფათო კარდიომიოპათიის ფორმა და პროქსიმალური კუნთების დისტროფია. აღწერილია DMD-ით დაავადებული ქალების იშვიათი შემთხვევები. ზოგიერთ მათგანს აქვს X;აუტოსომის ტრანსლოკაციები (იხ. მე-6 ტავი), სხვებს – მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა (ტერნერის სინდრომი) *DMD*-ის მუტაციით ამ ქრომოსომაში.

ამ ლოკუსის მუტაციათა თითქმის 15% DMD-ზე მოდის. მნიშვნელოვანი გენეტიკური განსხვავება ალელურ ფენოტიპებს შორის ის არის, რომ, თუ DMD გენეტიკურად ლეტალურია, BMD-ს შემთხვევაში მამაკაცთა რეპროდუქციული შემ-გუებლობა საკმაოდ მაღალია (ნორმალური მაჩვენებლის 70%-მდე აღწევს). ამდენად, მათ შეუძლიათ ქალიშვილებს მემკვიდრეობით გადასცენ მუტანტური ალელი. შესაბამისად, BMD-ს უდიდესი ნაწილი მემკვიდრეობითია და მცირე ნაწილი (მხოლოდ 10%-მდე) შეადგენს ახალ მუტაციებს.

DMD გენი და მისი პროდუქტი. *DMD* გენის ყველაზე დამახასიათებელი თავისებურებაა მისი ზომა – დაახლოებით 2300 კბ ანუ მთელი X ქრომოსომის 1,5%. ეს უზარმაზარი გენი ზომის მიხედვით ნებისმიერ სახეობაში ცნობილი გენებიდან ერთ-ერთი უდიდესია. მუტაციის მაღალი სიხშირე ნაწილობრივ მაინც შეიძლება იმ ფაქტით აიხსნას, რომ ლოკუსი მუტაციისთვის დიდი სამიზნეა, თუმცა, როგორც ქვემოთ არის აღწერილი, ის ასევე სტრუქტურულად მიდრეკილია დელეციისა და დუპლიკაციისკენ. *DMD* გენს რთული აღნაგობა აქვს, 79



სურ. 12-21 არასრული ოსტეოგენეზის პერინატალური ლეტალური ფორმის (II ტიპის) მქონე ნაადრევად დაბადებული (გესტაციის 26-ე კვირა) ახალშობილის რენტგენოგრამა. თავის ქალა შედარებით დიდია, არამინერალიზებული და პალპაციით გასინჯვისას რბილი. მცირე ზომის გულმკერდის ღრუ, ხელების და ფეხების გრძელი ძვლები დამოკლებული და დეფორმირებულია, ხერხემლის მალები – გაბრტყელებული. ყველა ძვალი ნაკლებად მინერალიზებულია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ეგზონს და შვიდ ქსოვილსპეციფიკურ პრომოტორს შეიცავს. კუნთში დისტროფინის დიდი ტრანსკრიფტი (14 კბ) უზარმაზარ, 427 კდ, ცილას კოდირებს (სურ. 12-18). კლინიკური ფენოტიპის შესაბამისად, ეს ცილა ყველაზე უფრო გავრცელებულია ჩონჩხის და გულის კუნთებში, თუმცა ბევრი ქსოვილი დისტროფინის სულ მცირე ერთ იზოფორმას ექსპრესირებს.

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის მოლეკულური და ფიზიოლოგიური დეფექტები. DMD-ით დაავადებულ პაციენტებში ყველაზე ხშირი მოლეკულური დეფექტია დელეციები (გვხვდება ალელთა 60%-ში) (სურ. 12-18 და 12-19), რომლებიც გენში შემთხვევითად არ არის განაწილებული. ისინი კონცენტრირებულია გენის 5′ ნახევარში ან ცენტრალურ უბანში, რომელიც დელეციის "ცხელ წერტილს" წარმოადგენს (იხ. სურ. 12-18). ცენტრალურ უბანში დელეციის წარმოშობის მექანიზმი უცნობია; სავარაუდოდ, ის მოიცავს დნმ-ის მესამეულ სტრუქტურას და ზოგჯერ რეკომბინაციას დიდი ზომის ცენტრალურ ინტრონებში Alu განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის (იხ. მე-2 თავი). წერტილოვანი მუტაციები ალელების დაახლოებით მესამედს მოიცავს და გენში მათ განაწილებას შემთხვევითი ხასიათი აქვს.

დისტროფინის არარსებობა DMD-ს შემთხვევაში სტაბილურობას უკარგავს კუნთის ბოჭკოვან გარსს, ზრდის მის სიმყიფეს და აადვილებს Ca^{++}-ს დიდი რაოდენობით შესვლას უჯრედში, რასაც თან სდევს ანთების და დეგენერაციული პროცესების გააქტივება. ამასთან, კუნთოვანი ბოჭკოების ქრონიკული დეგენერაციის შედეგად ხდება მიოგენური ღეროვანი უჯრედების განლევაც, რომლებიც, ჩვეულებრივ, კუნთის რეგენერაციისთვის აქტივდებიან. ამგვარი დაქვეითებული რეგენერაციის უნარი იწვევს კუნთის ჩანაცვლებას ცხიმით და ფიბროზული ქსოვილით.

დისტროფინ გლიკოპროტეინის კომპლექსი (DGC). დისტროფინი სტრუქტურული ცილაა, რომელიც DGC-ს უჯრედის მემბრანაზე ამაგრებს. DGC პოლიპეპტიდების ნამდვილი თანავარსკვლავედია, რომელიც ასოცირებულია ათზე მეტ გენეტიკურად განსხვავებულ კუნთოვან დისტროფიასთან (სურ. 12-20). ეს კომპლექსი რამდენიმე ძირითად ფუნქციას ასრულებს. პირველი, მიიჩნევენ, რომ იგი აუცილებელია კუნთის მემბრანის მთლიანობისთვის, რადგან აქტინის ციტოჩონჩხს უჯრედგარე მატრიქსთან აკავშირებს. მეორე, იგი საჭიროა ცილების სწორი განლაგებისთვის კომპლექსში სარკოლემაზე. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კომპლექსში შემავალი ცილების უმეტესობის ფუნქცია ცნობილი არ არის, მათი კავშირი კუნთოვან დაავადებასთან მიუთითებს, რომ ისინი კომპლექსის მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენენ. ამ კომპლექსში შემავალი რამდენიმე ცილის მუტაცია იწვევს კიდურების სარტყლის აუტოსომურ-რეცესიულ და სხვა თანდაყოლილ კუნთოვან დისტროფიებს (სურ. 12-20).

ამრიგად, DGC-ის ყოველი კომპონენტი შეიძლება დაზიანებული იყოს მუტაციით და იწვევდეს კუნთოვანი დისტროფიის სხვა ტიპს, რაც კიდევ ერთხელ ხაზს უსვამს იმ დებულებას, რომ არც ერთი ცილა არ ფუნქციონირებს იზოლირებულად, არამედ წარმოადგენს ბიოქიმიური გზის ან მრავალი ცილის კომპლექსის კომპონენტს. ხშირად კომპლექსის ფუნქციონირებაში ან ბიოქიმიურ გზაში მონაწილე კომპონენტების მაკოდირებელი გენების მუტაციები განაპირობებს გენოკოპიებს, როგორც უკვე ვნახეთ CF-ის მაგალითზე.

დისტროფინ გლიკოპროტეინის კომპლექსის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია. DGC-სთან ასოცირებული კუნთოვანი დისტროფიების ხუთი ტიპი განპირობებულია გლიკოზილტრანსფერაზების მუტაციებით, რაც იწვევს α-დისტროგლიკანის ჰიპოგლიკოზილირებას (იხ. სურ. 12-20). ის ფაქტი, რომ ერთი პოლიპეპტიდის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციისათვის საჭიროა ხუთი სახის ცილა, ადასტურებს გლიკოზილირების გადამწყვეტ როლს α-დისტროგლიკანის სათანადო ფუნქციონირებაში და, უფრო ზოგადად, ხაზს უსვამს უმეტესი ცილების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციების მნიშვნელობას.

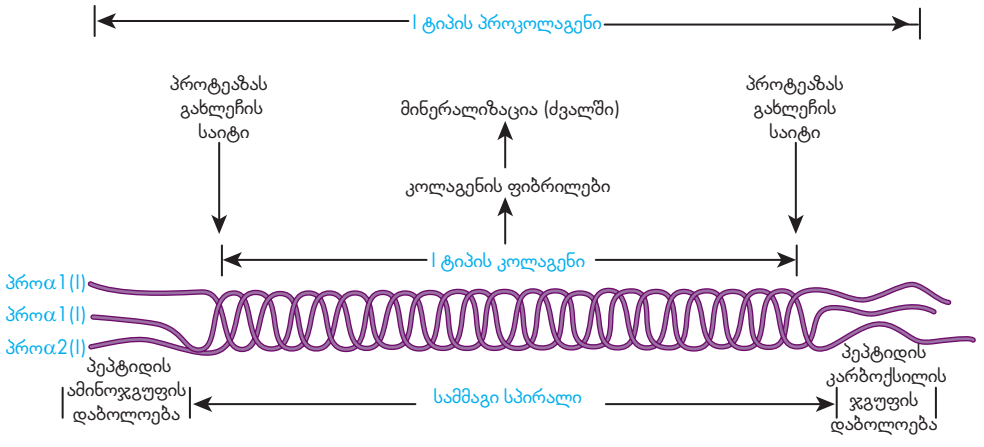
გენური ტესტირების კლინიკური გამოყენება კუნთოვანი დისტროფიის შემთხვევაში

პრენატალური დიაგნოსტიკა და მატარებელთა გამოვლენა. გენური ტექნოლოგიების გამოყენებით შესაძლებელია DMD-ს ოჯახური ისტორიის მქონე ალელის

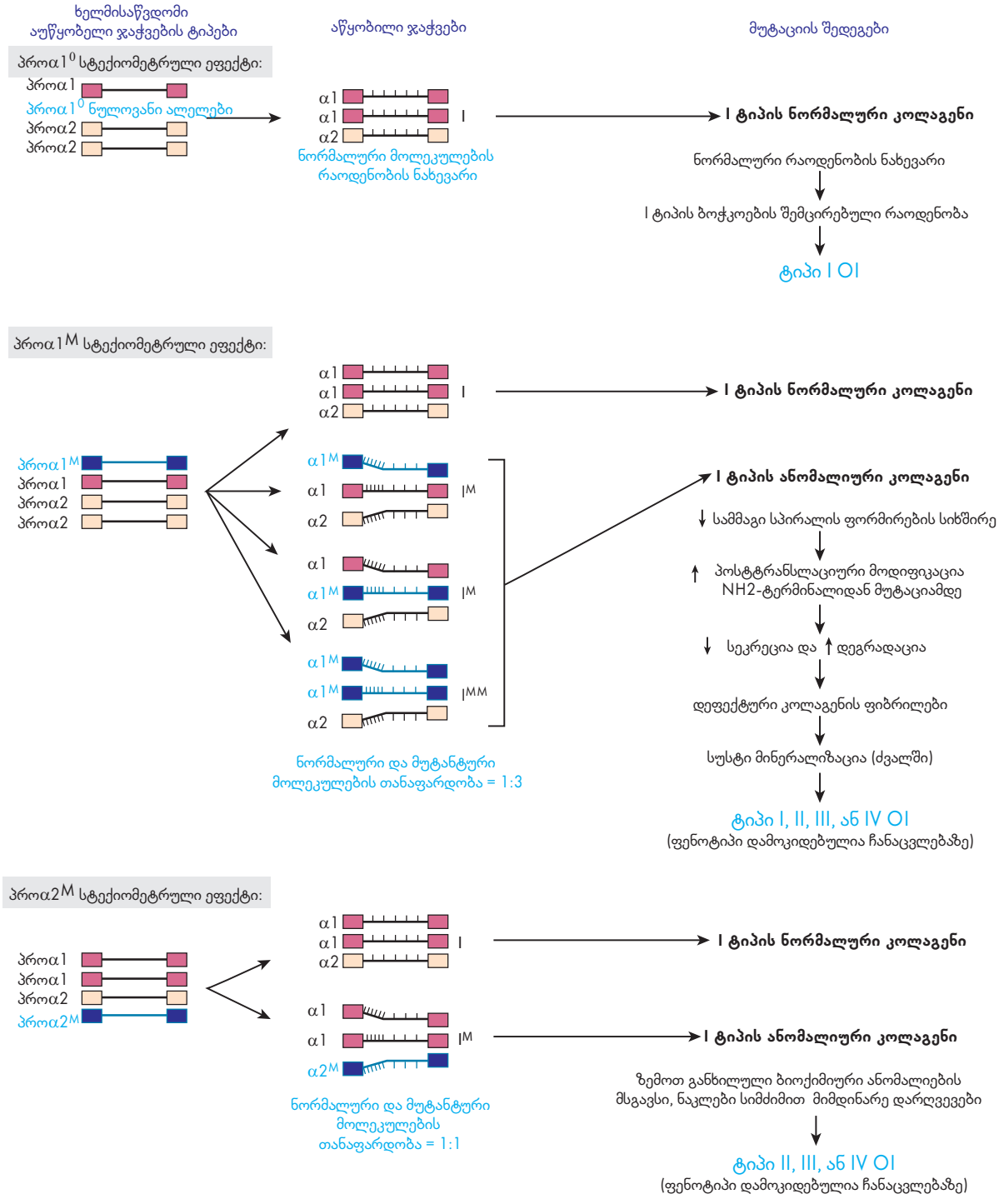
ცხრილი 12-4 **I ტიპის კოლაგენის გენების მუტაციებით გამოწვეული არასრული ოსტეოგენეზის სხვადასხვა ტიპის გენეტიკური, ბიოქიმიური და მოლეკულური ნიშან-თვისებები შეჯამებული სახით**

ტიპი	ფეონტიპი	მემკვიდრეობა	ბიოქიმიური დეფექტი	გენის დეფექტი
I ტიპის კოლაგენის პროდუქციის* დარღვევა				
I	**სუსტად გამოხატული**: ლურჯი სკლერები, მყიფე, მაგრამ არადეფორმირებული ძვლები	აუტოსომურ-დომინანტური	კოლაგენი მთლიანად ნორმალურია (წარმოებულია ერთადერთი ნორმალური ალელით), მაგრამ რაოდენობა არის *განახევრებული*	მეტწილად ნულოვანი ალელები, რომლებიც ამცირებს პრო-α1 (I) ჯაჭვის პროდუქციას, მსგავსად იმ დეფექტებისა, რომლებიც ხელს უშლის ი-რნმ-ის სინთეზს
I. ტიპის კოლაგენის სტრუქტურული დეფექტები				
II	**პერინატალური სიკვდილიანობა**: ჩონჩხის მძიმე ანომალიები, მუქი სკლერები, ცოცხლობს ერთ თვემდე (იხ. სურ. 12-21)	აუტოსომურ-დომინანტური (ახალი მუტაცია)	*დეფექტური* კოლაგენის მოლეკულების წარმოქმნა, გამოწვეული გლიცინის ჩანაცვლებით სამმაგი-სპირალის დომენის Gly-X-Y-ში, რომელიც, როგორც წესი, მთლიანი ცილის გასწვრივ მდებარეობს	მისენს მუტაციები α1- და α2- ჯაჭვების გლიცინის კოდონებში
III	**პროგრესული დეფორმაცია**: ცისფერი სკლერები; მოტეხილობები, ხშირად დაბადებისთანავე; ძვლების პროგრესული დეფორმაცია, ზრდის შეფერხება	აუტოსომურ-დომინანტური†		
IV	**ნორმალური სკლერები, დეფორმაცია**: სუსტად ან ზომიერად გამოხატული ძვლოვანი დეფორმაცია, ტანდაბლობა, მოტეხილობები	აუტოსომურ-დომინანტური		

*დაავადების I ტიპის მქონე რამდენიმე პაციენტს გლიცინი ჩანაცვლებული აქვს I ტიპის კოლაგენის ჯაჭვებიდან ერთ-ერთში.
†იშვიათი შემთხვევები აუტოსომურ-რეცესიულია.
ი-რნმ, ინფორმაციული რნმ
Modified from Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic basis of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 2805–2842; and Byers PH: Brittle bones—fragile molecules: disorders of collagen structure and expression. *Trends Genet* 6:293–300, 1990.



სურ. 12-22 I ტიპის პროკოლაგენის სტრუქტურა. კოლაგენის ყოველი ჯაჭვი აწყობილია როგორც პროკოლაგენის სამმაგი სპირალი და გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში. ამინო- და კარბოქსილის ჯგუფების დაბოლოებების დომენები უჯრედგარეთ იხლიჩება კოლაგენის წარმოსაქმნელად; მომწიფებული კოლაგენის ბოჭკოები აეწყობა და შემდეგ მინერალიზდება ძვალში. გაითვალისწინეთ, რომ I ტიპის პროკოლაგენი შედგება ორი პრო-α1(I) და ერთი პრო-α2(I) ჯაჭვისაგან. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 12-23 I ტიპის პროკოლაგენის მუტანტების ძირითადი კლასების პათოგენეზი. *სვეტი 1*: პროკოლაგენის ჯაჭვების ტიპები, რომელთაგანაც შესაძლებელია სამმაგი სპირალის აწყობა. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ორი α1 და ორი α2 კოლაგენის გენი/გენომი (როგორც ნაჩვენებია სვეტის მარცხენა ნაწილში), α1 კოლაგენის მოლეკულები ორჯერ მეტად პროდუცირდება α2 კოლაგენის მოლეკულებთან შედარებით (ნაჩვენებია სვეტის ცენტრალურ ნაწილში). *სვეტი 2*: I ტიპის პროკოლაგენის სტექიომეტრიის გავლენა ნორმალური და დეფექტური კოლაგენის მოლეკულების თანაფარდობაზე, რომელიც მიიღება პრო-α1 ჯაჭვის მუტანტებისა და პრო-α2 ჯაჭვის მუტაციების შეფარდებით. მცირე ზომის ვერტიკალური ხაზები ცალკეული პროკოლაგენის ჯაჭვზე აღნიშნავს პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციებს (იხ. ტექსტი). *სვეტი 3*: მუტაციების გავლენა კოლაგენის ბიოქიმიურ პროცესინგზე. პრო-α1ᴹ, პრო-α1 ჯაჭვი მისენს მუტაციით; პრო-α2ᴹ; პრო-α2 ჯაჭვი მისენს მუტაციით; პრო-α1⁰; პრო-α1 ჯაჭვის ნულოვანი ალელი. OI, არასრული ოსტეოგენეზი.

მატარებელთა ზუსტი გამოვლენა და პრენატალური დიაგნოსტიკა. ოჯახების 60-70%-ში, რომლებშიც მუტაცია გამოწვეულია დელეციით ან დუპლიკაციით, დეფექტის არსებობა ან არარსებობა შეიძლება დადგინდეს ნაყოფის დნმ-ის გამოკვლევით, რისთვისაც გამოიყენებენ ისეთ მეთოდებს, რომლებიც გენის გენომურ უწყვეტობას და ზომას აფასებენ (იხ. სურ. 12-19). ოჯახების უმეტესობაში წერტილოვანი მუტაციების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია მაკოდირებელი და ინტრონ-ეგზონის მოსაზღვრე უბნების სექვენირებით. იმის გამო, რომ დაავადებას ახასიათებს ახალი მუტაციების ძალიან მაღალი სიხშირე და მატარებელ ქალებში არ ვლინდება, დიუშენის ფორმით დაავადებული ვაჟების დაახლოებით 80% ისეთ ოჯახებში იბადება, რომლებშიც აღნიშნული დაავადება ადრე არ ყოფილა (იხ. მე-7 თავი). ამრიგად, DMD-ს შემთხვევათა მნიშვნელოვანი კლება მოსალოდნელი არ არის, ვიდრე დაავადების გამოსავლენად პრენატალური ან ჩასახვის წინა სკრინინგის უნივერსალურ მეთოდს არ შეიმუშავებენ.

დედისეული მოზაიციზმი. თუ DMD-თი დავადებული ვაჟი ოჯახის პირველი ასეთი წევრია და დედას ლიმფოციტებში არ აღმოაჩნდება მუტაციის მატარებლობა, ჩვეულებრივ, ამას DMD ლოკუსში ახალი მუტაციის წარმოშობით ხსნიან; მაგრამ ასეთ შემთხვევათა 5-15%-ში დაავადება გამოწვეულია დედისეული გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმით. ამ დროს პათოლოგიის განმეორების რისკი მნიშვნელოვნად იზრდება (იხ. მე-7 თავი).

მკურნალობა. დღეისათვის შესაძლებელია DMD-ის მხოლოდ სიმპტომური მკურნალობა. DMD-ს რაციონალური მკურნალობის შესაძლებლობები მნიშვნელოვნად გაიზარდა მას შემდეგ, რაც შეისწავლეს დისტროფინის ნორმალური ფუნქცია მიოციტებში. DMD-ს მკურნალობასთან დაკავშირებულ ზოგიერთ საკითხს მე-13 თავში განვიხილავთ.

მუტაციები გენებში, რომლებიც კოდირებენ კოლაგენს ან ძვლის ფორმირებისათვის საჭირო სხვა კომპონენტებს: არასრული ოსტეოგენეზი

არასრული ოსტეოგენეზი (OI) მემკვიდრული დაავადებების ისეთი ჯგუფია, რომელსაც ახასიათებს წინასწარგანწყობა ძვლოვანი სისტემის დეფორმაციისადმი და ხშირი მოტეხილობებისადმი მინიმალური ტრავმის დროსაც კი (სურ. 12-21). დაავადების სხვადასხვა ფორმის საერთო სიხშირე არის დაახლოებით 1 ყოველ10 000 ინდივიდზე. დაავადებული ინდივიდების დაახლოებით 95% ჰეტეროზიგოტია ორიდან ერთ-ერთი გენის, *COL1A1* და *COL1A2*, მუტაციების მიხედვით, რომლებიც კოდირებენ I ტიპის კოლაგენის, ძვლის მთავარი ცილის, ჯაჭვებს. აღინიშნება კლინიკური ნიშნების მნიშვნელოვანი ცვალებადობა – პერინატალური პერიოდის ლეტალობიდან მოტეხილობების სიხშირის უმნიშვნელო ზრდამდე. კლინიკური ჰეტეროგენურობა შეიძლება აიხსნას როგორც ლოკუსური, ისე ალელური ჰეტეროგენურობით; ფენოტიპები იმაზეა დამოკიდებული, თუ I ტიპის პროკოლაგენის რომელი ჯაჭვია დაზიანებული, აგრეთვე როგორია ლოკუსში მუტაციის ტიპი და ლოკალიზაცია. I ტიპის კოლაგენის გენების მუტაციებით გამოწვეული ძირითადი ფენოტიპები და გენოტიპები მოცემულია მე-12-4 ცხრილში.

ნორმალური კოლაგენის სტრუქტურა და მისი კავშირი არასრულ ოსტეოგენეზთან

OI-ის პათოგენეზში უკეთ გასარკვევად, მნიშვნელოვანია სწორად შევაფასოდ ნორმალური I ტიპის კოლაგენის ძირითადი მახასიათებლები. I ტიპის პროკოლაგენის მოლეკულა შედგება ორი პროα1(I) ჯაჭვისაგან (რომელსაც კოდირებს *COL1A1* გენი) და მისი მსგავსი მეორე პროα2(I) ჯაჭვისაგან (რომელსაც კოდირებს *COL1A2* გენი) (სურ. 12-22).

ცილები, რომლებიც კოლაგენის მსგავსად, სუბერთეულებისაგან შედგება, ხშირად განიცდის მუტაციებს, რომლებიც სუბერთეულების გარეგანი სახეცვლილების გზით ხელს უშლის მათ ურთიერთდაკავშირებას. სამსპირალიანი კოლაგენი შედგება 338 ტანდემურად დაწყობილი Gly-X-Yგან-მეორადობებისაგან; პროლინი ხშირად არის X პოზიციაში, ხოლო ჰიდროქსიპროლინი ან ჰიდროქსილიზინი – Y პოზიციაში. გლიცინი ყველაზე მცირე ზომის ამინომჟავაა, რომელიც ერთადერთი ნაშთია – საკმარისად კომპაქტური იმისათვის, რომ სპირალის ღერძული პოზიცია დაიკავოს. შესაბამისად, მუტაციები, რომლებიც გლიცინის ნაშთს ჩაანაცვლებენ სხვა ნაშთებით, განსაკუთრებით ძლიერ აზიანებს სპირალურ სტრუქტურას.

პროკოლაგენის მომწიფების რამდენიმე ნიშანი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია OI-ის პათოფიზიოლოგიისათვის. პირველი: ცალკეული პროα – ჯაჭვების აწყობა სამჯაჭვიან სტრუქტურად (ტრიმერად) იწყება კარბოქსილის ჯგუფის დაბოლოებებიდან და ტრიმერის ფორმირება გრძელდება ტერმინალური ამინოჯგუფის მიმართულებით. შესაბამისად, მუტაციები, რომლებიც ცვლის ნაშთებს სამჯაჭვიანი სპირალური დომენის კარბოქსილიანი დაბოლოების მხარეს, უფრო საზიანოა, რადგან უფრო ადრე იწვევს სამმაგი სპირალის ფორმირების შეწყვეტას (სურ. 12-23). მეორე: პროკოლაგენის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია (მაგალითად, პროლინის ან ლიზინის ჰიდროქ-სილირება; ჰიდროქსილიზინის გლიკოზილირება) გრძელდება ჯაჭვის ნებისმიერ ნაწილში, რომელიც არ არის აწყობილი სამმაგ სპირალად. ამრიგად, როდესაც მუტაციის გამო სამმაგი სპირალის აწყობა შენელებულია, ჯაჭვების აუწყობელი სეგმენტები, ამინოტერმინალებდან დაზიანებამდე ძლიერ მოდიფიკაციას განიცდიან და მათი სეკრეცია უჯრედგარე სივრცეში ნელდება. ასეთი ძლიერი მოდიფიკაცია აფერხებს კოლაგენის ფიბრილების ფორმირებასაც. ყველა ამ დარღვევის შედეგად გამოყოფილი კოლაგენის მოლეკულების რაოდენობა მცირდება, ამასთან, ბევრი მათგანი ანომალიურია. ანომალიური და შემცირებული რაოდენობის ჯაჭვები ძვლებში იწვევს კოლაგენის ფიბრილების დეფექტურ მინერალიზაციას (იხ. სურ. 12-21).

კოლაგენის მოლეკულური დარღვევები არასრული ოსტეოგენეზის შემთხვევაში

OI-ით დაავადებულ ინდივიდებში 2000-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაციაა გამოვლენილი, რომლებიც I ტიპის კოლაგენის სინთეზზე და სტრუქტურაზე მოქმედებს. ამ დაავადების

კლინიკური ჰეტეროგენურობა კიდევ უფრო მეტად არის გამოხატული მოლეკულურ დონეზე (იხ. ცხრილი 12-4). I ტიპის კოლაგენის გენებისთვის მუტაციები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა: მუტაციები, რომლებიც იწვევს I ტიპის პროკოლაგენის *რაოდენობის* შემცირებას და მუტაციები, რომლებიც ცვლის აწყობილი მოლეკულების *სტრუქტურას*.

I ტიპი: კოლაგენის დაქვეითებული წარმოქმნა. I ტიპის OI-ის მქონე ინდივიდების უმეტესობას აქვს მუტაციები, რომლებიც უჯრედების მიერ I ტიპის პროკოლაგენის პროდუქციას ნორმალური ოდენობის დაახლოებით განახევრებული მოცულობით განაპირობებს. ამ მუტაციათა უმეტესობას შედეგად მოსდევს ნაადრევი ტერმინაციის კოდონების წარმოშობა ერთ *COL1A1* ალელში. ამ ალელის შესაბამის ი-რნმ არატრანსლირებადია, რადგან I ტიპის პროკოლაგენის მოლეკულებმა უნდა წარმოქმნას ორი პროα1(I) ჯაჭვი, ი-რნმ-ის განახევრება იწვევს I ტიპის პროკოლაგენის მოლეკულების ნორმალური რაოდენობის განახევრებას, მიუხედავად ამ მოლეკულების ნორმალური სტრუქტურისა (იხ. სურ. 12-23). მისენს მუტაციების შედეგად ვითარდება OI-ის სუსტად გამოხატული ფორმა თუ ამინომჟავის ცვლილება ამინოტერმინალის მხარეს მოხდება. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ჩანაცვლება ამ უბანში, სავარაუდოდ, ნაკლებად საზიანო უნდა იყოს კოლაგენის ჯაჭვის აწყობის პროცესისათვის, რაც შესაძლოა, როგორც ყოველთვის, კვლავ კარბოქსილის ჯგუფის ბოლოსთან დაიწყოს.

II, III და IV ტიპები: სტრუქტურულად დეფექტური კოლაგენები. OI-ის II, III და IV ტიპის ფენოტიპები, ჩვეულებრივ, განპირობებულია მუტაციებით, რომლებიც სტრუქტურულად ანომალიურ პროα1 და პროβ1 ჯაჭვებს წარმოქმნის (იხ. სურ. 12-23 და ცხრილი 12-4). პაციენტთა უმეტესობას სამმაგ სპირალში გლიცინი ჩანაცვლებული აქვს შედარებით დიდი ზომის ნაშთით, რაც ხელს უშლის სამმაგი სპირალის ფორმირებას. ყველა ქვემოჩამოთვლილი ფაქტორი – დაზიანებული კოლაგენის ტიპი, ჩანაცვლების ადგილი და ჩანაცვლებული ნაშთის ბუნება – ფენოტიპის მნიშვნელოვანი განმსაზღვრელია, მაგრამ, სავარაუდოდ, მაინც შეიძლება მოხდეს სპეციფიკური ჩანაცვლების საფუძველზე წარმოქმნილი ფენოტიპის ერთგვარი განზოგადება. ამრიგად, ჩანაცვლება პროα1(I) ჯაჭვში უფრო ხშირად გვხვდება III და IV ტიპის OI-ის მქონე ინდივიდებში და ისინი ხშირად ლეტალურია. რომელიმე ჯაჭვში გლიცინის (ნეიტრალური ნაშთის) ჩანაცვლება დამუხტული ნაშთით (ასპარაგინის მჟავით, გლუტამინის მჟავით, არგინინით), ჩვეულებრივ, ძლიერ საზიანოა და უფრო ხშირად დაკავშირებულია მძიმე (II ტიპის) ფენოტიპთან (იხ. სურ. 12-23). ზოგჯერ სპეციფიკური ჩანაცვლება ერთზე მეტ ფენოტიპს უკავშირდება. ასეთი შედეგი, როგორც ჩანს, მძლავრი გენ-მოდიფიკატორების გავლენას ასახავს.

არასრული ოსტეოგენეზის ახალი ფორმები, რომლებიც კოლაგენის მუტაციების შედეგი არ არის

OI-ის კიდევ სამი ფორმა (V, VI და VII ტიპები) არ არის გამოწვეული I ტიპის კოლაგენის გენების მუტაციებით, არამედ სხვა გენების დეფექტების შედეგია. OI-ს მქონე ინდივიდების 5%-ს, რომელთაც აქვთ ნორმალური კოლაგენის გენები, აღენიშნებათ ან *IFITM5* გენის დომინანტური მუტაციები (რომელიც კოდირებს ინტერფერონ-ინდუცირებულ ტრანსმემბრანულ ცილა 5-ს), ან დაახლოებით ათი სხვა გენიდან ერთ-ერთის ბიალელური მუტაციები. ეს გენები კოდირებენ ცილებს, რომლებიც ოსტეობლასტების გან ვითარებას არეგულირებენ და ხელს უწყობენ ძვლის ჩამოყალიბებას ან განაპირობებენ კოლაგენის აწყობას კოლაგენებთან ურთიერთქმედების გზით სინთეზის და სეკრეციის დროს. ასეთი გენების მაგალითია *WNT1* გენი, რომელიც გამოყოფილ სასიგნალო ცილას კოდირებს, და *BMP1* გენი, რომელიც ძვლის მორფოგენეზის ცილა 1-ს – ხრტილის ფორმირების ინდუქტორს – კოდირებს.

არასრული ოსტეოგენეზის გენეტიკა

OI-ის გამომწვევი I ტიპის კოლაგენის გენების მუტაციათა უმეტესობა დომინანტურია. დაავადებათა ეს ჯგუფი ნათლად ასახავს გენეტიკურ კომპლექსურობას, რომელიც მაშინ ვითარდება, როდესაც მუტაციები აზიანებს სტრუქტურულ ცილებს, განსაკუთრებით კი მრავალი განსხვავებული სუბერთეულისგან შემდგარ ცილებს, ან აზიანებს ისეთ ცილებს, რომლებიც მონაწილეობენ კოლაგენების დახვევაში და მათი მოქმედების ადგილამდე ტრანსპორტში.

I ტიპის OI-ის შედარებით მსუბუქი ფენოტიპი და დომინანტური მემკვიდრეობა არ ეწინააღმდეგება იმ ფაქტს, რომ, მიუხედავად მოლეკულების განახევრებული რაოდენობისა, ისინი ნორმალურ თვისებებს ინარჩუნებენ (იხ. სურ. 12-23). ერთი ალელიდან სტრუქტურულად დეფექტური პროα1(I) ჯაჭვების პროდუქციის მძიმე შედეგები (იმ მდგომარეობასთან შედარებით, როდესაც სრულიად არ ხდება ჯაჭვების სინთეზი) ნაწილობრივ ასახავს I ტიპის კოლაგენის სტექიომეტრიას, რომელიც ორ პროα1(I) ჯაჭვს და ერთ პროα2 ჯაჭვს შეიცავს (იხ. სურათი 12-23). შესაბამისად, თუ პროα1(I) ჯაჭვების ნახევარი დეფექტურია, I ტიპის ოთხი მოლეკულიდან სამს, სულ მცირე, ერთი ანომალიური ჯაჭვი მაინც აქვს; ამის საპირისპიროდ, თუ პროα2(I) ჯაჭვების ნახევარი დეფექტურია, ორი მოლეკულიდან ერთი დაზიანებული იქნება. ისეთი მუტაციები, როგორიცაა მე-12-24 სურათზე გამოსახული პროα1(I) მისენს ალელი (პროα1^{M}), წარმოადგენს **დომინანტურ ნეგატიურ ალელებს**, რადგან ისინი ამცირებენ ორივე ნორმალური ჯაჭვის – პროα1 და პროα2 ჯაჭვების წვლილს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მუტანტური ალელის ეფექტი ძლიერდება კოლაგენის მოლეკულის ტრიმერული ბუნების გამო. შედეგად, OI-ის მსგავს დაავადებების დომინანტური მემკვიდრეობის შემთხვევაში, ფაქტობრივად, უკეთესია ის მუტაცია, რომელიც გენის პროდუქტს არ წარმოქმნის, ვიდრე ის, რომელიც გენის ანომალიურ პროდუქტს წარმოქმნის. OI-ის ბიოქიმიური მექანიზმი, რომლითაც *COL1A1* გენების დომინანტურ ნეგატიური ალელების დომინანტური ნეგატიური ეფექტი ხორციელდება, ერთ-ერთი ყველაზე კარგად შესწავლილი მექანიზმია გენეტიკაში (სხვა დომინანტურ ნეგატიური ალელების მაგალითებისთვის იხ. შემთხვევა 8 და შემთხვევა 30.

მიუხედავად იმისა, რომ სტრუქტურულად ანომალიური პროα2(I) ჯაჭვების წარმომშობი მუტაციები ორჯერ ამცირებს ნორმალური I ტიპის კოლაგენის მოლეკულების რაოდენობას,

ცხრილი 12-5 ალცჰაიმერის დაავადების მიმართ მემკვიდრულ წინასწარგანწყობასთან ასოცირებული გენები და ცილები

გენი	მემკვიდრეობა	FAD-ის %	ცილა	ნორმალური ფუნქცია	როლი FAD-ში
PSEN1	AD	50%	პრესენილინ 1 (PS1): 5-10 მემბრანასთან დაკავშირებული დომენიანი ცილა, რომელიც გვხვდება მრავალი ტიპის უჯრედში თავის ტვინში და თავის ტვინის გარეთ.	არ არის ცნობილი, მაგრამ საჭიროა βAPP-ს γ-სეკრეტაზით დახლეჩისთვის	შესაძლოა მონაწილეობდეს βAPP-ის და მისი წარმოებული ცილების ანომალიურ გახლეჩაში 42-ე პოზიციაში. ალცჰაიმერის დაავადების დროს ნანახია 100-ზე მეტი მუტაცია
PSEN2	AD	1%-2%	პრესენილინ 2 (PS2): PS1-ის მსგავსი სტრუქტურა. ექსპრესიის მაქსიმუმი არის თავის ტვინის გარეთ.	არ არის ცნობილი, ალბათ, PS1-ის მსგავსია	იდენტიფიცირებულია არანაკლებ 5 მისენს მუტაცია
APP	AD	1%-2%	ამილოიდის წინამორბედი ცილა (βAPP): უჯრედშიდა ტრანსმემბრანული ცილა, ნორმაში, βAPP განიცდის ენდოპროტეოლიზურ დახლეჩას ტრანსმემბრანული დომენის შიგნით (იხ. სურ. 12-24) ისე, რომ ძალიან მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება β-ამილოიდის პეპტიდი (Aβ)	არ არის ცნობილი	β-ამილოიდური პეპტიდი (Aβ) ასაკობრივი "ფოლაქების" მთავარი კომპონენტია. Aβ-ს გაზრდილი პროდუქცია, განსაკუთრებით $Aβ_{42}$ ფორმით, მთავარი პათოგენური გამოვლინებაა. FAD-ში გამოვლენილია დაახლოებით10 მუტაცია.
APOE	იხ. ცხრილი 12-6	–	აპოლიპოპროტეინი E (ApoE): პლაზმის რამდენიმე ლიპოპროტეინის ცილოვანი კომპონენტი. ApoE ცილა ნეირონების ციტოპლაზმაში უჯრედგარე სივრციდან გადადის.	ნეირონებში ნორმალური ფუნქცია უცნობია. ტვინის გარეთ ApoE მონაწილეობს ლიპიდების ტრანსპორტში ქსოვილებსა და უჯრედებს შორის. ფუნქციის დაკარგვა იწვევს ჰიპერლიპოპროტეინემიის ერთ ფორმას (III ტიპი)	ალცჰაიმერის დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის გენი (იხ. ცხრილი 12-10). ApoE ასაკობრივი "ფოლაქების" კომპონენტს წარმოადგენს

AD, აუტოსომურ-დომინანტური; FAD, ალცჰაიმერის დაავადების ოჯახური ფორმა .

Data derived from St. George-Hyslop PH, Farrer LA: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The molecular and metabolic bases of inherited disease*, ed 8, New York, 2000, McGraw-Hill; and Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 340:1970–1980, 1999.

ასეთი შემცირება მაინც საკმარისია ზოგიერთი მუტაციისათვის მძიმე პერინატალური ფენოტიპის გამოსაწვევად (იხ. ცხრილი 12-4). II ტიპის OI-ის პერინატალური ლეტალური ფორმის მქონე ნაყოფთა უმეტესობას ახალი დომინანტური მუტაცია აქვს და, შესაბამისად, ოჯახში ასეთი შემთხვევის განმეორების რისკი, სავარაუდოდ, ძალიან დაბალი უნდა იყოს. თუმცა იშვიათად ოჯახში OI-ის II ტიპით შეიძლება ერთზე მეტი ბავშვი იყოს დაავადებული. როგორც წესი, ასეთი რეციდივები გამოწვეულია მშობლისეული გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმით, როგორც მე-7 თავშია აღწერილი.

კლინიკური მართვა. თუ პაციენტის მოლეკულური დეფექტის განსაზღვრა შესაძლებელია, OI-ის გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის კორელაციის შესახებ ცოდნის დაგროვება იმის საშუალებას გვაძლევს, რომ მეტნაკლებად განვსაზღვროთ დაავადების ბუნებრივი ისტორია. კლინიკურად უფრო მძიმე ფორმის OI-ით დაავადებული ბავშვების მკურნალობა ფიზიკური მედიცინის პრინციპებს ემყარება, რაც პაციენტების გადაადგილების უნარს ზრდის და ხშირად შერწყმულია პარენტერალურ ბისფოსფონატებით მკურნალობასთან – ეს წამლების კლასია, რომელიც ზრდის ძვლის სიმკვრივეს და ამცირებს მოტეხილობების ალბათობას ძვლის რეზორბციის შემცირების გზით. ეს წამლები ნაკლებეფექტურია რეცესიული ფორმის OI-ს მქონე ინდივიდებში. უკეთესი და მიზნობრივი წამლების შექმნა უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია პაციენტების მკურნალობის გასაუმჯობესებლად.

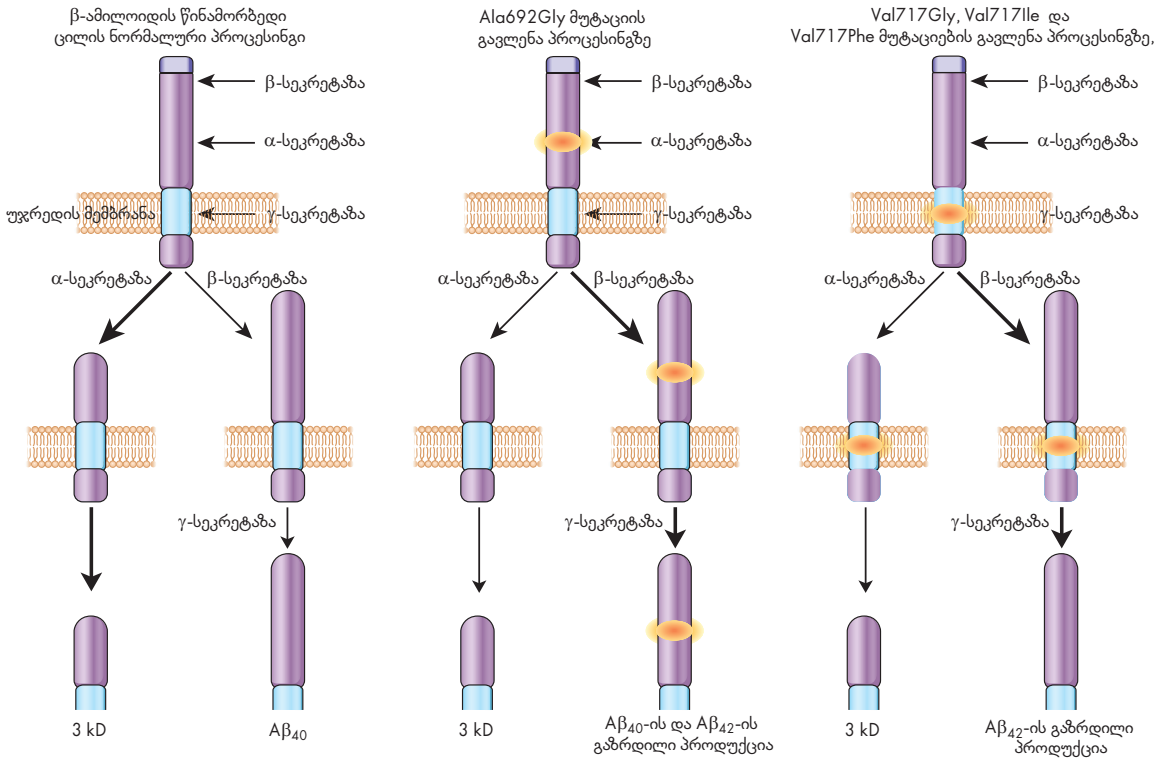
ნეიროდეგენერაციული დარღვევები

ბოლო დრომდე ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩებოდა ის მოლეკულური მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ზრდასრულ ასაკში გამოვლენილ თითქმის ყველა ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას. ამ ნაწილში განვიხილავთ სამ სხვადასხვა მდგომარეობას, რომელთაგან თითოეულს განსხვავებული გენეტიკური და გენომური საფუძვლები აქვს და განსხვავებულ მექანიზმებს და პათოგენეზს ასახავს:

- ალცჰაიმერის დაავადება
- მიტოქონდრიული დნმ-ის დარღვევები
- არასტაბილური განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები

ალცჰაიმერის დაავადება

ალცჰაიმერის დაავადება (AD) (შემთხვევა 4) ზრდასრულთა ასაკის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ნეიროდეგენერაციული მდგომარეობაა, რომელიც უკვე განვიხილეთ მე-8 თავში, კომპლექსური გენეტიკური დაავადების კონტექსტში. AD ძირითადად ორმოცდაათიდან ოთხმოცდაათი



სურ. 12-24 β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის (βAAP) ნორმალური პროცესინგი და ოჯახურ ალცჰაიმერის დაავადებასთან ასოცირებული βAAP გენის მისენს მუტაციების გავლენა პროცესინგზე. ოვალური ფიგურები შეესაბამება მისენს მუტაციების ლოკალიზაციას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

წლის ასაკამდე ვლინდება, თუმცა არსებობს მონოგენური ფორმებიც, რომლებიც ხშირად უფრო ადრე იჩენს თავს, ზოგჯერ ოცი წლის ასაკშიც კი. AD-ს კლინიკური სურათი ხასიათდება მეხსიერების და უმაღლესი კოგნიტური ფუნქციების პროგრესული გაუარესებით, მათ შორის მსჯელობის და ქცევის ცვლილებებით. ეს დარღვევები თავის ტვინის ქერქის და ჰიპოკამპის სპეციფიკურ უბნებში მიმდინარე ნეირონების დეგენერაციის პროცესის გამოხატულებაა. განვითარებულ ქვეყნებში AD მოსახლეობის თითქმის 1,4%-ში გვხვდება, ხოლო მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ამ დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემთხვევათა რიცხვი წელიწადში 100 000-ს აღწევს.

ალცჰაიმერის დაავადების გენეტიკა.

AD-ს განვითარების რისკი მთელ მოსახლეობაში 85 წლის ასაკისთვის შეადგენს 12.1% მამაკაცებისთვის და 20.3% ქალებისთვის. დაავადებული ინდივიდების ნათესავებში დაავადების განვითარების მომატებული რისკი არ არის განპირობებული მენდელისეული მემკვიდრეობით; არამედ, როგორც მე-8 თავში აღვწერეთ, ოჯახური აგრეგაცია განპირობებულია კომპლექსური გენეტიკური მექანიზმებით, რომელიც მოიცავს ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად მოქმედ ერთ ან მეტ არასრული პენეტრანტობის მქონე გენს, მრავლობით ურთიერთმოქმედ გენებს, ან გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედებას.

პაციეტთა 7-10%-ს აქვს AD-ს მონოგენური მაღალი პენეტრანტობის ფორმა, რომელიც გადაეცემა როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ ნიშანი. 1990-იან წლებში მოხდა AD-სთან ასოცირებული ოთხი გენის იდენტიფიკაცია (ცხრილი 12-5). მათგან სამის – რომლებიც კოდირებს β-ამილოიდის წინამორბედ ცილას (βAPP-ს), პრესენილინ 1-ს და პრესენილინ 2-ს – მუტაციები იწვევენ AD-ს აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას. მეოთხე გენი, *APOE*, კოდირებს E აპოლიპოპროტეინს – რამდენიმე პლაზმური ლიპოპროტეინის ცილოვან კომპონენტს. *APOE*-ს მუტაციები არ არის დაკავშირებული მონოგენურ AD-სთან. *APOE*-ს ε4 ალელი ზომიერად ზრდის წინასწარგანწყობას AD-ს არაოჯახური ფორმის მიმართ და, ზოგიერთი მონოგენური ფორმის შემთხვევაში, გავლენას ახდენს დაავადების განვითარების დაწყების ასაკზე (იხ. ქვემოთ).

AD-სთან დაკავშირებული ოთხი გენის იდენტიფიკაციამ ხელი შეუწყო არა მხოლოდ მონოგენური AD-ს პათოგენეზში დეტალურად გარკვევას, არამედ, როგორც ხშირად ხდება სამედიცინო გენეტიკაში, საშუალება მოგვცა დაგვენახა უფრო გავრცელებული ფორმის – არაოჯახური, იგივე სპორადული AD-ს – განმსაზღვრელი მექანიზმებიც. βAPP-ს ერთი პროტეოლიზური პროდუქტის, Aβ-პეპტიდის, ჭარბი ექსპრესია AD-ს პათოგენეზის ცენტრალური ფაქტორი აღმოჩნდა და დღეისათვის უკვე ხელმისაწვდომი ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე მიიჩნევენ, რომ ყველა კომპონენტი – βAPP, პრესენილინ 1 და პრესენილინ 2 ცილები უშუალოდ მონაწილეობს AD-ს პათოგენეზში.

ალცჰაიმერის დაავადების პათოგენეზი: β-ამილოიდური ცილა და TAU ცილის გროვები.

AD-ს ყველაზე სერიოზული პათოლოგიური გამოვლინებაა თავის ტვინში ორი ფიბრილური ცილის – β-ამილოიდური პეპტიდის (Aβ-ის) და TAU-ცილის ხლართები. Aβ პეპტიდი წარმოიქმნება შედარებით დიდი ზომის βAPP ცილისაგან (იხ. ცხრილი 12-5), როგორც ქვემოთ ვნახავთ, და ნანახია AD-თი დაავადებულის თავის ტვინის უჯრედგარე სივრცის ამილოიდურ ან ასაკობრივ ფოლაქებში. ამილოიდური ფოლაქები, Aβ პეპტიდის გარდა, შეიცავს სხვა ცილებსაც. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია E აპოლიპოპროტეინი (apoE) (იხ. ცხრილი 12-5). TAU მიკრომილაკებთან დაკავშირებული ცილაა, რომელიც ჭარბად ექსპრესირდება თავის ტვინის ნეირონებში. მისი ჰიპერფოსფორილირება იწვევს ნეირო-ფიბრილური ხლართების ფორმირებას, რომლებიც, გარეუჯ-რედული ამილოიდური ფოლაქებისაგან განსხვავებით, აღმოჩენილია AD ნეირონების *შიგნით*. ნორმალურ პირობებში TAU ცილა ხელს უწყობს მიკრომილაკების აწყობას და მათი სიმტკიცის შენარჩუნებას; ეს ფუნქცია ქვეითდება ფოს-ფორილირების შედეგად. მიუხედავად იმისა, რომ TAU-ს ნეიროფიბრილური ხლართების ფორმირება, სავარაუდოდ, AD-ში ნეირონული დეგენერაციის ერთ-ერთი მიზეზია, TAU გენის მუტაციები უკავშირდება არა AD-ს, არამედ დემენციის სხვა, აუტოსომურ-დომინანტურ, ფორმას - **ფრონტოტემ-პორალურ/შუბლსაფეთქლის დემენციას.**

ამილოიდის წინარმობედი ცილა, რომელიც დასაბამს აძლევს β-ამილოიდურ პეპტიდს

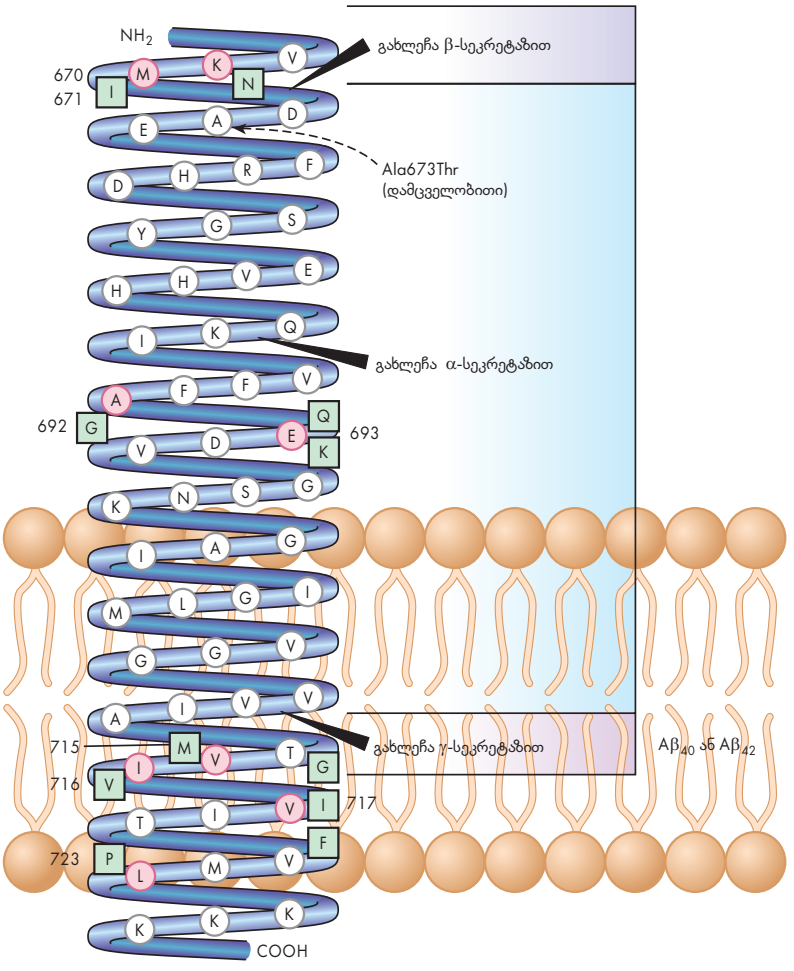
βAPP-ის და მისი შესაბამისი გენის ძირითადი ნიშან-თვისებები შეჯამებულად მოცემულია მე-12-5 ცხრილში. βAPP უჯრედშიდა, ერთი გამჭოლი, ტრანსმემბრანული ცილაა, რომელიც გვხვდება ენდოსომებში, ლიზოსომებში, ენდოპლაზმურ ბადეში და გოლჯის აპარატში. იგი ექვემდებარება სამგვარ პროტეოლიზურ ზემოქმედებას, რაც დამოკიდებულია სამი სხვადასხვა პროტეაზას აქტივობაზე; ესენია: α-სეკრეტაზა და β-სეკრეტაზა, რომლებიც ზედაპირულ პროტეაზებს წარმოადგენენ, და γ სეკრეტაზა, რომელიც არის ატიპური პროტეაზა და ხლეჩს მემბრანულ ცილებს მათ ტრანსმემბრანულ დომენებში. βAPP-ს დაახლოებით 90% უპირატესად α-სეკრეტაზით იხლიჩება (იხ. სურ. 12-24). ეს მოვლენა წინ უსწრებს Aβ-ის ფორმირებას, რადგან α-სეკრეტაზით βAPP-ს დახლეჩა ხორციელდება Aβ პეპტიდის დომენში. βAPP-ის დანარჩენი 10% იხლიჩება β- და γ-სეკ-რეტაზებით და ფორმირდება არატოქსიკური $A\beta_{40}$ ან $A\beta_{42}$ პეპტიდი. $A\beta_{42}$ პეპტიდი, როგორც ვარაუდობენ, ნეიროტოქ-სიკურია, რადგან ის უფრო ტენდენციურია აგრეგაციისკენ, ვიდრე მისი ანალოგი $A\beta_{40}$ პეპტიდი. ამის გამო, α1ATდეფიციტის მსგავსად (როგორც უკვე ვნახეთ ამ თავში), AD არის კონფორმაციული დაავადება. ნორმაში $A\beta_{42}$ პეპტიდის მცირე რაოდენობა წარმოიქმნება, და ფაქტორები, რომლებიც განსაზღვრავს γ-სეკრეტაზით დახლეჩვის შედეგად $A\beta_{40}$-ის ან $A\beta_{42}$ პეპტიდის წარმოქმნას ბოლომდე გარკვეული არ არის.

მონოგენური AD განპირობებულია βAPP-ს მაკოდირებელ გენში წარმოშობილი მუტაციით, კერძოდ, ხდება მისენს ჩანაცვლება βAPP-ის მაკოდირებელ გენში, თუმცა βAPP-ს გენის რამდენიმე მუტაცია შერჩევითად ზრდის $A\beta_{42}$ პეპტიდის პროდუქციას. ასეთი ზრდა იწვევს ნეიროტოქსიკური $A\beta_{42}$-ის აკუმულირებას, რაც, როგორც ჩანს, ცენტრალური პათოგენური ნიშანია AD-ს ნებისმიერი ფორმის შემთხვევაში, იქნება ის მონოგენური თუ სპორადული. ამ მოდელს სრულად ეთანხმება ის ფაქტი, რომ დაუნის სინდრომის მქონე პაციენტებს, რომლებიც βAPP გენის (რომელიც 21-ე ქრომოსომაზეა) 3 ასლს ატარებენ, ჩვეულებრივ, 40 წლის ასაკისათვის უვითარ-დებათ AD-ის ნევროპათოლოგიური ცვლილებები. გარდა ამისა, მუტაციები AD-ის პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენებში (იხ. ცხრილი 12-5) აგრეთვე იწვევს $A\beta_{42}$-ის პროდუქციის გაზრდას. საყურადღებოა, რომ ნეიროტოქსიკური $A\beta_{42}$ პეპტიდის შემცველობა იზრდება βAPP-ის, პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენების მუტაციის მატარებელ ინდივიდთა შრატში და კულტივირებულ უჯრედულ სისტემებში. მუტან-ტური βAPP-ის, პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენების ექსპრესია იწვევს $A\beta_{42}$-ის პეპტიდის პროდუქციის 2-10 ჯერ გაზრდას.

AD-ის დროს Aβ42 პეპტიდის ცენტრალური როლის მნიშვნელობა დადასტურებულია APP გენის მაკოდირებელი მუტაციის (Ala673Thr) აღმოჩენით (სურ. 12-25), რომელიც იცავს როგორც AD-სგან, ასევე ხანდაზმულებში კოგნიტური ფუნქციის გაუარესებისგან. სავარაუდოდ, ეს დამცავი ეფექტი შესაძლოა Aβ42 პეპტიდის შეფერხებული წარმოქმნის შედეგია, რაც გამოწვეულია Thr673-ის სიახლოვით β-სეკ-რეტაზას გახლეჩის საიტთან (იხ. სურ. 12-25).

პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 გენები

პრესენილინ-1 და პრესენილინ-2 მაკოდირებელი გენების იდენტიფიკაცია მოხდა აუტოსომურ-დომინანტური AD-ს მატარებელ ოჯახებში. პრესენილინ-1 საჭიროა βAPP წარმოებულების γ-სეკრეტაზით დახლეჩისათვის. მართლაც, არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ პრესენილინ-1 γ-სეკრეტაზის განსაკუთრებით მნიშვნელოვან კოფაქტორულ ცილას წარმოადგენს. AD-სთან დაკავშირებულ პრესენილინ-1-ის მუტაციები ჯერჯერობით უცნობი მექანიზმებით იწვევს $A\beta_{42}$ პეპტიდის პროდუქციის ზრდას. პრესენილინ-1 და პრესენილინ - 2 გენების მუტაციებს შორის მთავარი განსხვავება ისაა, რომ ისინი სხვადასხვა ასაკში ვლინდება და ეს ასაკი ძლიერ ცვალებადობს (პრესენილინ 1-ის შემთხვევაში 35-დან 60 წლამდე; პრესენილინ 2-ის შემთხვევაში – 40-დან 85 წლამდე). მართლაც, ერთ-ერთ ოჯახში 80 წლის ასაკის წევრმა, რომელიც იყო პრესენილინ-2-ის მუტაციის ასიმპტომური მატარებელი, მემკვიდრეობითი დაავადება გადასცა შთამომავლებს. ასეთი ცვალებადობის საფუძველი ნაწილობრივ განისაზღვრება *APOE* ε4 ალელების რაოდენობით (იხ. ცხრილი 12-5 და ქვემოთ მოცემული განხილვა), რომლებსაც ატარებენ პრესენილინ-2-ის მუტაციის მქონე ინდივიდები; ორი ε4 ალელის მატარებლობა დაავადების უფრო ადრეულ ასაკში გამოვლინებასთან ასოცირდება ერთი ალელის მატარებლობასთან შედარებით, ხოლო ერთი ε4 ალელი იწვევს დაავადების უფრო ადრე გამოვლენას *APOE*-ს სხვა ალელებთან შედარებით.



სურ. 12-25 ამილოიდის წინამორბედი (βAAP) ცილის ტოპოლოგიური გამოსახულება, მისი არაამილოიდოგენური გახლეჩა α-სეკრეტაზით და, სავარაუდოდ, მისი ალტერნატიული გახლეჩა β-სეკრეტაზითა და γ-სეკრეტაზით ამილოიდოგენური β-ამილოიდის პეპტიდის (Aβ–ის) წარმოსაქმნელად. ასოები β-ამილოიდის წინამორბედ ცილაში აღნიშნავს ამინომჟავების ერთასოიან კოდს, ხოლო რიცხვები აღნიშნავს დაზიანებული ამინომჟავის პოზიციას. ნორმალური ნაშთები, რომლებიც ჩართულია მისენს მუტაციების დროს, ნაჩვენებია ფერად წრეებში, ხოლო კვადრატებში მოცემულია ის ამინომჟავები, რომლებიც ასახავენ სხვადასხვა მისენს მუტაცია. მუტირებული ამინომჟავის ნაშთები β-, α- და γ-სეკრეტაზების გახლეჩვის საიტებთან ახლოს მდებარეობენ (*შავი ისრები*). მუტაციები იწვევს ტოქსიკური $Aβ_{42}$ პეპტიდის აკუმულაციას, განსხვავებით $Aβ_{40}$ პეპტიდისგან. Ala673Thr დამცველობითი ალელის მდებარეობა ნაჩვენებია წყვეტილი ისრით. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ცხრილი 12-6 ამინომჟავათა ჩანაცვლებები, რომლებიც საფუძვლად უდევს E აპოლიპოპროტეინის სამ გავრცელებულ პოლიმორფიზმს

ალელი	ε2	ε3	ε4
112-ე ნაშთი	Cys	Cys	Arg
158-ე ნაშთი	Cys	Arg	Arg
სიხშირე თეთრკანიანთა პოპულაციებში	10%	65%	25%
სიხშირე ალცჰაიმერის დაავადების მქონე ინდივიდებში	2%	58%	40%
გავლენა ალცჰაიმერის დაავადებაზე	დამცველობითი	არ არის ცნობილი	ალცჰაიმერის დაავადების 30-50%-იანი გენეტიკური რისკი

ეს ციფრები გამოთვლილია იმ განსხვავებათა საფუძველზე, რომლებიც არსებობს ალელთა სიხშირეებს შორის; ეს მაჩვენებელი ცვალებადობს საკონტროლო პოპულაციაში ეთნიკური ნიშნის, ხოლო ალცჰაიმერის დაავადების მქონე ინდივიდებში ასაკის, სქესის და ეთნიკური ნიშნის მიხედვით.

Data derived from St. George Hyslop PH, Farrer LA, Goedert M: Alzheimer disease and the frontotemporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. In Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, editors: The online metabolic & molecular bases of inherited disease (OMMBID). Available at: http://www.ommbid.com/.

APOE გენი - ალცჰაიმერის დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელი ლოკუსი

როგორც მე-8 თავში უკვე განვიხილეთ, *APOE* გენის ε4 ალელი AD-ს განვითარების განმსაზღვრელი მთავარი რისკ-ფაქტორია. APOE-ს როლი, როგორც AD-ს მიმართ წინასწარგანწყობის ლოკუსისა, თავდაპირველად გამოვლინდა ოთხი ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი შემთხვევის საფუძველზე: ოჯახში, სადაც AD-ს არაერთი შემთხვევა იყო დაავადების გვიანი გამოვლენით, ჩატარდა შეჭიდულობის ანალიზი და აღმოჩნდა AD ავადმყოფებთან ε4 ალელის კავშირის მაღალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამ აღმოჩენამ APOE ცილა წარმოაჩინა, როგორც AD-ს ამილოიდური ფოლაქების კომპონენტი და გამოააშკარავა, რომ ε4 უკავშირდება Aβ პეპტიდს. APOE ცილის სამი გავრცელებული ფორმა არსებობს (იხ. ცხრილი 12-6), რომლებიც კოდირდებიან შესაბამისი *APOE* ალელებით. ε4 ალელი ჭარბად ექსპრესირდება AD პაციენტებში (≈40% საერთო პოპულაციურ ≈ 5%-თან შედარებით) და დაკავშირებულია AD-ის ნაადრევ გამოვლინებასთან (ε4/ε4 ჰომოზიგოტებში AD-ის გამოვლენა დაახლოებით 10-15 წლით ადრე იწყება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით; იხ. მე-8 თავი). ამასთანავე, ε4 ალელსა და AD-ს შორის კავშირი დოზა-დამოკიდებულია. ε4-ის ორი ასლის არსებობა განსაზღვრავს AD-ის ადრეულ გამოვლინებას (იგულისხმება დაავადების განვითარება 70 წლამდე ასაკში) ერთი ასლის მატარებლობასთან შედარებით (იგულისხმება AD-ს გამოვლინება 70 წლის ზევით) (იხ.სურ. 8-11 და ცხრილი 8-14). ამის საპირისპიროდ, ε2 ალელს აქვს დამცველობითი ეფექტი და, შესაბამისად, უფრო გავრცელებულია ხანდაზმულ ინდივიდებში, რომლებიც არ არიან დაავადებული AD-თი (ცხრილი 12-6).

მართალია, არ არის ცნობილი მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ამ ეფექტებს, მაგრამ ვარაუდობენ, რომ E აპოლიპროტეინის პოლიმორფიზმებს შესაძლოა გარკვეული გავლენა ჰქონდეთ βAPP-ის პროცესინგზე და AD-ს შემთხვევაში თავის ტვინში არსებული ამილოიდური ფოლაქების სიმკვრივეზე. ასევე მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ *APOE* ε4 ალელი არ არის AD-ის გაზრდილ რისკთან დაკავშირებული ერთადერთი ალელი. ε4 ალელების მატარებელ ინდივიდებს ნევროლოგიური თვალსაზრისით უფრო ცუდი პროგნოზი აქვთ თავის ტრავმის, სისხლჩაქცევის, ინსულტის შემთხვევაში. მიუხედავად იმისა, რომ *APOE* ε4 ალელის მატარებლებს აქვთ აშკარად მომატებული რისკი AD-ის განვითარების მიმართ, ამჟამად არ არსებობს დასაბუთება ჯანმრთელ ინდივიდებში ამ ალელის მატარებლობაზე სკრინინგის ჩატარების მიზანშეწონილობისათვის: ასეთ ტესტირებას აქვს პოზიტიური და ნეგატიური მწირი პროგნოზული ღირებულება და, შესაბამისად, AD-ს განვითარების მომავალ რისკთან დაკავშირებული საკითხები კვლავ ბუნდოვანი რჩება(იხ. მე-18 თავი).

AD-თან ასოცირებული სხვა გენები

AD-ის რისკის ერთ-ერთ მთავარ მოდიფიკატორს წარმოადგენს *TREM2* გენი (კოდირებს ე. წ. ტრიგერულ რეცეპტორ 2-ს), რომლის იდენტიფიკაცია მოხდა მთლიანი ეგზომის და მთლიანი გენომის სექვენირებით ოჯახებში, სადაც რამდენიმე წევრი AD-ით იყო დაავადებული. ამ გენის რამდენიმე იშვიათი მისენს ვარიანტი განაპირობებს გვიანი ასაკის AD-ის რისკის 5-ჯერ მომატებას; ასე რომ, *TREM2* გენი გვიანი ასაკის AD-ის განვითარების მეორე ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს წარმოადგენს *APOE* გენის ε4 ალელის შემდეგ. სტატისტიკური ანალიზის მონაცემებით, არსებობს კიდევ 4-8 გენი, რომლებსაც შეუძლიათ მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიონ AD-ის განვითარების რისკზე, თუმცა მათი იდენტურობა გარკვეული რჩება.

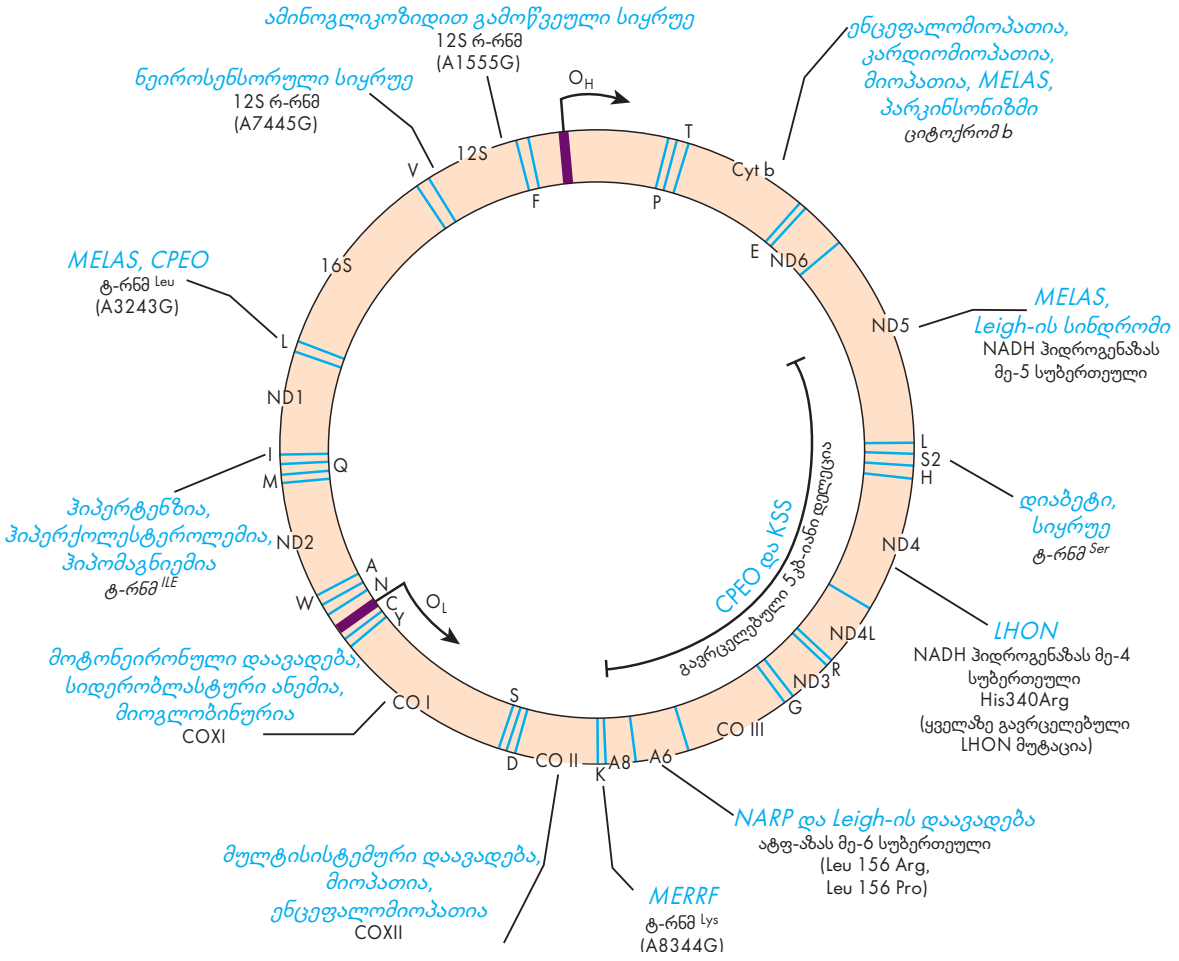
მიუხედავად იმისა, რომ კანდიდატი გენების შემთხვევა-კონტროლის კვლევებით (იხ. მე-10 თავი) გამოიკვეთა AD-ის გამომწვევი 100-ზე მეტი გენი, მხოლოდ ერთი ასეთი კანდიდატი გენის, *SORL1* (სორტილინ-დამოკიდებული რეცეპტორი 1), მოქმედება არის დასაბუთებული. *SORL1* გენის ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები (SNPs) განაპირობებს AD-ის განვითარების ზომიერად მომატებულ რისკს, რომელიც ნაკლებია 1.5-ზე. *SORL1*-ით კოდირებული ცილა გავლენას ახდენს APP-ს პროცესინგზე და ხელს უწყობს βAPP-დან ნეიროტოქსიური Aβ42 პეპტიდის წარმოქმნას.

თუმცა, მეორე მხრივ, მთელი გენომის ასოციაციური კვლევების ანალიზით (იხ. მე-10 თავი) მნიშვნელოვნად გაიზარდა იმ გენების რაოდენობა, რომლებიც დიდი ალბათობით ასოცირდება AD-თან; მათ შორის იდენტიფიცირებულია მინიმუმ 9 ახალი SNP, რომლებიც ასოცირდება გვიანი ასაკის არაოჯახური AD-ის წინასწარგანწყობასთან. ის გენები, რომლებიც დაკავშირებულია აღნიშნულ SNP-თან და AD-ის განვითარებაში მათ პათოგენურ როლ(ებ)თან ამჟამად დაუდგენელია.

საერთო ჯამში უნდა ითქვას, რომ გენეტიკური ვარიანტები AD-ის განვითარების რისკს, სულ მცირე, ორი ძირითადი მექანიზმით ცვლიან: პირველი, Aβ-ის წარმოქმნის მოდულაციის გზით და მეორე, მათი ზეგავლენით სხვა პროცესებზე, მათ შორის თანდაყოლილი იმუნური პასუხების რეგულაციაზე, ანთებით პროცესებზე და ცილის აგრეგატების ხელახალ სეკრეციაზე. სავარაუდოდ, ეს უკანასკნელი ვარიანტები ახდენენ AD-ის განვითარების რისკის მოდულაციას Aβ-ს დაგროვების საპასუხო მეტაბოლური გზების საშუალებით.

მიტოქონდრიულ დნმ-თან (მიტ-დნმ-თან) დაკავშირებული დაავადებები. მიტ-დნმ-ის გენომი და მიტ-დნმ-ის დაავადებათა გენეტიკა

მიტ-დნმ-ის გენომის მახასიათებლები და ამ გენომში წარმოშობილი მუტაციებით გამოწვეული დაავადებების მემკვიდრეობის ნიშნები აღწერილია მე-2 და მე-7 თავებში. აქ მხოლოდ მოკლედ მიმოვიხილავთ მათ. პატარა რგოლური მიტ-დნმ-ის ქრომოსომა ლოკალიზებულია მიტოქონდრიებში და შეიცავს მხოლოდ 37 გენს (სურ. 12-26). უჯრედების უმეტესობა შეიცავს, სულ მცირე, 1000-მდე მიტ-დნმ-ის მოლეკულას, რომლებიც ასობით მიტოქონდრიაშია განაწილებული და თითოეული მიტოქონდრია მიტ-დნმ-ის მრავლობით ასლებს შეიცავს. ორი სახის რიბოსომული რნმ-ის (რ-რნმ) და 22 ტრანსპორტული რნმ-ის (ტ-რნმ-ები) გარდა მიტ-დნმ კოდირებს



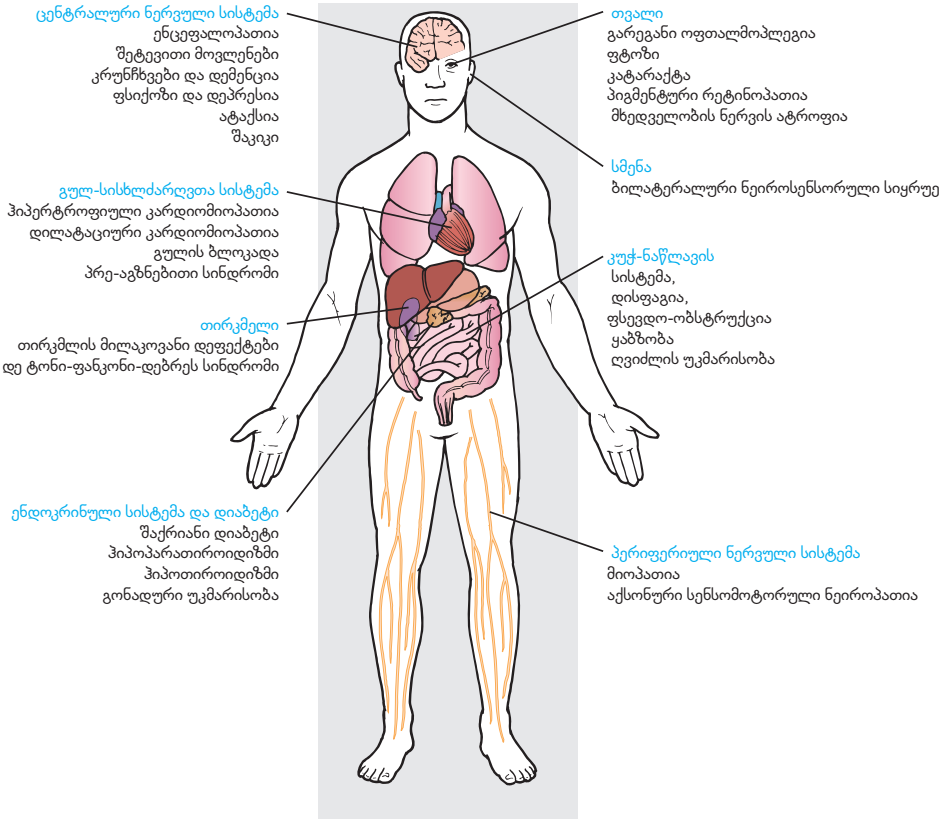
სურ. 12-26 დაავადების გამომწვევი მუტაციები და დელეციები ადამიანის მიტ-დნმ-ის გენომში ნაჩვენებია გენების ლოკალიზაციასთან კავშირში, რომლებიც კოდირებენ 22 ტ-რნმ-ს, 2 რ-რნმ-ს და ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპლექსის 13 ცილას. მითითებულია სპეციფიკური პრედომინანტური ალელები და მხოლოდ ფენოტიპთან ან ფენოტიპით განსაზღვრულ გარკვეულ ნიშნებთან ასოცირებული ალელები. O_H და O_L შეესაბამება დნმ-ის ორი ძაფის რეპლიკაციის სასტარტო წერტილებს; 12S, 12S რიბოსომული რნმ; 16S, 16S რიბოსომული რნმ. თითოეული ტ-რნმ-ის ლოკალიზაცია აღნიშნულია მისი შესაბამისი ამინომჟავის ერთი კოდური სიმბოლოთი. მიტ-დნმ-ით კოდირებული ჟანგვითი ფოსფორილირების 13 პოლიპეპტიდი შეიცავს I კომპლექსის კომპონენტებს: NADH დეჰიდროგენაზა (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 და ND6); III კომპლექსი: ციტოქრომ b (cytb); IV კომპლექსი: ციტოქრომ c ოქსიდაზა I ან CYTC (COI, COII, COIII); და V კომპლექსი: ატფ-აზა 6 და 8 (A-6, A-8). ამ სქემაში გამოყენებული დაავადებების აბრევიატურები (მაგ. MELAS, MERRF) განმარტებულია მე-12-7 ცხრილში. CPEO, ქრონიკული პროგრესული გარეგანი ოფთალმოპლეგია; NARP, ნეიროპათია, ატაქსია და პიგმენტური რეტინიტი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

13 ცილას, რომლებიც ჟანგვითი ფოსფორილირების სუბერთეულებს წარმოადგენს.

მიტ-დნმ-ის მუტაციები შესაძლებელია შთამომავლებს მემკვიდრეობით გადაეცეს დედის ხაზით (იხ. მე-7 თავი) ან შეძენილი იქნეს, როგორც ახალი სომატური მუტაციები. მიტ-დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები ხასიათდება მემკვიდრეობის განსხვავებული ტიპით, რაც გამოწვეულია მიტოქონდრიული ქრომოსომების სამი თავისებურებით:

- რეპლიკაციური სეგრეგაცია
- ჰომოპლაზმია და ჰეტეროპლაზმია
- დედისეული მემკვიდრეობა

რეპლიკაციური სეგრეგაცია ეყრდნობა იმ ფაქტს, რომ თითოეული მიტ-დნმ-ის მრავლობითი ასლი რეპლიცირებს უჯრედში და შემთხვევითად გადანაწილდება ახლად დასინთეზებულ მიტოქონდრიებში, რომლებიც, თავის მხრივ, ასევე შემთხვევითად ნაწილდება შვილეულ უჯრედებში (იხ. სურ. 7-25). **ჰომოპლაზმია** შეესაბამება სიტუაციას, როდესაც უჯრედი შეიცავს ნორმალური მიტ-დნმ-ის ან მუტანტური მიტ-დნმ-ის წმინდა პოპულაციებს, ხოლო **ჰეტეროპლაზმია** გულისხმობს უჯრედში მუტანტური და ნორმალური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების ნარევის არსებობას. ამრიგად, მიტ-დნმ-ის მუტაციასთან ასოცირებული ფენოტიპი დამოკიდებული იქნება ამა თუ იმ ქსოვილის უჯრედებში ნორმალური და მუტანტური მიტ-დნმ-ის თანაფარდობაზე (იხ. სურ. 7-25). აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მიტოქონდრიული დარღვევები ზოგადად დაქვეითებული პენეტრანტობით, ვარიაბელური ექსპრესიით და პლეიოტროპიით ხასიათდება. მიტ-დნმ-ის **დედისეული მემკვიდრეობა** (უფრო დეტალურად განხილულია მე-7 თავში; იხ. სურ. 7-24) ასახავს ფაქტს, როდესაც სპერმატოზოიდების მიტოქონდრიები ისე



სურ. 12-27 მიტოქონდრიული დნმ-ის (მიტ-დნმ) მუტაციებთან დაკავშირებული დაზიანებული ქსოვილების სპექტრი და მუტაციათა კლინიკური ფენოტიპები. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ელიმინირდება ემბრიონიდან, რომ ამ უკანასკნელის მიტ-დნმ თითქმის ყოველთვის მთლიანად დედისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული; მიტ-დნმ-ის დაავადების მამისეული მემკვიდრეობა ძალზე უჩვეულოა და აღწერილია ერთადერთი შემთხვევა.

ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპლექსში შემავალი 74 პოლიპეპტიდი, რომლებსაც მიტ-დნმ არ კოდირებს, ბირთვული გენომით კოდირდება, რომელიც მთლიანობაში 1500-მდე მიტოქონდრიული ცილის გენებს შეიცავს. დღეისათვის 100-ზე მეტი ბირთვული გენია სუნთქვითი ჯაჭვის დაავადებებთან ასოცირებული. ამრიგად, ჟანგვით ფოსფორილირებასთან დაკავშირებული პათოლოგიები გამოწვეული არ არის მხოლოდ მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით, რომლებიც ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპონენტებს კოდირებს. მეტიც, ბირთვული გენომი კოდირებს მიტ-დნმ-ის გენების შენარჩუნებისა და ექსპრესიისთვის საჭირო 200-მდე ცილას, რომლებიც ასევე გამოიყენება ჟანგვითი ფოსფორილირების ცილის კომპლექსის ასაწყობად. ბევრ ასეთ ბირთვულ გენში წარმოშობილი მუტაციები იწვევს აგრეთვე დარღვევებს მიტ-დნმ-ის დაავადებებისათვის დამახასიათებელი ფენოტიპური გამოვლინებებით. ამასთან, რასაკვირველია, მემკვიდრეობის ხასიათი ისეთივეა, როგორიც ბირთვული გენომის მუტაციების შემთხვევაში (იხ. მე-7 თავი).

მიტ-დნმ-ის მუტაციები და დაავადებები

უკვე ოცდაათ წელზე მეტია, რაც ცნობილია მიტ-დნმ-ის გენომის თანამიმდევრობა და მიტ-დნმ-ში პათოგენური მუტაციების არსებობა. მოულოდნელი და ჯერაც აუხსნელია ის ფაქტი, რომ მიტ-დნმ-ის გენომი ბირთვულ დნმ-თან შედარებით მუტაციას თითქმის ათჯერ უფრო მაღალი სიხშირით განიცდის. მიტ-დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული კლინიკური დაავადებები მრავალფეროვნებით გამოირჩევა (სურ. 12-27), თუმცა მათში ნერვ-კუნთოვანი დაავადებები ჭარბობს. მიტ-დნმ-ში დაავადების გამომწვევი, რეაარანჟირებასთან დაკავშირებული 100-ზე მეტი მუტაცია და დაახლოებით 100 სხვადასხვა წერტილოვანი მუტაციაა იდენტიფიცირებული. მიტ-დნმ-ის მუტაციების სიჭარბე აღწერილია, სულ მცირე, ერთ პოპულაციაში, სადაც ის დაახლოებით არის 1 ყოველ 8000 ინდივიდზე; დამახასიათებელი მუტაციები და მათთან ასოცირებული დაავადებები მოცემულია მე-12-26 სურათზე და მე-12-7 ცხრილში. ზოგადად, როგორც ქვემოთ ვნახავთ, მიტ-დნმ-ში იდენტიფიცირებულია 3 ტიპის მუტაცია: რეარანჟირებები, რომლებიც წარმოშობს მიტ-დნმ-ის მოლეკულის დელეციებს და დუპლიკაციებს, წერტილოვანი მუტაციები ტ-რნმ-ის ან რ-რნმ-ის გენებში, რომლებიც თრგუნავს მიტოქონდრიული ცილების სინთეზს და მისენს მუტაციები იმ გენების მაკოდირებელ უბნებში, რომლებიც ცვლის ცილის ჟანგვითი ფოსფოლირების აქტივობას.

მიტ-დნმ-ის დელეციები და დაავადებები. უმეტესად, მიტ-დნმ-ის დელეციებით გამოწვეული დაავადებები, როგორიცაა, მაგალითად, **კერნს-სეიერის სინდრომი** (იხ. ცხრილი 12-7), მემკვიდრეობით გადაეცემა ჯანმრთელი დედისგან, რომელსაც აქვს დელეცია ოოციტებში, მაგრამ არა სხვაგან, რაც გონადური მოზაიციზმის მაგალითს

ცხრილი 12-7 მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციებით გამოწვეული დარღვევების ტიპური მაგალითები

დაავადება	ფენოტიპები — მეტწილად ნევროლოგიური	მიტ-დნმ-ის მოლეკულის ყველაზე ხშირი მუტაცია	ჰომოპლაზმია ან ჰეტეროპლაზმია	მემკვიდრეობა
ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათია (LHON)	ოპტიკური ნერვის ატროფიით გამოწვეული სიბრმავე ადრეული მომწიფების ასაკში; მხედველობის ნაწილობრივი აღდგენა, რაც დამოკიდებულია მუტაციაზე. ძლიერ გამოხატული სქესობრივი განსხვავება. მატარებელ კაცებში მხედველობის დაკარგვა გვხვდება ~50%-ში, ქალებში კი ~10%-ში	1178A>G ჩანაცვლება ელექტრონების ტრანსპორტული ჯაჭვის I კომპლექსის ND4 სუბერთეულში; ეს მუტაცია, სხვა ორ მუტაციასთან ერთად, განაპირობებს შემთხვევათა 90%-ს	მეტწილად ჰომოპლაზმიური	დედისეული
ლეის (Leigh) სინდრომი	ჰიპოტონიით მიმდინარე ადრეული ასაკის პროგრესული ნეიროდეგენერაცია, განვითარების შეფერხება , ოპტიკური ნერვის ატროფია და სასუნთქი სისტემის ანომალიები	ატფ-აზას სუბერთეული-6 გენის წერტილოვანი მუტაციები	ჰეტეროპლაზმიური	დედისეული
MELAS	მიოპათია, მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია, ლაქტატ-აციდოზი და ეპიზოდური ხასიათის შეტევები; შეიძლება გამომჟღავნდეს მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტის და სიყრუის სახით	წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$,-ში, მუტაცია hot spot, ყველაზე ხშირია 3243A>G	ჰეტეროპლაზმიური	დედისეული
MERRF (შემთხვევა 33)	მიოკლონური ეპილეფსია დაწყვეტილი წითელი ბოჭკოებით კუნთებში, ატაქსია, ნეიროსენსორული სიყრუე, დემენცია	წერტილოვანი მუტაცია ტ-რნმ^{lys}, ყველაზე ხშირია 8344A>G	ჰეტეროპლაზმიური	დედისეული
სიყრუე	პროგრესული ნეიროსენსორული სიყრუე, რომელიც ხშირად გამოწვეულია ამინოგლიკოზიდის ანტიბიოტიკებით; არასინდრომული ნეიროსენსორული სიყრუე	1555A>G მუტაცია 12S რ-რნმ გენში 7445A>G მუტაცია 12S რ-რნმ გენში	ჰომოპლაზმიური ჰომოპლაზმიური	დედისეული დედისეული
კერნს-სეიერის სინდრომი (KSS)	პროგრესული მიოპათია, ადრეული ასაკის პროგრესული გარეგანი ოფთალმოპლეგია, კარდიომიოპათია, გულის ბლოკადა, ფტოზი, ბადურის პიგმენტაცია, ატაქსია, დიაბეტი	≈5 კბ დიდი ზომის დელეცია (იხ. სურ. 12-26)	ჰეტეროპლაზმიური	ძირითადად, სპორადული, სავარაუდოდ, განპირობებული დედისეული გონადური მოზაიციზმით

მიტ-დნმ, მიტოქონდრიული დნმ; რ-რნმ, რიბოსომული რნმ; ტ-რნმ, ტრანსპორტული რნმ.

წარმოადგენს. ასეთ შემთხვევაში, მიტ-დნმ-ის დელეციებით გამოწვეული დაავადებები მეტწილად სპორადულია, რადგან დელეციის მატარებელი ოოციტები შედარებით იშვიათია. მხოლოდ შემთხვევათა 5%-მდე არის გამოწვეული დაავადებული დედისაგან დელეციების გადაცემა. ესოდენ დაბალი სიხშირის მიზეზი გაურკვეველია, თუმცა შესაძლოა ეს მარტივად ასახავდეს იმ ფაქტს, რომ ქალებს, რომელთა სასქესო უჯრედები დიდი რაოდენობით შეიცავს მიტ-დნმ-ის დელეციებს, მძიმე ფენოტიპი აქვთ, რაც რეპროდუქციის უნარს მკვეთრად აქვეითებს.

მიტ-დნმ-ის დელეციების, როგორც დაავადების გამომწვევი დარღვევების მნიშვნელობა ახლახან დადგინდა აღმოჩენით, რომ *სომატური* მიტ-დნმ-ის დელეციები გავრცელებულია შავი სუბსტანციის (substantia nigra) დოფამინერგულ ნეირონებში, როგორც ჯანმრთელ ხანდაზმულებში, ისე **პარკინსონის დაავადების** მქონე ინდივიდებში (შესაძლოა უფრო მაღალი სიხშირით). დელეციები, პარკინსონით დაავადებულთა ცალკეულ ნეირონებში უნიკალური აღმოჩნდა, რაც მიუთითებს ყოველ უჯრედში წარმოქმნილი სხვადასხვა დელეციის მქონე მიტ-დნმ-ის კლონურ ექსპანსიაზე. ეს აღმოჩენები იმის მაუწყებელია, რომ ხანდაზმულობისას მიტ-დნმ-ის სომატური დელეციები შავი სუბსტანციის დოფამინერგული ნეირონების დაკარგვის მნიშვნელოვანი მიზეზია; და ეს ზრდის იმის ალბათობას, რომ პარკინსონის დაავადების გავრცელებული სპორადული ფორმა შეიძლება გამოწვეული იყოს მიტ-დნმ-ის დელეცირებული მოლეკულების მაღალი შემცველობით შავ სუბსტანციაში, რასაც მოსდევს ჟანგვითი ფოსფორილირების უფრო ძლიერი დათრგუნვა. დღეისათვის დელეციების და კლონური ექსპანსიების გამომწვევი მექანიზმები ჯერ კიდევ სრულიად ბუნდოვანია.

მუტაციები მიტოქონდრიული გენომის ტ-რნმ-ის და რ-რნმ-ის გენებში. მუტაციები მიტ-დნმ-ის ცილის არამაკოდირებელ ტ-რნმ-ის და რ-რნმ-ის გენებში ზოგადად მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი აშკარად გვაჩვენებს, რომ

ყველა დაავადების გამომწვევი მუტაცია ადამიანში მხოლოდ იმ გენებს არ უკავშირდება, რომლებიც ცილებს კოდირებს (შემთხვევა 33). მიტ-დნმ-ის 22 ტ-რნმ-ის გენიდან 20-ში 90-ზე მეტი პათოგენური მუტაციაა იდენტიფიცირებული და ისინი ადამიანში ჟანგვითი ფოსფორილირების ანომალიათა გამომწვევი ყველაზე ხშირი მიზეზია (იხ. სურ. 12-26 და ცხრილი 12-7). წარმოშობილი ფენოტიპები ძირითადად მიტ-დნმ-ის დეფექტებთანაა დაკავშირებული. ტ-რნმ-ის მუტაციები მოიცავს 18 ჩანაცვლებას ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$) გენში და ზოგიერთი მათგანი, როგორიცაა გავრცელებული 3243A>G მუტაცია, განაპირობებს MELAS ფენოტიპს (მიტოქონდრიული ენცეფალომიოპათია ლაქტატ აციდოზით და ეპიზოდური შეტევებით (იხ. სურ. 12-26 და ცხრილი 12-7); სხვა მუტაციები ძირითადად ასოცირდება მიოპათიასთან. 12S რ-რნმ-ის მუტაცია ჰომოპლაზმური ჩანაცვლების მაგალითია (იხ. ცხრილი 12-7), რაც **ნეიროსენსორულ მეტყველებამდელ სიყრუეს** იწვევს ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკოთერაპიის საპასუხოდ (იხ. სურ. 12-26).

მიტოქონდრიულ დარღვევათა ფენოტიპები

ჟანგვითი ფოსფორილირება და მიტ-დნმ-ის დაავადებები. მიტოქონდრიული მუტაციები ძირითადად იმ ქსოვილებს აზიანებს, რომლებსაც მაღალი მოთხოვნილება აქვთ ინტაქტური ჟანგვითი ფოსფორილირების გზით მეტაბოლიზმისათვის საჭირო ენერგიის მიღებაზე. ასეთი ფენოტიპური თავისებურება ასახავს ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპლექსის ცენტრალურ როლს უჯრედული ენერგიის წარმოქმნაში. აქედან გამომდინარე, მიტ-დნმ-ის ბევრი დაავადებისათვის დამახასიათებელია ატფ-ის შემცირებული პროდუქცია და ეს, სავარაუდოდ, საფუძვლად უდევს უჯრედების ფუნქციის მოშლას და კვდომას. მიტ-დნმ-ის დაავადებების დროს იმის მტკიცებულება, რომ ატფ-ის დაქვეითებული პროდუქციის გარდა სხვა მექანიზმებიც მონაწილეობენ მიტ-დნმ-ის დაავადებებათა პათოგენეზში, არაპირდაპირი ან დაუსაბუთებელია, მაგრამ რეაქტიული ჟანგბადის სახესხვაობების, როგორც დეფექტური ჟანგვითი ფოსფოლირილების ნარჩენი პროდუქტის წარმოქმნას შესაძლოა ასევე მნიშვნელობა ჰქონდეს მიტ-დნმ-ის დარღვევების პათოლოგიისათვის. მონაცემები მიუთითებს, რომ არსებობს მიტ-დნმ-ის ჰეტეროპლაზმიასთან დაკავშირებული **ფენოტიპური ზღურბლის ეფექტი** (იხ. სურ. 7-25); საზიანო მუტაციათა მატარებელი მიტ-დნმ-ის მოლეკულების წილი უნდა სცილდებოდეს კრიტიკულ ზღურბლს დაზიანებული ქსოვილის უჯრედებში დაავადების კლინიკურ გამოვლინებამდე. აღმოჩნდა, რომ მიტ-დნმ-ის დელეციებით განპირობებული დაავადებების შემთხვევაში ზღურბლი დაახლოებით 60%-ია, ხოლო სხვა ტიპის მუტაციებით განპირობებული დაავადების შემთხვევაში – დაახლოებით 90%.

ნერვ-კუნთოვანი სისტემა ყველაზე ხშირი სამიზნეა მიტ-დნმ-ის მუტაციებისათვის, რომელთა შედეგები ვლინდება ენცეფალოპათიის, მიოპათიის, ატაქსიის, ბადურის დეგენერაციისა და თვალის გარეთა კუნთების მიერ ფუნქციის დაკარგვის სახით. მიტოქონდრიული მიოპათია ხასიათდება ე.წ. დაფლეთილი წითელი (კუნთის) ფიბრილების არსებობით, დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური ფენოტიპით, რომელიც განპირობებულია კუნთოვან ფიბრილებში სტრუქტურულად

ჰეტეროპლაზმია და მიტოქონდრიული დაავადებები

ჰეტეროპლაზმია მიტოქონდრიული დნმ-ის დარღვევებს სამ საერთო თავისებურებას ანიჭებს, რაც მნიშვნელოვანია მათი პათოგენეზისათვის.

- *პირველი:* ჰეტეროპლაზმური მიტ-დნმ-ის წერტილოვანი მუტაციების ან მიტ-დნმ-ის დუპლიკაციების მატარებელი ქალები, ჩვეულებრივ, ზოგიერთ მუტანტურ მიტ-დნმ-ს შთამომავლებს გადასცემენ.
- *მეორე:* მატარებელი დედისგან ყოველი შვილის მიერ მემკვიდრეობით მიღებული მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების წილი მკვეთრად განსხვავებულია. მიტ-დნმ-ის მოლეკულების გარკვეული რაოდენობა თითოეულ ოოციტში რედუქციას განიცდის, ვიდრე მათი შემდგომი ამპლიფიკაცია არ დაიწყება და უზარმაზარ რიცხვს არ მიაღწევს, რაც მომწიფებულ ოოციტებს ახასიათებს. ოოგენეზში მიტ-დნმ-ის ასეთ შემცირებას და შემდგომ ამპლიფიკაციას **მიტოქონდრიულ გენეტიკური ''ბოთლის ყელის''ეფექტს** უწოდებენ. აქედან გამომდინარე, მუტანტური მიტ-დნმ-ის მოლეკულების პროცენტული მაჩვენებლების ცვალებადობა, რომელიც მიტ-დნმ-ის მუტაციის მატარებელი დედის შთამომავლებში ვლინდება, ნაწილობრივ მაინც აიხსნება ოოგენეზის განმავლობაში მიტ-დნმ-ის მხოლოდ ნაწილის შერჩევით.
- *მესამე:* "ბოთლის ყელის" ეფექტით გამოწვეული ჰეტეროპლაზმიის ხარისხის ცვალებადობის მიუხედავად, დედებს, რომლებსაც მიტ-დნმ-ის მუტანტური მოლეკულები მაღალი თანაფარდობით აქვთ, სავარაუდოდ, კლინიკურად დაავადებული შვილები ეყოლებათ, ვიდრე ასეთი მოლეკულებს დაბალი თანაფარდობით შემცველ დედებს; ეს მოსალოდნელია "ბოთლის ყელის" ეფექტიდან გამომდინარე მიტ-დნმ-ის მოლეკულების შემთხვევით შერჩევის გამო. მიუხედავად ამისა, იმ ქალებს, რომლებიც დაბალი თანაფარდობით შეიცავენ პათოგენურ მიტ-დნმ-ის მოლეკულებს, დაავადებული შვილის ყოლის გარკვეული რისკი მაინც აქვთ, რადგან "ბოთლის ყელის" ეფექტი "შერჩევას" და შემდგომ "ექსპანსიას" გულისხმობს, რასაც შემთხვევითი ხასიათი აქვს და მუტანტური მიტ-დნმ-ის იშვიათ მუტაციებსაც შეეხება.

და ბიოქიმიურად ანომალიური მიტოქონდრიების გამრავლებით. მიტოქონდრიული დაავადებების სპექტრი ფართოა და, როგორც მე-12-27 სურათიდან ჩანს, შეიძლება მოიცავდეს ღვიძლის ფუნქციის დარღვევას, ძვლის ტვინის დაზიანებას, პანკრეასის კუნძულების უჯრედთა დეფიციტს და დიაბეტს, სიყრუეს და სხვა დარღვევებს.

აუხსნელი და მოულოდნელი ფენოტიპური ცვალებადობა მიტ-დნმ-ის დაავადებათა შემთხვევაში. როგორც მე-12-7 ცხრილზე ვხედავთ, ჰეტეროპლაზმია, როგორც წესი, დამახასიათებელია მიტ-დნმ-ის თითქმის ყველა დაავადებისათვის. ჰეტეროპლაზმიას მივყავართ კონკრეტულ ქსოვილებში მუტანტური მიტ-დნმ-ის გაუთვალისწინებელ და ცვალებადი ფრაქციის არსებობამდე, რაც დანამდვილებით ხდება პლეიოტროპიისა და მიტ-დნმ-ის მუტაციების ვარიაბელური ექსპრესიულობის მიზეზი (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ამის მაგალითია მიტ-დნმ-ის ყველაზე გავრცელებული მუტაცია – 3243A>G ჩანაცვლება ტრანსპორტული რნმ-ის გენში ტ-რნმ$^{leu(UUR)}$, რომელიც უკვე ვახსენეთ MELAS ფენოტიპის განხილვის დროს. აღნიშნული მუტაცია ზოგიერთ ოჯახში ძირითადად დიაბეტს და სიყრუეს იწვევს მაშინ, როდესაც სხვებში ის დაკავშირებულია დაავადებასთან, რომელსაც **ქრონიკული პროგრესული გარეგანი ოფთალმოპლეგია**

ეწოდება. გარდა ამისა, შაქრიანი დიაბეტის მცირე წილი (< 1%) საერთო პოპულაციაში, განსაკუთრებით, იაპონელებში, 3243A>G ჩანაცვლებას უნდა მივაწეროთ.

სავარაუდოდ, მიტოქონდრიული გენების მუტაციის მქონე პაციენტების ფენოტიპური ცვალებადობის ახსნა შეიძლება იმ ფაქტით, რომ სხვადასხვა ქსოვილის მიტოქონდრიული ცილები მკვეთრად განსხვავდება ერთმანეთისგან და ეს სხვაობა ორ სხვადასხვა ორგანოს შორის დაახლოებით 25%-ს შეადგენს. ამგვარი მოლეკულური არაერთგვაროვნება ბიოქიმიურ არაერთგვაროვნებაზე აისახება. მაგალითად, თავის ტვინის მიტოქონდრიების მიერ წარმოქმნილი ენერგიის უმეტესი ნაწილი მიიღება კეტონების დაჟანგვით, ხოლო ჩონჩხის კუნთების მიტოქონდრიები ენერგიის წყაროდ უპირატესად ცხიმოვან მჟავებს იყენებენ.

მიტოქონდრიულ და ბირთვულ გენომებს შორის ურთიერთქმედება

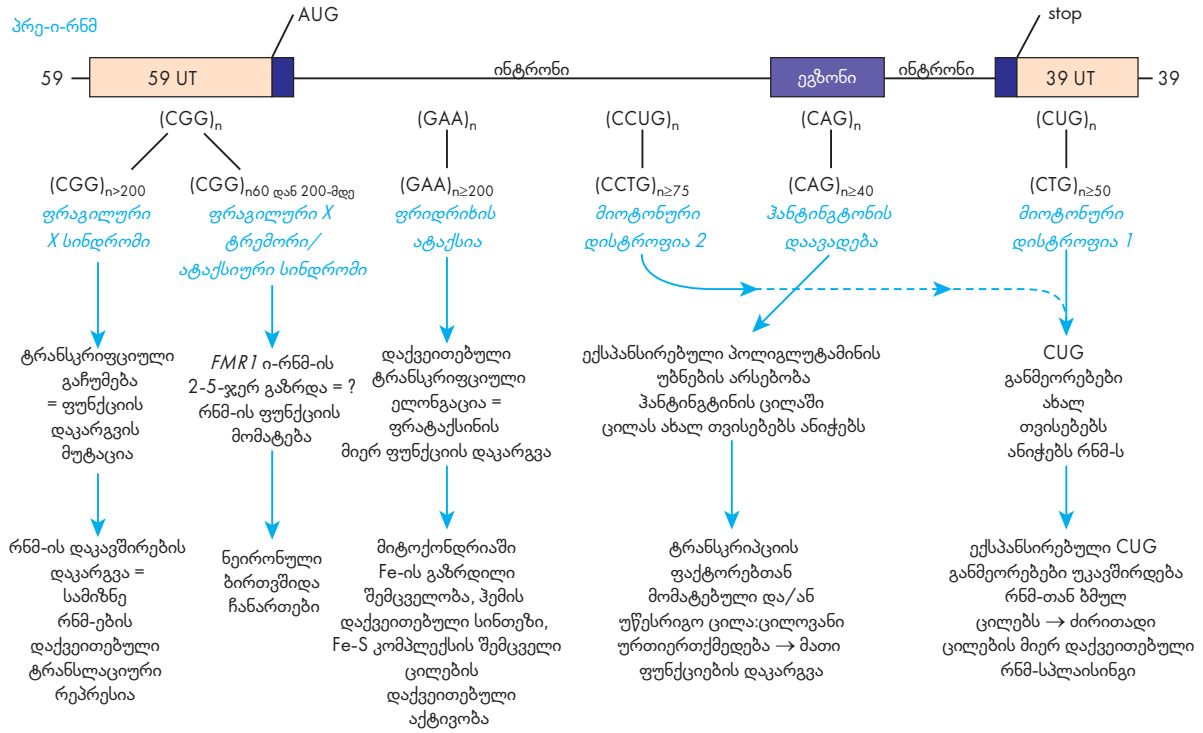
რადგან ორივე გენომი, ბირთვულიც და მიტოქონდრიულიც, გარკვეულ როლს ასრულებს პოლიპეპტიდების ჟანგვით ფოსფორილირებაში, გასაკვირი არაფერია იმაში, რომ ბირთვული გენების მუტაციებთან დაკავშირებული ფენოტიპების გარჩევა მიტ-დნმ-ის მუტაციებით განპირობებული ფენოტიპებისაგან ხშირად შეუძლებელია. გარდა ამისა, მიტ-დნმ ბირთვული გენომით კოდირებულ ბევრ ცილაზეა დამოკიდებული თავისი რეპლიკაციისთვის და ასევე, თავისი მთლიანობის შესარჩუნებლად. გენეტიკურმა დასაბუთებამ ნათელი მოჰფინა ბირთვულ და მიტ-დნმ-ის გენომებს შორის პირდაპირი ურთიერთობის ბუნებას. ამ ურთიერთკავშირის პირველი მტკიცებულება იყო **მიტ-დნმ-ში აუტოსომებით გადაცემული დელეციების** სინდრომის იდენტიფიკაცია. აღნიშნულ ფენოტიპს, სულ მცირე, ორი გენის მუტაცია უკავშირდება. აღმოჩნდა, რომ ერთ-ერთი ამ მუტანტური გენით კოდირებული ცილა უცნაური სახელწოდებით „კაშკაშა ცილა" დნმ-ის პრაიმაზა ან ჰელიკაზაა. მეორე გენის პროდუქტი არის მიტოქონდრია-სპეციფიკური დნმ-პოლიმერაზა γ, რომლის ფუნქციის დაკარგვა უკავშირდება როგორც დომინანტურ, ისე რეცესიულ მრავლობითი დელეციის სინდრომებს.

მეორე აუტოსომური დარღვევა,**მიტ-დნმ-ის „განლევის" სინდრომი**, გამოწვეულია ბირთვული ექვსი გენიდან ერთ-ერთის მუტაციით, რასაც შედეგად მოსდევს სხვადასხვა ქსოვილში მიტ-დნმ-ის ასლების რიცხვის შემცირება (როგორც ცალკეულ მიტოქონდრიებში, ისე მთლიანად უჯრედში). ზოგიერთი დაზიანებული გენი კოდირებს ცილას, რომელიც საჭიროა მიტოქონდრიაში ნუკლეოტიდების მარაგის შესანარჩუნებლად ან ნუკლეოტიდების სათანადო მეტაბოლიზმის უზრუნველსაყოფად. მაგალითად, ორივე ფენოტიპი, მიოპათიური და ჰეპატოცერებრული, გამოწვეულია ბირთვული გენების მუტაციებით, რომლებიც მიტოქონდრიულ თიმიდინ-კინაზას და დეზოქსი-გუანოზინ-კინაზას კოდირებს. რადგან დღემდე აღმოჩენილი ექვსი მუტაცია იდენტიფიცირებულია მხოლოდ მცირე რაოდენობის დაავადებულ ინდივიდებში, ამიტომ უნდა არსებობდეს სხვა გენებიც, რომლებიც აგრეთვე იწვევს ამ დარღვევას.

გარდა იმისა, რომ ეს იშვიათი დაავადებები აფართოებს ჩვენს ცოდნას მიტოქონდიების ბიოლოგიის შესახებ, დაავადების გამომწვევი გენების იდენტიფიკაცია აიოლებს გენეტიკურ კონსულტაციას და პრენატალურ დიაგნოსტიკას ზოგიერთ ოჯახში და რიგ შემთხვევებში გარკვეული სახის მკურნალობასაც გვთავაზობს. მაგალითად, სისხლში თიმიდინის დონე მკვეთრადაა მომატებული თიმიდინ ფოსფორილაზას დეფიციტის დროს, რაც გვაფიქრებინებს, რომ თიმიდინის დონის დაკლებას შესაძლოა დადებითი თერაპიული ეფექტი ჰქონდეს იმ შემთხვევაში, თუ დაავადების პათოგენეზის განმსაზღვრელი სუბსტრატის სიჭარბეა და არა პროდუქტის დეფიციტი.

ბირთვულ გენებს შეუძლია მიტ-დნმ-ით განპირობებულ დაავადებათა ფენოტიპის მოდიფიცირება. მიუხედავად იმისა, რომ ჰეტეროპლაზმია მიტ-დნმ-ის დაავადებებში ფენოტიპური ცვალებადობის უმთავრესი წყაროა (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი), გარკვეულ როლს სხვა დამატებითი ფაქტორებიც უნდა თამაშობდეს, მათ შორის, ბირთვულ ლოკუსებში მდებარე ალელები. ასეთი ფაქტორების არსებობას ადასტურებს ის ფაქტი, **რომ ლებერის მემკვიდრული მხედველობითი ნეიროპათიის** (LHON; იხ. ცხრილი 12-7) გამომწვევი მუტაციების მატარებელ ოჯახებში მუტაციები ძირითადად ჰომოპლაზმურია (და, შესაბამისად, ფენოტიპური ცვალებადობა არ აიხსნება ჰეტეროპლაზმიით). LHON ფენოტიპურად ვლინდება როგორც სწრაფად და მტკივნეულად მიმდინარე ცენტრალური მხედველობის ბილატერალური დაკარგვის პროცესი, რაც გამოწვეულია ახალგაზრდებში ოპტიკური ნერვის ატროფიით. (იხ. ცხრილი 12-7 და სურ. 12-26). მუტაციის ტიპის მიხედვით, ხშირად შესაძლებელია მხედველობის ნაწილობრივ აღდგენა, მაგრამ პათოგენური მექანიზმები, რომლებიც იწვევს ოპტიკური ნერვის დაზიანებას, გაურკვეველია.

მამაკაცებში აღინიშნება დაავადების პენეტრანტობის გასაოცარი და აუხსნელი ზრდა; მუტაციის მატარებელი მამაკაცების თითქმის 50%-ს და ქალების მხოლოდ 10% -ს უვითარდება დაავადების სიმპტომები. აღმოჩნდა, რომ პენეტრანტობის ცვლილებებს და მამაკაცებში დაავადების ფენოტიპის გაუარესებას განაპირობებს X ქრომოსომის მოკლე მხრის ჰაპლოტიპი. ჯერ კიდევ არ არის იდენტიფიცირებული გენი, რომელიც მოთავსებულია ამ ბირთვული კოდირების მოდიფიკატორულ ლოკუსში, მაგრამ დადგენილია, რომ ის შედის ჰაპლოტიპში, რომელიც გავრცელებულია საერთო პოპულაციაში. როდესაც დამცავი ჰაპლოტიპი პრაქტიკულად ჯანმრთელი დედისგან გადაეცემა იმ ინდივიდებს, რომელთაც ამავე დედისგან LHON მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაცია მემკვიდრეობით აქვთ მიღებული, ფენოტიპი არსებითად უმჯობესდება. ამრიგად, მამაკაცები, რომელთაც მაღალი რისკის X-შეჭიდული ჰაპლოტიპი აქვთ, ისევე, როგორც LHON მიტ-დნმ-ის მუტაციები (იმის გარდა, რომელიც დაკავშირებულია LHON ყველაზე მძიმე ფენოტიპთან) (იხ. ცხრილი 12-7), მხედველობის დაკარგვის 35-ჯერ გაზრდილი რისკი აქვთ, ვიდრე დაბალი რისკის X-შეჭიდული ჰაპლოტიპის მატარებლები. ამ დაკვირვებებს ზოგადი მნიშვნელობა აქვს, რადგან ისინი ადასტურებენ მოდიფიკატორული ლოკუსების ძლიერ გავლენას მონოგენური დავადებების ფენოტიპზე.



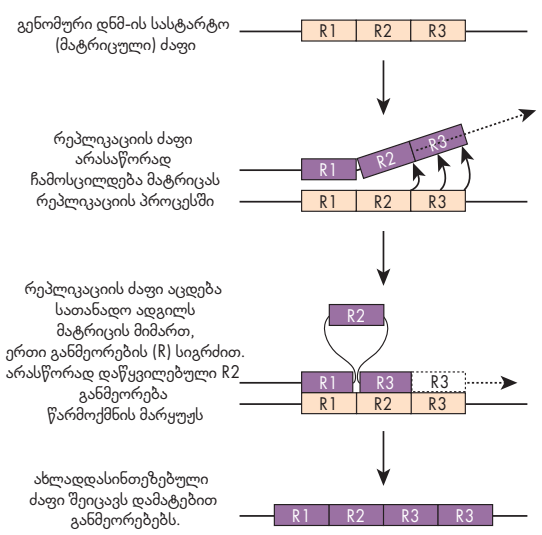
სურ. 12-28 ტრინუკლეოტიდურ განმეორებადობათა ექსპანსიების ადგილმდებარეობა და ტრინუკლეოტიდური განმეორებადობით გამოწვეულ ხუთ დაავადებაში თითოეული ტრინუკლეოტიდის მიმდევრობა წარმოდგენილია პრე-ი-რნმ-ის განზოგადებულ სქემაზე. ნაჩვენებია აგრეთვე დაზიანებული გენის დნმ-ის თანამიმდევრობაში დაავადებასთან ასოცირებულ განმეორებათა მინიმალური რიცხვი. აქვე აღნიშნულია ექსპანსიის ეფექტი მუტანტურ რნმ-ზე ან ცილაზე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

არასტაბილურ განმეორებად თანამიმდევრობათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები

მე-7 თავში განვიხილეთ არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით განპირობებულ დაავადებათა მემკვიდრეობის ხასიათი. ეს უნიკალური ჯგუფი აერთიანებს თითქმის 20 დაავადებას. ამასთან, უჩვეულო გენეტიკურ თავისებურებებით. ამ თავისებურებებში შედის მუტაციათა არასტაბილური და დინამიკური ბუნება, რაც გამოწვეულია დაზიანებული გენის ტრანსკრიბირებად უბანში განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსიით, როგორიცაა გლუტამინის კოდონი (CAG) **ჰანტინგტონის დაავადების** (შემთხვევა 24) და ნეიროდეგენერაციული დარღვევების, ე.წ. **ზურგის ტვინის ატაქსიების შემთხვევაში**, აგრეთვე ტრინუკლეოტიდების ექსპანსია რნმ-ების არამაკოდირებელ უბნებში, მათ შორის, CGG **ფრაგილური X სინდრომის** (შემთხვევა 17) დროს, GAA **ფრიდრიხის ატაქსიის** და CUG **მიოტონური დისტროფია 1-ის შემთხვევაში** (სურ. 12-28).

მიუხედავად იმისა, რომ თავდაპირველად აღწერილი ყველა ცნობილი დაავადება განპირობებულია სამი ნუკლეოტიდის ექსპანსიით, აღმოჩენილია სხვა დარღვევებიც, რომლებიც გამოწვეულია უფრო გრძელი განმეორებადობების ექსპანსიით; ასეთია, მაგალითად, ტეტრანუკლეოტიდი (CCTG) **მიოტონური დისტროფია 2**-ის შემთხვევაში (რომელიც არის მიოტონური დისტროფია 1-ის გენოკოპია) და პენტანუკლეოტიდის (ATTCT) ექსპანსია **ზურგის ტვინის ატროფია 10**-ის დროს. რადგან დაზიანებული გენი თაობიდან თაობას გადაეცემა, განმეორებადობათა რიცხვი შეიძლება გაიზარდოს ისეთ ხარისხამდე, რომ გახდეს პათოგენური და საბოლოო ჯამში გამოიწვიოს ნორმალური გენის ექსპრესიისა და ფუნქციის შეფერხება. თაობათა შორის განმეორებადობათა ექსპანსიით აიხსნება მოვლენა, რომელიც **ანტიციპაციის** სახელით არის ცნობილი და გულისხმობს ოჯახში მემკვიდრეობით გადაცემული დაავადების გამოვლენას მშობელთან შედარებით ადრეულ ასაკში. ყველაზე ხშირად ამ მოვლენის ბიოქიმიური მექანიზმის ამგვარ ახსნას გვთავაზობენ: ექსპანსიას საფუძვლად უდევს არასტაბილურ განმეორებად თანამიმდე ვრობათა აცდენილი დაწყვილება (სურ. 12-29). უნდა აღინიშნოს, რომ განმეორებადობათა ექსპანსია, როგორც ჩანს, ხდება როგორც პროლიფერირებად უჯრედებში, მაგ., სპერმატოგონიუმებში (მეიოზის დროს), ისე არაპროლიფერირებად სომატურ უჯრედებში, მაგალითად, ნეირონებში. შესაბამისად, ექსპანსია შეიძლება მოხდეს როგორც დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესში (როგორც ნაჩვენებია 12-29 სურათზე), ისე გენომის შენარჩუნების (ანუ დნმ-ის რეპარაციის) პროცესში, რაც დამოკიდებულია დაავადების ტიპზე.

მე-7 თავში და შესაბამის შემთხვევებში წარმოდგენილია ჰანტინგტონის დაავადების და ფრაგილური X-სინდრომის კლინიკური ფენოტიპები. ჯერ ისევ გაურკვეველ მიზეზთა გამო, კერძოდ, ფრაგილური X სინდრომის დროს, არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები ძირითადად ნევროლოგიური ხასიათისაა; კლინიკური გამოხატულებებია ატაქსია, კოგნიტური დეფექტები, დემენცია, ნისტაგმი, პარკინსონიზმი და კუნთოვანი სპაზმი. ამის მიუხედავად, ზოგჯერ ჩართულია სხვა სისტემებიც, რასაც ქვემოთ განხილული ზოგიერთი დაავადების მაგალითზე ვნახავთ.



სურ. 12-29 "აცდენილი" დაუწყვილებლობის მექანიზმი, რომელიც, სავარაუდოდ, ხაზს უსვამს არასტაბილურ განმეორებადობების ექსპანსიას, როგორიცაა, მაგალითად, განმეორებადობები ჰანტინგტონის დაავადების (CAG)n და ზურგის ტვინისა და ნათხემის ატაქსიის დროს. ინსერცია ხდება მაშინ, როდესაც ახლადდასინთეზებული ძაფი არასწორად გამოეყოფა მატრიცულ ძაფს რეპლიკაციური სინთეზის მიმდინარეობისას. თუ ახალი ძაფი რეასოცირდება მატრიცულ ძაფთან, ის შესაძლოა აცდეს მიმდევრობას. როდესაც დნმ-ის სინთეზი განახლდება, არასწორად განლაგებული მოლეკულები უკვე შეიცავენ განმეორების ერთ ან მეტ ზედმეტ ასლს (ეს დამოკიდებულია განმეორებათა აცდენილი ასლების რაოდენობაზე).

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით განპირობებულ დაავადებათა პათოგენეზი

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიის დაავადებები მრავალფეროვანია პათოგენური მექანიზმების თვალსაზრისით და ისინი შეიძლება დაიყოს სამ კლასად:

- *კლასი 1*: არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები, რომლებიც იწვევს ცილის ექსპრესიის დაკარგვას.
- *კლასი 2:* არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით გამოწვეული დარღვევები, რაც ახალ თვისებებს ანიჭებს რნმ-ს.
- *კლასი 3*: კოდონის, მაგალითად, CAG-ს (გლუტამინის კოდონი) განმეორებადობათა ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები, რაც ახალ თვისებებს ანიჭებს დაზიანებულ ცილას.

კლასი 1: არამაკოდირებელ განმეორებადობათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები, რომლებიც ცილის ექსპრესიის დაკარგვას იწვევს

ფრაგილური X სინდრომი. X-შეჭიდული ფრაგილური X სინდრომის დროს CGG განმეორებადობათა ექსპანსია ორას ასლამდე *FMR1* გენის 5′ არატრანსლირებად უბანში (UTR) პრომოტორში იწვევს ციტოზინის ძლიერ მეთილირებას და დნმ-ის ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციას, რასაც მოსდევს გენის ტრანსკრიფციის გაჩუმება (იხ. სურ. 7-22 და 12-28). საყურადღებოა, რომ ეპიგენეტიკურ გაჩუმებას განაპირობებს თავად მუტანტური *FMR1* ი-რნმ. პირველი ნაბიჯი, რომელიც *FMR1*-ის გაჩუმებას იწვევს, არის *FMR1*-ის ი-რნმ, რომელიც შეიცავს ტრანსკრიბირებულ CGG განმეორებადობას, ჰიბრიდიზდება *FMR1* გენის კომპლემენტურ CGG განმეორებადობის თანამიმდევრობასთან და წარმოქმნის რნმ : დნმ დუპლექსს. ზუსტი მექანიზმი, რომელიც განაპირობებს *FMR1* გენის გაჩუმებას, არ არის ცნობილი. ფრაგილური X მენტალურობის შეფერხების ცილის (FMRP) დაკარგვა იწვევს ინტელექტუალურ უნარშეზღუდულობას, დასწავლის უნარის დაქვეითებას და კლინიკური ფენოტიპის არანევროლოგიურ ნიშნებს, მათ შორის, მაკროორქიდიზმს და შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიას (შემთხვევა 17). FMRP არის რნმ-თან ბმული ცილა, რომელიც ასოცირდება პოლირიბოსომებთან და იწვევს სამიზნე რნმ-ებიდან ცილების ტრანსლაციის სუპრესიას. ეს სამიზნეები, როგორც ჩანს, ჩართულია ციტოჩონჩხის სტრუქტურაში, სინაფსურ გადაცემაში და ნეირონების ფორმირებაში; ყველა ამ პროცესის დარღვევას მოჰყვება გონებრივი უნარშეზღუდულობა და დასწავლის უნარის დეფექტების განვითარება, რაც დამახასიათებელია ფრაგილური X სინდრომით დაავადებული ინდივიდებისათვის; მაგალითად, FMRP, როგორც ირკვევა, არეგულირებს სინაფსების ფორმირებისათვის საჭირო ცილების ტრანსლაციას, რადგან ფრაგილური X სინდრომის მატარებელ ინდივიდებს თავის ტვინში აქვთ მოუმწიფებელი, უჩვეულოდ გრძელი დენდრიტული მორჩების მაღალი სიხშირე. უფრო მეტიც, FMRP ლოკალიზებულია სწორედ ამ დენდრიტულ მორჩებში, რომელთა ერთ-ერთი დანიშნულებაა სინაფსური პლასტიკურობის რეგულაცია ანუ სინაფსური კავშირების სიმტკიცის შეცვლის უნარი, ხოლო ამ პროცესს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს დასწავლისა და მეხსიერებისათვის.

ფრაგილურ X ტრემორ/ატაქსიის სინდრომი. აღსანიშნავია, რომ ინდივიდებში დაავადების პათოგენეზი *FMR1* გენში CGG განმეორებადობების ნაკლებად გამოხატული ექსპანსიით (60-დან 200-მდე განმეორებადობა), იწვევს კლინიკურად გამოხატულ **ფრაგილური X ტრემორ/ატაქსიის სინდრომს (FXTAS)**, რომელიც სრულიად განსხვავებულია საკუთრივ ფრაგილური X სინდრომის პათოგენეზისგან. FXTAS-ში FMRPცილის ექსპრესიას დაქვეითებული ტრანსლაციური ეფექტურობა აფერხებს, თუმცა ეს რედუქცია ვერ ჩაითვლება დაავადების გამომწვევ მიზეზად, რადგან მამაკაცებს, რომლებსაც აქვთ სრულად გამოხატული მუტაციები და, ფაქტობრივად, მთლიანად აქვთ დაკარგული *FMR1* გენის ფუნქცია, არასოდეს უვითარდებათ FXTAS. არსებული მონაცემების საფუძველზე უნდა ვივარაუდოთ, რომ FXPAS-ს იწვევს დაავადებულებში *FMR1* გენის ი-რნმ-ის 2-5-ჯერ მომატებული დონე, რაც ფუნქციის გამაძლიერებელ მუტაციას წარმოადგენს. ასეთი პათოგენური რნმ განსაზღვრავს ინტრაბირთვული ნეირონული ჩანართების ფორმირებას, რაც დაავადების დამახასიათებელი უჯრედული ნიშანია.

კლასი 2: არამაკოდირებელი განმეორებადობების ექსპანსიით გამოწვეული დარღვევები, რომლებიც ახალ თვისებებს ანიჭებს რნმ-ს

მიოტონური დისტროფია. მიოტონური დისტროფია 1 (DM1) აუტოსომურ-დომინანტური მდგომარეობაა არასტაბილურ განმეორებათა ექსპანსიით განპირობებულ დარღვევებს შორის ყველაზე ძლიერ გამოხატული

პლეიოტროპული ფენოტიპით. მიოტონიასთან ერთად დაავადებისათვის დამახასიათებელია კუნთების სისუსტე და განლევა, გულის კუნთის შეკუმშვის დარღვევები, სათესლე ჯირკვლების ატროფია, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა და კატარაქტა; გვხვდება გონებრივი უნარ შეზღუდულობის თანდაყოლილი ფორმებიც. დაავადებას იწვევს CTG-ის ექსპანსია პროტეინ-კინაზას მაკოდირებელი *DMPK* გენის 3' UTR-ში (იხ. სურ. 12-28). მიოტონური დისტროფია 2 (DM2) აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანია და ბევრი საერთო კლინიკური ნიშანი აქვს DM-1-თან, გარდა ერთისა – მას არ გააჩნია ნიშნის თანდაყოლილი გამოხატულება. DM2 განპირობებულია CCTG ტეტრანუკლეოტიდის ექსპანსიით ZFN9 (zinc finger protein 9) ცილის მაკოდირებელი გენის პირველ ინტრონში (იხ. სურ.12-28). DM1 და DM2 ფენოტიპების გასაოცარი მსგავსება გვაფიქრებინებს, რომ მათ საერთო პათოგენეზი უნდა ჰქონდეთ. რადგან არასტაბილური ექსპანსიები ხდება არამონათესავე ცილების მაკოდირებელი ორი სხვადასხვა გენის არამაკოდირებელ უბანში, სავარაუდოდ, CTG ტრინუკლეოტიდის ექსპანსია (და შედეგად ი-რნმ-ის CUG ტრინუკლეოტიდის ექსპანსია) საფუძვლად უდევს რნმ-ით განპირობებულ პათოგენეზს.

როგორია მექანიზმი, რომლის მეშვეობითაც CUG ტრინუკლეოტიდის შემცველი დიდი ზომის მონაკვეთები გენის არამაკოდირებელ უბანში იწვევს DM-1-ის და DM-2-ის ფენოტიპებს? როგორც ჩანს, პათოგენეზს განაპირობებს CUG განმეორებადობების დაკავშირება რნმ-ბმულ ცილებთან. ამის გამო, აღნიშნული დაავადებებისათვის დამახასიათებელი პლეიოტროპია შესაძლოა ასახავდეს რნმ-ბმული ცილების ფართო სპექტრს, რომლებსაც უკავშირდება CUG განმეორებადობები. ამ უკანასკნელთა სიჭარბით „დათრგუნული" რნმ-თან ბმული ცილები, თავის მხრივ, წარმოადგენენ სპლაისინგის რეგულატორებს; მართლაც, აღმოჩენილია, რომ DM1-ით დაავადებულ პაციენტებში ათზე მეტი სხვადასხვა პრე-ი-რნმ განიცდის სპლაისინგის ცვლილებებს, მათ შორის, გულის კუნთის ტროპონინ T - ის (სავარაუდოდ, და კავშირებულია გულის კუნთის დაზიანებასთან) და ინსულინის რეცეპტორის (შესაძლოა, ამით აიხსნას ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა). ამრიგად, მიოტონურ დისტროფიებს შეგვიძლია **სპლაისოპათიები** ვუწოდოთ. მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი ცოდნა ანომალიურ პროცესებზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს DM1-ს და DM2-ს, ჯერ სრული არ არის, ამ პათოლოგიათა მოლეკულური დეტალების შესწავლა იმედს გვისახავს, რომ მომავალში შესაძლებელია განვითარდეს რაციონალური თერაპია მცირე ზომის მოლეკულებით.

კლასი 3 : კოდონის განმეორებადობათა ექსპანსიით გამოწვეული დაავადებები, რომლებიც დაზიანებულ ცილას ახალ თვისებებს ანიჭებენ

ჰანტინგტონის დაავადება. ჰანტინგტონის დაავადება აუტოსომურ-დომინანტური ნეიროდეგენერაციული დარღვევაა, დაკავშირებული ქორეასთან, ათეტოზთან (კიდურების უნებლიე მოძრაობებთან), ცნობიერების დაკარგვასთან და ფსიქიკურ დარღვევებთან (შემთხვევა 24). პათოლოგიურ პროცესს იწვევს *HD* გენში CAG კოდონის განმეორებადობის (40-ზე მეტი განმეორებადობა) ექსპანსია, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მუტანტური ცილა ჰანტინგტინი გრძელი პოლიგლუტამინის მონაკვეთებით. მრავალი მონაცემი ადასტურებს, რომ მუტანტური ცილები განვრცობილი პოლიგლუტამინის თანამიმდევრობებით ახალი თვისებების მატარებელ მუტანტებს წარმოადგენს (იხ. მე-11 თავი), ექსპანსიის შედეგად წარმოქმნილი მონაკვეთები ახალ თვისებებს ანიჭებს ცილას, რომელიც ნეირონების სპეციფიკურ პოპულაციებს აზიანებს და უნიკალური ტოქსიკური მექანიზმებით განპირობებულ ნეიროდეგენერაციას წარმოშობს. დაავადების ყველაზე ნიშანდობლივი უჯრედული თვისებაა მასში მუტანტური ცილის უხსნადი აგრეგატების (ასევე სხვა პოლიპეპტიდების) არსებობა, რომლებიც ნეირონების ბირთვის ჩანართებში კლასტერებად არის წარმოდგენილი. სავარაუდოდ, აგრეგატები წარმოიქმნება ნორმალური უჯრედული რეაქციის პოლიგლუტამინის საპასუხოდ ექსპანსიით გამოწვეული ჰანტინგტინის არასწორად დახვევის შედეგად. გასაოცარია, მაგრამ ასეთი ჩანართების ფორმირება პრაქტიკულად უფრო დამცველობითი ხასიათისაა და არა - პათოგენური.

დღეისათვის ხელთ არ გვაქვს ჰანტინგტინში პოლიგლუტამინის ექსპანსიით გამოწვეული ნეირონების კვდომის ერთიანი მოდელი. ცნობილია, რომ მუტანტური ჰანტინგტინი მის ხსნად ან აგრეგატულ ფორმაში არღვევს სხვადასხვა უჯრედულ პროცესს, მათ შორის, ტრანსკრიფციას, ვეზიკულურ ტრანსპორტს, მიტოქონდრიულ დაყოფას, სინაფსურ გადაცემას და პლასტიკურობას. მაშასადამე, უმთავრესი და უპირველესი პათოგენეზური მოვლენების განსაზღვრა შესაძლებელი იქნება გენეტიკური ანალიზით, რაც ფენოტიპის გამოსწორებას გამოიწვევს. მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ ჰანტინგტონით დაავადებულ პაციენტებში, მუტანტური ჰანტინგტინი ანომალიურად უკავშირდება მიტოქონდრიული დაყოფის ცილას, GTP-აზა დინამინ-მსგავს ცილა-1-ს (DRP1) ჰანტინგტონის დაავადების მქონე პაციენტებში იწვევს მიტოქონდრიების მრავლობით ანომალიებს. საყურადღებოა, რომ თაგვებში ამ დეფექტების თავიდან არიდება ხდება DRP1 GTP-აზას აქტივობის შემცირების გზით, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ DRP1 შესაძლოა ამ დარღვევისთვის თერაპიული სამიზნე იყოს და რომ მიტოქონდრიული ანომალიები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჰანტინგტონის დაავადების განვითარებაში.

შემაჯამებელი კომენტარები

არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიასთან დაკავშირებული დაავადებების პათოლოგიის მოლეკულური საფუძვლების გაცნობიერებაში ჩვენ მიერ მიღწეული მნიშვნელოვანი პროგრესის მიუხედავად, ჯერ მხოლოდ ამ მნიშვნელოვან დაავადებათა პათოგენური კომპლექსურობის კვლევის სათავეებთან ვდგავართ. ცხადია, ამ დაავადებათა შესწავლა ცხოველურ მოდელებზე მნიშვნელოვნად გაამდიდრებს ჩვენს ცოდნას, ხოლო დეტალებში გარკვევა უეჭველად მიგვიყვანს ისეთი თერაპიული საშუალებების შემუშავებამდე, რომლებითაც უახლოეს მომავალში შესაძლებელი იქნება ამ ნელა პროგრესირებად დაავადებათა პრევენცია ან პათოგენეზის შეცვლა. მომდევნო თავში დაავადებების მკურნალობის ძირითად კონცეფციებს განვიხილავთ.

ძირითადი ლიტერატურა:

Hamosh A: Online mendelian inheritance in man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Baltimore, MD, Johns Hopkins University. Available at http://omim.org/.

Lupski JR, Stankiewicz P, editors: *Genomic disorders: the genomic basis of disease*, Totowa, NJ, 2006, Humana Press.

Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al: GeneReviews. Expert-authored summaries about diagnosis, management and genetic counseling for specific inherited conditions, University of Washington. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al: *Emery and Rimoin's essential medical genetics*, Waltham, MA, 2013, Academic Press (Elsevier).

Strachan T, Read AP: *Human molecular genetics*, ed 4, New York, 2010, Garland Science.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, editors: The online metabolic & molecular bases of inherited disease (OMMBID), http://www.ommbid.com.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ:

Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C: Genetic insights in Alzheimer's disease, *Lancet Neurol* 12:92–104, 2013.

Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, et al: Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH_4) deficiencies, *Mol Genet Metab* 104:S2–S9, 2011.

Byers PH, Pyott SM: Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta, *Ann Rev Genet* 46:475–497, 2012.

Chamberlin JS: Duchenne muscular dystrophy models show their age, *Cell* 143:1040–1042, 2010.

Chillon M, Casals T, Mercier B, et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens, *N Engl J Med* 332:1475–1480, 1995.

Colak D, Zaninovic N, Cohen MS, et al: Promoter-bound trinucleotide repeat mRNA drives epigenetic silencing in fragile X syndrome, *Science* 343:1002–1005, 2014.

Cutting GR: Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis, *Ann N Y Acad Sci* 1214:57–69, 2010.

Flanigan KM: The muscular dystrophies, *Semin Neurol* 32:255–263, 2012.

Fong LG, Young SG: PCSK9 function and physiology, *J Lipid Res* 49:1152–1156, 2008.

Goldstein JL, Brown MS: Molecular medicine: the cholesterol quartet, *Science* 292:1310–1312, 2001.

Gu YY, Harley ITW, Henderson LB, et al: IFRD1 polymorphisms in cystic fibrosis with potential link to altered neutrophil function, *Nature* 458:1039–1042, 2009.

Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al: The discovery of alpha1-antitrypsin and its role in health and disease, *Respir Med* 105:1129–1139, 2011.

Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al: A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline, *Nature* 488:96–99, 2012.

Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al: Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans, *Nat Genet* 40:189–197, 2008.

Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA: Monogenic mitochondrial disorders, *N Engl J Med* 366:1132–1141, 2012.

Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al: WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta, *N Engl J Med* 368:1809–1816, 2013.

Lopez CA, Cleary JD, Pearson CE: Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy, *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:165–170, 2010.

Moskowitz SM, James F, Chmiel JF, et al: Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders, *GeneTests* 10:851–868, 2008.

Raal FJ, Santos ED: Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment, *Atherosclerosis* 223:262–268, 2012.

Ramsey BW, Banks-Schlegel S, Accurso FJ, et al: Future directions in early cystic fibrosis lung disease research: an NHLBI workshop report, *Am J Respir Crit Care Med* 185:887–892, 2012.

Schon EA, DiMauro S, Hirano M: Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations, *Nat Rev Genet* 13:878–890, 2012.

Selkoe DJ: Alzheimer's disease, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:a004457, 2011.

Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al: Defining the disease liability of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, *Nature Genet* 45:1160–1167, 2013.

Vafai SB, Mootha VK: Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle, *Nature* 491:374–383, 2012.

Zoghbi HY, Orr HT: Pathogenic mechanisms of a polyglutamine-mediated neurodegenerative disease, spinocerebellar ataxia type 1, *J Biol Chem* 284:7425–7429, 2009.

საჭირო ვებ-გვერდები

Mutation Databases

Clinical and functional translation of CFTR (CFTR2 project).
http://www.cftr2.org/

Collagen mutation database.
http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/

Cystic fibrosis and *CFTR* gene mutation database.
http://www.gene.sickkids.on.ca/cftr/

Human mitochondrial genome database.
http://www.gen.emory.edu/mitomap.html

Phenylalanine hydroxylase mutation database.
http://www.pahdb.mcgill.ca

The Human Gene Mutation Database.
http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

პრობლემები

1. LDL რეცეპტორის ლოკუსის ერთი მუტანტური ალელი (რომელიც იწვევს ოჯახურ ჰიპერქოლესტეროლემიას) კოდირებს ელონგირებულ ცილას. აღნიშნული ცილა დაახლოებით 50 000 დალტონით გრძელია ნორმალურ, 120 000 დალტონის სიგრძის რეცეპტორზე. მიუთითეთ, სულ მცირე, სამი მექანიზმი, რითაც შეიძლება აიხსნას ეს ანომალია. დაახლოებით რამდენი ზედმეტი ნუკლეოტიდის ტრანსლაცია იქნება საჭირო იმისათვის, რომ ცილის 50 000 დალტონით დაგრძელება გამოვიწვიოთ?

2. წარმოადგენს თუ არა ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დეფიციტის გამომწვევი აუტოსომურ-დომინანტური PSCK9 ფუნქციის გაზრდის მუტაციები ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის გამომწვევი აუტოსომურ-დომინანტური LDL რეცეპტორის გენის მუტაციების ფენოკოპიებს ან გენოკოპიებს? დაასაბუთეთ თქვენი პასუხი.

3. CF გენის მაკოდირებელი უბნის ნუკლეოტიდების ცვლილებათა განხილვისას აღვნიშნეთ, რომ ზოგიერთი აქამდე აღმოჩენილი ცვლილება (მისენს ცვლილებები) მხოლოდ დაავადების გამომწვევი "საეჭვო" მუტაციებია. რა კრიტერიუმები უნდა შესრულდეს, ვიდრე შევიტყობდეთ, რომ ნუკლეოტიდის ცვლილება ნამდვილად პათოგენურია და ეს უმნიშვნელო პოლიმორფიზმი არ არის?

4. 2 წლის ჯონი ზრდაში ჩამორჩება. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ, CF-ის კლინიკური ნიშნების მიუხედავად, ქლორიდის კონცენტრაცია მის ოფლში ნორმალურია. კისტური ფიბროზის შემთხვევაში ოფლში ქლორიდის კონცენტრაცია ნორმალურია პაციენტების 2%-ზე ნაკლებში. მის პედიატრს და მშობლებს უნდათ იცოდნენ, შესაძლებელია თუ არა დნმ-ის ანალიზით ზუსტად დაისვას CF-ის დიაგნოზი.

ა) საჭიროა თუ არა დნმ-ის ანალიზი ამ შემთხვევაში? მოკლედ აღწერეთ CF-ის დიაგნოსტიკისათვის საჭირო დნმ-ის ანალიზის საფეხურები.

ბ) თუ ბავშვს დაუდასტურდა CF, როგორი იქნება იმის ალბათობა, რომ იგი ჰომოზიგოტურია ΔF508 მუტაცის მიხედვით? (დაუშვით, რომ CF მუტაციების 85%-ის აღმოჩენა შესაძლებელია და, რომ ბიჭის მშობლები ჩრდილოეთ ევროპიდან არიან, სადაც ΔF508 ალელის სიხშირეა 0.07).

გ) თუ ბავშვს არა აქვს Δ508 მუტაცია, ეწინააღმდეგება თუ არა ეს დიაგნოზს? ახსენით.

5. ჯეიმსი ერთადერთი ბავშვია ოჯახში, რომელიც დაავადებულია DMD-ით. მას ჰყავს ერთი ჯანმრთელი ძმა, ჯო. დნმ-ის ანალიზმა აჩვენა, რომ ჯეიმსი ატარებს დელეციას DMD გენში და ჯოსაც მემკვიდრეობით აქვს მიღებული იგივე გენი დედისეული X ქრომოსომიდან, ოღონდ დელეციის გარეშე. რა სახის გენეტიკურ კონსულტაციას შესთავაზებდით მშობლებს მომავალი ორსულობის შემთხვევაში DMD-ს რეციდივის რისკთან დაკავშირებით?

6. DMD-ს აქვს მაღალი მუტაციური სიხშირე, მაგრამ არ ავლენს ეთნიკურ ცვალებადობას. გამოიყენეთ თქვენი ცოდნა DMD-ის გენისა და გენეტიკის შესახებ და ახსენით, რატომ არის ეს დაავადება თანაბრად გავრცელებული ყველა პოპულაციაში.

7. აღინიშნა, რომ 3,5 წლის გოგონას, ტ. ნ., იატაკზე დამჯდარი მდგომარეობიდან ადგომა სულ უფრო უჭირს. მისი კრეატინ კინაზას დონე შრატში მკვეთრად მომატებულია. მდედრობითი სქესის მიუხედავად, სავარაუდო კლინიკური დიაგნოზია დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია. ქალებში დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია იშვიათია. განსაზღვრეთ მუტაციის სამი მექანიზმი, რამაც შეიძლება ქალებში DMD განაპირობოს.

8. ახსენით, არასრული ოსტეოგენეზის მქონე პაციენტებში მისენს მუტაციები I ტიპის კოლაგენის სამმაგ სპირალში გლიცინის პოზიციებში რატომ შემოიფარგლება სხვა ამინომჟავური ნაშთების შეზღუდული რაოდენობით (Ala, Ser, Cys, Arg, Val, Asp).

9. გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას (G6PD) კოდირებს X-შეჭიდული გენი. G6PD ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებმა შესაძლოა ჰემოლიზი გამოიწვიოს ზოგიერთი წამლის, პარკოსნის და სხვა ნივთიერებების ზეგავლენით (იხ. მე-18 თავი). სისხლის ჰემოლიზური წითელი უჯრედების ელექტროფორეზმა აჩვენა, რომ ზოგიერთ ქალს აქვს ორი G6PD ბენდი, ხოლო მამაკაცებში მხოლოდ ერთი ბენდი ვლინდება. ახსენით ეს დაკვირვება და აფრიკული წარმოშობის ამერიკელ ქალში გამოვლენილი ორი ბენდის შესაძლო პათოლოგიური და გენეტიკური მნიშვნელობა.

10. 2 წლის ბავშვს, რომლის მშობლებიც არიან ბიძაშვილ-მამიდაშვილები, აღენიშნება აუხსნელი ჩამორჩენა განვითარებაში. სხვადასხვა ბიოქიმიური პარამეტრის გამოკვლევა აჩვენებს, რომ მას აქვს ოთხი ლიზოსომური ფერმენტის დეფიციტი. ახსენით, როგორ შეუძლია ერთ აუტოსომურ-რეცესიულ მუტაციას გამოიწვიოს ოთხი ფერმენტის აქტივობის ფუნქციის დაკარგვა. თუ დავუშვებთ, რომ ბავშვს აქვს გენეტიკური დარღვევა, რატომ არის უფრო მოსალოდნელი, რომ მას აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა ექნება?

11. დომინანტურ ნეგატიური ალელის ეფექტი იმ ზოგადი მექანიზმის თვალსაჩინო გამოხატულებაა, რომლის მეშვეობითაც ცილის მუტაცია იწვევს დომინანტურ მემკვიდრეობით დაავადებას. კიდევ რომელი სხვა მექანიზმია ხშირად დაკავშირებული მულტიმერული ცილების სუბერთეულების მაკოდირებელი გენების დომინანტურობასთან?

12. მუტაციების კლინიკური ეფექტები შიდამეურნეობის ცილაში ხშირად ერთი ან რამდენიმე ქსოვილით შემოიფარგლება; ეს ხშირად ის ქსოვილებია, სადაც აღნიშნული ცილა ჭარბადაა წარმოდგენილი და ასრულებს სპეციფიკურ ფუნქციას. მოიძიეთ და განიხილეთ ამ განზოგადების მაგალითები და ახსენით მიზეზები.

13. გენეტიკური დაავადების დროს ხშირად ვერ ხერხდება ცილის ექსპრესიის საიტსა და პათოლოგიური ცვლილების საიტს შორის კავშირის პროგნოზირება. გარდა ამისა, პათოლოგია არ ვლინდება ქსოვილში, რომელსაც არ გააჩნია მუტანტური ცილა. მოიყვანეთ და განიხილეთ ზემოთ აღწერილი ფენომენის მაგალითები.

14. Arg 247 Trp და Arg 249 Trp hex A-ს ორი ფსევდოდეფიციტური ალელია. რა არის სავარაუდო მიზეზი იმისა, რომ ამ ალელების მისენს ჩანაცვლებები ცილაში ესოდენ ახლოსაა ერთმანეთთან?

15. რატომ არის ცილებში ფუნქციის გაძლიერების მუტაციები თითქმის ყოველთვის მისენს მუტაციები, როგორც ეს ვნახეთ ჰიპერქოლესტეროლემიის გამომწვევი აუტოსომურ-დომინანტური PCSK9 მუტაციის მაგალითზე?

16. სავარაუდოდ, როგორ ახსნით აშკენაზის ებრაელებში თეი-საქსის დაავადების გამომწვევი სამი პრედომინანტური ალელის არსებობას? რამდენად შეესაბამება სამი ალელის არსებობა და თეი-საქსის დაავადების შედარებით მაღალი სიხშირე საკვლევ პოპულაციაში ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობის ან დამფუძნებლის ეფექტის ჰიპოთეზას?

17. ალცჰაიმერის გამომწვევი ყველა ცნობილი ლოკუსი არ განაპირობებს გენეტიკურ რისკ ფაქტორს. ჩამოთვალეთ გენეტიკური ცვალებადობის სულ მცირე სამი სხვა წყარო, რომლებიც შესაძლოა AD-ს განვითარების გენეტიკურ ფაქტორებს წარმოადგენდნენ.

18. მოიფიქრეთ და შემოგვთავაზეთ მოლეკულური თერაპიის ისეთი მეთოდი, რომელიც შეასუსტებს მიოტონური დისტროფიის პირველი და მე-2 ფორმის დროს რნმ-ებში CUG ექსპანსიის ეფექტს რნმ-დამაკავშირებელი ცილის CUG განმეორებებთან კავშირების შესუსტების გზით. განიხილეთ თქვენ მიერ მოწოდებული თერაპიული მეთოდის ზოგიერთი შესაძლო არასასურველი ეფექტი.

თავი 13

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა

გენეტიკურ დაავადებათა მექანიზმების გაგება მოლეკულურ დონეზე, რაზეც მე-11 და მე-12 თავებში ვსაუბრობდით, რაციონალური თერაპიის ქვაკუთხედია. მომავალ ათწლეულებში ადამიანის გენომის თანამიმდევრობათა შესახებ მზარდ ცოდნას, ადამიანის გენების კატალოგების შექმნას და გენურ, რნმ-ით და ცილებით თერაპიას უდიდესი გავლენა ექნება გენეტიკური და სხვა დაავადებების მკურნალობაზე. ამ თავში განვიხილავთ გენეტიკური დაავადებების უკვე არსებულ მკურნალობის მეთოდებს და ახალ სტრატეგიებსაც შევეხებით. ყურადღება გამახვილდება მკურნალობის ისეთ მეთოდებზე, რომლებიც ნათლად წარმოაჩენენ მედიცინის საკითხების მიმართ გენეტიკურ მიდგომას; ძირითადად შევეხებით ერთეული გენით გამოწვეული დაავადებების და არა კომპლექსური დარღვევების მკურნალობის გზებს.

გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის მიზანია აღმოფხვრას და გააუმჯობესოს დაავადების შედეგები არა მხოლოდ ცალკეულ პაციენტში, არამედ მისი ოჯახის წევრებშიც. უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება პაციენტის განათლებას, არა მხოლოდ იმიტომ, რომ მან იცოდეს, რა სჭირს, არამედ წარმატებული მკურნალობისთვისაც, რაც ხშირად შეიძლება რთული იყოს და მთელი ცხოვრების მანძილზე გაგრძელდეს. ამასთან, ოჯახი ინფორმირებული უნდა იყოს ოჯახის სხვა წევრებში დაავადების მიმართ გარკვეული რისკის არსებობის შესახებ. ამრიგად, გენეტიკური კონსულტაცია მემკვიდრული დაავადებების მართვის უმთავრესი კომპონენტია და მას მე-16 თავში ცალკე განვიხილავთ.

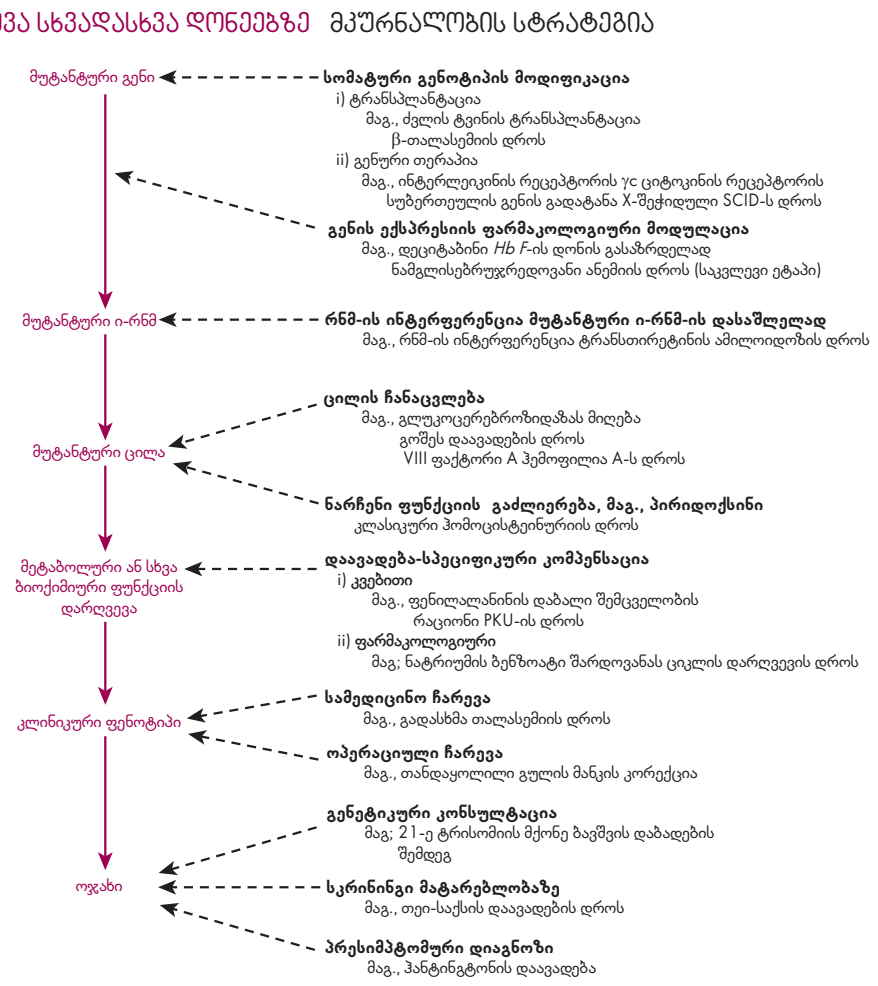
ისეთი ერთეული გენის დარღვევების მკურნალობა, რომლებიც დაკავშირებულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებთან, მიმართულია დეფექტური ცილის ჩანაცვლებისკენ, მისი ფუნქციის გაუმჯობესების ან ცილის ნაკლებობით გამოწვეული შედეგების მინიმუმამდე შემცირებისკენ. დეფექტური ცილის ჩანაცვლება შეიძლება უშუალოდ ნორმალური გენის პროდუქტის (რნმ-ის ან ცილის) მიწოდებით, უჯრედებისა და ორგანოების ტრანსპლანტაციით ან გენური თერაპიის მეთოდებით. გენური თერაპია ან გენური რედაქტირება, ფაქტობრივად, მალე გახდება ზოგიერთი (ან მრავალი) მონოგენური დაავადების მკურნალობის უმთავრესი, უსაფრთხო და ეფექტური მეთოდი, მაგრამ იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მოხერხდება ნორმალური გენის ასლების გადატანა პაციენტში, მის ოჯახს და მის არაერთ თაობას გამუდმებით დასჭირდება გენეტიკური კონსულტაციის მიღება, ტესტირება მატარებლობაზე და პრენატალური დიაგნოსტიკა.

უახლესი აღმოჩენები ბევრს გვპირდება გენეტიკური დაავადებების მკურნალობის თვალსაზრისით და მომავლის პერსპექტივები მართლაც ამაღელვებელი და შთამბეჭდავია. ეს მიღწევები მოიცავს გენური თერაპიის პირველ წარმატებულ შედეგებს, მცირე ზომის მოლეკულებით მკურნალობის ახალ მეთოდებს, რომელთაც მუტანტური ცილების ფუნქციის აღდგენა შეუძლიათ, და ისეთ დაავადებათა კლინიკური გამოვლინებების პრევენციას, რომლებიც ადრე ლეტალურად ითვლებოდა, მაგალითად, ლიზოსომური დეპონირების დაავადებების მკურნალობა ცილის ჩანაცვლებითი თერაპიით.

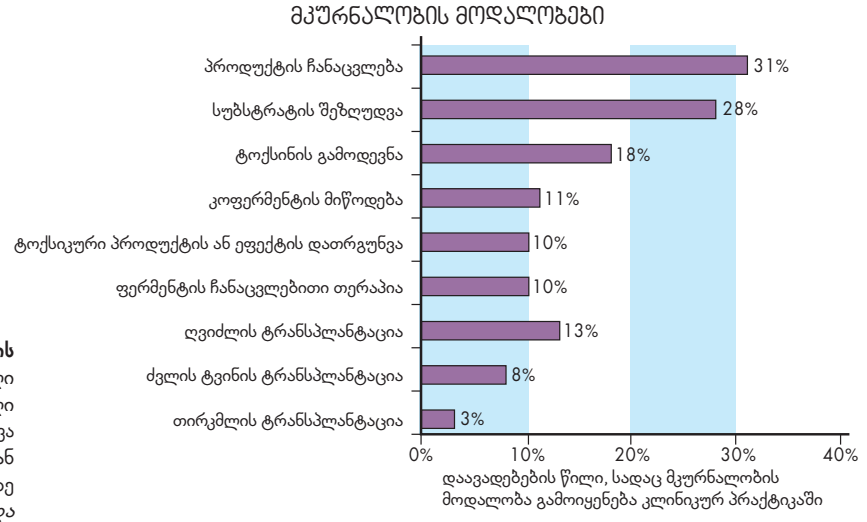
გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის თანამედროვე მიღწევები

გენეტიკური დაავადების მკურნალობა შესაძლებელია ნებისმიერ დონეზე, მუტანტური გენიდან კლინიკური ფენოტიპის ჩათვლით (სურ. 13-1). მკურნალობა კლინიკური ფენოტიპის დონეზე მოიცავს ყველა სამედიცინო და ქირურგიული ჩარევის საშუალებებს, რომლებიც გამოიყენება არა მხოლოდ გენეტიკური დაავადებების მართვის დროს. ამ თავში აღვწერთ ყველა დონის მკურნალობის რაციონალურ მეთოდებს. სურათზე 13-2 ნაჩვენებია იმ დაავადებათა მკურნალობის ფართოდ გამოყენებული სტრატეგიები, რომელთა ბიოქიმიური და გენეტიკური დეფექტები ცნობილია. არ არის აუცილებელი, მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები ურთიერთგამომრიცხავი იყოს, თუმცა გენურმა თერაპიამ, გენურმა რედაქტირებამ ან უჯრედების ტრასპლანტაციამ შესაძლოა მკურნალობის ყველა სხვა მეთოდი ჩაანაცვლოს.

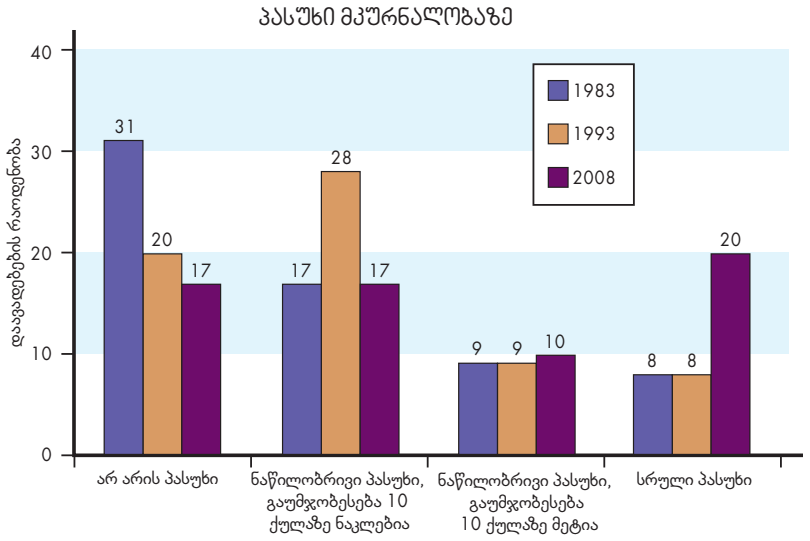
მიუხედავად იმისა, რომ მონოგენურ დაავადებათა მკურნალობამ მნიშვნელოვანი პროგრესი განიცადა, ამჟამად ამ დაავადებათა მკურნალობა მაინც არასრულყოფილია. სურათზე 13-3 ნაჩვენებია მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების 57 შემთხვევის მკურნალობის ეფექტურობის 25-წლიანი მიმოხილვა 2008 წლის ჩათვლით. საყურადღებოა, რომ ქრომოსომული ანომალიების, იმპრინტინგის დეფექტების ან ასლის რიცხვის ვარიანტებით გამოწვეული დაავადებებისგან განსხვავებით, ეს თანდაყოლილი დარღვევები წარმოადგენს დაავადებათა იმ ჯგუფს, სადაც მკურნალობის შესაძლებლობები უფრო მეტია. განვლილი ათწლეულების იმედისმომცემი ტენდენციაა ის, რომ მკურნალობა, სავარაუდოდ, უფრო წარმატებულია, თუ ძირეული ბიოქიმიური დეფექტის შესახებ ცნობილია. მაგალითად, ერთ-ერთი გამოკვლევის შედეგებით, მკურნალობის შემდეგ სიცოცხლის ხანგრძლივობა მონოგენური დაავადების შემთხვევაში მხოლოდ 15%-ში გაიზარდა, მაშინ, როდესაც, პაციენტების ერთ-ერთ ქვეჯგუფში, რომელიც 57 სხვადასხვა თანდაყოლილ დარღვევას აერთიანებდა და ცნობილი იყო ამ დარღვევების გამომწვევი მიზეზები, სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაავადებულთა დაახლოებით 50%-ში გაიზარდა; მაჩვენებელთა მნიშვნელოვანი ზრდა ნანახია სხვა ფენოტიპებშიც, ზრდის, გონებრივი განვითარების და სოციალური ადაპტაციის მაჩვენებლების ჩათვლით. ამრიგად, კვლევებს, რომლებიც მიმართულია მემკვიდრულ დაავადებათა გენეტიკური



სურ. 13-1 გენეტიკური დაავადებების მკურნალობა სხვადასხვა დონეზე მკურნალობის შესაბამისი სტრატეგიით. თითოეული დონისთვის მოყვანილია შესაბამისი დაავადების მაგალითი, რომელიც წიგნშია განხილული. თერაპიის ყველა ჩამოთვლილი მეთოდი კლინიკურად გამოიყენება მსოფლიოს მრავალ ცენტრში. Hb F, ფეტალური ჰემოგლობინი; mRNA, ი-რნმ; PKU, ფენილკეტონურია; RNAi, რნმ-ის ინტერფერენცია; SCID, მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტური დაავადება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 13-2 მკურნალობის მოდალობები მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების დროს. მოცემული სურათი ასახავს მეტაბოლიზმის 57 თანდაყოლილი დარღვევის მკურნალობის ეფექტურობას. ცხრა სხვადასხვა მიდგომის ეფექტურობა 100%-ს აჭარბებს, რადგან კონკრეტული დაავადების დროს შესაძლებელია ერთზე მეტი მიდგომის გამოყენება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 13-3 მკურნალობის ეფექტურობა 57 გენეტიკური დაავადების დროს, რომელთათვისაც ცნობილია დაზიანებული გენი ან ბიოქიმიური ფუნქცია და რომელთა გასაანალიზებლად 2008 წლისთვის საკმარისი ინფორმაცია მოიპოვებოდა. მკურნალობის ეფექტურობისთვის გამოიყენებოდა ფენოტიპის ქულებით შეფასების რაოდენობრივი სისტემა. განკურნებადი დაავადებების წილი უმნიშვნელოდაა გაზრდილი 2008 წლის შემდეგ, რადგან მას შემდეგ უფრო წარმატებული გახდა ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია და მკურნალობის სხვა რამდენიმე მეთოდი, მათ შორის, გენური თერაპია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ცხრილი. 13-1 მონოგენური დაავადებების პრენატალური მკურნალობის მაგალითები

დაავადება	მკურნალობა
ბიოტინიდაზას დეფიციტი	ბიოტინის დანიშვნა პრენატალურ პერიოდში
კობალამინზე მოპასუხე მეთილმალონური აციდურია	ორსული ქალისთვის კობალამინის დანიშვნა
თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია	დექსამეტაზონი, კორტიზოლის ანალოგი
ფოსფოგლიცერატ დეჰიდროგენაზას (PGDH) დეფიციტი, L-სერინის სინთეზის დარღვევა	L-სერინის დანიშვნა პრენატალურ პერიოდში

და ბიოქიმიური საფუძვლების გარკვევისკენ, დიდი გავლენა აქვს კლინიკურ გამოსავალზე.

მონოგენურ დაავადებათა მკურნალობა გაუმჯობესდა, თუმცა შედეგები ჯერ კიდევ არადამაკმაყოფილებელია, რაც ბევრი ფაქტორით არის გამოწვეული, მათ შორის, შემდეგით:

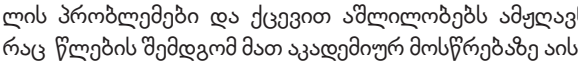
- **იდენტიფიცირებული არ არის გენი ან გაურკვეველია დაავადების პათოგენეზი.** მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად ცნობილია მონოგენურ დაავადებებთან დაკავშირებული 3000-ზე მეტი გენი, ამ დარღვევების ნახევარზე მეტისთვის გამომწვევი გენი ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი. უახლოესი ათწლეულის მანძილზე ეს მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად შემცირდება კვლევის ისეთი მეთოდების ფართოდ დანერგვის გამო, როგორიცაა მთლიანი გენომის და მთლიანი ეგზომის სექვენირება. თუმცა, მაშინაც კი, როდესაც გენი ცნობილია, ჩვენი ცოდნა პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის შესახებ ხშირად არაადეკვატურია და შესაძლოა საგრძნობლად ჩამორჩებოდეს გენის აღმოჩენას. მაგალითად, ფენილკეტონურიის (PKU) შემთხვევაში, მრავალწლიანი კვლევების მიუხედავად, ჯერ კიდევ ბოლომდე არაა ცნობილი, რა მექანიზმით აზიანებს ფენილალანინის მომატება თავის ტვინის განვითარებას და ფუნქციონირებას (იხ. მე-12 თავი).
- **ნაყოფის პრედიაგნოსტიკური დაზიანება.** ზოგიერთი მუტაცია განვითარების ადრეულ სტადიაზე მოქმედებს ან ჯერ კიდევ დიაგნოზის დასმამდე იწვევს შეუქცევად პათოლოგიურ ცვლილებებს. ზოგჯერ შესაძლებელია ამ პრობლემების წინასწარ განსაზღვრა, თუკი ცნობილია გენეტიკური დაავადების ოჯახური ისტორია ან, თუ მატარებლობის სკრინინგი რისკის ქვეშ მყოფ წყვილებს გამოავლენს. რიგ შემთხვევებში შესაძლებელია პრენატალური მკურნალობა (ცხრილი 13-1).
- **მძიმე ფენოტიპები ნაკლებად ექვემდებარება მკურნალობას.** ის დაავადებები, რომლებიც ადრეულ ასაკში ვლინდება, როგორც წესი, მძიმედ მიმდინარეობს და ნაკლებად ექვემდებარება მკურნალობას. ხშირად ასეთ ინდივიდებში მუტაცია იწვევს კოდირებული ცილის არარსებობას ან ისეთი მუტირებული ცილის წარმოქმნას, რომელიც მოკლებულია ნარჩენ აქტივობას. ნაკლებსაზიანო მუტაციის შემთხვევაში ცილას შესაძლოა ჰქონდეს ნარჩენი ფუნქცია და ზოგჯერ თერაპიული ეფექტის მისაღწევად ფუნქციის უმნიშვნელო გაძლიერებაც კი საკმარისია, რის შესახებაც ქვემოთ ვიმსჯელებთ.
- **დომინანტურ ნეგატიურ ალელებთან დაკავშირებული სირთულეები.** ზოგი დომინანტური დაავადების შემთხვევაში მუტანტური ცილა ხელს უშლის ნორმალური ალელის ფუნქციონირებას. სირთულეს წარმოადგენს მუტანტური ცილის ან მუტანტური ალელის ექსპრესიის ან გავლენის სპეციფიური დაქვეითება ისე, რომ არ მოხდეს ნორმალური ალელის ან მის მიერ კოდირებული ნორმალური ცილის ექსპრესიის ან ფუნქციის მოშლა.

გენეტიკური დაავადების მკურნალობისას გასათვალისწინებელი საკითხები

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მკურნალობის გრძელვადიანი შეფასება

მონოგენური დაავადებების მკურნალობის დროს ნამკურნალევი ინდივიდების კოჰორტების გრძელვადიანი შეფასება (ხშირად რამდენიმე ათწლეულის მანძილზეც კი) უმნიშვნელოვანესია რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველი, თავდაპირველად წარმატებულად მიჩნეული მკურნალობა ხანგრძლივი დაკვირვების პროცესში შესაძლოა არასრულყოფილი აღმოჩნდეს; მაგალითად, მიუხედავად იმისა, რომ ფენილკეტონურიით დაავადებულ ბავშვებს, რომელთაც დროულად ჩაუტარდათ მკურნალობა, აქვთ ნორმალური ან თითქმის ნორმალური ინტელექტის მაჩვენებელი (IQ) (იხ. ქვემოთ), ხშირად მათ ექმნებათ დასწავლის პრობლემები და ქცევით აშლილობებს ამჟღავნებენ, რაც წლების შემდგომ მათ აკადემიურ მოსწრებაზე აისახება.

მეორე, ერთი ორგანოს პათოლოგიური ცვლილებების წარმატებულ მკურნალობას შესაძლოა მოჰყვეს სრულიად მოულოდნელი პრობლემები ისეთ ქსოვილებში, რომელთა მონაწილეობის შესახებ პათოლოგიურ პროცესებში მანამდე არაფერი იყო ცნობილი, რადგან პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა, როგორც წესი, საკმარისი არ იყო ახალი ფენოტიპის გამოსავლენად. ამ თვალსაზრისს კარგად ასახავს გალაქტოზემია, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის კარგად ცნობილი თანდაყოლილი დარღვევა. ეს დაავადება ვითარდება ლაქტოზას (რძის შაქრის) კომპონენტის, გალაქტოზას მეტაბოლიზმის უუნარობის გამო, რაც გამოწვეულია გალაქტოზა-1-ფოსფატ ურიდილტრანსფერაზას (GALT) აუტოსომურ-რეცესიული დეფიციტით.



ჩვეულებრივ, დაავადებული ახალშობილები დაბადებისას ჯანმრთელები არიან, მაგრამ რძის მიღებიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ კუჭ-ნაწლავთან დაკავშირებული პრობლემები ეწყებათ, უვითარდებათ ღვიძლის ციროზი და კატარაქტა. ვარაუდობენ, რომ პათოგენეზი გამოწვეულია დაგროვილი გალაქტოზა-1-ფოსფატის ნეგატიური გავლენით სხვა ფერმენტებზე. თუ დროულად არ მოხდა დაავადების ამოცნობა, გალაქტოზემია იწვევს მძიმე გონებრივ უნარშეზღუდულობას და ხშირად ლეტალური შედეგით მთავრდება. მიუხედავად იმისა, რომ კვების რაციონიდან რძის ამოღება აფერხებს GALT-ის უქონლობით გამოწვეულ უარყოფით შედეგებს, PKU-ს მსგავსად, აქაც, სათანადოდ ნამკურნალევ პაციენტებში მაინც იჩენს ხოლმე თავს დასწავლასთან დაკავშირებული პრობლემები. ამასთან, ადეკვატური მკურნალობის მიუხედავად, გალაქტოზემიით დაავადებულ ქალთა უმეტესობას საკვერცხეების განუვითარებლობა აღენიშნება, რაც, როგორც ჩანს, გამოწვეულია გალაქტოზას მიერ ორგანიზმის ხანგრძლივი ინტოქსიკაციით.

ანალოგიური დარღვევის კიდევ ერთი მაგალითია მემკვიდრული რეტინობლასტომა (შემთხვევა 39), გამოწვეული რეტინობლასტომის (RB1) გენის გერმინაციული მუტაციით (იხ. მე-15 თავი). პაციენტებს, რომელთაც სიცოცხლის პირველ წლებში თვალის სიმსივნეზე წარმატებით მკურნალობენ, სამწუხაროდ, მომატებული რისკი აქვთ, რომ ათი წლის ასაკიდან განუვითარდებათ სხვა დამოუკიდებელი ავთვისებიანი ნეოპლაზმა – ოსტეოსარკომა. ალბათ, ბედის ირონიაა, რომ წარმატებული მკურნალობა, რომელიც პაციენტის სიცოცხლეს ახანგრძლივებს, ხელს უწყობს მანამდე უცნობი ფენოტიპის გამოვლენას.

და ბოლოს, თერაპიას, რომელსაც თავიდან არ ახლავს გვერდითი მოვლენები, მოგვიანებით შესაძლოა სერიოზული გართულებები მოჰყვეს. მაგალითად, სისხლის შედედების ფაქტორის გადასხმა ჰემოფილიის დროს (შემთხვევა 18), ზოგჯერ იწვევს ანტისხეულების გამომუშავებას გადასხმული ცილის მიმართ, ხოლო სისხლის გადასხმა თალასემიით დაავადებულებში (შემთხვევა 39) ყოველთვის წარმოქმნის რკინის ჭარბ რაოდენობას, რის სამართავადაც აუცილებელი ხდება რკინის ქელატური ნაერთების წარმომქმნელი აგენტების, მაგალითად, დეფეროქსამინის, მიღება.

გენეტიკური ჰეტეროგენურობა და მკურნალობა

მონოგენური დეფექტების ოპტიმალური მკურნალობისთვის საჭიროა ზუსტი დიაგნოზის დასმა; როგორც წესი, აუცილებელი ხდება არა მხოლოდ ბიოქიმიური ანომალიის, არამედ სპეციფიკური, დაზიანებული გენის განსაზღვრა. მაგალითად, როგორც უკვე ვნახეთ მე-12 თავში, ჰიპერფენილალანინემია შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას (PAH) გენის მუტაციებით, ასევე მისი კოფაქტორის, ტეტრაჰიდრობიოპტერინის (BH4), სინთეზისათვის საჭირო რომელიმე ფერმენტის მაკოდირებელი გენის მუტაციით (იხ. სურ. 12-2). ორი სხვადასხვა მიზეზით განპირობებული ჰიპერფენილალანინემიის მკურნალობა ძირეულად განსხვავდება ერთმანეთისაგან, როგორც უკვე იყო ნაჩვენები იყო 12-1 ცხრილში.

ალელურ ჰეტეროგენურობას (იხ. მე-7 თავი) შესაძლოა ასევე გადამწყვეტი მნიშვნელობა ჰქონდეს მკურნალობისთვის. ზოგიერთი ალელი შეიძლება საჭიროზე ნაკლები ოდენობის ცილას წარმოქმნიდეს, მაგრამ გააჩნდეს ნარჩენი აქტივობა. მკურნალობა, რომელიც მიმართულია ნაწილობრივ ფუნქციური მუტანტური ცილის ექსპრესიის, ფუნქციის ან სტაბილურობის გაზრდისაკენ, შესაძლოა ეფექტური იყოს და გამოასწოროს ბიოქიმიური დეფექტი. ამის მაგალითია ჰიპერფანილალანინემიის მქონე ზოგიერთი პაციენტი, რომელთაც PAH გენის მუტაცია აქვთ; ზოგიერთ პაციენტში მუტაციები იწვევს ისეთი მუტანტური PAH ფერმენტის წარმოქმნას, რომლის აქტივობის გაზრდა შესაძლებელია BH_4 კოფაქტორის მაღალი დოზების მიღებით (იხ. მე-12 თავი). რა თქმა უნდა, თუ პაციენტი ატარებს ორ ალელს, რომელთაც არ გააჩნიათ არანაირი ნარჩენი აქტივობა, მაშინ მუტანტური ცილის რაოდენობის გაზრდას თერაპიული ეფექტი არ ექნება. თუ რაოდენ დიდი მნიშვნელობა აქვს, ერთ-ერთი ყველაზე თვალსაჩინო მაგალითი გენეტიკური დაავადების მქონე პაციენტში კონკრეტული მუტანტური ალელის ცოდნის მნიშვნელობის შესაფასებლად

ცხრილი. 13-2 გენეტიკური დაავადებების მკურნალობა მეტაბოლური მანიპულაციებით

მეტაბოლური ჩარევის ფორმა	ნივთიერება ან მეთოდი	დაავადება
თავის არიდება	ანტიმალარიული მედიკამენტები	გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი
	იზონიაზიდი	ნელი აცეტილატორები
დიეტური შეზღუდვა	ფენილალანინი	ფენილკეტონურია
	გალაქტოზა	გალაქტოზემია
ჩანაცვლება	თიროქსინი	თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმის მონოგენური ფორმები
	ბიოტინი	ბიოტინიდაზას დეფიციტი
გამოდევნა	ნატრიუმის ბენზოატი	შარდის ციკლის დარღვევები
	წამლები, რომლებიც ხელს უწყობს ნაღვლის მჟავების ნაწლავებში გამოყოფას (მაგ., კოლესეველამი)	ოჯახური ჰიპოქოლესტეროლემია ჰეტეროზიგოტები
ფერმენტის ინჰიბირება	სტატინები	ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია
რეცეპტორული ანტაგონიზმი	ლოსარტანი (კვლევის ფაზაში)	ჰეტეროზიგოტები. მარფანის სინდრომი
დაშლა	LDL-აფერეზია (LDL-ის პირდაპირი გამოყოფა პლაზმიდან)	ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია ჰომოზიგოტები

LDL, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; PKU, ფენილკეტონურია Updated from Rosenberg LE: Treating genetic diseases: lessons from three children. *Pediatr Res* 27:S10–S16, 1990.

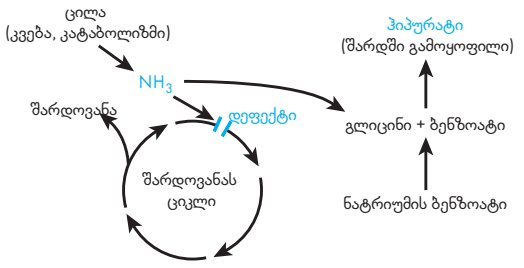
არის კისტური ფიბროზი (CF). ამჟამად დამტკიცებულია პრეპარატი ივაკაფტორის (Kalydeco) გამოყენება კისტური ფიბროზით დაავადებულებში, რომლებიც რამდენიმე ასეული *CFTR* მისენს ალელების მხოლოდ ცხრიდან ნებისმიერი ერთი ალელის მატარებლები არიან.

მკურნალობა მეტაბოლიზმის მანიპულაციის გზით

დღეისათვის, გენეტიკური დაავადების სამკურნალო სპეციფიკური მეთოდებიდან ყველაზე წარმატებულია მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების კორექცია. უმთავრესი სტრატეგიები, რომლებსაც დარღვევების ამ ჯგუფის მკურნალობის მიზნით მეტაბოლიზმის მანიპულაციისთვის იყენებენ, მოცემულია მე-13-2 ცხრილის ჩამონათვალში. მე-18 თავში აღწერილია ზოგიერთი პრეპარატი და ქიმიური ნაერთი, რასაც თავი უნდა აარიდონ ფარმაკოგენეტიკური დარღვევების (მაგალითად, გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის) მქონე პაციენტებმა.

სუბსტრატის შემცირება

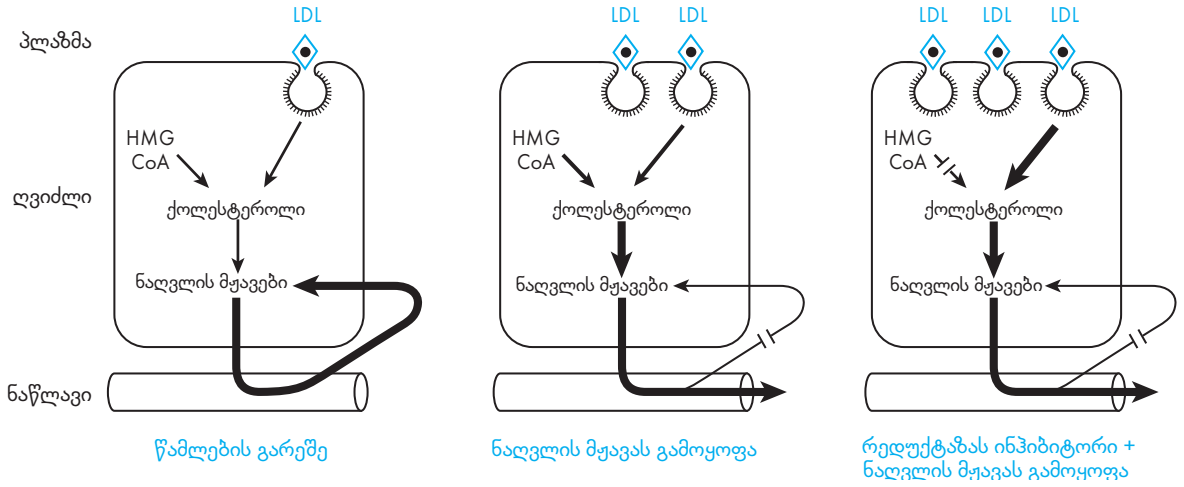
როგორც PKU-ის დროს ჰიპერფენილალანინემიის დამაზიანებელი ეფექტებიდან ჩანს, ფერმენტების დეფიციტმა შესაძლოა სუბსტრატის დაგროვება გამოიწვიოს, რასაც პათოფიზიოლოგიური შედეგები მოჰყვება (იხ. მე-12 თავი). გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობის ყველაზე ეფექტურ სტრატეგიას წარმოადგენს სუბსტრატის დაგროვების პრევენცია. ყველაზე ფართოდ გავრცელებული მიდგომაა სუბსტრატის ან მისი პრეკურსორის რაოდენობის შემცირება კვების რაციონში; ამჟამად არსებობს ამინომჟავების კატაბოლური გზების დარღვევით მიმდინარე რამდენიმე ათეული დაავადება, როცა მსგავსი მკურნალობა ეფექტურია. ამ მიდგომის ნაკლი ის არის, რომ ხშირად კვების რაციონი მკაცრია და ცილის შეზღუდვა მთელი სიცოცხლის მანძილზე გრძელდება ხელოვნურად შექმნილი პროდუქტების გამოყენებით, რაც დამღლელია როგორც პაციენტისთვის, ისე მისი ოჯახისთვის.



სურ. 13-4 მეტაბოლიტის გამოდევნის მეთოდი. ამ მაგალითში ამიაკი ვერ გამოიყოფა შარდოვანას ციკლით მასში მონაწილე ერთ-ერთი ფერმენტის გენეტიკური დეფექტის გამო. ნატრიუმის ბენზოატის შეყვანა ამიაკს გარდაქმნის გლიცინად, დანარჩენი აზოტი კი შემდგომ ჰიპურატის სახით გამოიყოფა.

ამასთანავე, არ შეიძლება კვების რაციონიდან ამოვიღოთ ისეთი საკვები ნივთიერებები, როგორიცაა, მაგალითად, 20 შეუცვლელი ამინომჟავა; ამ ნივთიერებების მიღება საკმარისი უნდა იყოს ისეთი ანაბოლური საჭიროებებისათვის, როგორიცაა ცილის სინთეზი.

ფენილალანინის შეზღუდვა კვების რაციონში მკვეთრად ამცირებს კლასიკური ფენილკეტონურიისთვის დამახასიათებელ ნევროლოგიურ დარღვევებს (იხ. მე-12 თავი). ფენილკეტონურიით დაავადებული ბავშვები, ჩვეულებრივ, დაბადებისას ჯანმრთელები არიან, რადგან პრენატალური განვითარების პერიოდში მათ დედის ფერმენტი იცავს. მკურნალობა ყველაზე ეფექტურია, თუ იგი ახალშობილთა სკრინინგით დიაგნოზის დასმისთანავე იწყება. მკურნალობის გარეშე განვითარების შეუქცევადი შეფერხება ვითარდება, ხოლო გონებრივი უნარშეზღუდულობის სიმძიმე პირდაპირ კავშირშია ფენილალანინის დაბალი შემცველობით კვების დაგვიანებით დაწყებასთან. ამჟამად რეკომენდებულია, რომ ფენილკეტონურიით დაავადებული ადამიანები იყვნენ ფენილალანინის დაბალი შემცველობის კვებით რეჟიმზე მთელი სიცოცხლის მანძილზე, რადგან დიეტის შეწყვეტისას ნევროლოგიური და ქცევითი ანომალიები უვითარდება ბევრ (თუმცა არა ყველა) პაციენტს. იმ პაციენტებსაც კი, რომლებიც



სურ. 13-5 ნაღვლის მჟავასთან ბმული ფისის და 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილის A კოფაქტორის რედუქტაზას (HMG CoA რედუქტაზა) ინჰიბირების დასაბუთება ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით დაავადებული ჰეტეროზიგოტების მკურნალობის მაგალითზე. LDL, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გამუდმებით მკურნალობენ და IQ ტესტით ინტელექტის ნორმალური მაჩვენებელი აქვთ, მაინც აღენიშნებათ მეტნაკლებად გამოხატული ნეიროფსიქოლოგიური დარღვევები (მაგ., შემეცნებითი, ვიზუალურ-სივრცითი აღქმის და მეტყველების უნარის დეფიციტი). მიუხედავად ამისა, დაავადების მკურნალობის შედეგიანობა ნამკურნალევ ინდივიდებში გაცილებით უკეთესია არანამკურნალევთან შედარებით. როგორც მე-12 თავში უკვე განვიხილეთ, ფენილალანინის ხანგრძლივი დროით შეზღუდვა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია PKU-ით დაავადებული ორსული ქალებისთვის ნაყოფის პრენატალური დაზიანების თავიდან ასაცილებლად, რაც უკვე იშვიათობაა.

ჩანაცვლება

ძირითადი მეტაბოლიტების, კოფაქტორების ან ჰორმონების მიწოდება, რომელთა დეფიციტი გენეტიკური დარღვევით არის განპირობებული, მკურნალობის ყველაზე მარტივი და საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდია. მონოგენური დარღვევების მკურნალობის რამდენიმე, ყველაზე წარმატებული სტრატეგია სწორედ ამ კატეგორიას განეკუთვნება. ამის ერთ-ერთი ცნობილი მაგალითია **თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმი,** რომელიც შემთხვევათა 10-15%-ში მონოგენური წარმოშობისაა. მონოგენური თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმის გამომწვევი მრავალი გენი არსებობს; ეს გენები კოდირებენ ცილებს, რომლებიც მონაწილეობენ ფარისებრი ჯირკვლის განვითარებაში ან თიროქსინის ბიოსინთეზში ან მეტაბოლიზმში. რადგან სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეული თანდაყოლილი ჰიპოთიროიდიზმი ხშირია (დაახლოებით 1 ყოველ 4000 ახალშობილზე), ბევრ ქვეყანაში ნეონატალური სკრინინგი ტარდება; დადებითი პასუხის შემთხვევაში თიროქსინით მკურნალობა უნდა დაიწყოს დაბადებისთანავე მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობის თავიდან ასაცილებლად, რაც სხვა შემთხვევაში გარდაუვალია (იხ. მე-18 თავი).

არაპირდაპირი თერაპია

არაპირდაპირი თერაპია გულისხმობს იმ ალტერნატული მეტაბოლური გზების ინტენსიურ გამოყენებას, რომლებიც მიმართულია საზიანო მეტაბოლიტის კონცენტრაციის შემცირებისკენ. აღნიშნულ სტრატეგიას ფართოდ იყენებენ **შარდოვანას ციკლის დარღვევების დროს** (სურ. 13-4). შარდოვანას ციკლის ფუნქციაა ნეიროტოქსიკური ამიაკის შარდოვანად გარდაქმნა, რომელიც ცილის კატაბოლიზმის საბოლოო, ნაკლებსაზიანო პროდუქტია და შარდთან ერთად გამოიყოფა. თუ ეს ციკლი ფერმენტის დეფექტის გამო შეფერხდა, როგორც ეს ხდება, მაგალითად, **ორნითინ ტრანსკარბამილაზას დეფიციტის** დროს (შემთხვევა 36), ვითარდება ჰიპერამონიემია, რომელიც მხოლოდ ნაწილობრივ კონტროლდება ცილის დიეტური შეზღუდვით. სისხლში ამიაკის ნორმალურ დონემდე დაყვანა შეიძლება შემოვლითი გზით, სარეზერვო მეტაბოლური გზების ამოქმედებით, როდესაც უვნებელი ნივთიერებები სინთეზდება. მაგალითად, ნატრიუმის ბენზოატის ჭარბად მიღება იწვევს მის დაკავშირებას გლიცინთან და ჰიპურატის წარმოქმნას, რომელიც შარდში გამოიყოფა (იხ. სურ. 13-4). ამდენად, იზრდება გლიცინის სინთეზი და წარმოქმნილი გლიცინის ყოველ ერთ მოლზე ერთი მოლი ამიაკი იხარჯება.

მკურნალობის მსგავსი მიდგომა წარმატებით გამოიყენება ქოლესტერინის დონის შესამცირებლად **ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით** დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში (შემთხვევა 16) (იხ. მე-12 თავი). თუ ხელს შევუწყობთ ნაღვლის მჟავას გამოყოფას ნაწლავებში ისეთი ნივთიერების ორალური მიღებით, როგორიცაა ქოლესეველამი, და შედეგად მოხდება ნაღვლის მჟავას გამოდევნა განავალთან ერთად მისი რეაბსორბციის ნაცვლად, მაშინ გაძლიერდება ნაღველის მჟავას სინთეზი ქოლესტეროლიდან (სურ. 13-5). ღვიძლში ქოლესტეროლის დონის დაქვეითება იწვევს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორების წარმოქმნის გაზრდას მეორე ნორმალური LDL რეცეპტორის გენიდან, რაც ზრდის ღვიძლის მიერ LDL-თან დაკავშირებული ქოლესტეროლის მიტაცებას და აქვეითებს პლაზმის LDL ქოლესტეროლს. ასეთი მეთოდით ქოლესტეროლის შემცველობა

სურ. 13-6 მარფანის სინდრომით დაავადებული 29 წლის ორსული ქალის მუცლის აორტის მაგნიტურ-რეზონანსული სურათი. *ისრით* მითითებულია მუცლის აორტის მასიური დილატაცია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

მნიშვნელოვნად მცირდება პლაზმაში, რადგან LDL რეცეპტორების საშუალებით, საერთო ქოლესტეროლის 70%-ის შეთვისება ხდება ღვიძლშივე. ეს მაგალითი ხაზს უსვამს ერთ მნიშვნელოვან პრინციპს: აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების მკურნალობა ზოგჯერ ნორმალური ალელის ექსპრესიის გაზრდით შეიძლება.

ფერმენტის ინჰიბირება

ფერმენტების ფარმაკოლოგიური ინჰიბირების მეთოდს ზოგჯერ იყენებენ თანდაყოლილი დარღვევებით გამოწვეული მეტაბოლური ანომალიების გავლენის შესამცირებლად. ამ პრინციპს ასევე ასახავს ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის მქონე ჰეტეროზიგოტების მკურნალობა. თუ ასეთ პაციენტებში ღვიძლში ქოლესტეროლის დე ნოვო სინთეზის შესამცირებლად გამოვიყენებთ სტატინებს (პრეპარატების ჯგუფი, რომლებიც იწვევს 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ კოენზიმ A რედუქტაზას ძლიერ ინჰიბიციას) ან HMGCoA-რედუქტაზას (ქოლესტეროლის სინთეზის შემაკავებელი ფერმენტი), მაშინ კომპენსაციის მიზნით ღვიძლის უჯრედების მიერ გაიზრდება LDL რეცეპტორების სინთეზი ნორმალური LDL ალელიდან. როგორც წესი, LDL რეცეპტორების მომატება იწვევს პლაზმაში არსებული LDL ქოლესტეროლის დონის დაქვეითებას 40-60%-ით ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში; ქოლესეველამთან ერთად გამოყენების შემთხვევაში ეფექტი სინერგიულია და შეიძლება ქოლესტეროლის კონცენტრაცია კიდევ უფრო შემცირდეს (იხ. სურ. 13-5).

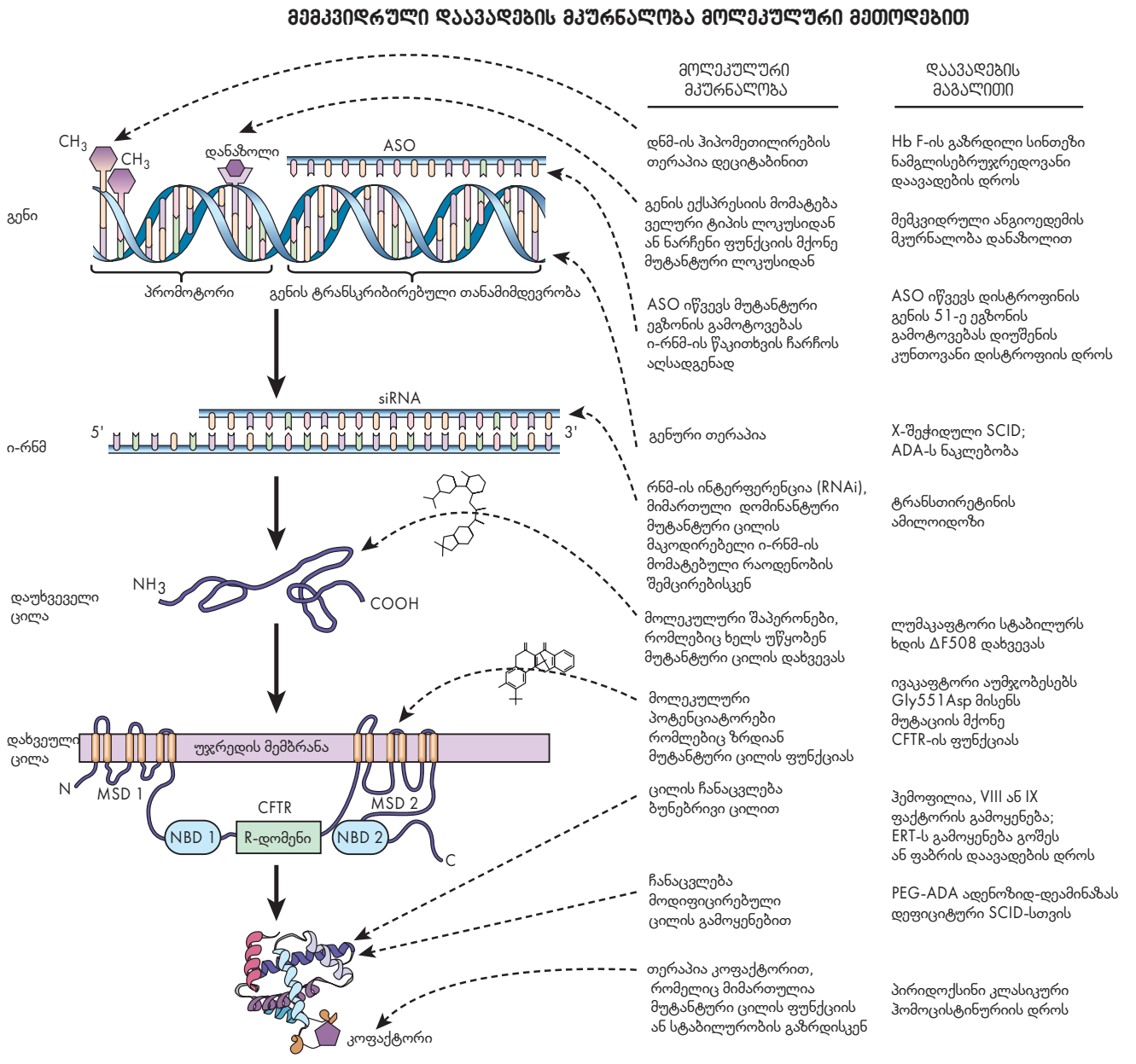
რეცეპტორის ანტაგონიზმი

ზოგჯერ მემკვიდრული დაავადების პათოფიზიოლოგია გამოწვეულია ბიოქიმიური ან სასიგნალო გზების მომატებული ან არასათანადო აქტივაციით. ასეთ დროს ერთ-ერთი თერაპიული მიდგომა ამ სასიგნალო გზების მნიშვნელოვანი ეტაპების ანტაგონისტური ქმედებაა. ამის თვალსაჩინო მაგალითია შემაერთებელი ქსოვილის აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების, **მარფანის სინდრომის** (შემთხვევა 20) საკვლევი მკურნალობა. დაავადებას იწვევს ფიბრილინ 1-ის მაკოდირებელ გენში მომხდარი მუტაცია, რომელიც უჯრედგარე მატრიქსის მნიშვნელოვანი სტრუქტურული კომპონენტია. სინდრომს ახასიათებს მრავალი შემაერთებელი ქსოვილის ანომალია, როგორიცაა აორტის ანევრიზმა, ფილტვის ემფიზემა და თვალის ბროლის დისლოკაცია (სურ. 13-6).

მარფანის სინდრომის პათოფიზიოლოგია მხოლოდ ნაწილობრივ აიხსნება ფიბრილინ 1 მიკროფიბრილების დაქვეითებული დონის ზეგავლენით უჯრედგარე მატრიქსის სტრუქტურაზე. აღმოჩნდა, რომ მიკროფიბრილების მთავარ ფუნქციას წარმოადგენს სიგნალების რეგულაცია ზრდის მატრანსფორმირებელი ფაქტორის β(TGF-β) მეშვეობით, რომელიც TGF-β-ს დიდი ზომის TGF-β ლატენტური ცილის კომპლექსთან აკავშირებს. მარფანის სინდრომის დროს მიკროფიბრილების რაოდენობის შემცირება იწვევს დაუკავშირებელი TGF-β-ს რაოდენობის ლოკალურად მომატებას და TGF-β სასიგნალო სისტემის ლოკალურ აქტივაციას. ვარაუდობენ, რომ TGF-β სასიგნალო სისტემის გაძლიერება განაპირობებს მარფანის სინდრომის მრავალ გამოვლინებას, განსაკუთრებით კი აორტის ფუძის პროგრესულ დილატაციას, აორტის ანევრიზმას და დისექციას, რაც ამ დაავადების დროს სიკვდილის მთავარ მიზეზს წარმოადგენს. უფრო მეტიც, ახლახან აღწერეს სისხლძარღვთა სხვა პათოლოგიები, მაგალითად, გულმკერდის აორტის ანევრიზმის არასინდრომული ფორმები, რომელიც ასევე გამოწვეულია TGF-β სასიგნალო სისტემის ცვლილებებით.

ცნობილია, რომ ანგიოტენზინ II სასიგნალო სისტემა ზრდის TGF-β-ს აქტივობას. ლოსარტანი, რომელიც წარმოადგენს ანგიოტენზინ II-ის პირველი ტიპის რეცეპტორის ანტაგონისტს და ფართოდ გამოიყენება, როგორც ანტიჰიპერტენზიული საშუალება, აკავებს TGF-β სასიგნალო სისტემას, რადგან აქვეითებს TGF-β ლიგანდების, რეცეპტორის სუბერთეულებისა და აქტივატორების მაკოდირებელი გენების ტრანსკრიფციას. აღმოჩნდა, რომ მარფანის სინდრომის მქონე პაციენტებში ლოსარტანით მკურნალობის კლინიკური კვლევის შედეგად აორტის ფუძის დილატაცია უფრო ნელა მიმდინარეობს. სავარაუდოა, რომ ეს ეფექტი დიდწილად გამოწვეულია TGF-β სასიგნალო სისტემის აქტივობის დაქვეითებით.

ამერიკის სურსათის და წამლების ადმინისტრაციის (FDA) მიერ დამტკიცებული წამლის, ლოსარტანის, ახლებური გამოყენება იშვიათი გენეტიკური დაავადების – მარფანის სინდრომის – სამკურნალოდ, პარადიგმას წარმოადგენს, რომელსაც რეგულარულად გაიმეორებენ მომავალში, მცირე ზომის მოლეკულების ქიმიური სკრინინგის გზით, თერაპიული პოტენციალის მქონე ნაერთების აღმოსაჩენად – ამ ნაერთების რიცხვში ხშირად შედის FDA-ს მიერ ნებადართული ათასობით წამალი – რომლებიც უსაფრთხო და ეფექტური საშუალება იქნება სხვა იშვიათი მონოგენური დაავადებების სამკურნალოდ.



სურ. 13-7 მემკვიდრული დაავადების მკურნალობა მოლეკულური მეთოდებით. მოლეკულური თერაპიის თითოეული მეთოდი განხილულია ტექსტში. ADA, ადენოზინ დეამინაზა; ASO, ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდი; ERT, ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია; Hb F, ფეტალური ჰემოგლობინი; mRNA, ინფორმაციული რნმ; MSD, ტრანსმემბრანული დომენი; NBD, ნუკლეოტიდთან დამაკავშირებელი დომენი; SCID, მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი; siRNA, პატარა ინტერფერენციული რნმ.

გამოდევნა

გენეტიკურ დაავადებებს, რომელთათვისაც დამახასიათებელია საზიანო ნაერთების დაგროვება, ზოგჯერ ორგანიზმიდან ამ ნაერთების პირდაპირი გამოდევნის გზით მკურნალობენ. ამის მაგალითია ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით დაავადებული ჰომოზიგოტების მკურნალობა. ამ შემთხვევაში, როდესაც LDL-ის დონის სხვა მეთოდებით დაქვეითება ვერ ხერხდება, მიმართავენ აფერეზის პროცედურას, LDL-ის ცირკულაციიდან გამოდევნის მიზნით. დონორისაგან ან პაციენტისგან მთელ სისხლს გამოდევნიან, რამდენიმე სხვადასხვა მეთოდის საშუალებით პლაზმიდან მოაშორებენ LDL-ს და შემდეგ პლაზმას და სისხლის უჯრედებს ისევ პაციენტის სხეულში აბრუნებენ. გამოდევნის მეთოდით მკურნალობის კიდევ ერთ მაგალითს წარმოადგენს ფლებოტომიის გამოყენება რკინის ჭარბი რაოდენობის გამოსადევნად **მემკვიდრული ჰემოქრომატოზით** (შემთხვევა 20) დაავადებულ ინდივიდებში.

დაზიანებული გენის ან ცილის ფუნქციის გაზრდისკენ მიმართული მკურნალობა

მონოგენური დაავადებების მოლეკულური პათოფიზიოლოგიის შესახებ ცოდნის გაღრმავებას თან მოჰყვა ისეთი თერაპიების განვითარება, რომლებიც (დნმ-ის, რნმ-ის და ცილის დონეზე) ზრდიან მუტანტური გენის ფუნქციას. მკურნალობის ზოგიერთი უახლესი მეთოდის შედეგად დაავადებული ადამიანების ცხოვრება მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა, რაც ცოტა ხნის წინ ძნელი წარმოსადგენი იყო. სურათზე 13-7 გამოსახულია მონოგენური დაავადებების მოლეკულური თერაპიის მიმოხილვა. მოცემული მოლეკულური თერაპიები წარმოადგენს **პერსონალიზებული** ანუ **ზუსტი მედიცინის** პარადიგმის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ასპექტს. ტერმინი *ზუსტი მედიცინა* ასახავს დაავადების დიაგნოსტიკას, პრევენციას და მკურნალობას, რომელიც მორგებულია კონკრეტულ პაციენტებზე და დაავადების ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის მექანიზმების ღრმა ცოდნას ემყარება

მკურნალობა ცილების დონეზე

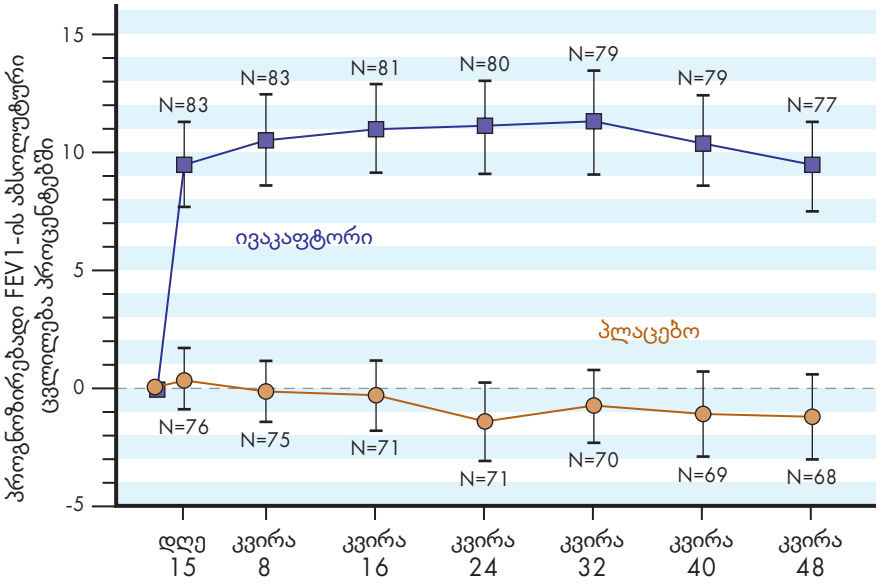
ხშირ შემთხვევებში, როდესაც მუტანტური ცილის პროდუქტი წარმოიქმნება, შესაძლებელია მისი ფუნქციის გაზრდა. მაგალითად, შეიძლება გაძლიერდეს ნარჩენი აქტივობის მქონე მუტანტური ცილის სტაბილურობა ან აქტივობა. ფერმენტოპათიების შემთხვევაში ამ მეთოდით მიღწეული ფუნქციის გაუმჯობესება, როგორც წესი, ძალზე უმნიშვნელოა და სულ რამდენიმე პროცენტის ფარგლებში მერყეობს, თუმცა ზოგჯერ ეს მცირედიც საკმარისია ბიოქიმიური ჰომეოსტაზის აღსადგენად.

მუტანტური ცილის ფუნქციის გაძლიერება მცირე ზომის მოლეკულების თერაპიით

მცირე ზომის მოლეკულები ნაერთების ისეთი კლასია, რომელთა მოლეკულური წონა რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასამდეა. მცირე ზომის მოლეკულებს მიეკუთვნება ვიტამინები, არაპეპტიდური ჰორმონები და ორგანული ქიმიის სპეციალისტების მიერ დასინთეზებული ან ბუნებრივი წყაროებიდან გამოყოფილი წამლების უმეტესობა. პოტენციური წამლის იდენტიფიკაციის ახალი სტრატეგიაა ქიმიური ნივთიერებების ბიბლიოთეკების მაღალი წარმადობის სკრინინგის გამოყენება. ბიბლიოთეკები ხშირად შეიცავს ათეულ ათასობით ცნობილ ქიმიურ ნივთიერებას, რომლებიც მიმართულია წამლის ისეთი სამიზნის წინააღმდეგ, როგორიცაა მუტაციის შედეგად ფუნქციადარღვეული ცილა. როგორც ქვემოთ განვიხილავთ, ზუსტად ამგვარი მეთოდით მოხდა FDA-ის მიერ უკვე დამტკიცებული ორი წამლის აღმოჩენა, რომლებსაც CF-ით დაავადებული ზოგიერთი პაციენტის სამკურნალოდ იყენებენ, ხოლო კიდევ ერთი პრეპარატი კვლევის პროცესშია. ამგვარი წამლების განვითარებას დიდი პოტენცია აქვს გენეტიკური დაავადებების მკურნალობის თვალსაზრისით.

თერაპია მცირე ზომის მოლეკულებით შესაძლებელს ხდის ნონსენს კოდონების გამოტოვებას. ნონსენს მუტაციები ადამიანის გენომის დეფექტების 11%-ს შეადგენს. *CFTR* ყველა ალელების დაახლოებით 9%-ს ნონსენს მუტაციები წარმოადგენს, ხოლო კისტური ფიბროზით დაავადებული აშკენაზი ებრაელების დაახლოებით 50% ატარებს ნაადრევი სტოპ-კოდონის (მაგ, Arg553Stop) შემცველ ერთ *CFTR* ალელს მაინც. ნონსენს მუტაციის მქონე პაციენტებისთვის პოტენციურად იდეალური თერაპიული მიდგომა (გარდა გენური თერაპიისა) იქნებოდა უსაფრთხო წამალი, რომელიც ხელს შეუწყობს ტრანსლაციურ აპარატს, არ წაიკითხოს სტოპ-კოდონი ტ-რნმ-ის მეშვეობით. თუ პოლიპეპტიდში ტ-რნმ-ის მიერ ჩასმული ამინომჟავა მაინც წარმოქმნის ფუნქციურ ცილას, მაშინ ცილის აქტივობა აღდგება. მაგალითად, ამგვარად შესაძლებელია CFTR-ის Arg553Stop მუტაციის გარდაქმნა 553Tyr-ად, რომლის დროსაც ჩანაცვლების შედეგად წარმოქმნილ CFTR პეპტიდს გააჩნია თითქმის ნორმალური თვისებები. მაღალი წარმადობის ქიმიური სკრინინგის მეშვეობით გამოვლინდა წამალი - ატალურენი (PTC124), რომელიც ყველაზე ეფექტურია TGA ნონსენს კოდონების წაკითხვის თვალსაზრისით. უფრო მეტიც, სამოდელო ორგანიზმებზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ ამ წამალს შეუძლია გამოასწოროს ზოგიერთი ნონსენს მუტაციას მუტანტური ფენოტიპი. ატალურენის კლინიკური ეფექტურობა ჯერ არ დამტკიცებულა, თუმცა III ფაზის კლინიკური კვლევის შედეგად, რომელიც მოიცავს CF-ით დაავადებულ მინიმუმ ერთი ნონსენს მუტაციის მქონე პაციენტებს, ვლინდება იმედისმომცემი მონაცემები, რომ ფილტვის ფუნქცია სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ დამტკიცდება, რომ ადამიანებში ატალურენი არაეფექტურია, სხვადასხვა ქვეყნის მრავალ ლაბორატორიაში გრძელდება კვლევები სხვა მცირე ზომის მოლეკულების შესწავლის მიზნით, ახალი არატოქსიური ნაერთების აღმოსაჩენად, რომლებიც ხელს უწყობენ ნონსენს კოდონების გამოტოვებას არა მხოლოდ CF-ის, არამედ ნონსენს კოდონების მატარებელი დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის და სხვა დაავადებების მქონე პაციენტების სამკურნალოდ. ამ ტიპის უსაფრთხო და ეფექტური წამლების მეშვეობით შესაძლებელი იქნება მემკვიდრული დაავადებების განკურნება.

მცირე ზომის მოლეკულები მუტანტური მემბრანული ცილების დახვევის უნარის გამოსასწორებლად: ფარმაკოლოგიური შაპერონები. მემბრანული ცილის ზოგიერთი მუტაცია არღვევს მათი დახვევის უნარს, ხელს უშლის ცილებს, გაიარონ ენდოპლაზმური ბადე და მიაღწიონ პლაზმურ მემბრანას. ეს მუტანტური ცილები ამოიცნობა ცილების ხარისხის მაკონტროლირებელი უჯრედული სისტემის მიერ, შეკავდება ენდოპლაზმურ ბადეში და პროტეოსომის საშუალებით თანდათანობით დეგრადირდება. CFTR ცილის ΔF508 დელეცია, რომელიც მთელ მსოფლიოში CF-ის მუტაციების 65% შეადგენს, ალბათ, მუტაციის შედეგად მემბრანული ცილის დახვევის უნარის დარღვევის საუკეთესო მაგალითია (იხ. სურ. 12-15). თუ შესაძლებელი იქნებოდა ცილის დახვევის/გადაადგილების უნარის აღდგენა, რითაც CFTR არხების რაოდენობა 20-25%-ით გაიზრდებოდა უჯრედის აპიკალურ მემბრანაზე, მაშინ კლინიკური სარგებელიც დადგებოდა,



სურ. 13-8 ივაკაფტორის (Kalydeco) ეფექტი კისტური ფიბროზით დაავადებული პაციენტების ფილტვის ფუნქციონირებაზე, რომელთაც გააჩნიათ მინიმუმ ერთი Gly551Asp CFTR ალელი. სურათზე ნაჩვენებია აბსოლუტური საშუალო ცვლილება საწყისთან შედარებით პროცენტებში, სადაც 48 კვირიანი კლინიკური კვლევის დროს იზომებოდა 1 წამში ამოსუნთქული ჰაერის მოცულობა (FEV1). *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

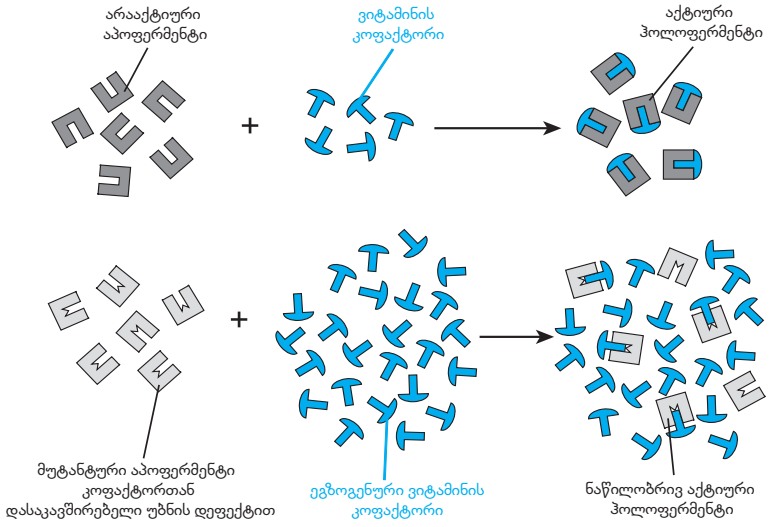
ცხრილი. 13-3 გენეტიკური დაავადების მკურნალობა მუტანტური ცილის დონეზე

სტრატეგია	მაგალითი	მდგომარეობა
მუტანტური ცილის ფუნქცის გაზრდა		
მცირე ზომის მოლეკულები, რომლებიც ხელს უწყობენ ტრანსლაციის დროს მუტანტური სტოპ კოდონის "გამოტოვებას"	ატალურენი მოქმედებს კისტური ფიბროზით დაავადებული პაციენტების 10%-ში, რომელთაც *CFRT* გენის ნონსენს მუტაცია აქვთ	კვლევის ფაზაში: 2014 წელს დაიწყო კლინიკური კვლევის დამადასტურებელი III ფაზა
მცირე ზომის "კორექტორი" მოლეკულები, რომლებიც ზრდიან მუტანტური ცილის გადაადგილებას ენდოპლაზმური ბადის გავლით პლაზმურ მემბრანამდე	ლუმაკაფტორი (VX-809) ზრდის ΔF508 მუტანტური CFRT ცილის რაოდენობას CF-ით დაავადებული პაციენტების ეპითელური უჯრედების აპიკალურ მემბრანაზე	კვლევის ფაზაში: ფილტვის ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ΔF508 ჰომოზიგოტებში, როდესაც იხმარება კომბინაციაში ივაკაფტორთან ერთად; ძვირადღირებული
მცირე ზომის "პოტენციატორი" მოლეკულები, რომელებიც უჯრედის მემბრანაზე ზრდიან სწორად მისული ცილის ფუნქციას	ივაკაფტორი (VX-770), გამოიყენება ცალკე, სპეციფიკური მუტანტური CFTR ცილის ფუნქციის გასაზრდელად ეპითელიუმის აპიკალურ მემბრანაზე	დამტკიცებულია FDA მიერ CF-ის სპეციფიკური ალელების მატარებელი პაციენტების სამკურნალოდ; ძვირადღირებული
ვიტამინის კოფაქტორის გამოყენება მუტანტური ფერმენტის ნარჩენი აქტივობის გაზრდის მიზნით	ვიტამინი B6-ს გამოყენება პირიდოქსინ-მგრძნობიარე ჰომოცისტინურიის დროს	მკურნალობის უპირატესი მეთოდი ცისტათიონინ სინთაზას დეფექტის მქონე პაციენტების 50%-ში, რომლებიც პასუხობენ პირიდოქსინით მკურნალობას
ცილის დამატებით მიწოდება		
უჯრედგარე ცილის ჩანაცვლება	VIII ფაქტორი ჰემოფილია A-ს დროს	კარგად დადგენილი უსაფრთხო და ეფექტური
უჯრედშიდა ცილის ჩანაცვლება უჯრედგარე ცილით	პოლიეთილენ-გლიკოლ-მოდიფიცირებული ადენოზინ-დეამინაზა (PEG-ADA) ADA-ს დეფიციტის დროს	კარგად დადგენილი უსაფრთხო და ეფექტური, მაგრამ ძვირადღირებული; ამჟამად გამოიყენება მხოლოდ პაციენტების მდგომარეობის სტაბილიზაციისთვის გენურ თერაპიამდე ან HLA-შეთავსებად ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციამდე
უჯრედშიდა ცილების ჩანაცვლება: უჯრედი, როგორც სამიზნე	β-გლუკოცერებროზიდაზა გოშეს არანეირონული დაავადების დროს	დადგენილი; ბიოქიმიური და კლინიკური თვალსაზრისით ეფექტური; ძვირადღირებული

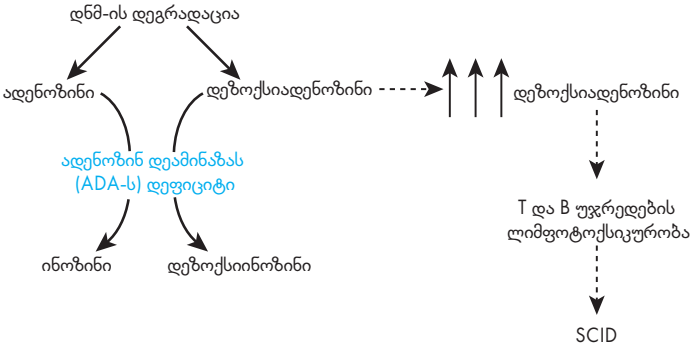
ADA, ადენოზინ დეამინაზა; CF, კისტური ფიბროზი; ER, ენდოპლაზმური რეტიკულუმი; FDA, აშშ-ს სურსათისა და წამლის ადმინისტრიაცია; HLA, ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი; PEG, პოლიეთილენ გლიკოლი.

რადგან თუ ΔF508CFTR ცილა მიაღწევს უჯრედის ზედაპირს, იქ იგი უკვე ეფექტური Cl^- არხი იქნება.

მცირე ზომის მოლეკულების სკრინინგის შედეგად შაპერონის ფუნქციის მქონე ნაერთის იდენტიფიკაციის მიზნით, რომელიც არ დაუშვებს არასწორ დახვევას და გამოასწორებს ΔF508CFTR ცილის გადაადგილების დეფექტს *in vitro* ცდებში, გამოვლინდა წამალი ლუმაკაფტორი (VX-809), როგორც ამ სპეციფიკური მუტანტური CFTR პოლიპეპტიდის ეფექტური, თუმცა არასრული კორექტორი (იხ. სურ. 13-7). ლუმაკაფტორი პირდაპირ ურთიერთქმედებს მუტანტურ CFTR ცილასთან და ასტაბილურებს მის სამგანზომილებიან სტრუქტურას, რადგან აუმჯობესებს გადაადგილების დეფექტს და ზრდის Cl^- ტრანსპორტს. მიუხედავად იმისა, რომ ლუმაკაფტორით მონოთერაპიას არ ჰქონდა კლინიკური ეფექტი, აღმოჩნდა, რომ ახლახან დამთავრებული III ფაზის კლინიკური კვლევის შედეგად ლუმაკაფტორით და მეორე მცირე მოლეკულით ივაკაფტორით (VX-770) ერთდროული მკურნალობის დროს ფილტვის ფუნქცია



სურ. 13-9 მუტანტური აპოფერმენტის პასუხის მექანიზმი მისი კოფაქტორის მაღალი დოზებით შეყვანაზე. ვიტამინზე მოპასუხე დეფექტი ხშირად განპირობებულია ისეთი მუტაციებით, რომლებიც ამცირებს ფერმენტის ცილის კომპონენტის (აპოფერმენტის) აფინურობას (*ზემოთ*) მისი აქტივაციისათვის საჭირო კოფაქტორის მიმართ. კოფაქტორის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, რაც გამოწვეულია დიდი ოდენობით – დღიურ ნორმაზე 500-ჯერ მაღალი დოზის მიღებით, მუტანტური ფერმენტი იძენს მცირე აქტივობას და აღადგენს ბიოქიმიურ დეფექტს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 13-10 ადენოზინ დეამინაზა (ADA) იწვევს ადენოზინის ინოზინად და დეზოქსიადენოზინის დეზოქსიინოზინად გარდაქმნას. ADA-ს დეფიციტის პირობებში დეზოქსიადენოზინის დაგროვება ლიმფოციტებში ლიმფოტოქსიკურია. რადგან უჯრედებს კლავს დნმ-ის რეპლიკაციაზე და უჯრედის დაყოფაზე ზემოქმედების გზით და იწვევს მძიმე კომბინირებულ იმუნოდეფიციტს (SCID).

მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ΔF508CFTR ჰომოზიგოტ პაციენტებში. ეს აღმოჩენა საყურადღებოა, რადგან ეს არის მკურნალობის პირველი შემთხვევა, რომელსაც დადებითი გავლენა აქვს პირველად ბიოქიმიურ დეფექტებზე კისტური ფიბროზის ყველაზე ხშირი ΔF508 ალელის მუტაციის მქონე პაციენტებში. ამჟამად მიმდინარეობს კვლევები ლუმაკაფტორი-ივაკაფტორის კომბინაციის გრძელვადიანი ეფექტურობის და უსაფრთხოების თვალსაზრისით. მოცემული მაგალითი სამედიცინო გენეტიკის ქვაკუთხედია, რამდენადაც ამკვიდრებს პრინციპს, რომ მოლეკულურ შაპერონებს შეიძლება კლინიკური სარგებელი ჰქონდეთ მონოგენური დაავადებების მკურნალობაში.

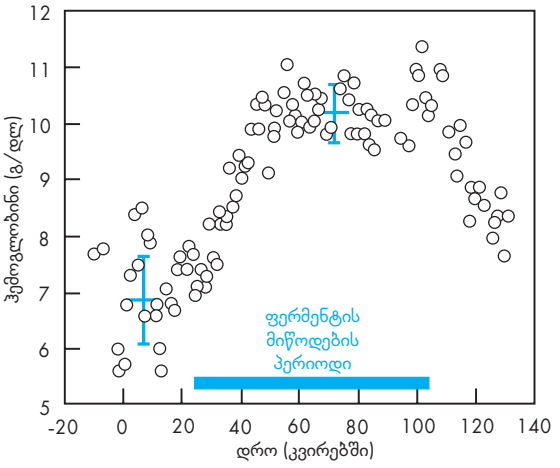
მცირე ზომის მოლეკულები სწორად გადაადგილებული მუტანტური მემბრანული ცილის ფუნქციის გასაზრდელად. მემბრანულ ცილებში ამინომჟავების ჩანაცვლებამ შეიძლება არ შეაფერხოს მუტანტური პოლიპეპტიდის პლაზმურ მემბრანამდე გადაადგილება, არამედ დააქვეითოს უჯრედის მემბრანაზე მისი ფუნქციობის უნარი. CF-ის მკურნალობისკენ მიმართული მცირე ზომის მოლეკულების სკრინინგის საშუალებით შესაძლებელი გახდა ახალი სამკურნალო წამლების შემუშავება. ჩატარებული სკრინინგის შედეგად გამოვლინდა ე.წ. პოტენციატორები - მოლეკულები, რომელთაც შეუძლიათ უჯრედის ზედაპირზე სათანადოდ განლაგებული მუტანტური CFRT ცილის ფუნქციის გაზრდა. ასეთ წამალს წარმოადგენს ივაკაფტორი (VX-770), რომელიც აუმჯობესებს ზოგიერთი მუტანტური CFRT ცილის მიერ Cl^--ის ტრანსპორტს. ამის მაგალითია CFTR-ის Gly551Asp მისენს მუტაცია (იხ. სურ. 12-15), რომელიც ანიონური ტრანსპორტის ინაქტივაციას ახდენს; ამ ალელს ატარებს CF-ით დაავადებული პაციენტების 4-5%. ერთი კლინიკური კვლევის დროს, მინიმუმ ერთი Gly551Asp ალელის მატარებელ პაციენტებს აღენიშნათ ფილტვის ფუნქციის (სურ. 13-8), წონაში მატების, რესპირატორული სიმპტომების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება; აგრეთვე მნიშვნელოვნად დაიკლო ოფლში Cl^--ის დონემ. ამჟამად FDA-ის მიერ ივაკაფტორი დამტკიცებულია რვა სხვა მისენს მუტაციის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ და ამ ჯგუფს მომავალში მეტი ალელი დაემატება. მიუხედავად იმისა, რომ ამ რვა მუტაციაიიდან ერთ-ერთი აშშ-ში მცხოვრებ მხოლოდ 200-მდე CF-ის პაციენტს აღენიშნება, ივაკაფტორით მკურნალობის ალელ-სპეციფიკური ჩვენება ხაზს უსვავს გენეტიკური დაავადებების დროს პერსონალიზებული მედიცინის უპირატესობებს და დილემებს: ეფექტური წამლების შემუშავება შესაძლებელია, თუმცა მათი ეფექტურობა ინდივიდების მხოლოდ შედარებით მცირე ჯგუფში ვლინდება. გარდა ამისა, ამჟამად ივაკაფტორი ძალიან ძვირია და მკურნალობა ერთი წლის განმავლობაში დაახლოებით 300.000$ ჯდება.

მცირე ზომის მოლეკულები მუტანტური ფერმენტების ფუნქციის გასაზრდელად: ვიტამინის მოქმედების მიმართ მგრძნობიარე თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევები. ზოგიერთი მემკვიდრული მეტაბოლური დაავადებისთვის დამახასიათებელი ბიოქიმიური ანომალიები

შეიძლება რეაგირებდეს (ზოგჯერ ძლიერადაც) მუტაციის გამო დაზიანებული ფერმენტის ვიტამინური კოფაქტორის ჭარბ მიწოდებაზე (ცხრილი 13-3). ფაქტობრივად, ვიტამინის მიღებაზე მორეაგირე თანდაყოლილი დარღვევები აერთიანებს გენეტიკურ დაავადებებს, რომლებიც ყველაზე ხშირად ექვემდებარება წარმატებულ მკურნალობას. უნდა აღინიშნოს, რომ გამოყენებული ვიტამინები სრულიად არატოქსიკურია, რაც იძლევა იმის საშუალებას, რომ პაციენტმა ისინი 100-500-ჯერ უფრო მაღალი დოზით მიიღოს, ვიდრე საჭიროა ნორმალური კვებისთვის. მაგალითად, ცისტათიონინ სინთაზას დეფიციტით განპირობებული **ჰომოცისტინურიის** შემთხვევაში (იხ. სურ. 12-8) პაციენტების დაახლოებით 50% რეაგირებს პირიდოქსინის (ვიტამინი B_6, პირიდოქსალ ფოსფატის წინამორბედი, ფერმენტის კოფაქტორი) მაღალი დოზებით მკურნალობაზე; როგორც ადრე უკვე ვახსენეთ, მეტაბოლური დარღვევის დროს კოფაქტორზე დადებითი პასუხის მსგავსი მაგალითია PKU-ის დროს BH_4-ის მიღება. აღსანიშნავია, რომ მკურნალობაზე მორეაგირე პაციენტების უმრავლესობის პლაზმაში ჰომოცისტეინი საერთოდ არ არის, მიუხედავად იმისა, რომ ღვიძლში არსებული ცისტათიონინ სინთაზას აქტივობა მხოლოდ მცირედით არის გაზრდილი, საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, 1,5-4,5%-ით. პირიდოქსალფოსფატის მომატებული კონცენტრაცია დაძლევს მუტანტური ფერმენტის შემცირებულ აფინურობას კოფაქტორის მიმართ (იხ. სურ. 13-9) ან სტაბილურობას ანიჭებს მუტანტურ ფერმენტს. ნებისმიერ შემთხვევაში, ვიტამინ B_6-ით მკურნალობა არსებითად აუმჯობესებს დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას ამ კატეგორიის პაციენტებში. პაციენტები, რომლებიც არ ექვემდებარებიან მკურნალობას, როგორც წესი, ნულოვან ალელებს ატარებენ და, შესაბამისად, არ გააჩნიათ ცისტათიონინ სინთაზას ნარჩენი აქტივობა.

ცილების დამატებითი მიწოდება

ცილების დამატებითი მიწოდებით მკურნალობის ძირითადი ტიპები ჩამოთვლილია მე-13-3 ცხრილში. ამ მიდგომას, როგორც რუტინულ თერაპიულ საშუალებას, მხოლოდ რამდენიმე დაავადების შემთხვევაში მიმართავენ და ის მოიცავს ცილებს, რომელთა აქტივობის მთავარი უბანი პლაზმაში ან უჯრედგარე სითხეშია. ცილების დამატებითი მიწოდებით მკურნალობის ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია სისხლდენის პრევენცია ან შეჩერება ჰემოფილიით (შემთხვევა21) დაავადებულ პაციენტებში, რომელთაც შესაბამისი ფაქტორით გაჯერებული პლაზმის ფრაქციებს უსხამენ. ათწლეულების მანძილზე ამ დაავადების მკურნალობის მიმართ დაგროვილი გამოცდილება მიგვითითებს ახალი სტრატეგიების შემუშავების აუცილებლობაზე, რომელთაც სხვა, კერძოდ კი, უჯრედშიდა, პოლიპეპტიდური მეთოდების გამოყენება უნდა ჩაანაცვლოს. პრობლემები შეეხება ცილის საჭირო ოდენობით მოპოვებასთან და მის ფასთან დაკავშირებულ სირთულეებს, რაც აფერხებს ყველა დაავადებულის მკურნალობას ცილების პერიოდული, სათანადო სიხშირით შეყვანის გზით. მკურნალობის ინტენსივობა ცილის ნახევარდაშლის პერიოდზეა დამოკიდებული, რაც VIII ფაქტორის შემთხვევაში 8-10 საათის ტოლია. გასათვალისწინებელია სიძნელეები, რომლებიც ზოგიერთ პაციენტში გამანეიტრალებელი ანტისხეულების ფორმირებას (კლასიკური ჰემოფილიის შემთხვევების 5%-ში) უკავშირდება.



სურ. 13-11 მოდიფიცირებული გლუკოცერებროზიდაზას ყოველკვირეული ინტრავენური გადასხმის ეფექტი ჰემოგლობინის კონცენტრაციაზე ბავშვში, რომელსაც აქვს გოშეს არანეირონული (I ტიპის) დაავადება. 1000-ზე მეტი პაციენტის საპასუხო რეაქციის ანალიზი მიუთითებს, რომ ეს პასუხი არაშემთხვევითია და დამახასიათებელია დაავადებისთვის. ბავშვის მკურნალობა დაიწყეს 4 წლის ასაკიდან და ის 18 თვის განმავლობაში გრძელდებოდა. თერაპიას შედეგად მოჰყვა სისხლში თრომბოციტების რაოდენობის გაზრდა და რენტგენოგრამაზე ძვლის დეფექტის გასწორება. ინფუზიის შეწყვეტისთანავე ჰემატოლოგიური პარამეტრები მკურნალობამდელ დონეს დაუბრუნდა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია: უჯრედშიდა ფერმენტის უჯრედგარე მიწოდება

ადენოზინ დეამინაზას დეფიციტი. ადენოზინ დეამინაზა (ADA) პურინის მეტაბოლიზმში მონაწილე განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფერმენტია, რომელიც ადენოზინის ინოზინად და დეოქსიადენოზინის დეოქსიინოზინად დეამინირების კატალიზს წარმართავს (სურ. 13-10). ADA-ს დეფიციტით განპირობებული პათოლოგია, რომელიც აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, გამოწვეული ლიმფოციტებში ტოქსიკური პურინების, განსაკუთრებით, დეოქსიადენოზინის დაგროვებით. ამის გამო ხდება უჯრედული (T-უჯრედების) და ჰუმორული (B-უჯრედების) იმუნური პასუხების სრული დათრგუნვა; ADA-ს ნაკლებობა **მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის (SCID)** ერთ-ერთი მიზეზია. არანამკურნალევი პაციენტები ინფექციისგან იღუპებიან სიცოცხლის პირველ 2 წელიწადში. ADA-ს დეფიციტის გრძელვადიანი მკურნალობა სწრაფად ვითარდება და ამჟამად გენურმა თერაპიამ (იხ. ქვემოთ) თითქმის ჩაანაცვლა ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) მიხედვით სრულად შეთავსებადი დონორისაგან. ხარისგან გამოყოფილი მოდიფიცირებული ADA ფერმენტი, რომელსაც მომდევნო ქვეთავში აღვწერთ, აღარ წარმოადგენს გრძელვადიანი მკურნალობის უპირატეს მეთოდს, თუმცა იგი ეფექტური საშუალებაა მოკლევადიანი სტაბილიზაციისთვის, სანამ სხვა მკურნალობას გამოიყენებენ.

მოდიფიცირებული ადენოზინ დეამინაზა. ხარისგან მიღებული და შემდგომ ინერტულ პოლიმერთან – პოლიეთილენ გლიკოლთან (PEG-თან) კოვალენტური ბმით დაკავშირებული მოდიფიცირებული ADA-ს გადასხმა უფრო წარმატებული გამოდგა არამოდიფიცირებულ ფერმენტთან შედარებით. ჯერ ერთი, PEG-ADA მნიშვნელოვნად იცავს პაციენტებს

ცხრილი. 13-4 მკურნალობა გენომის ან მისი ექსპრესის მოდიფიკაციის გზით

მოდიფიკაციის ტიპი	მაგალითი	მდგომარეობა
გენის ექსპრესიის ფარმაკოლოგიური მოდულაცია	დეციტაბინით მკურნალობა γ–გლობინის (და, შესაბამისად, Hb F-ის) სინთეზის სტიმულაციის მიზნით ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის დროს	ეფექტურია Hb F-ის დონის მომატების თვალსაზრისით; ტოქსიკურობის გამო გრძელდება კვლევები ციტიდინის უფრო უსაფრთხო და ეფექტური ანალოგების მოსაძებნად
რნმ-ის ინტერფერენცია (RNAi) ტოქსიკური ან დომინანტური ნეგატიური ეფექტის ცილის სიჭარბის შესამცირებლად	RNAi ტრანსთირეტინით გამოწვეული ამილოიდოზის დროს	კვლევის ფაზაში: წარმატებით დასრულდა კლინიკური კვლევის I ფაზა
ეგზონის გამოტოვების გამოწვევა	ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდების გამოყენება 51-ე ეგზონის გამოტოვების გამოსაწვევად დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის დროს	კვლევის ფაზაში: კლინიკური კვლევების წარმატება არც თუ ისე საიმედოა
გენის რედაქტირება	*CCR5* გენის CRISPR/Cas9 ინაქტივაცია HIV-ინფიცირებული ინდივიდის CD4 T უჯრედებში	კვლევის ფაზაში: I ფაზის საცდელი კვლევა წარმატებით დამთავრდა
სომატური გენოტიპის ნაწილობრივი მოდიფიკაცია:	ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია β-თალასემიის დროს	მკურნალობისათვის საჭიროა შესაბამისი დონორი HLA-ს მიხედვით; საბოლოო შედეგი კარგია
ტრანსპლანტაციით	ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია დეპონირების დაავადებების დროს (მაგ., ჰარლერის სინდრომი)	მიღწეულია საუცხოო შედეგები ზოგიერთი დაავადების დროს, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც დაავადების შედეგად ზიანდება თავის ტვინი; ასეთია ჰარლერის სინდრომი
	ჭიპლარის სისხლის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია პრესიმპტომური კრაბეს დაავადების და ჰარლერის სინდრომების დროს	საუცხოო შედეგები ამ ორი დაავადების დროს
	ღვიძლის ტრანსპლანტაცია α_1-ანტიტრიფსინის დეფიციტის დროს	80%-იანი გადარჩენა 5 წლის განმავლობაში ღვიძლის გენეტიკური დაავადების შემთხვევაში
გენის გადატანით სომატურ უჯრედებში	იხ. ცხრილი 13-5.	იხ. ცხრილი 13-5

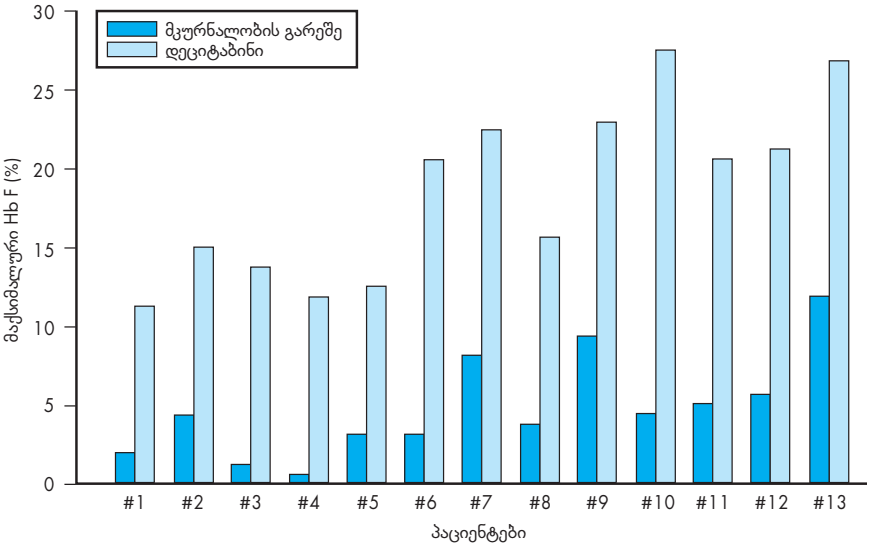
cas, CRISPR-ასოცირებული; CRISPR, კლასტერული, რეგულარულად ინტერსპეისერული მოკლე პალინდრომული განმეორებადობები; Hb F, ფეტალური ჰემოგლობინი; HLA, ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი

ანტისხეულების გამანეიტრალებელი მოქმედებისაგან (რომელიც სხვა შემთხვევაში ADA-ს პლაზმიდან მოცილებას გამოიწვევდა); მეორე, მოდიფიცირებული ფერმენტი რჩება უჯრედგარე სითხეში, სადაც მას შეუძლია დაშალოს ტოქსიკური პურინები. მესამე, პლაზმაში PEG-ADA-ს ნახევარდაშლის პერიოდი 3-6 დღეს შეადგენს, ეს ბევრად აღემატება არამოდიფიცირებული ADA-ს ნახევარდაშლის პერიოდს. მიუხედავად იმისა, რომ PEG-ADA სრულად ვერ აღადგენს იმუნურ ფუნქციას (პაციენტთა უმეტესობაში კვლავ რჩება T-ლიმფოპენია), იმუნური დაცვა აღდგება და, შესაბამისად, კლინიკური მდგომარეობა საგრძნობლად გაუმჯობესდება.

PEG-ADA-ს გამოყენებისას გამოვლენილია შემდეგი ძირითადი პრინციპები: (1) შესაძლებელია ცილების ქიმიური მოდიფიკაციები, მათი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის გაუმჯობესების მიზნით და (2) ფერმენტი, რომელიც, ჩვეულებრივ, უჯრედის შიგნით არის ლოკალიზებული, შეიძლება ეფექტური იყოს უჯრედგარეთა სივრცეშიც, თუ მისი სუბსტრატი წონასწორობაშია უჯრედგარე სითხესთან და, თუ მის პროდუქტს შეუძლია შეაღწიოს იმ უჯრედებში, რომელშიც ამის საჭიროება იქმნება.

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია: უჯრედშიდა ფერმენტის მიზნობრივი მიწოდება. ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია (ERT) ამჟამად დადგენილი მკურნალობის მეთოდია ლიზოსომური დეპონირების ექვსი დაავადებისათვის, ხოლო რამდენიმე სხვა დაავადებისთვის კლინიკური კვლევები გრძელდება. არანეირონული (პირველი ტიპის) **გოშეს დაავადება** იყო პირველი ლიზოსომური დეპონირების დაავადება, რომლისთვისაც ERT ეფექტური აღმოჩნდა. იგი ყველაზე გავრცელებული ლიზოსომური დეპონირების დაავადებაა აშკენაზის ებრაელებში, რომლის სიხშირეა 1:450, ხოლო სხვა პოპულაციებში 1:-40,000-დან 100,000-მდე (შემთხვევა 18). ეს აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება გამოწვეულია β-გლუკოცერებროზიდაზას დეფიციტით. ამ ფერმენტის აქტივობის დაკარგვა იწვევს მისი სუბსტრატის, კომპლექსური ლიპიდის გლუკოცერებროზიდის, დაგროვებას ლიზოსომებში, სადაც ნორმალურ პირობებში იშლება. ლიზოსომებში გლუკოცერებროზიდის დაგროვება, განსაკუთრებით, რეტიკულოენდოთელური სისტემის მაკროფაგებში და მონოციტებში, იწვევს ღვიძლის და ელენთის მნიშვნელოვან გადიდებას. ამასთანავე, ძვლის ტვინი თანდათანობით ჩანაცვლდება ლიპიდებით დატვირთული მაკროფაგებით (გოშეს უჯრედებით), რაც იწვევს ანემიასა და თრომბოციტოპენიას. ძვლის დაზიანებას მოჰყვება ეპიზოდური ტკივილი, ოსტეონეკროზი და ჯანმრთელობის მდგომარეობის მნიშვნელოვანი გაუარესება.

ამჟამად, მთელ მსოფლიოში არანეირონული გოშეს დაავადების მქონე 5000-მდე პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა β-გლუკოცერებროზიდაზას ERT-ით მნიშვნელოვანი კლინიკური გაუმჯობესებით. ერთ პაციენტში ჰემოგლობინის დონის ზრდის მაჩვენებელი, რომელიც ამ მკურნალობის ეფექტურობაზე მიუთითებს, ნაჩვენებია მე-13-11 სურათზე.



სურ. 13-12 ციტოზინის ანალოგის, დნმ-ის ჰიპომეთილირების აგენტის, დეციტაბინის გავლენა ფეტალური ჰემოგლობინის (Hb F) პროცენტულ შემცველობაზე ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე 13 პაციენტში არანამკურნალევი პაციენტების Hb F-ის მაჩვენებლებთან შედარებით. ყურადღება მიაქციეთ პაციენტთა Hb F-ის ცვალებადობის ხარისხს იმ ინდივიდებში, რომელთაც არ ჩატარებიათ რაიმე მკურნალობა. ყველა პაციენტს ჰქონდა Hb F-ის მომატებული დონე დეციტაბინით მკურნალობის პერიოდში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ზოგადად, ამგვარი მკურნალობა ამცირებს გადიდებული ღვიძლისა და ელენთის ზომებს, ზრდის თრომბოციტების რაოდენობას, ხელს უწყობს ზრდის პროცესს, აუმჯობესებს დაავადებისათვის დამახასიათებელი ძვლოვანი სისტემის ანომალიებს და ძვლის სიმკვრივეს. ადრე დაწყებული მკურნალობა განსაკუთრებით ეფექტურია ღვიძლისა და ძვლების შეუქცევადი დაზიანების პრევენციისთვის.

არანეირონული გოშეს დაავადების ERT-ის გამოყენებით მიღწეული წარმატება დასაბამს აძლევს ფერმენტებით და ცილებით ჩანაცვლებითი თერაპიის შემუშავებას ლიზოსომური დეპონირების სხვა დაავადებებისათვის და, სავარაუდოდ, დაავადებათა სხვა ჯგუფებისთვისაც, რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველი, ERT-ის გამოყენება ხაზს უსვამს შესაბამისი ტიპის უჯრედის ბიოლოგიური პროცესების გაგების მნიშვნელობას. როგორც ნაჩვენებია I-უჯრედოვანი დაავადების დროს (იხ. მე-12 თავი), ლიზოსომური ჰიდროლაზები, როგორიცაა β-გლუკოცერებროზიდაზა, შეიცავს პოსტტრანსლაციურად დამატებულ მანოზას შაქრებს, რომელიც ფერმენტს მაკროფაგისკენ მიმართავს მაკროფაგების მემბრანაზე განლაგებული მანოზას რეცეპტორის მეშვეობით. მაკროფაგთან დაკავშირების შემდეგ ხდება ფერმენტის ლიზოსომაში შეტანა. ასე რომ, გოშეს დაავადების შემთხვევაში β-გლუკოცერებროზიდაზით ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს ცილა დამიზნებულია როგორც შესაბამისი უჯრედისკენ, ასევე კონკრეტული უჯრედშიდა სამიზნესკენ, ამ შემთხვევაში მაკროფაგისკენ და ლიზოსომისკენ, შესაბამისად.

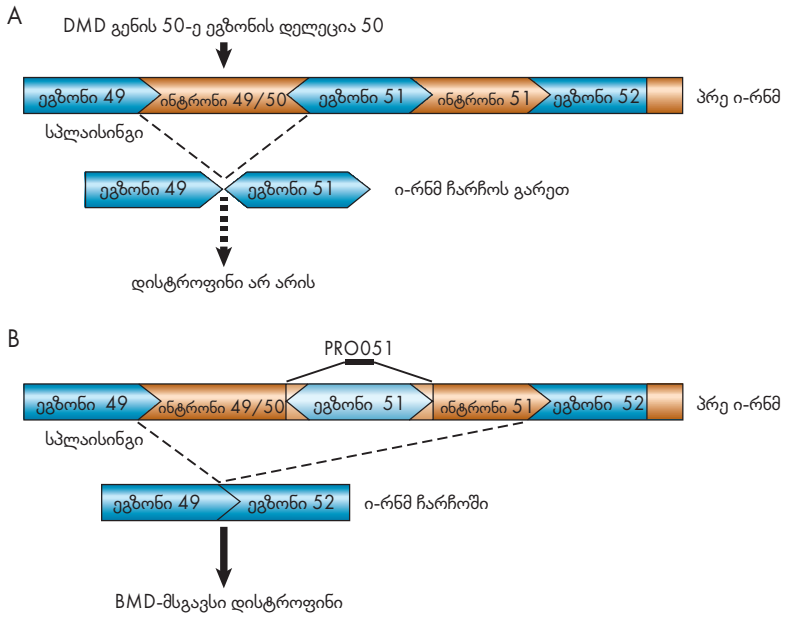
მეორე, ადამიანის ფერმენტების დიდი რაოდენობით წარმოქმნა შესაძლებელია იმ კულტივირებული უჯრედებიდან, რომლებიც გლუკოცერებროზიდაზას გენს ექსპრესირებენ; ვინაიდან გადასხმა ხორციელდება თვეში ორჯერ, მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რომ მკურნალობა იყოს უწყვეტი. ამ და სხვა ლიზოსომური დაავადებების დროს ფერმენტის ნორმალური უჯრედული აქტივობის 1-5%-ც კი საკმარისია ბიოქიმიური დარღვევის კორექციისთვის. მესამე, ორგანიზმი არ აღიქვამს β-გლუკოცერებროზიდაზას, როგორც უცხო ანტიგენს, რადგან არანეირონული გოშეს დაავადების მქონე პაციენტებს ფერმენტის მცირეოდენი ნარჩენი აქტივობა გააჩნიათ. თუმცა, სამწუხაროდ, რადგან β-გლუკოცერებროზიდაზა ვერ გადალახავს ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ERT ვერ გამოიყენება გოშეს დაავადების ნეიროპათიული ფორმის სამკურნალოდ. მიუხედავად იმისა, რომ ERT ნებისმიერი ლიზოსომური დაავადების დროს ძალიან ძვირია, მისი წარმატებული გამოყენება მონოგენური დაავადებების მკურნალობის უდიდეს მიღწევას წარმოადგენს. ამ მეთოდით შესაძლებელია უჯრედშიდა ფერმენტის სათანადო მოხმარება ფიზიოლოგიურად შესაბამის ადგილას კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტის მისაღებად.

გენის ექსპრესიის მოდულაცია

ათწლეულების წინ ვერავინ წარმოიდგენდა, რომ გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობა შესაძლებელი იქნებოდა გენის ექსპრესიის მოდულაციის გამომწვევი წამლებით; მაგრამ გენური ექსპრესიის ნორმალური და პათოლოგიური საფუძვლების ღრმად შესწავლამ ამგვარი მიდგომა რეალობად აქცია. მკურნალობის ეს სტრატეგია მომავალში კიდევ უფრო გავრცელდება და მეტ პოპულარობას შეიძენს, რადგან ჩვენი ცოდნა გენის ექსპრესიის და მისი მანიპულირების საშუალებებზე დღითიდღე იზრდება.

გენის ექსპრესიის გაძლიერება ველური ტიპის ან მუტანტური ლოკუსიდან

თერაპიული ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია ინფორმაციული რნმ-ის (ი-რნმ) რაოდენობის გაზრდით, რომელიც ტრანსკრიბირებულია დომინანტურ დაავადებასთან ასოცირებული ველური ტიპის ლოკუსიდან ან მუტანტური ლოკუსიდან, თუ მუტანტურ ცილას შენარჩუნებული აქვს რამე ფუნქცია (ცხრილი 13-4; იხ. სურ. 13-7). ამგვარი თერაპია გამოიყენება იშვიათი, მაგრამ პოტენციურად ფატალური დაავადებების სამართავად, როგორიცაა, მაგალითად, **მემკვიდრული ანგიოედემა**; ეს არის აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება, გამოწვეული კომპლემენტი-1 (C1) ესთერაზას ინჰიბიტორის მაკოდირებელი გენის მუტაციით. პაციენტებს აქვთ სხვადასხვა სიმძიმის ეპიზოდური შეშუპებები სუბლორწოვან და კანქვეშა შრეებში. დაავადების შეტევები, რომლებიც



სურ. 13-13 ეგზონის გამოტოვების სქემატური გამოსახულება. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის (DMD) მქონე პაციენტი, რომელსაც აქვს 50-ე ეგზონის დელეცია, რის შედეგადაც ხდება 49-ე და 51-ე ეგზონების სპლაისინგი და წაკითხვის ჩარჩოდან ამოვარდნილი ტრანსკრიფტის წარმოქმნა (A). 51-ე ეგზონში წარმოქმნილი სტოპ კოდონი იწვევს დისტროფინის სინთეზის ნაადრევ ტერმინაციას. ეგზონის ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდი PRO051 სპეციფიკურად უკავშირდება ეგზონს და განაპირობებს 51-ე ეგზონის სწორ ინკლუზიას სპლაისინგის დროს; ასე რომ, პრაქტიკულად ხდება ეგზონის გამოტოვება (B). ეს აღადგენს ტრანსკრიფტის ღია წაკითხვის ჩარჩოს და ხელს უწყობს ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიით (BMD) დაავადებულებში ნანახი დისტროფინის მსგავსი ცილის წარმოქმნას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

მოიცავს ზედა სასუნთქ გზებს, შესაძლოა საბედისწერო აღმოჩნდეს. მათი სწრაფი და მოულოდნელი განვითარების გამო, ხანგრძლივი პროფილაქტიკისათვის ხშირად ხმარობენ ატენუირებულ ანდროგენებს. მაგალითად, დანაზოლი გენის ტრანსკრიფციის მოდულირების გზით მნიშვნელოვნად ზრდის C1 ესთერაზას ინჰიბიტორის საინფორმაციო რნმ-ის რაოდენობას, სავარაუდოდ, როგორც ნორმალურ, ისე მუტანტურ ლოკუსებში. პაციენტთა უმრავლესობაში სერიოზული შეტევების სიხშირე მკვეთრად მცირდება, თუმცა ანდროგენის ხანგრძლივი მიღებისას პაციენტი გვერდითი მოვლენებისგან არ არის დაზღვეული.

გენის ექსპრესიის გაზრდა ლოკუსიდან, რომელიც დაავადებისაგან დაზიანებული არ არის

ნორმალური გენის ექსპრესიის გაზრდაც ზემოაღწერილის მსგავსი თერაპიული სტრატეგიაა, რომლის მეშვეობით ხდება სხვა ლოკუსში წარმოშობილი მუტაციის ეფექტის კომპენსაცია. ასეთი მიდგომა დიდ იმედს გვისახავს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების (შემთხვევა 42) და β-თალასემიის (შემთხვევა 44) მართვის თვალსაზრისით. მათ საწინააღმდეგოდ იყენებენ **დნმ-ის ჰიპომეთილირების** გამომწვევ აგენტებს ფეტალური ჰემოგლობინის (Hb F) (იხ. მე-11 თავი) დონის ასამაღლებლად; ზრდასრულ ადამიანებში Hb F ჰემოგლობინის საერთო რაოდენობის 1%-ს შეადგენს. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების დროს ვითარდება ანემია, ერითროციტები კი ნამგლისებური ფორმის უჯრედებად გარდაიქმნება (იხ. მე-11 თავი). Hb F ($\alpha2\gamma2$)-ის დონის ამაღლება სასიკეთოა პაციენტებისათვის, რადგან Hb F ჟანგბადის ეფექტური გადამტანია პოსტნატალურ პერიოდში და, ამასთან, Hb F-ით ხდება დეზოქსიჰემოგლობინ S-ის პოლიმერიზაციის ინჰიბირებაც. β-თალასემიის დროს Hb F აღადგენს ბალანსს α და არა-α-გლობინის ჯაჭვებს შორის (იხ. მე-11 თავი), რადგან HbA-ს ($\alpha2\beta2$) Hb F-ით ($\alpha2\gamma2$) ჩაანაცვლებს.

γ-გლობინის გენის ექსპრესიის პოსტნატალური დაქვეითება, რაც დამახასიათებელია ნორმალური მდგომარეობისათვის, ნაწილობრივ მაინც გენის პრომოტორულ უბანში CPG ნაშთების მეთილირებით არის გამოწვეული (იხ. მე-3 თავი). პრომოტორის მეთილირების ინჰიბირება შესაძლებელია, თუ დნმ-ს ციტიდინის ნაცვლად მისი რომელიმე ანალოგი, მაგალითად, დეციტაბინი (5-აზა-2′-დეზოქსიციტიდინი) დაუკავშირდება. მეთილირების ინჰიბირება γ-გლობინის გენში ექსპრესიის მნიშვნელოვან ზრდას უკავშირდება და, შესაბამისად, დამოკიდებულია სისხლში Hb F-ის შემცველობაზე. დეციტაბინით ნამკურნალევ პაციენტებს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადებით და β-თალასემიის ზოგიერთი ფორმით Hb F-ის დონის საგრძნობი ზრდა გამოუვლინდათ (სურ. 13-12), რამაც მნიშვნელოვანი დადებითი გავლენა იქონია ავადობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლებზე. γ-გლობინის გენის მეთილირების ინჰიბიტორების გამოყენება სწრაფად ვითარდება და, ალბათ, ახლო მომავალში მეთილირების უფრო ეფექტური ინჰიბიტორები შეიქმნება ნაკლები გვერდითი მოვლენებით.

როგორც ზემოთ განვიხილეთ, ნებისმიერი მიდგომა, რომელიც ხელს შეუწყობს Hb F-ის ექსპრესიას ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების ან β-თალასემიის მქონე პაციენტებში, ძალზე სასარგებლო იქნება მათთვის. BCL11A ცილა, რომელიც მე-11 თავში აღვწერეთ, ჰემოგლობინის ტრანსმოქმედების ეფექტორს წარმოადგენს და განაპირობებს პოსტნატალურად γ-გლობინის პროდუქციის "გამორთვას" და β-გლობინის გენის ექსპრესიის "ჩართვას". ამჟამად კვლევის საგანს წარმოადგენს ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების (HSCs) გენომის რედაქტირება (იხ. ქვემოთ), რომლის საშუალებით ხდება BCL11A გენის ერითროიდული ენჰანსერის დელეცია და, შესაბამისად, მისი ექსპრესიის დათრგუნვა ერითროიდულ უჯრედულ ხაზში. შედეგად, არ მოხდება Hb F-ის Hb A-ად გარდაქმნა და პაციენტებს მუტაციის შემცველი β-თალასემიის ან ნამგლისებრუჯრედოვანი ალელის ნაცვლად ექნებათ Hb F.

დომინანტური მუტანტური გენის პროდუქტის ექსპრესიის შემცირება: მცირე ზომის ინტერფერენციული რნმ-ები

ზოგი მემკვიდრული დაავადების შემთხვევაში პათოლოგიური ცვლილებების მიზეზი, ერთი მხრივ, მუტანტური ცილის არსებობაა, რომელიც ტოქსიკურია უჯრედისათვის, როგორც აღმოჩენილია ექსპანსირებული პოლიგლუტამინის შემთხვევაში (იხ. მე-12 თავი) **ჰანტინგტონის დაავადების** დროს (შემთხვევა 24), ან ისეთი დაავადებების დროს, როგორიცაა მემკვიდრული ამილოიდოზი. **ტრანსთირეტინის ამილოიდოზი** აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომელსაც იწვევს ტრანსთირეტინის 100-ზე მეტი მისენს მუტაცია. ტრანსთირეტინი წარმოადგენს ცილას, რომელიც ძირითადად წარმოიქმნება ღვიძლში და მონაწილეობს რეტინოლის (ვიტამინ A-ს ერთ-ერთი ფორმა) და თიროქსინის ტრანსპორტში. დაავადების ძირითადი ფენოტიპებია ამილოიდური პოლინეიროპათია (ამილოიდის დაგროვების გამო პერიფერიულ ნერვებზე, რაც იწვევს მდგრად პერიფერიულ სენსორულ და აუტოსომურ ნეიროპათიას) და ამილოიდური კარდიომიოპათია (მისი გულში დაგროვების გამო). ორივე დაავადება მკვეთრად ამცირებს სიცოცხლის ხანგრძლივობას. ამჟამად, დაავადების ერთადერთ მკურნალობას წარმოადგენს ღვიძლის ტრანსპლანტაცია.

რნმ-ის ინტერფერენცია (RNAi) მკურნალობის იმედისმომცემი მეთოდია, რომელსაც შეუძლია გავლენა იქონიოს სპეციფიკური სამიზნე რნმ-ის დეგრადაციაზე, როგორიცაა, მაგალითად, ტრანსთირეტინის გენით კოდირებული. მოკლედ რომ ვთქვათ, უჯრედში შეჰყავთ მოკლე რნმ-ები, რომლებიც მიესადაგება სამიზნე რნმ-ის მოცემულ თანამიმდევრობებს (იხ. სურ. 13-7), ანუ **მცირე ზომის ინტერფერენციული რნმ-ები (siRNAs)**, ლიპიდური ნანონაწილაკების ან ვირუსული ვექტორების საშუალებით. ინტერფერენციული რნმ-ის ჯაჭვები შედგება დაახლოებით 21 ნუკლეოტიდისაგან, უკავშირდება სამიზნე რნმ-ს და იწვევს მის დახლეჩვას. I ფაზის კლინიკური კვლევის შედეგად, სადაც ტრანსთირეტინის საწინააღმდეგოდ მიმართულ siRNA-ს (ინკაფსულირებულს ინექცირებულ ლიპიდურ ნანონაწილაკებში) იყენებდნენ, აღმოჩნდა, რომ კვლევის 28-ე დღეს ტრანსთირეტინის დონე 56-67%-ით შემცირდა მნიშვნელოვანი ტოქსიკური ეფექტების გარეშე. ამ კვლევამ დაადასტურა, რომ შესაძლებელია მემკვიდრული დაავადების RNAi-ით მკურნალობა; ეჭვს არ იწვევს, რომ მომავალში ამ მეთოდს სხვა დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენებენ, სადაც მკურნალობის მიზანი მუტანტური გენის პროდუქტის ელიმინაციაა.

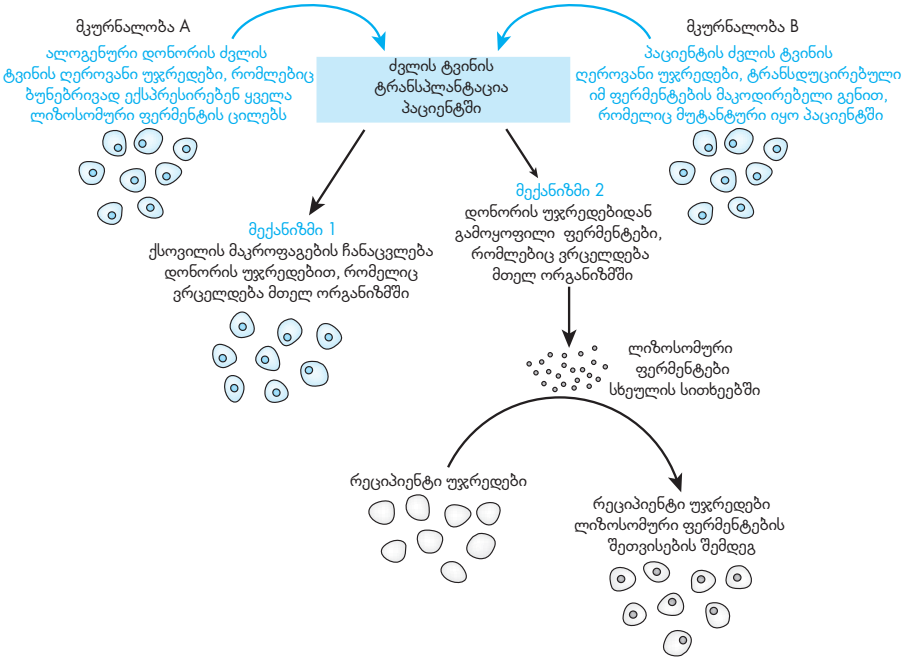
ეგზონების გამოტოვების ინდუქცია

ეგზონების გამოტოვება გულისხმობს მოლეკულური ინტერვენციის გამოყენებას წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების გამომწვევი მუტაციიის მაკოდირებელი მოუმწიფებელი ი-რნმ-დან ეგზონის გამორიცხვის მიზნით. თუ გამოტოვებულ ეგზონში ნუკლეოტიდების რაოდენობა სამის ჯერადია, მაშინ წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილება არ მოხდება; შესაბამისად, თუ პოლიპეპტიდი, რომელშიც ამინომჟავები დელეცირებულია, საკმარის აქტივობას შეინარჩუნებს, თერაპიულ ეფექტსაც მივაღწევთ. ეგზონების ინდუცირებული გამოტოვების ყველაზე კარგად შესწავლილ მეთოდს წარმოადგენს **ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდების (ASO)** გამოყენება. ეს 15-35 ნუკლეოტიდისგან შემდგარი სინთეზურად მიღებული ერთჯაჭვიანი მოლეკულებია, რომელთაც მოუმწიფებელი რნმ-ის შესაბამის სპეციფიკურ თანამიმდევრობებთან ჰიბრიდიზება შეუძლიათ (იხ. სურ. 13-7). ამ სტრატეგიის პოტენციური გამოყენების ნათელ მაგალითს წარმოადგენს დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) (იხ. მე-12 თავი) (შემთხვევა 14).

DMD-ის დროს ეგზონის გამოტოვების მთავარი მიზანია DMD მუტაციის გარდაქმნა "ჩარჩოს-შიდა" ანალოგად, რომელიც ფუნქციურ დისტროფინს წარმოქმნის; ეს იმ მოვლენის მსგავსია, როდესაც ნაწილობრივ ფუნქციური დისტროფინის წარმომქმნელი დელეციები განაპირობებს უფრო იოლი ფორმის ფენოტიპს - ბეკერის კუნთოვან დისტროფიას (იხ. სურ. 12-18). DMD-ს გამომწვევი მუტაციები გენში არაშემთხვევითადაა განაწილებული (იხ. მე-12 თავი) და, შესაბამისად, მხოლოდ 51-ე ეგზონის გამოტოვება აღადგენს წაკითხვის ჩარჩოს პაციენტების დაახლოებით 13%-ში (სურ. 13-13). ეს ეგზონი განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ეგზონის გამოტოვების განმაპირობებელი წამლების შემუშავების თვალსაზრისით. რამდენიმე კლინიკური კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ASO-ები, რომლებიც 51-ე ეგზონის გამოტოვებას იწვევენ, მნიშვნელოვნად ზრდიან დისტროფინ-დადებითი კუნთოვანი ბოჭკოების რაოდენობას DMD პაციენტებში. უფრო მეტიც, ამ კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტების მოძრაობის უნარი სტაბილური იყო, თუმცა კვლევა პაციენტების მცირე ჯგუფს მოიცავდა და მომავალში საჭირო იქნება პაციენტების უფრო დიდი ჯგუფის შესწავლა. DMD-სთან დაკავშირებული კონკრეტული პრობლემების მიუხედავად, გასაკვირი იქნება, თუ საბოლოოდ ეგზონის გამოტოვების სტრატეგიები მნიშვნელოვან როლს არ ითამაშებს ზოგი სხვა მემკვიდრული დაავადების თერაპიაში.

გენის რედაქტირება

უკანასკნელი ათი წლის მანძილზე მოლეკულური ბიოლოგიის პროფესიონალებმა განავითარეს მეთოდები, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია ინტაქტური ორგანიზმების (მათ შორის, პრიმატების) დნმ-ის საიტ-სპეციფიკურ გენომურ თანამიმდევრობში ცვლილებები შეიტანონ. საკმარისი რაოდენობის სამიზნე უჯრედებში მუტანტური გენის თანამიმდევრობის შესწორება მის ბუნებრივ დნმ-ის კონტექსტში იდეალური მკურნალობა იქნებოდა. ეს ახალი ტექნოლოგია, რომელსაც **გენომის რედაქტირება** ეწოდება, იყენებს ხელოვნურად შექმნილ, დნმ-დამაკავშირებელი დომენის შემცველ ენდონუკლეაზებს, რომელთაც უნარი აქვთ ამოიცნონ გენომში მდებარე სპეციფიკური თანამიმდევრობა, მაგალითად, მისენს მუტაციის შემცველი თანამიმდევრობა. ამის შედეგად ნუკლეაზას დომენი ხლეჩს ორმაგ ჯაჭვს, გაწყვეტის ადგილის რეპარაცია კი განხორციელდება ჰომოლოგდამოკიდებული რეპარაციის (HDR) უჯრედული მექანიზმით (იხ. მე-4 თავი), რაც გამოიწვევს მუტანტური ნუკლეოტიდის შეცვლას ველური ტიპის ნუკლეოტიდით. მატრიცა HDR-ისთვის უნდა დაეფუძნოს შესაბამისი ჰომოლოგიური ველური ტიპის დნმ-ის მატრიცას, რომელიც სამიზნე უჯრედში რედაქტირებამდე შეჰყავთ. ამჟამად ყველაზე ფართოდ გამოყენებული რედაქტირების მეთოდია კლასტერული რეგულარულად ინტერსპისერული



სურ. 13-14 ორი მთავარი მექანიზმი, რომლითაც ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციას ან გენის გადატანას ძვლის ტვინში შეუძლია შეამციროს სუბსტრატის აკუმულაცია ლიზოსომური დეპონირების დაავადებების დროს. მკურნალობის ნებისმიერი მეთოდის შემთხვევაში – ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია ალოგენური დონორიდან (A) ან პაციენტის საკუთარი ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გენეტიკური კორექცია გენის გადატანით (B) – ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების უჯრედულ თაობებში, რომლებიც ახლა უკვე ექსპრესირებენ შესაბამის ლიზოსომურ ფერმენტს და ვითარდებიან, რათა გააფართოვონ პაციენტის მონოციტურ-მაკროფაგური სისტემა (მექანიზმი 1). გარდა ამისა, ლიზოსომური ფერმენტები გამოიყოფა დონორული წარმოშობის ძვლის ტვინის უჯრედებიდან ან პაციენტის გენეტიკურად მოდიფიცირებული ძვლის ტვინის უჯრედებიდან და შემდგომ ფერმენტის დეფიციტის მქონე უჯრედები ამ ფერმენტებს გარეუჯრედული სითხიდან შეითვისებენ (მექანიზმი 2).

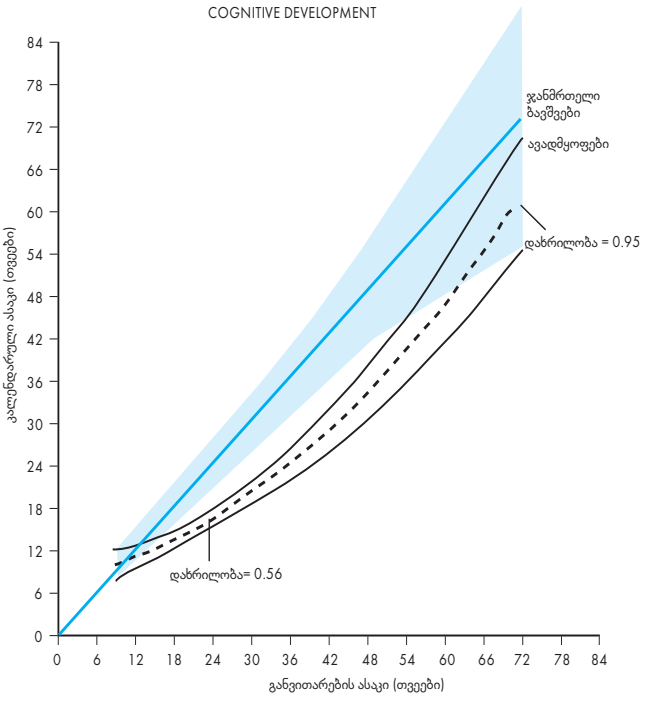
მოკლე პალინდრომული განმეორებადობის (Cas)9 სისტემა, რომელსაც, ჩვეულებრივ, CRISPR/Cas9-ს უწოდებენ.

ადამიანებში გენომის რედაქტირების მეშვეობით შესაძლებელია გენეტიკური დეფექტების შესწორება მათი ბუნებრივი გენომური გარემოს პირობებში; ამ დროს შესაძლებელია ვირუსული ვექტორების ნახევრად შემთხვევით ინტეგრაციასთან დაკავშირებული რისკების თავიდან აცილება, რასაც გენური თერაპიის დროს იყენებენ (იხილეთ ქვემოთ). ამ ტექნოლოგიის პირველი კლინიკური გამოყენება მოხდა 2014 წელს ჩატარებული I ფაზის (უსაფრთხოების) კლინიკური კვლევისას. ამ კვლევის განხორციელება დაეყრდნო *CCR5* გენში ბუნებრივად მომხდარი დელეციების ცოდნას. *CCR5* გენი კოდირებს უჯრედის მემბრანის კორეცეპტორს, რომელსაც შეუძლია ამოიცნოს ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (HIV); მუტაციის მატარებელი ჰომოზიგოტები რეზისტენტული არიან HIV-ის მიმართ, თუმცა ამ მუტაციას არა აქვს გავლენა CD4 T-უჯრედების ფუნქციობაზე (იხ. მე-9 თავი). როდესაც HIV ინფიცირებული ადამიანებიდან აღებული CD4 T-უჯრედებზე იმოქმედეს ადენოვირუსული ვექტორით, რომელიც ექსპრესირებდა *CCR5* გენის ნულოვანი ალელის წარმომქმნელ ნუკლეაზას, შემდეგ კი იგი ხელახლა შეიყვანეს პაციენტში, აღმოჩნდა, რომ CD4 T-უჯრედების 11-28%-ში *CCR5* გენი "ნოკაუტირებული" იყო; მოდიფიცირებულ უჯრედებს ნახევარდაშლის თითქმის ერთწლიანი პერიოდი ჰქონდათ და HIV-ის რნმ ოთხიდან ერთ შესწავლილ პაციენტში ვერ აღმოაჩინეს. ეს კვლევა გენური რედაქტირების უზარმაზარ კლინიკურ შესაძლებლობას ასახავს.

ჯერჯერობით არ არის ცნობილი და დასადგენია, იწვევს თუ არა ენდონუკლეაზები მუტაციებს გენომის სხვა უბნებში. მიუხედავად ამისა, საფუძველს არაა მოკლებული მოლოდინი, რომ მომავალში ამ ტექნოლოგიას მრავალი გენეტიკური დაავადების დროს გამოიყენებენ მუტაციების შესასწორებლად ინდივიდების ცალკეულ უჯრედებში, მათ შორის, ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებში სისხლის და იმუნური სისტემის მემკვიდრული დაავადებების სამკურნალოდ (იხ. ქვემოთ).

სომატური გენომის მოდიფიკაცია ტრანსპლანტაციით

გადანერგილი უჯრედები ინარჩუნებენ დონორის გენოტიპს და, შესაბამისად, გადანერგვა შეიძლება განვიხილოთ, როგორც გენების გადატანის თერაპიული საშუალება, რადგან იგი იწვევს სომატური გენომის მოდიფიკაციას. ტრანსპლანტაციის მეთოდით გენეტიკური დაავადების მკურნალობისთვის ორი ძირითადი ჩვენება არსებობს. პირველი: უჯრედების ან ორგანოების ტრანსპლანტაცია ხდება იმ მიზნით, რომ პაციენტში, რომელიც ატარებს გენურ მუტაციას, ამ გენის ველური ტიპის ასლები შეიტანონ. ამის მაგალითია ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის ჰომოზიგოტური მდგომარეობა (იხ. მე-12 თავი), რომლის დროს ღვიძლის ტრანსპლანტაცია ეფექტურია, თუმცა მაღალ რისკთან ასოცირდება. მეორე და უფრო



სურ. 13-15 ნეიროკოგნიტური განვითარების დონის შენარჩუნება ჭიპლარის სისხლის ტრანსპლანტაციით ნამკურნალევ ჰარლერის სინდრომიან ბავშვებში. სქემაზე შედარებულია ნამკურნალევი და ჯანმრთელი ბავშვების კოგნიტური უნარის ზრდის მრუდები, რომლებიც გასაშუალოებულ მნიშვნელობებს შეესაბამება. *თხელი შავი ხაზები* შეესაბამება 95%-იან სანდოობის ინტერვალს პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ტრანსპლანტაცია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გავრცელებული ჩვენება ტრანსპლანტაციისათვის არის უჯრედების ჩანაცვლება გენეტიკური დაავადებით დაზიანებული ორგანოს ერთგვარი კომპენსაციის მიზნით (მაგალითად, როდესაც α1 ანტრიფსინის დეფიციტის გამო ღვიძლი ციროზული ხდება). გენეტიკურ დაავადებათა მკურნალობაში ტრანსპლანტაციის გამოყენების ზოგიერთი მაგალითი მოყვანილია მე-13-5 ცხრილში.

ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია

ღეროვან უჯრედებს ორი თავისებურება ახასიათებს: (1) პროლიფერაციის უნარის გამო ქსოვილის დიფერენცირებული უჯრედების *in vivo* წარმოქმნა; და (2) თვითგანახლების ანუ ახალი ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნის უნარი. ჩანასახოვან ღეროვან უჯრედებს, რომლებიც დასაბამს აძლევს მთლიან ორგანიზმს, მე-14 თავში განვიხილავთ.

ამჟამად კლინიკურად გამოიყენება მხოლოდ სამი ტიპის ღეროვანი უჯრედი: **ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები (HSCs)**, რომელთაც შეუძლიათ აღადგინონ სისხლის სისტემა ძვლის ტვინის გადანერგვის შემდეგ; **რქოვანას ღეროვანი უჯრედები**, რომლებიც გამოიყენება რქოვანას ეპითელიუმის რეგენერაციისთვის, და **კანის ღეროვანი უჯრედები**. ამ უჯრედებს იმუნოლოგიურად თავსებადი დონორებიდან იღებენ. დიდია იმის შესაძლებლობა, რომ მომავალში სხვა ტიპის ღეროვან უჯრედებსაც კლინიკურად გამოიყენებენ, რადგან ღეროვანი უჯრედების შესწავლა ბიოსამედიცინო გამოკვლევების ყველაზე სწრაფად მზარდი და პერსპექტიული დარგია. მიუხედავად იმისა, რომ ამგვარი მკურნალობის პოტენციალი შეიძლება ცოტა გაზვიადებული იყოს, ღეროვანი უჯრედებით თერაპიის გრძელვადიანი მომავლის შესახებ ოპტიმიზმი გამართლებულია.

ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების (HSC) ტრანსპლანტაცია ისეთი დაავადებების შემთხვევაში, რომლებიც არ უკავშირდება დეპონირებას

გარდა იმისა, რომ ღეროვანი უჯრედები ფართოდ გამოიყენება სიმსივნის მკურნალობისთვის, HSC ტრანსპლანტაცია ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გამოყენებით მკურნალობის ალტერნატული მეთოდია მთელი რიგი მონოგენური იმუნოდეფიციტური დაავადებების, მათ შორის, მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის (SCID) დროს. ამ მეთოდის მნიშვნელობა გენეტიკურ დაავადებათა მართვაში ზოგადად ჯერ კიდევ გაურკვეველია და გულდასმით შეფასებას საჭიროებს. მაგალითად, საუკეთესო შედეგები მიიღეს β-თალასემიით და ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიით დაავადებულ ბავშვებში HSC ტრანსპლანტაციით მკურნალობის დროს. მიუხედავად ამისა, ყველა იმ დაავადების მკურნალობის შედეგი, როცა შესაძლებელია ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის მეთოდის გამოყენება, მრავალი წლის განმავლობაში მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით უნდა შეფასდეს და ამ მონაცემების შედარება სხვა მეთოდებით მიღებულ შედეგებთან უნდა ხდებოდეს.

ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ლიზოსომური დეპონირების დაავადებების შემთხვევაში

ძვლის ტვინის ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტები ეფექტურია ლიზოსომური დეპონირების დარღვევათა კორექციისთვის მრავალ ქსოვილში, მათ შორის, თავის ტვინში; ამ პროცესის ამსახველი ორი მექანიზმი გამოსახულია მე-13-14 სურათზე. პირველის მიხედვით, გადანერგილი უჯრედები ლიზოსომური ფერმენტების წყაროა და შესაძლებელია მათი გადატანა სხვა უჯრედებში უჯრედგარეთა სითხის მეშვეობით, როგორც განხილულია მე-12 თავში I-უჯრედოვანი დაავადების დროს. ძვლის ტვინიდან წარმოშობილი უჯრედები სხეულის მთლიანი უჯრედული მასის დაახლოებით 10%-ს შეადგენს. შესაბამისად, მნიშვნელოვანი იქნება ამ უჯრედების მიერ გამომუშავებული ფერმენტების რაოდენობრივი გავლენა. მეორე: ქსოვილებში მონონუკლეური ფაგოციტური სისტემა წარმოშობილია ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან; ამდენად, ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში, ეს სისტემა მთელ ორგანიზმში დონორისეული წარმოშობის იქნება. განსაკუთრებით უნდა აღინიშნოს თავის ტვინის პერივასკულარული მიკროგლიის უჯრედები, რომელთა ძვლის ტვინისეული წარმომავლობით ნაწილობრივ აიხსნება ნერვული სისტემის იმ დარღვევათა კორექციის შესაძლებლობა, რომლებიც თან ახლავს ზოგიერთ დეპონირების დაავადებას და რომელთა

მიმართ ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის მეთოდს იყენებენ. ასეთია, მაგალითად, **ჰარლერის სინდრომი**, α-1-იდურონიდაზას *დეფიციტით* გამოწვეული ლიზოსომური დეპონირების დაავადება, რომელსაც ქვემოთ განვიხილავთ.

ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია აუმჯობესებს ან ამცირებს მრავალი ლიზოსომური დეპონირების დაავადებისათვის დამახასიათებელ ვისცერულ ანომალიებს. მაგალითად, ღვიძლის, ელენთის და გულის ზომების შედარებითი ნორმალიზაცია ან შემცირება ჰარლერის სინდრომის დროს; ზედა სასუნთქი გზების დახშობისას, სახსრების მობილურობის შეზღუდვის და რქოვანას დაბურვის დროს კი მდგომარეობა საგრძნობლად უმჯობესდება. ტრანსპლანტაციის შედეგი კი

ცხრილი. 13-5 მემკვიდრული დაავადებების მაგალითები, რომელთა სამკურნალოდ სომატური ქსოვილების გენური თერაპია გამოიყენება

დაავადება	დაზიანებული ცილა (გენი)	ვექტორი, გადატანილი უჯრედი	გამოსავალი
X-შეჭიდული SCID	ინტერლეიკინის რამდენიმე რეცეპტორის γc-ციტოკინის რეცეპტორული სუბერთეული (*IL2RG*)	რეტროვირუსული ვექტორი ალოგენური ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები	მნიშვნელოვანი კლინიკური გაუმჯობესება 32-დან 27 პაციენტში, 5 პაციენტს განუვითარდა ლეიკემიის მსგავსი დაავადება, რომელიც 4 პაციენტში განიკურნა
ADA-ს დეფიციტით გამოწვეული SCID	ადენოზინ დეამინაზა (*ADA*)	რეტროვირუსული ვექტორი ალოგენური ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები	40-დან 29 ნამკურნალევ პაციენტს მოეხსნა PEG-ADA ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია
X-შეჭიდული ადრენოლეიკოდისტროფია	პეროქსისომული ადენოზინ ტრიფოსფატთან დაკავშირებული კასეტის ტრანსპორტერი (*ABCD1*)	ლენტივირუსული ვექტორი აუტოლოგიური ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები უჯრედები	ცერებრული დემიელინიზაციის თვალსაჩინო შეჩერება ორ შესწავლილ ბიჭში
ლიპოპროტეინ ლიპაზას დეფიციტი	ლიპოპროტეინ ლიპაზა (*LPL*)	კუნთში ინექცირებული ადენო-ასოცირებული ვირუსული ვექტორი	დაავადებულ ინდივიდებში პანკრეატიტის სიხშირის საგრძნობი შემცირება
მეტაქრომატული ლეიკოდისტროფია	არილსულფატაზა A (*ARSA*)	ლენტივირუსული ვექტორები, რომლებიც ექსპრესირებენ ARSA-ს სუპრაფიზიოლოგიურ დონეს აუტოლოგიური ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები	ნეიროდეგენერაციის თვალსაჩინო შეჩერება სამ პაციენტში გენოტოქსიკური ეფექტების გარეშე. საჭიროა გრძელვადიანი დაკვირვება მკურნალობის ჭეშმარიტი ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესასწავლად
ვისკოტ-ოლდრიჩის სინდრომი	WAS ცილა, ჰემატოპოეზურ უჯრედებში აქტინის პოლიმერიზაციის რეგულატორი (*WAS*)	ლენტივირუსული ვექტორი აუტოლოგიური ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები	მნიშვნელოვანი იმუნოლოგიური, ჰემატოლოგიური და კლინიკური გაუმჯობესება პირველ სამ შესწავლილ პაციენტში
ჰემოფილია B	IX ფაქტორი (*F9*)	ადენო-ასოცირებული ვირუსული ვექტორი პაციენტებს ჩაუტარდათ ერთჯერადი IV ინექცია	IX ფაქტორის მდგრადი ექსპრესია ნორმალურ დონესთან შედარებით 1-7%-ით მკურნალობის დასრულებიდან 3 წლის მანძილზე; 6-დან 4 პაციენტს მოეხსნა IX ფაქტორით პროფილაქტიკური მკურნალობა
β-თალასემია	β-გლობინი (*HBA1*)	ლენტივირუსული ვექტორი აუტოლოგიური ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები	ერთი პაციენტი, რომელიც β^E/β^0თალასემიის კომპაუნდია. სტაბილური Hb დონე, რომელიც შეადგენს 9-10 გ/დლ, თუმცა ვექტორიდან წარმოქმნილი მთლიანი Hb-ს რაოდენობა შეადგენდა მხოლოდ ერთ მესამედს (იხ. ტექსტი).
ლებერის თანდაყოლილი ამავროზი (ერთი ფორმა)	RPE65, ცილა, რომელიც საჭიროა რეტინოიდების (A ვიტამინის მეტაბოლიტები) ფოსფორეცეპტორებად ციკლირებისთვის (*RPE65*)	ადენო-ასოცირებული ვირუსული ვექტორი ბადურას პიგმენტის ეპითელური უჯრედები	პირველ კვლევაში მრავალ პაციენტს ჯერ აღენიშნა მხედველობის გაუმჯობესება, თუმცა მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ ფოტორეცეპტორის (PR) დეგენერაცია მაინც გრძელდება. PR-ის კვდომის მიზეზი არ არის ცნობილი..

ADA, ადენოზინ დეამინაზა; Hb, ჰემოგლობინი; IV, ინტრავენური; PEG, პოლიეთილენის გლიკოლი; SCID, მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტური დაავადება; WAS, ვისკოტ-ოლდრიჩის სინდრომი.

ყველაზე წარმატებული აღმოჩნდა ამ დაავადების ნევროლოგიურ კომპონენტზე მოქმედების თვალსაზრისით. იმ პაციენტებს, რომელთაც ტრანსპლანტაციამდე განვითარების ნორმალური მაჩვენებლები ჰქონდათ და ტრანსპლანტანტი ადრეულ (24 თვემდე) ასაკში მიიღეს, კოგნიტური განვითარება ტრანსპლანტაციის შემდეგაც გააგრძელეს; სხვა შემთხვევაში ბავშვები გონებრივი განვითარების უნარს კარგავდნენ. აღმოჩნდა, რომ დონორის ძვლის ტვინში გენის დოზის ეფექტი ვლინდება; იმ ბავშვებს, რომლებიც უჯრედებს ნორმალური *ჰომოზიგოტი* დონორისაგან იღებენ, უფრო მეტი შანსი აქვთ, რომ ექნებათ სრულიად ნორმალური ინტელექტი, ვიდრე *ჰეტეროზიგოტ* დონორთა უჯრედების რეციპიენტებს.

პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან გამოყოფილი ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია. იმის აღმოჩენამ, რომ პლაცენტის ჭიპლარის სისხლი ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების მდიდარი წყაროა, მნიშვნელოვანი გავლენა იქონია გენეტიკური დაავადებების მკურნალობაზე. ჭიპლარის სისხლის ამ მიზნით გამოყენებას სამი ძირითადი უპირატესობა აქვს ძვლის ტვინთან შედარებით. პირველი: რეციპიენტები უფრო ტოლერანტულები არიან ქსოვილშეთავსებადი პლაცენტური ჭიპლარის სისხლის მიმართ, ვიდრე სხვა ალოგენური დონორის უჯრედების მიმართ. ამდენად, ტრანსპლანტის შეთვისება იმ შემთხვევაშიც კი ხდება, თუ სამი HLA ანტიგენი, ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსის მიერ კოდირებული უჯრედის ზედაპირული მარკერები (იხ. მე-8 თავი), დონორსა და რეციპიენტში არ შეესაბამება ერთმანეთს. მეორე უპირატესობა ის არის, რომ პლაცენტური სისხლი იოლად ხელმისაწვდომია და, ამასთან, ქსოვილშეთავსებადი დონორის უჯრედების ტოლერანტობა მომატებულია, რაც ძალიან ზრდის ნებისმიერი რეციპიენტისათვის პოტენციური დონორის მოძიების შანსს. ამ თავისებურებას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს პაციენტებისათვის ეთნიკური უმცირესობების ჯგუფებიდან, რომელთათვისაც პოტენციური დონორების საერთო ფონდი შედარებით მცირეა. მესამე: ტრანსპლანტი-მასპინძლის წინააღმდეგ დაავადების რისკი მნიშვნელოვნად არის შემცირებული პლაცენტის სისხლის უჯრედების გამოყენების შემთხვევაში. ჰარლერის სინდრომის მკურნალობისას (სურ. 13-15) არამონათესავე დონორის ჭიპლარის სისხლის ტრანსპლანტაცია ისეთივე ეფექტურია, როგორც საგანგებოდ შერჩეული დონორის ძვლის ტვინის გადანერგვისას.

ღვიძლის ტრანსპლანტაცია

ღვიძლის ზოგიერთი მეტაბოლური დაავადების შემთხვევაში ორგანოს გადანერგვა მკურნალობის ერთადერთი საშუალებაა. მაგალითად, ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მკურნალობა, რომელიც კისტურ ფიბროზთან ან α1AT-ის დეფიციტთან არის დაკავშირებული, მხოლოდ ღვიძლის ტრანსპლანტაციის გზით შეიძლება და ბავშვებში ღვიძლის გადანერგვის შემთხვევათა უმეტესი წილი სწორედ ამ ორ დარღვევაზე მოდის. ამჟამად ღვიძლის ტრანსპლანტაციას 20-მდე სხვადასხვა გენეტიკური დაავადების დროს მიმართავენ. დღეისათვის იმ ბავშვების საერთო რაოდენობა, რომელთაც ღვიძლის გადანერგვის შედეგად სიცოცხლის 5-წლიანი ზღვარი გადალახეს, 70-85%-ს შეადგენს. თითქმის ყველა ამ პაციენტის ცხოვრების ხარისხი მკვეთრად გაუმჯობესდა და მოხდა იმ სპეციფიკური მეტაბოლური დარღვევების კორექცია, რამაც განაპირობა ტრანსპლანტაციის

მემკვიდრული დარღვევის გენური თერაპიით მკურნალობისათვის საჭირო ძირითადი მოთხოვნები

- **მოლეკულური დეფექტის განსაზღვრა**
- **უნდა ვიცოდეთ დაზიანებული გენის იდენტურობა**.
- **გენის ფუნქციური ასლი**

ხელმისაწვდომი უნდა იყოს გენის კომპლემენტური დნმ-ის (კ-დნმ-ის) კლონი ან საკუთრივ გენი. თუ გენი ან კ-დნმ ძალიან დიდია ვექტორის შესაქმნელად, შესაძლებელია გენის ფუნქციური ვარიანტის გამოყენება, რომელსაც ზომაში შემცირების მიზნით ნაკლებად მნიშვნელოვან კომპონენტებს მოაცილებენ.

- **სათანადო ვექტორი**

ამჟამად ყველაზე ფართოდ გამოყენებული ვექტორები მიიღება ადენო-ასოცირებული ვირუსებიდან (AAV) ან რეტროვირუსებიდან, ლენტივირუსების ჩათვლით.

- **პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის ცოდნა**

ჩვენი ცოდნა დაავადების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის შესახებ საკმარისი უნდა იყოს იმისათვის, რომ სწორად განვსაზღვროთ როგორ ეფექტს გამოიწვევს გენის გადატანა: პათოლოგიურ პროცესს გაუმჯობესებს თუ გამოასწორებს და განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფენოტიპურ ანომალიების პრევენციას, შენელებას ან უკუგანვითარებას თუ გამოიწვევს. ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები ფუნქციური გენით ჩანაცვლებას საჭიროებს; დომინანტური ნეგატიური ალელით გამოწვეული დაავადებების შემთხვევაში უმჯობესია მუტანტური გენის ან მისი პროდუქტების ინაქტივირება.

- **რისკისა და სარგებლიანობის ხელსაყრელი თანაფარდობა**

უნდა განისაზღვროს დაავადების სიმძიმის ხარისხი და რისკისა და სარგებლიანობის ხელსაყრელი თანაფარდობა სხვა, ალტერნატული თერაპიის მაჩვენებლებთან შედარებით.

- **გადატანილი გენების სათანადო მარეგულირებელი კომპონენტები**

გენის ექსპრესიის დონის ზუსტი რეგულაცია ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში არაარსებითია, სხვებში კი მას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს. მაგალითად, თალასემიის დროს გადატანილი გენის ზეექსპრესიამ შეიძლება ერითროციტებში გლობინის ჯაჭვების ბალანსის დარღვევა გამოიწვიოს მაშინ, როცა ექსპრესიის დაბალი დონე არაეფექტური იქნება. ზოგიერთი ფერმენტოპათიის დროს ნორმალური ექსპრესიის რამდენიმე პროცენტს შესაძლოა თერაპიული ეფექტი ჰქონდეს, ხოლო ექსპრესიის უჩვეულოდ მაღალ დონეს არ ჰქონდეს საზიანო ეფექტი.

- **სათანადო სამიზნე უჯრედი**

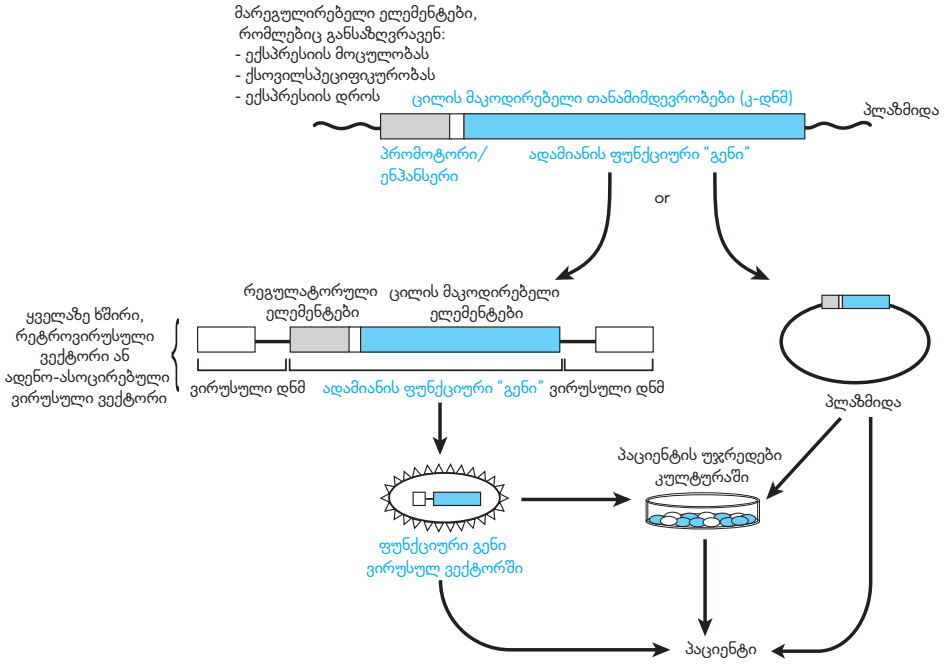
იდეალურ პირობებში სამიზნე უჯრედს ხანგრძლივი ნახევრადდაშლის პერიოდი ან *in vivo* კარგი რეპლიკაციის უნარი უნდა ჰქონდეს; ასევე მოსახერხებელი უნდა იყოს გენის პირდაპირი გადანერგვისთვის ან, თერაპიული შედეგის მისაღწევად, სხვა შემთხვევაში, უნდა შეიძლებოდეს ორგანიზმის უზრუნველყოფა გენის ასლების საკმარისი რაოდენობით (მაგ., სისხლის ნაკადით). გენური თერაპიის შედეგის გასაუმჯობესებლად, ხშირად სამიზნე უჯრედის ინ ვიტრო კულტივირება უნდა მოხდეს; ამ შემთხვევაში შესაძლებელია რეციპიენტი უჯრედების საკმარისი რაოდენობით შეყვანა პაციენტში და შემდგომ მათი ფუნქციური ინტეგრირება შესაბამის ორგანოში.

- **ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მყარი გარანტია**

კულტივირებული უჯრედებისა და ცხოველების შესწავლამ უნდა აჩვენოს, რომ ვექტორისა და გენის კონსტრუქცია ერთდროულად ეფექტურიც არის და უსაფრთხოც. იდეალური პრეცედენტია იმის ჩვენება, რომ გენური თერაპია ეფექტური და კეთილსაიმედოა, თან საკვლევი დაავადების დიდი ზომის ცხოველურ გენეტიკურ მოდელზეა გამოცდილი. თუმცა ამჟამად დიდი ზომის ცხოველური მოდელები მხოლოდ რამდენიმე მონოგენური დაავადებისთვის არსებობს. ყველაზე უფრო ხელმისაწვდომია გენეტიკური ინჟინერიით შექმნილი ან სპონტანურად წარმოქმნილი მუტანტი თაგვების მოდელები.

- **მარეგულირებელი ორგანოების ნებართვა**

საორგანიზაციო საბჭოს მიერ პროტოკოლის განხილვა და დამტკიცება მნიშვნელოვანია. უმეტეს ქვეყნებში გენური თერაპიის მეთოდების გამოცდა ადამიანზე კვლავ სახელმწიფოებრივი დავის საგნად რჩება.



სურ. 13-16 პაციენტში გენის გადატანის ორი უმთავრესი სტრატეგია. გენეტიკური დაავადების მქონე პაციენტების მიმართ უფრო ხშირად გამოიყენება მეთოდი, რომელიც გულისხმობს სათანადო კ-დნმ-ის შემცველი ვირუსული ვექტორის შექმნას და დნმ-ის შეყვანას უშუალოდ პაციენტში ან პაციენტიდან გამოყოფილ უჯრედების კულტურაში; კულტივირებულ უჯრედებს შემდეგ ისევ პაციენტის ორგანიზმში აბრუნებენ. ვირუსული კომპონენტები მოლეკულის ბოლოებში საჭიროა მასპინძლის გენომში ვექტორის ინტეგრაციისათვის. გენის გადასატანად ზოგჯერ გამოიყენება პლაზმიდა.

აუცილებლობა; იმ დარღვევების ფონზე (მაგალითად, α1AT-ის დეფიციტის), რომელთაც ღვიძლის დაზიანება გამოიწვიეს, ღვიძლის ჯანსაღი ქსოვილის გადანერგვა აღადგენს პაციენტის ზრდის და ნორმალური სქესობრივი განვითარების უნარს.

ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებული პრობლემები და მომავლის პერსპექტივა

არსებობს ორი მთავარი პრობლემა, რაც აფერხებს ტრანსპლანტაციის მეთოდის უფრო ფართო გამოყენებას. პირველი: სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ტრანსპლანტაციის შემდეგ მაინც მაღალია და აუცილებელი ინდუცირებული იმუნოსუპრესიის ფონზე თანდართული ინფექციებით გამოწვეული ავადობაც მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება. ტრანსპლანტაციური კვლევების საბოლოო მიზანი – გადანერგვა იმუნოსუპრესიის გარეშე – თითქმის მიღწეულია; ჭიპლარის სისხლის ტრანსპლანტატის მიმართ რეციპიენტის გაზრდილი ტოლერანტობა ძვლის ტვინიდან გამოყოფილ დონორულ უჯრედებთან შედარებით ამ სფეროში წარმატების ნათელი მაგალითია.

იმუნოდეპრესიასთან ერთად არსებობს მეორე პრობლემაც – გადასანერგი ორგანოების შეზღუდული მიწოდება (ერთადერთი გამონაკლისია ჭიპლარის სისხლი); მაგალითად, ყველა მაჩვენებლით, გენეტიკური დაავადებების ჩათვლით, მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად 6000-ზე მეტი ღვიძლის ტრანსპლანტია საჭირო, ხოლო ყოველ წელს ტრანსპლანტაციის მომლოდინეთა სიას ამ რაოდენობაზე ორჯერ მეტი ემატება. გარდა ამისა, გადანერგილ ორგანოებს შენარჩუნებული უნდა ჰქონდეთ მთელი სიცოცხლის განმავლობაში ნორმალური ფუნქციონირების უნარი.

ამ სირთულეების გადაწყვეტის ერთ-ერთი საშუალებაა ღეროვანი უჯრედებისა და გენური რედაქტირების ან გენური თერაპიის კომბინაცია. ამ შემთხვევაში ხდება პაციენტის საკუთარი ღეროვანი უჯრედების *in vitro* კულტივირება, მათი ტრანსფექცია სათანადო გენებით გენური თერაპიის მეთოდით ან CRISPR/Cas9 რედაქტირებით გამოსწორება და შემდეგ მათი დაბრუნება პაციენტის დაზიანებულ ქსოვილში გენეტიკურად აღდგენილი უჯრედების ახალი პოპულაციების წარმოსაქმნელად. ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიკაცია ზრდასრული ადამიანის სხვადასხვა ქსოვილში და გენების გადატანის თერაპიის თანამედროვე მიღწევები დიდ იმედს გვისახავს, რომ ეს სტრატეგია წარმატებული იქნება.

ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები

უკანასკნელ წლებში შესაძლებელი გახდა ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნა (iPSCs) სომატური უჯრედებიდან; ამ მეთოდით შესაძლებელია ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებული ორივე გამოწვევის გადაჭრა. ამგვარი მიდგომის დროს ტრანსპლანტის საჭიროების მქონე პაციენტიდან იღებენ სომატურ უჯრედებს, მაგალითად, კანის ფიბრობლასტებს, და იწვევენ სასურველი ორგანოს დიფერენცირებული უჯრედების წარმოქმნას. მაგალითად, შესაძლებელია α1AT მქონე პაციენტის (იხ. მე-12 თავი) კანის ფიბრობლასტებში გენის რედაქტირების (იხ. წინა ქვეთავი) ან გენური თერაპიის (იხ. მომდევნო ქვეთავი) მეთოდით α-1-ანტიტრიფსინის გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის

გამოსწორება; შემდგომში მოხდება კორექტირებული უჯრედების ინდუცირება, რათა მათ წარმოქმნან ღვიძლის სპეციფიკური iPSC-ები, რომელთაც შემდეგ პაციენტის ღვიძლში გადაიტანენ, სადაც ისინი ჰეპატოციტებად დიფერენცირდებიან. ალტერნატიულად, შესაძლებელია გენეტიკურად კორექტირებული iPSC-ებიდან ინ ვიტრო მიღებული ზრდასრული ჰეპატოციტების გადანერგვა. ამ მეთოდის დიდი უპირატესობა ის არის, რომ გენეტიკურად კორექტირებული ღვიძლის უჯრედები მიღებულია თავად პაციენტის გენომიდან, რაც თავიდან აგვაცილებს როგორც გადანერგილი უჯრედების იმუნოლოგიურ მოცილებას, ისე ტრანსპლანტი-მასპინძლის წინააღმდეგ დაავადებას. ცხოველების მოდელებზე ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ ამ სტრატეგიით შესაძლებელია მემკვიდრული დაავადებების მკურნალობა. თუმცა საჭიროა გარკვეული დაბრკოლებების გადალახვაც, როგორიცაა iPSC-ები მეთოდიკით მიღებული უჯრედების ტრანსპლანტაციის უსაფრთხოება და მიღებული უჯრედების ტიპის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების თავიდან აცილება, რომელიც არ ახასიათებს სასურველი ქსოვილის "ველური-ტიპის" უჯრედებს.

გენური თერაპია

გენური თერაპია გულისხმობს ბიოლოგიურად აქტიური გენის შეყვანას უჯრედში თერაპიული ეფექტის მიღწევის მიზნით. 2012 წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში და ევროპაში გენური თერაპიის პირველი პროდუქტის ლიცენზირება მოხდა ლიპოპროტეინ ლიპაზას დეფიციტის სამკურნალოდ. ამჟამად გენური თერაპიის კლინიკური კვლევები ეფექტურია ან უაღრესად იმედისმომცემია ათზე მეტი მემკვიდრული დაავადების დროს; ზოგიერთი მათგანი ჩამოთვლილია 13-5 ცხრილში. უკანასკნელ პერიოდში მიღწეული წარმატებები მიუთითებს, რომ გენეტიკური დაავადების მკურნალობა მის ყველაზე ფუნდამენტურ, ანუ გენის, დონეზე უფრო ფართო მოხმარების გახდება. გენური თერაპიის მიზანია პაციენტის სიცოცხლის ადრეულ სტადიაზევე გადაიტანონ თერაპიული გენი პათოლოგიური პროცესით გამოწვეული უჯრედების დაზიანების თავიდან ასაცილებლად. უფრო მეტიც, მრავალი მდგომარეობის დროს შესაძლებელია გენეტიკური დაავადების შექცევადი ნიშნების გამოსწორებაც.

ამ ნაწილში განვიხილავთ ადამიანის გენეტიკური დაავადებების დროს გენის გადატანის შესაძლებლობებს, მეთოდებს და სავარაუდო შეზღუდვებს. ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში მოყვანილია ის მინიმალური მოთხოვნები, რომელთა გათვალისწინება აუცილებელია გენეტიკური დაავადების გენის გადატანით მკურნალობის დროს.

გენური თერაპიით მკურნალობისათვის საჭირო ძირითადი მოთხოვნები

მემკვიდრული დაავადებების გენური თერაპიით მკურნალობის დროს ყველაზე ხშირად გამოიყენება სათანადო გენის ფუნქციური ასლების შეყვანა ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის მქონე პაციენტის შესაბამის სამიზნე უჯრედებში (რადგან გენეტიკურ დაავადებათა უმეტესობა გამოწვეულია ზუსტად ასეთი მუტაციებით).

ასეთ დროს, როგორც წესი, არა აქვს მნიშვნელობა უჯრედის გენომის ზუსტად რა ნაწილში მოხდება შეტანილი გენის ინსერცია (იხ. განხილვა ქვემოთ). თუ შესაძლებელი გახდება მემკვიდრული დაავადებების მკურნალობა გენის რედაქტირებით (იხ. ზემოთ განხილვა და ცხრილი 13-4), მაშინ მუტანტური გენის დეფექტის კორექცია მის ნორმალურ გენომურ გარემოში იდეალური იქნებოდა და შეამცირებდა ისეთ რისკებს, როგორიცაა ვირუსული ვექტორის მარეგულირებელი აქტივობით გამოწვეული ახლომდებრე ონკოგენის აქტივაცია ან სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაცია ვექტორის ინსერციული მუტაგენური გავლენით. ზოგიერთ გამორჩეულად სიცოცხლისუნარიან უჯრედულ ტიპში სტაბილური, ხანგრძლივი ექსპრესიისათვის შეიძლება აუცილებელი არ იყოს გადატანილი გენის ინტეგრაცია მასპინძლის გენომში. მაგალითად, თუ გადატანილი გენი სტაბილიზდება **ეპისომის** სახით (ეს არის მდგრადი, ბირთვული, მაგრამ არაქრომოსომული დნმ-ის მოლეკულა, როგორსაც, მაგალითად, ქვემოთ განხილული ადენოასოცირებული ვირუსული ვექტორი წარმოქმნის და, თუკი სამიზნე უჯრედები სიცოცხლისუნარიანობით გამოირჩევა (მაგ., T-უჯრედები, ნეირონები, მიოციტები, ჰეპატოციტები), ასეთ შემთხვევაში ხანგრძლივი ექსპრესია შესაძლებელია ინტეგრაციის გარეშეც.

გენური თერაპია შეიძლება განხორციელდეს დომინანტური მუტანტური ალელის პროდუქტის ინაქტივაციისთვისაც, თუ ამ ალელის ანომალიური პროდუქტი დაავადებას იწვევს. მაგალითად, siRNAs-ის მატარებელი ვექტორები (იხ. განხილვა ზემოთ), პრინციპში, შეიძლება გამოვიყენოთ არასრული ოსტეოგენეზის გამომწვევი დომინანტური ნეგატიური proα1(I) კოლაგენის მაკოდირებელი მუტანტური ი-რნმ-ის სელექციურ დეგრადაციაზე პასუხისმგებელი მედიატორების სახით (იხ. მე-12 თავი).

გენის გადატანის მეთოდები

სათანადოდ კონსტრუირებული გენის სამიზნე უჯრედებში გადატანა ერთი ან ორი ძირითადი სტრატეგიით შეიძლება (იხ. სურ. 13-16). პირველი გულისხმობს გენის შეყვანას უჯრედებში, რომლებსაც პაციენტიდან გამოყოფენ და კულტურაში *ex vivo* (ე.ი. ორგანიზმის გარეთ) ზრდიან; მათში გენის შეყვანის შემდეგ ამ უჯრედებს ორგანიზმში დააბრუნებენ. მეორე მიდგომით, გენი უშუალოდ, *in vivo*, შეჰყავთ სათანადო ქსოვილში ან გარეუჯრედულ სითხეში, საიდანაც შემდეგ მას სამიზნე უჯრედები მიიღებს. ზოგ შემთხვევაში სასურველია, ვექტორი უჯრედთა სპეციფიკურ ტიპს დავუმიზნოთ; ამის მიღწევა, ჩვეულებრივ, ვირუსული ვექტორის გარსის ისეთი მოდიფიკაციით ხდება, როცა ვირუსულ ნაწილაკებს მხოლოდ მონიშნული უჯრედები უკავშირდებიან.

სამიზნე უჯრედი

იდეალური სამიზნე უჯრედებია პაციენტის სხეულიდან აღებული (რაც "ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ" რისკს ამცირებს) ღეროვანი (თვითრეპლიკაციის უნარის მქონე) ან წინამორბედი უჯრედები შემდგომი რეპლიკაციის პოტენციით. ღეროვან უჯრედებში გენის შეყვანას შეიძლება

შვილეული უჯრედების დიდ პოპულაციაში მისი ექსპრესია მოყვეს. დღესდღეობით ძვლის ტვინი ერთადერთი ქსოვილია, რომლის ღეროვანი უჯრედები წარმატებით გამოიყენეს, როგორც გადატანილი გენების რეციპიენტი. გენეტიკურად მოდიფიცირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები გამოიყენეს მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის (SCID) ორი ფორმის სამკურნალოდ, რაზეც ქვემოთ ვისაუბრებთ. სისხლის ღეროვან უჯრედებში გენის გადატანის თერაპია შესაძლოა ეფექტური აღმოჩნდეს ისეთი დარღვევების სამკურნალოდ, როგორიცაა ჰემოგლობინოპათიები და დეპონირების დაავადებები. მათ შემთხვევაში ძვლის ტვინის გადანერგვა წარმატებული აღმოჩნდა, რაზეც ზემოთ ვისაუბრეთ.

მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ იმ უჯრედების რაოდენობა, რომლებშიც საგრძნობი თერაპიული ეფექტის მისაღებად საჭიროა გენის გადატანა. მაგალითად, ფენილკეტონურიის დროს ღვიძლის უჯრედების რიცხვი, რომელშიც ფენილალანინ ჰოდროქსილაზას გენი უნდა გადავიტანოთ, ჰეპატოციტების მთლიანი მასის 5%-ს შეადგენს და 10^{10}–მდე უჯრედს მოიცავს, თუმცა ეს რაოდენობა შეიძლება გაცილებით ნაკლები იყოს, თუ გადატანილი გენის ექსპრესიის დონე ველური ტიპის მაჩვენებელზე მაღალია. უფრო რთულია გენური თერაპიის განხორციელება კუნთოვანი დისტროფიების შემთხვევაში, რადგან ამ დროს, თერაპიული ეფექტის მისაღწევად, გენის შეყვანა უნდა მოხდეს ძალიან დიდი ოდენობით მიოციტებში.

დნმ-ის გადატანა უჯრედებში: ვირუსული ვექტორები

გენური თერაპიისათვის იდეალური ვექტორი უნდა იყოს უსაფრთხო, იოლად დასამზადებელი და სათანადო სამიზნე ქსოვილში ადვილად შესაყვანი. ამასთანავე, მას უნდა ახასიათებდეს ჩვენთვის საინტერესო გენის ექსპრესიის უნარი. მართლაც, ცალკე აღებული, არც ერთი ვექტორი არ გამოდგება ყველა სახის გენური თერაპიისთვის, საჭირო ხდება ვექტორების შერჩევა. აქ მოკლედ მიმოვიხილავთ ვირუსული ვექტორების სამ ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ კლასს, რომლებსაც გამოჰყოფენ **რეტროვირუსებისგან, ადენოასოცირებული ვირუსებისგან (AAVs) და ადენოვირუსებისგან**.

ვექტორების ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ კლასს იღებენ რეტროვირუსებისაგან, ანუ რნმ-შემცველი მარტივი ვირუსებისაგან, რომელთაც აქვთ უნარი ინტეგრირდნენ მასპინძლის გენომში. ისინი მხოლოდ სამ სტრუქტურულ გენს შეიცავენ. ამ გენებს მოაცილებენ და გადასატანი გენით ჩაანაცვლებენ (იხ. სურ. 13-16). დღეს არსებული რეტროვირუსული ვექტორების თაობა ისეა შექმნილი, რომ მათ ვერ შეძლონ რეპლიკაცია. ამასთან ისინი არატოქსიკურია უჯრედისთვის; ვირუსული დნმ-ის ასლები (გადატანილი გენებით), რომელთა ინტეგრირება ხდება მასპინძლის გენომში, ძალიან მცირერიცხოვანია; ინტეგრირებული დნმ სტაბილურია; რეტროვირუსულ ვექტორებს შეუძლია დაიტიოს დამატებული დნმ-ის დიდი ზომის სეგმენტები (8კბ-მდე), რაც სავსებით აკმაყოფილებს ბევრ გადასატან გენს. რეტროვირუსული ვექტორების მნიშვნელოვანი ნაკლი ის არის, რომ მასპინძლის დნმ-ში ვირუსის ინტეგრაციისთვის სამიზნე უჯრედი უნდა იყოფოდეს, რაც ზღუდავს ასეთი ვექტორების გამოყენებას არადაყოფად უჯრედებში (მაგალითად, ნეირონებში). არსებობს რეტროვირუსების სხვა კლასი, ე.წ. ლენტივირუსები, რომლებიც ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსსაც აერთიანებს. ამ კლასის ვირუსებს შეუძლიათ დნმ-ში ინტეგრაცია არადაყოფად უჯრედებში, მათ შორის ნეირონებშიც. **ლენტივირუსების** კიდევ ერთი უპირატესობა ის არის, რომ ისინი შერჩევითად არ ინტეგრირდებიან გენის რომელიმე სპეციფიკურ ლოკუსში, რაც უჯრედების დიდ პოპულაციაში ონკოგენის გააქტივების ალბათობას ამცირებს.

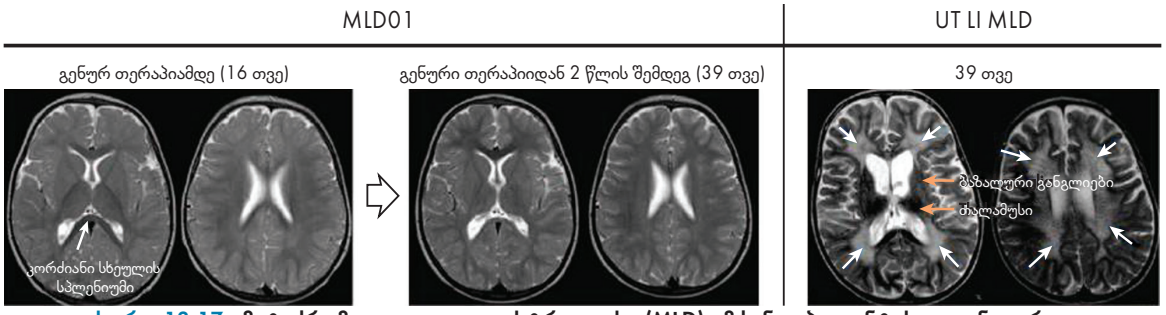
AAV-ების უპირატესობას წარმოადგენს ის, რომ ისინი არ იწვევენ ძლიერ იმუნოლოგიურ პასუხს, რაც საშუალებას გვაძლევს გავახანგრძლივოთ მათი ექსპრესია. უფრო მეტიც, მათ შეუძლიათ დაყოფადი და არადაყოფადი უჯრედების ინფიცირება, უპირატესად ეპისომური ფორმის შესანარჩუნებლად; ეს მათ მდგრადობას ანიჭებს და ტრანსდუცირებულ გენს ხანგრძლივი ექსპრესიის საშუალებას აძლევს. ამ ვირუსების ნაკლი კი ის არის, რომ დღეს არსებულ ადენოასოცირებულ ვირუსულ ვექტორებს შეუძლიათ დაიტიონ მხოლოდ 5 კბ-მდე ჩანართები, რაც გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე მრავალი გენის ბუნებრივი ზომა.

ვირუსული ვექტორების მესამე ჯგუფიდან, ადენოვირუსებიდან, წარმოქმნილი ვექტორების მიღება შესაძლებელია მაღალი ტიტრით; მათ შეუძლიათ განსხვავებული უჯრედების ფართო სპექტრის ინფიცირება და 30-35 კბ-მდე ზომის ჩანართების დატევა; თუმცა, სხვა შეზღუდვებთან ერთად, მათი გამოყენება გენურ თერაპიაში, სულ მცირე, ერთი პაციენტის სიკვდილს უკავშირდება, რაც გამოწვეული იყო ძლიერი იმუნური რეაქციით. ამჟამად ამ ვირუსების გამოყენება სიმსივნეების გენური თერაპიით შემოიფარგლება.

გენურ თერაპიასთან დაკავშირებული რისკები

გენური თერაპიის ადამიანის დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენების დროს რისკების სამი ძირითადი ტიპი არსებობს:

- **ვექტორის შეყვანით ან ვექტორი-დაავადების კომბინაციით განპირობებული გვერდითი მოვლენები.** მრავალ სავარაუდო გართულებას შორის უმთავრესია ის, რომელიც უკავშირდება პაციენტის უარყოფით რეაქციას გადატანილი გენის ვექტორზე. ასეთი პრობლემები აუცილებლად გასათვალისწინებელია ცხოველებზე და ადამიანებზე ჩატარებული წინასწარი გამოკვლევების პროცესში.
- **ავთვისებიანი სიმსივნის გამომწვევი ინსერციული მუტაგენეზი.** მეორე პრობლემა ინსერციულ მუტაგენეზს უკავშირდება, კერძოდ, იმის საშიშროებას, რომ პაციენტის დნმ-ში ინტეგრირების შემდეგ გადატანილი გენი პროტოონკოგენს გააქტივებს ან სიმსივნის სუპრესორ გენს გათიშავს, რამაც შესაძლოა სიმსივნე გამოიწვიოს (იხ. მე-15 თავი). ონკოგენის ექსპრესია ნაკლებად არის მოსალოდნელი დღეს არსებული ვირუსული ვექტორების თაობის პირობებში, რომლებიც ისეა შეცვლილი, რომ მინიმუმამდეა დაყვანილი მათი პრომოტორების უნარი,



სურ. 13-17 მეტაქრომული ლეიკოდისტროფიის (MLD) მქონე პაციენტის კლინიკური მიმდინარეობა ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების გენური თერაპიის (GT) შემდეგ არილსულფატაზა A გენით. MLD01 პაციენტის მაგნიტურ-რეზონანსული სურათები მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობიდან 2 წლის შემდეგ. ამ პაციენტის ტვინი ნორმალურად გამოიყურება 2 წლიანი მკურნალობის შემდეგ. საპირისპიროდ, არანამკურნალევი ასაკით შესაბამისი გვიანი ინფანტილური მეტაქრომული ლეიკოდისტროფიის (UT LI MLD) მქონე პაციენტის თავის ტვინმა განიცადა მძიმე დემიელინიზაცია, რაც ასოცირებულია დიფუზურ ატროფიასთან. MLD01 სურათებზე ჩანს მცირე ზომის ჰიპერინტენსიური უბანი კორძიანი სხეულის სპლენიუმში (*თეთრი ისარი*). ეს უბანი გამოჩნდა მკურნალობის მე-12 თვეზე და მას შემდეგ სტაბილურია. UT LI MLD-ის სურათებზე ჩანს ვრცელი დიფუზური სიმეტრიული ჰიპერინტენსიური სიგნალები ტიპური "ვეფხვისებური" შესახედაობით (*თეთრი ისრები*), რომელიც მოიცავს თეთრი ნივთიერების პერივენტრიკულურ უბნებს, კორძიან სხეულს, გარე და შიდა კაფსულებს, ნათხემის თეთრ ნივთიერებას. აგრეთვე აღინიშნება ტვინის დიფუზური ატროფია, რომელიც მოიცავს ბაზალურ განგლიებს და თალამუსს, რომელიც ვლინდება ჰიპოინტენსიური სიგნალით T2 ჭრილში. იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.

გააქტივონ მიმდებარე უბანში ლოკალიზებული მასპინძელი გენების ექსპრესია. სიმსივნის სუპრესორი გენების ინსერციული ინაქტივაცია, სავარაუდოდ, იშვიათია. ამდენად, რისკის გაწევა მართებულია ისეთი დაავადებების შემთხვევაში, რომელთათვისაც არ არსებობს თერაპიული ალტერნატივა.

- **ძირითადი გენის ინსერციული ინაქტივაცია.** მესამე რისკ-ფაქტორი ასოცირდება ინსერციული ინაქტივაციით გამოწვეულ, სასიცოცხლო მნიშვნელობის გენის შესაძლო დაზიანებასთან. ასეთი ლეტალური მუტაციები იშვიათია, ხოლო თუკი ხდება, მხოლოდ ერთეულ უჯრედებს კლავს. ინტეგრაციის საიტის "შერჩევა" ვირუსული ვექტორის მიერ მეტნაკლებად შემთხვევითია. ძალიან მცირეა იმის რისკი, რომ სხვადასხვა უჯრედში ზუსტად ერთი და იგივე გენი დაზიანდება. გამონაკლისია გერმინაციული უჯრედები, რომლებშიც ვექტორის ინსერციამ შეიძლება გამოიწვიოს დომინანტური დაავადების განმსაზღვრელი მუტაცია. ასეთი შემთხვევები, სავარაუდოდ, ძალზე იშვიათი იქნება და რისკის გაწევა ამ შემთხვევაში გამართლებულია, რად-გან ძნელია მოიძიო სრულიად უსაფრთხო საშუა-ლებები და შეაფასო გენური თერაპიის მნიშვნელობა იმ აპაციენტებისთვის, რომელთაც გადარჩენის ყველა სხვა რესურსი ამოწურული აქვთ. უფრო მეტიც, დაავადების მკურნალობასთან დაკავშირებული გერმინაციული მოდიფიკაციის პრობლემა არ შემოიფარგლება მხოლოდ გენური თერაპიით. მაგალითად, ქიმიოთერაპიული საშუალებებით ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობი-სას უმეტეს შემთხვევაში გამოიყენება მედიკამენტები, რომლებიც მუტაგენურია, მაგრამ ამ თერაპიული სარგებლიანობის გამო რისკის გაწევა მისაღებია.

დაავადებები, რომლებიც გენურ თერაპიას ექვემდებარებიან

მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის გენური თერაპია გამოიყენება ათამდე მონოგენური დაავადების დროს, ამ სტრატეგიის პოტენციური კანდიდატი სხვა მრავალი მონოგენური დაავადებაც არის, მათ შორის, ბადურას დეგენერაცია; ჰემატოპოეზური სისტემის დაავადებები, როგორიცაა ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია და თალასემია; ღვიძლის ცილების დაზიანებით მიმდინარე დარღვევები, მაგალითად, PKU, შარდოვანას ციკლის დარღვევები, ოჯახური ჰიპერ-ქოლესტეროლემია და α1AT დეფიციტი. აქ განვიხილავთ რამდენიმე დაავადებას, რომელთა მიმართ გენური თერაპია აშკარად ეფექტური აღმოჩნდა, თუმცა ისინი ამგვარ თერაპიულ მიდგომასთან დაკავშირებულ სირთულეებსაც ასახავენ.

მძიმე X-შეჭიდული კომბინირებული ინუმოდეფიციტი (SCID)

SCID დაავადებათა იმ ჯგუფს შეადგენს, რომლებიც გამოწ-ვეულია მუტაციებით ლიმფოციტების მომწიფების განმსაზ-ღვრელ გენებში. როგორც წესი, დაავადებული ინდივიდები ადრეულ ასაკშივე იღუპებიან რომელიმე ინფექციის შედეგად, რადგან ისინი მოკლებულნი არიან ფუნქციურად აქტიურ B და T ლიმფოციტებს. დაავადების ყველაზე ხშირ ფორმას წარმოადგენს X-შეჭიდული SCID, რომელიც გამოწვეულია X ქრომოსომაზე მდებარე ინტერლეიკინის γc-ციტოკინის რეცეპტორის სუბერთეულის მაკოდირებელი *IL2RG* გენის მუტაციით. რეცეპტორის დეფიციტი ადრეულ ეტაპზევე ბლოკავს T- და ბუნებრივი ქილერი-ლიმფოციტების ზრდის, გადარჩენისა და დიფერენცირების უნარს და მკურნალობის გარეშე ხშირ ინფექციებს, ზრდის შეფერხებას და სიკვდილს იწვევს ჩვილობის ან ადრეული ბავშვობის ასაკში. გენური თერაპიის კვლევებისათვის არჩევანი ამ დაავადებაზე ორი პრინციპული მიზეზის გამო შეაჩერეს. პირველი, ძვლის ტვინის გადანერგვით შესაძლებელია დაავადებისაგან განკურნება, რაც იმის მანიშნებელია, რომ ლიმფოციტებში *IL2RG*-ის ექსპრესიის აღდგენა პათოფიზიოლოგიური ცვლილებების უკუგანვითარებას იწვევს. მეორე, როგორც მიაჩნდათ, გადა-ტანილი გენის მატარებელ ტრანსდუცირებულ უჯრედებს

გადარჩენის მეტი შანსი აქვთ არატრანსდუცირებულთან შედარებით.

X-შეჭიდული მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტის მკურნალობის შედეგები მართლაც შთამბეჭდავი ჩანდა, რაც 2000 წელს დიდი წარმატებით დაგვირგვინდა – პირველად მოხდა გენეტიკური დაავადების მატარებელი პაციენტის განკურნება გენური თერაპიით. მეთოდის ვარგისიანობა დადასტურდა შემდგომ კლინიკურ კვლევებში ჩართული პაციენტთა უმეტესობის მონაცემებით (იხ. ცხრილი 13-5). პაციენტების ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებს ზრდიდნენ კულტურაში (*ex vivo*) რეტროვირუსულ ვექტორთან ერთად, რომელიც ექსპრესირებდა γc ციტოკინის სუბერთეულის კ-დნმ-ს. გენი გადაიტანეს ტრანსდუცირებულ უჯრედებში. ტრანსდუცირებულმა T- და ბუნებრივმა ქილერმა უჯრედებმა ნამკურნალევი პაციენტის სისხლში პოპულაციები წარმოქმნეს და T უჯრედები ნორმალურ აქტივობას ავლენდნენ. მიუხედავად იმისა, რომ ტრანსდუცირებული B უჯრედების სიხშირე დაბალი იყო, შრატის იმუნოგლობულინის და ანტისხეულების ადეკვატური დონეები მიიღეს. რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, მოხდა პაციენტთა კლინიკური მდგომარეობის ძირეული გაუმჯობესება, ისინი გათავისუფლდნენ გახანგრძლივებული დიარეასგან და კანის დაზიანებებისგან, აღდგა ნორმალური ზრდა-განვითარების უნარი. ამ კვლევებმა მემკვიდრული დაავადებების მკურნალობაში გენური თერაპიის უდიდესი შესაძლებლობა დაადასტურეს.

ესოდენ იმედისმომცემი შედეგების მიუხედავად, 20-დან 5 ნამკურნალევ პაციენტს განუვითარდა ლეიკემიის მსგავსი ფორმა ძლიერ გამოხატული ლიმფოციტოზით, რომელიც T-უჯრედოვან მწვავე ლიმფოციტურ ლეიკემიას ჰგავდა; ლეიკემიის მკურნალობის შემდეგ 4 პაციენტი კარგად გრძნობს თავს. ავთვისებიანი დაავადება ინსერციული მუტაგენეზის შედეგად განვითარდა: *LOM2* ლოკუსში შეყვანილმა რეტროვირუსულმა ვექტორმა *LOM2* ი-რნმ-ის აბერანტული ექსპრესია გამოიწვია, რომელიც ჰემატოპოეზურ უჯრედების განვითარებაში მონაწილე ტრანსკრიფციის ფაქტორის კომპლექსის კომპონენტს კოდირებს. შესაბამისად, კვლევები, რომლებიც ჰემატოპოეზური უჯრედების ვექტორებით ინტეგრაციას გულისხმობს, უნდა გაკონტროლდეს ინსერციის საიტებისა და კლონური პროლიფერაციის არსებობაზე. ახალი თაობის ვექტორები შექმნილია იმგვარად, რომ ეს მუტაგენური ეფექტი თავიდან აიცილონ. ამ დროს გამოიყენება ისეთი სტრატეგიები, როგორიცაა ვექტორში თვითინაქტივაციის ანუ "თვითმკვლელობის" უნარის მქონე გენური კლასტერის ჩართვა, ავთვისებიანი უჯრედების კლონების ელიმინაციის მიზნით. ამჟამად, ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია მკურნალობის არჩევით მეთოდად რჩება X-შეჭიდული SCID-ის მქონე პაციენტებისათვის, რომელთაც გაუმართლათ და იდენტური HLA-დონორი მოიძიეს. იმ პირებში, რომელთაც არ ჰყავთ შესაფერისი დონორები, შეიძლება გამოვიყენოთ იმ ჰემატოპოეზური ღეროვანი და წინამორბედი უჯრედების აუტოლოგიური ტრანსპლანტაცია, სადაც გენეტიკური დეფექტის შესწორება გენური თერაპიით მოხდა; ეს მეთოდი პაციენტის სიცოცხლის გადარჩენის ალტერნატიულ მეთოდს გვთავაზობს, რაც გარკვეულ რისკს არ არის მოკლებული.

მეტაქრომატული ლეიკოდისტროფია

მეტაქრომატული ლეიკოდისტროფია (MLD) წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიულ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას, რომლის გვიანი ინფანტილური ფორმა, როგორც წესი, 5 წლის ასაკისთვის ფატალურად მთავრდება. მას იწვევს *ARSA* გენში მომხდარი მუტაცია, რომელიც ნეიროტოქსიური სულფიდების დაშლაში მონაწილე ლიზოსომურ ფერმენტ არისულფატაზა A-ს კოდირებს და ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის დემიელინიზაციას იწვევს. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების (HSC) ტრანსპლანტაცია ზოგიერთი ლიზოსომური დეპონირების დაავადების ეფექტური მკურნალობის მეთოდია, რადგან დონორიდან მიღებულ ზოგიერთ მაკროფაგს და მიკროგლიას შეუძლია შეაღწიოს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, მოაშოროს დაგროვილი მასალა (როგორიცაა სულფატიდი MLD-ის დროს) და გამოყოს ლიზოსომური ფერმენტები, რომელთაც პაციენტის მუტანტური უჯრედები მიიტაცებს. HSC ტრანსპლანტაცია არ აღმოჩნდა ეფექტური MLD-თვის, თუმცა ვარაუდობენ, რომ არაეფექტურობა განპირობებული იყო გადანერგილი უჯრედების მიერ *ARSA*-ს ექსპრესიის ძალიან დაბალი დონით, რომელიც არ იყო საკმარისი თერაპიული ეფექტის მისაღწევად.

ერთი, სავარაუდოდ, ეფექტური მკურნალობის დროს, MLD-ით დაავადებული სამი პაციენტის აუტოლოგიური HSC-ები ტრანსდუცირდა ლენტივირუსულ ვექტორში, რომელიც ისე იყო შექმნილი, რომ წარმოქმნიდა არისულფატაზა A-ს ნორმაზე მეტ დონეს ფუნქციური *ARSA* გენიდან, ხოლო შემდგომში ხდებოდა გენეტიკურად შესწორებული HSC-ების შთანთქმა (სურ. 13-17). მიუხედავად იმისა, რომ შემოწმდა 36,000-ზე მეტი სხვადასხვა ლენტივირუსული ინტეგრაციის საიტი, გენოტოქსიკურობის არანაირი მტკიცებულება არ აღმოჩნდა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ლენტივირუსული ვექტორები შეიძლება ეფექტური იყოს HSC-ს გენური თერაპიის დროს. მკურნალობიდან 24 თვის შემდეგ დაავადების პროგრესირება მკვეთრად შეფერხდა, თუმცა საჭიროა გრძელვადიანი დაკვირვება გენური თერაპიის უსაფრთხოების და ეფექტურობის დასადასტურებლად.

ჰემოფილია B

ჰემოფილია B X-შეჭიდული კოაგულაციური დაავადებაა, რომელიც F9 გენის მუტაციის შედეგია, რაც შედედების IX ფაქტორის დეფიციტს ან დისფუნქციას იწვევს (შემთხვევა 21). დაავადებას ახასიათებს სისხლდენა რბილი ქსოვილებიდან, კუნთებიდან და დიდი სახსრებიდან და ტრავმიდან რამდენიმე საათის ან დღის განმავლობაში ვითარდება. მძიმედ დაავადებულ ადამიანებს IX ფაქტორის ნორმალური დონის 1%-ზე ნაკლები აქტივობით აღენიშნებათ ხშირი სისხლდენები, რაც იწვევს სახსრების დეფორმაციას და ნაადრევ სიკვდილს. პროფილაქტიკური (და არა სამკურნალო) ზომები, რომელიც კვირაში რამდენიმეჯერ IX ფაქტორის კონცენტრატის ინტრავენურ გადასხმას გულისხმობს, ძვირია და მაინჰიბირებელი ანტისხეულების წარმოქმნას იწვევს.

2011 წელს გამოქვეყნდა ექვსი პაციენტის მონაცემები ჰემოფილია B-ს გენური თერაპიით წარმატებით მკურნალობის შესახებ, AAV8 ვექტორის გამოყენებით; AAV8 ვექტორის სამიზნეს ჰეპატოციტები წარმოადგენენ, სადაც ნორმალურ პირობებში გამოიყოფა IX ფაქტორი. AAV8-F9 ვექტორის ერთჯერადი შეყვანის შემდეგ ოთხმა პაციენტმა შეწყვიტა IX ფაქტორის პროფილაქტიკური გადასხმები, ხოლო დანარჩენმა ორმა პაციენტში გადასხმებს შორის პერიოდის გახანგრძლივება შეძლო. ორ პაციენტს, რომლებიც ვექტორის ყველაზე მაღალ დოზას იღებდნენ, აღენიშნა ღვიძლის ფერმენტების დონის ასიმპტომური გარდამავალი მატება, რაც სტეროიდებით მკურნალობის შედეგად გაქრა, ეს კი იმაზე მიუთითებს, რომ მომავალში გასათვალისწინებელი იქნება იმუნურ პასუხთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები. სამწუხაროდ, AAV8 ვექტორებს არ შეუძლიათ VIII ფაქტორის მაკოდირებელი გენის აკომოდაცია, ასე რომ, ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებისთვის საჭირო იქნება სხვა ვექტორების შექმნა. ზემოთ ნახსენები ზომის პრობლემის გარდა, ჰეპატოციტებისადმი მიმართული AAV-ით განპირობებული გენური თერაპია შეიძლება მივუსადაგოთ ნებისმიერ გენეტიკურ დაავადებას, სადაც მიზანს ღვიძლში ცილის წარმოქმნა წარმოადგენს.

β-თალასემია

ჰემოგლობინოპათიები ყველაზე ხშირ გენეტიკურ დაავადებებს წარმოადგენენ მთელ მსოფლიოში (იხ. მე-11 თავი), თუმცა დღესდღეობით მათი განკურნება შეუძლებელია, თუ არ ჩავთვლით შესაბამისი დონორიდან HSC ტრანსპლანტაციას. შესაბამისად, ეფექტური, უსაფრთხო და ხელმისაწვდომი გენური თერაპიის განვითარება დაავადებათა ამ ჯგუფისათვის (სადაც ყველაზე ხშირი ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება და α- და β-თალასემიებია), მედიცინის ტრიუმფი იქნებოდა.

2010 წელს გამოქვეყნდა მონაცემები ჰემოგლობინოპათიის გენური თერაპიით პირველი წარმატებული კვლევის შესახებ. საქმე ეხებოდა β-თალასემიით დაავადებულ ერთ პაციენტს, რომელიც დამოკიდებული იყო გადასხმებზე, ხოლო მისი ჰემოგლობინის დონე მხოლოდ 4-6 გ/დლ იყო. ეს ინდივიდი გენეტიკური კომპაუნდი იყო β^E და β^0 და ალელების მიხედვით, სადაც β^E ალელი წარმოქმნიდა მცირე რაოდენობის β-გლობინს, ხოლო β^0 წარმოადგენდა ნულოვან ალელს. პაციენტის HSC-ები ტრანსდუცირდა ლენტივირუსული ვექტორით, რომელიც შეიცავდა β-გლობინის გენს. შედეგად პაციენტი აღარ საჭიროებდა მუდმივ გადასხმებს და მისი ჰემოგლობინის დონე გახდა 9-10 გ/დლ, მიუხედავად იმისა, რომ ვექტორის შემცველი ჰემოგლობინის დონე სისხლში საერთო რაოდენობის მხოლოდ 1/3-ს შეადგენდა, დანარჩენი ჰემოგლობინი კი წარმოდგენილი იყო მუტანტური Hb E და Hb F-ით. მოულოდნელად აღმოჩნდა, რომ ნორმალური β-გლობინის ექსპრესია მეტწილად განპირობებული იყო ძვლის ტვინის ერთი უჯრედული კლონით, სადაც ლენტივირუსული ვექტორი ინტეგრირდა ტრანსკიფციის რეგულატორ HMGA2 მაკოდირებელ გენში. ასეთი ინტეგრაციის შედეგად გააქტიურდა ფუნქციამოშლილი HMGA2-ს შემცველი ერითროიდული უჯრედების ექსპრესია; ამ მოვლენამ გაართულა შედეგების ინტერპრეტაცია, რადგან გაურკვეველია, რაოდენ დიდი ზეგავლენა ჰქონდა ფუნქციაშეცვლილი HMGA2-ს შემცველი უჯრედების ექსპრესიას გამოსავალზე.

მოცემული კვლევა იმედისმომცემია, თუმცა იგი ხაზს უსვამს გენომში ვირუსული ვექტორების შემთხვევითი ინსერციით გამოწვეულ პოტენციურ რისკებს. ამჟამად გრძელდება კვლევები უფრო უსაფრთხო გენის მიმწოდებელი ვექტორების შესაქმნელად, მოდიფიცირებული ლენტივირუსული ვექტორების ჩათვლით.

გენური თერაპიის პერსპექტივები

დღეისათვის მთელ მსოფლიოში ჩატარებულია გენური თერაპიის თითქმის 2000 კლინიკური კვლევა (აქედან დაახლოებით 2/3 სიმსივნეების შემთხვევაში) ამ საოცრად იმედისმომცემი ტექნოლოგიის უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესაფასებლად. ამ კვლევებიდან დაახლოებით 180 მონოგენურ დაავადებების მკურნალობაზე მოდიოდა. გენური თერაპიის შედეგად ამ დროისათვის მიღებული საინტერესო მონაცემები (თუმცა ეს პაციენტების მცირე რაოდენობას და სულ რამდენიმე დაავადებას ეხება), ამ დიდი ძალისხმევის მართებულობას ადასტურებს. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მეთოდის ფართომასშტაბური გამოყენება ჯერ კიდევ მოკლებულია საფუძველს, იმედია, რამდენიმე ათწლეულის შემდეგ გენური თერაპია დიდ წვლილს შეიტანს მრავალი ფართოდ გავრცელებული თუ იშვიათი მონოგენური და გენეტიკურად კომპლექსური დაავადების მკურნალობაში.

ზუსტი მედიცინა: მენდელისეული დაავადებების მკურნალობის აწმყო და მომავალი

ერთეული გენით გამოწვეული დაავადებების მკურნალობა მოიცავს ზუსტი მედიცინის კონცეფციებს, რომელიც ინდივიდუალურ პაციენტზე ისევეა მორგებული, როგორც მკურნალობის სხვა მეთოდები. ინდივიდში სპეციფიკური მუტანტური თანამიმდევრობის ცოდნა უმნიშვნელოვანესია ამ თავში აღწერილი სხვადასხვა მიზნობრივი თერაპიისათვის. მენდელისეული დაავადების მქონე ინდივიდის გენური თერაპიის წარმატება უნდა დაეყრდნოს მუტანტური გენის იდენტიფიკაციას ყოველ დაავადებულ ინდივიდში და ისეთი ვექტორის შექმნას, რომელიც თერაპიულ გენს სამიზნე ქსოვილამდე მიიტანს. ამის მსგავსად, გენის რედაქტირების მიდგომები დამოკიდებულია იმ კონკრეტული მუტაციის ცოდნაზე, რომელიც უნდა გამოსწორდეს.

გარდა ამისა, ხშირად ზუსტი მედიცინის განხორციელებისათვის საჭიროა კონკრეტული მუტანტური ალელის და მისი გავლენის ცოდნა ი-რნმ-ზე და ცილაზე. ხშირად კონკრეტული მუტაციის ბუნება განსაზღვრავს წამალს, რომელიც გენის სპეციფიკურ მარეგულირებელ თანამიმდევრობას უნდა დაუკავშირდეს, რათა გააქტიუროს ან დათრგუნოს გენის ექსპრესია. სხვა შემთხვევებში მუტაცია განსაზღვრავს ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდის თანამიმდევრობას, რომელიც ხელს უწყობს სტოპ კოდონის შემცველი ეგზონის გამოტოვებას ანდა siRNA-ის თანამიმდევრობას, რომელიც დათრგუნავს დომინანტურ ნეგატიურ ალელს. თანდათან ხელმისაწვდომი გახდება მცირე ზომის მოლეკულების ნუსხა, რომელთაც შესწევთ უნარი, დათრგუნონ კონკრეტული სტოპ კოდონები, იმოქმედონ შაპერონების მსგავსად, რაც ხელს შეუშლის მუტანტური ცილის არასწორ დახვევას და პროტეოსომულ დეგრადაციას, ან გააძლიეროს მუტანტური ცილების აქტივობა.

გენეტიკური მკურნალობა არა მარტო სულ უფრო კრეატიული, არამედ სულ უფრო ზუსტი ხდება. იმედია, მომავალში

არა მარტო მრავალი პაციენტის სიცოცხლე გახანგრძლივდება, არამედ მათი ცხოვრების ხარისხიც მკვეთრად გაუმჯობესდება.

ძირითადი ლიტერატურა:

Campeau PM, Scriver CR, Mitchell JJ: A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism, *Mol Genet Metab* 95:11–16, 2008.

Dietz HC: New therapeutic approaches to mendelian disorders, *N Engl J Med* 363:852–863, 2010.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, editors: The online metabolic and molecular bases of inherited disease, 2014. Available at http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=474.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ:

Arora N, Daley GQ: Pluripotent stem cells in research and treatment of hemoglobinopathies, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a011841, 2012.

Blanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, et al: Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria, *Mol Genet Metabolism* 104:S19–S25, 2011.

Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al: Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy, *Science* 341:1233158, 2013. doi:10.1126/science.1233158.

Cathomen T, Ehl S: Translating the genomic revolution—targeted genome editing in primates, *N Engl J Med* 370:2342–2345, 2014.

Coelho T, Adams D, Silva A, et al: Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis, *N Engl J Med* 369(9):818–829, 2013.

Daley GQ: The promise and perils of stem cell therapeutics, *Cell Stem Cell* 10:740–749, 2012.

Desnick RJ, Schuchman EH: Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 13:307–335, 2012.

de Souza N: Primer: genome editing with engineered nucleases, *Nat Methods* 9:27, 2012.

Dong A, Rivella S, Breda L: Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges, *Trans Res* 161:293–306, 2013.

Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, et al: How I treat severe combined immunodeficiency, *Blood* 122:3749–3758, 2013.

Gaziev J, Lucarelli G: Hematopoietic stem cell transplantation for thalas vsemia, *Curr Stem Cell Res Ther* 6:162–169, 2011.

Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT: Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy, *N Engl J Med* 364:1513–1522, 2011.

Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al: Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial, *Eur Heart J* 34:3491–3500, 2013.

Hanna JH, Saha K, Jaenisch R: Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues, *Cell* 143:508–525, 2010.

Hanrahan JW, Sampson HM, Thomas DY: Novel pharmacological strategies to treat cystic fibrosis, *Trends Pharmacol Sci* 34:119–125, 2013.

High KA: Gene therapy in clinical medicine. In Longo D, Fauci A, Kasper D, et al, editors: *Harrison's principles of internal medicine*, ed 19, New York, 2015, McGraw-Hill, in press.

Huang R, Southall N, Wang Y, et al: The NCGC Pharmaceutical Collection: A comprehensive resource of clinically approved drugs enabling repurposing and chemical genomics, *Sci Transl Med* 3:80ps16, 2011.

Jarmin S, Kymalainen H, Popplewell L, et al: New developments in the use of gene therapy to treat Duchenne muscular dystrophy, *Expert Opin Biol Ther* 14:209–230, 2014.

Johnson SM, Connelly S, Fearns C, et al: The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory agency approved drug, *J Mol Biol* 421:185–203, 2012.

Li M, Suzuki K, Kim NY, et al: A cut above the rest: targeted genome editing technologies in human pluripotent stem cells, *J Biol Chem* 289:4594–4599, 2014. Mukherjee S, Thrasher AJ: Gene therapy for primary immunodeficiency disorders: progress, pitfalls and prospects, *Gene* 525:174–181, 2013.

N Sander JD, Joung JK: CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes, *Nat Biotechnol* 32:347–355, 2014.

Southwell AL, Skotte NH, Bennett CF, et al: Antisense oligonucleotide therapeutics for inherited neurodegenerative diseases, *Trends Mol Med* 18:634–643, 2012.

Tebas P, Stein D, Tang WW, et al: Gene editing of CCR5 in autologous CD4 athwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S: Adenovirus-associated virus vector–mediated gene transfer in hemophilia B, *N Engl J Med* 365:2357–2365, 2011.

Okam MM, Ebert BL: Novel approaches to the treatment of sickle cell disease: the potential of histone deacetylase inhibitors, *Expert Rev Hematol* 5:303–311, 2012.

Otsuru S, Gordon PL, Shimono K, et al: Transplanted bone marrow mononuclear cells and MSCs impart clinical benefit to children with osteogenesis imperfecta through different mechanisms, *Blood* 120: 1933–1941, 2012.

Peltz SW, Morsy M, Welch EW, et al: Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression, *Annu Rev Med* 64:407–425, 2013.

Perrine SP, Pace BS, Faller DV: Targeted fetal hemoglobin induction for treatment of beta hemoglobinopathies, *Hematol Oncol Clin North Am* 28:233–248, 2014.

Prasad VK, Kurtzberg J: Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions, *Br J Haematol* 148:356–372, 2009.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation, *N Engl J Med* 365:1663–1672, 2011.

Robinton DA, Daley GQ: The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy, *Nature* 481:295–305, 2012.

T cells of persons infected with HIV, *N Engl J Med* 370:901–910, 2014.

van Ommen G-JB, Aartsma-Rus A: Advances in therapeutic RNA-targeting, *Trends Mol Med* 18:634–643, 2012.

Verma IM: Gene therapy that works, *Science* 341:853–855, 2013.

Xu J, Peng C, Sankaran VG, et al: Correction of sickle cell disease in adult mice by interference with fetal hemoglobin silencing, *Science* 334:993–996, 2011.

სასარგებლო ვებ-გვერდები:

Registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world: https://clinicaltrials.gov/

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide: http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/

პრობლემები

1. X-შეჭიდული ქრონიკული გრანულომატოზი (CGD) იშვიათი დაავადებაა. მისთვის დამახასიათებელია ორგანიზმის თავდაცვისუნარიანობის მოშლა და ამით განპირობებული მძიმე, განმეორებითი და ხშირად სასიკვდილო ჩირქოვანი ინფექციები, რომლებიც ადრეული ასაკიდან იჩენს ხოლმე თავს. X-შეჭიდული *CGD* ლოკუსი კოდირებს ოქსიდაზას კომპონენტის, ციტოქრომ b-ს მძიმე ჯაჭვს, რომელიც ფაგოციტებში წარმოქმნის ზეჟანგს. γ-ინტერფერონი (IFN-γ) აძლიერებს ნორმალური ფაგოციტების ოქსიდაზურ აქტივობას, რის გამოც ის შეჰყავდათ X-შეჭიდული CGD-ით დაავადებულ ვაჟებში ფერმენტის აქტივობის გაზრდის მიზნით. მკურნალობის დაწყებამდე, შედარებით მსუბუქი ფორმით დაავადებული ზოგიერთი პაციენტის ფაგოციტებში შეინიშნებოდა ოქსიდაზური აქტივობის მცირე, მაგრამ შესამჩნევი აფეთქებები მძიმედ დაავადებულთაგან განსხვავებით; ეს ფაქტი იმაზე მეტყველებს, რომ გაზრდილ აქტივობას ნაკლებად მძიმე პაციენტებში იწვევს დაზიანებული ლოკუსიდან ციტოქრომ b-ს მომატებული პროდუქცია. IFN-γ ზრდის მათში ციტოქრომ b-ს შემცველობას და სუპეროქსიდაზას წარმოქმნას და ხელს უწყობს *Staphylococcus aureus*--ის განადგურებას გრანულოციტებში. დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ IFN-γ-ის ეფექტი ციტოქრომ b-ს ჯაჭვის მომატებულ შემცველობას უკავშირდებოდა. სავარაუდოდ, დაავადებულებში ციტოქრომ b-ს პოლიპეპტიდი არასრულად ფუნქციონირებდა და ნარჩენი ფუნქციის ექსპრესიის გაზრდამ ნაწილობრივ გამოასწორა ფიზიოლოგიური დეფექტი. აღწერეთ გენეტიკური განსხვავებები, რითაც შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ X-შეჭიდული CGD-ის მქონე ზოგიერთი პაციენტი *in vitro* რეაგირებს INF-γ-ზე, ხოლო სხვები – არა.

2. განსაზღვრეთ, რა შეზღუდვები არსებობს ისეთი ცილების მიმართ, რომელთა გამოყენება შეიძლება გარეუჯრედულ ჩანაცვლებით თერაპიაში, როგორც აღწერილია პოლიეთილენ გლიკოლ-ადენოზინ დეამინაზას (PEG-ADA) მაგალითზე. რატომ არ არის მართებული ამ მეთოდის გამოყენება ფენილალანინ-დეჰიდროქსილაზას დეფიციტის დროს? თეი-საქსის დაავადება მხოლოდ ღვიძლის დაზიანებას რომ იწვევდეს, იქნებოდა თუ არა ეს სტრატეგია წარმატებული? თუ არა, რატომ?

3. რონდა, 3 წლის გოგონა, დაავადებულია ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით, რომელსაც იწვევს დელეცია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორის ყოველი გენის 5' ბოლოზე. მუტაციის შედეგად თითოეულმა ალელმა დაკარგა პრომოტორი და პირველი ორი ეგზონი. (რონდას მშობლები მეორე რიგის ბიძაშვილები არიან). კონსულტაციაზე თქვენ განუმარტეთ მშობლებს, რომ რონდას წლობით დასჭირდებოდა პლაზმაფერეზით თერაპია 1-2 კვირაში ერთხელ. კლინიკაში ისინი შეხვდნენ სხვა ოჯახს, რომელთა 5 წლის ვაჟს ჰქონდა იგივე დაავადება. მას უტარდებოდა მედიკამენტური მკურნალობა, რომელიც მეტნაკლებად შედეგიანი აღმოჩნდა. რონდას მშობლებს აინტერესებთ, რატომ არ შესთავაზეს მათ ქალიშვილს მკურნალობის ანალოგიური ფარმაკოლოგიური მეთოდი. ახსენით.

4. სავარაუდოდ, რა სახის მუტაცია ექნებათ ჰომოცისტინურიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებიც არ რეაგირებენ პირიდოქსინის (B_6 ვიტამინის) მაღალ დოზაზე (1000 მგ/დღეში)? როგორ ახსნით იმ ფაქტს, რომ B_6 ვიტამინის ერთ და იგივე დოზით მკურნალობისას ტომი სრულად რეაგირებს ვიტამინზე, მის ბიძაშვილს, ალანს, კი B_6 ვიტამინის იგივე დოზით მიღებისას პლაზმური ჰომოცისტეინის დონე მხოლოდ ნაწილობრივ დაუქვეითდა?

5. თქვენ ახლახან გამოყავით ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას (PAH) გენი და გსურთ, დაუყოვნებლივ გამოიყენოთ იგი PKU-თი დაავადებულთა მკურნალობისთვის. თქვენი მიდგომა ის იქნება, რომ კულტურაში გამოზარდოთ პაციენტის უჯრედები, შეიყვანოთ მათში გენის ფუნქციური ვარიანტი და უჯრედები პაციენტის ორგანიზმში დააბრუნოთ.

(ა) დნმ-ის რომელი კომპონენტები დაგჭირდებათ იმისათვის, რომ შექმნათ ფუნქციური ცილა ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა გენის გადატანის ექსპერიმენტში?

(ბ) რომელ ქსოვილებს აირჩევდით ფერმენტის ექსპრესიისათვის და რატომ? როგორი გავლენა ექნებოდა ამ არჩევანს გენის კონსტრუქციაზე?

(გ) თქვენ შეგაქვთ თქვენივე შექმნილი გენის ვარიანტი ფიბრობლასტებში, რომლებიც კულტივირებულია პაციენტის კანის ბიოფსიის ნიმუშიდან. რნმ-ის ნორზერნ-ბლოტინგმა აჩვენა, რომ ი-რნმ ნორმალური რაოდენობითაა და მოლეკულის ზომაც ნორმალურია. მიუხედავად ამისა, უჯრედებში ცილა ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა არ აღმოჩნდა. გადატანილ გენში მომხდარი რა სახის ანომალიებით შეიძლება აიხსნას ეს მონაცემები?

(დ) თქვენ მოაგვარეთ (გ)-ში დასმულ საკითხთან დაკავშირებული ყველა პრობლემა, მაგრამ კულტივირებულ უჯრედებში გენის ახალი ვარიანტის შეტანისას მათში ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას სიჭარბე აღმოაჩინეთ. უჯრედების ფიქსაციის შემდეგ ფერმენტის ანალიზმა აჩვენა, რომ მისი აქტივობა ნორმალური იყო (იგულისხმება, ყველა საჭირო კომპონენტის არსებობის შემთხვევაში). როდესაც კულტურაში გაზრდილ უჯრედებს დაამატეთ 3H-ით მონიშნული ფენილალანინი, არ წარმოიქმნა 3H-ით მონიშნული თიროზინი (ამის საპირისპიროდ, ღვიძლის კულტივირებული უჯრედები ასეთ შემთხვევაში დიდი ოდენობით წარმოქმნიან 3H-ით მონიშნულ თიროზინს). რა იქნება 3H-ით მონიშნული თიროზინის წარმოქმნის შეფერხების ყველაზე სარწმუნო ახსნა? როგორი გავლენა ექნება ამ შედეგს თქვენს მიერ პაციენტების სამკურნალოდ შემუშავებული გენური თერაპიის მეთოდზე?

(ე) თქვენ შეიმუშავეთ მეთოდი, რომლის მიხედვით თქვენს მიერ შექმნილი გენის ფუნქციური ვარიანტი პირდაპირ შეგყავთ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას დეფიციტის მქონე პაციენტების მრავალრიცხოვან ჰეპატოციტებში. მოულოდნელად აღმოაჩინეთ, რომ პაციენტებს, რომელთა ფაგოციტებში მკურნალობის დაწყებამდე აღინიშნებოდა არააქტიური ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას ჰომოდიმერის დიდი რაოდენობა, ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას ფერმენტული აქტივობა იმაზე დაბალი აქვთ, ვიდრე პაციენტებს, რომლებშიც მკურნალობამდე პოლიპეპტიდ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზა არ აღმოჩნდა. როგორ ახსნით ამ შედეგს? როგორ გადაწყვეტთ ამ პრობლემას?

6. პაციენტის აუტოსომური გენის ორივე მუტანტური ალელი ნარჩენი ფუნქციის მქონე ცილას შედარებით მცირე რაოდენობით წარმოქმნის. რომელ თერაპიულ სტრატეგიებს მიმართავდით ასეთ სიტუაციაში?

7. ჩატარდა III ფაზის კლინიკური კვლევა წამლის მცირე ზომის მოლეკულის ეფექტურობის შესაფასებლად, რომელიც ხელს უწყობს ნონსენს მუტაციის კოდონების გამოტოვებას. წინა კვლევების მონაცემების მიხედვით წამალს გააჩნია მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი კლინიკური ეფექტი კისტური ფიბროზით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთაც *CFTR* გენის მინიმუმ ერთი ნონსენს მუტაცია აქვთ. კისტური ფიბროზით დაავადებულ ორ პაციენტს *CFTR*-ის თითო ალელის ნონსენს მუტაცია აქვს, ოღონდ წაკითხვის ჩარჩოში სხვადასხვა მდებარეობით. ერთი პაციენტი წამალზე რეაგირებს, მეორე კი _ არა. იმსჯელეთ, რა გავლენა შეიძლება ჰქონდეს ნონსენს მუტაციის მდებარეობას (ცილის განმსაზღვრელ წაკითხვის ჩარჩოში) მკურნალობის განსხვავებულ პასუხზე.

თავი 14

განვითარების გენეტიკა და თანდაყოლილი დეფექტები

განვითარების გენეტიკის პრინციპებისა და კონცეფციების ცოდნას, რაც საშვილოსნოში ადამიანის ნორმალური განვითარების პროცესებზე პასუხისმგებელ მექანიზმებსაც მოიცავს, არსებითი მნიშვნელობა აქვს პრაქტიკოსი ექიმისათვის, რომელიც თანდაყოლილი დეფექტების მატარებელი ინდივიდების დიაგნოსტიკის ახალ, რაციონალურ საშუალებებს ეძებს. ზუსტი დიაგნოზის საფუძველზე პრაქტიკოს ექიმს შეუძლია იწინასწარმეტყველოს დაავადების შედეგი, შეიმუშავოს მართვის პარამეტრები, ზუსტად განსაზღვროს და ინფორმაცია მიაწოდოს დაავადებული ბავშვის მშობლებსა და ნათესავებს განმეორებითი შემთხვევის რისკის შესახებ. წინამდებარე თავში მიმოვიხილავთ მედიცინის დარგს, რომელიც თანდაყოლილ დეფექტებს და ემბრიოლოგიური განვითარების ძირითად მექანიზმებს უკავშირდება; ზოგიერთი მექანიზმის ასახსნელად მაგალითებსაც განვიხილავთ დეტალურად; შემდეგ აღვწერთ თანდაყოლილი დეფექტების ცალკეულ შემთხვევებს, რომლებიც ამ პროცესების მოშლის შედეგად ვითარდება და ბოლოს, შევეცდებით წარმოვაჩინოთ განვითარების ბიოლოგიის მნიშვნელობა პრენატალური დიაგნოსტიკის შესასწავლად (იხ. მე-17 თავი) და რეგენერაციულ მედიცინაში ღეროვანი უჯრედული თერაპიის დასანერგად (იხ. მე-13 თავი).

განვითარების ბიოლოგია მედიცინაში

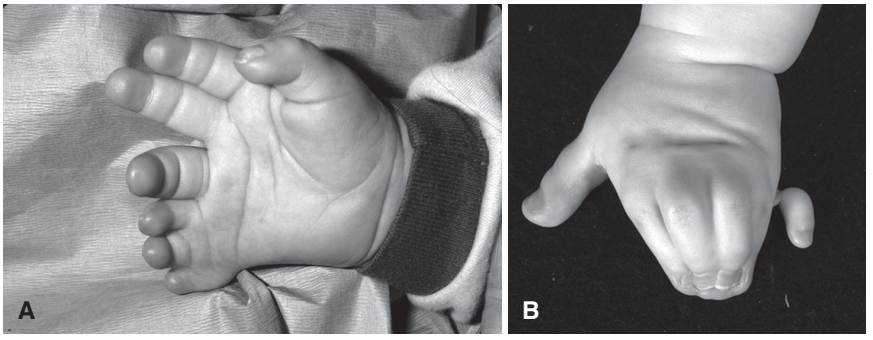
თანდაყოლილი დეფექტების გავლენა საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე

დიდია თანდაყოლილი დეფექტების მნიშვნელობა მედიცინისთვის. 2013 წლის უახლესი სტატისტიკური მონაცემებით, ამერიკის შეერთებულ შტატებში ახალშობილთა სიკვდილიანობის მაჩვენებელი იყო 5.96 ახალშობილის სიკვდილი 1000 ცოცხლადშობილზე; ახალშობილთა სიკვდილიანობის მაჩვენებლის 20%-ზე მეტი თანდაყოლილი დეფექტებით იყო გამოწვეული ანუ ანომალიებით (ხშირად დარღვევებს **ანომალიებად** მოიხსენიებენ), რომლებიც დაბადებისთანავე გამოხატულია ორგანოების თუ სხვა სტრუქტურების განვითარების დეფექტების სახით. ახალშობილთა სიკვდილიანობის კიდევ 20%-ის მიზეზი შესაძლოა ვადამდელ მშობიარობას უკავშირდებოდეს, რომელიც დედისა და ნაყოფის განვითარებისათვის საჭირო არასათანადო გარემო პირობებით აიხსნება. აქედან გამომდინარე, ახალშობილთა სიკვდილიანობის თითქმის ნახევარი ნორმალური განვითარების პროცესების დარღვევითაა გამოწვეული. სიკვდილიანობის გარდა, თანდაყოლილი ანომალიები ხშირად გახანგრძლივებული ავადობის, გონებრივი უნარშეზღუდულობის და სხვა დისფუნქციური მოვლენების გამომწვევი მთავარი მიზეზია, რაც უარყოფითად მოქმედებს დაავადებულ ინდივიდთა პროდუქტიულობაზე.

უდავოდ დიდია განვითარების ანომალიების ზეგავლენა საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე. უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება გენეტიკურ კონსულტაციებსა და პრენატალურ დიაგნოსტიკას, რომლის საფუძველზეც მომავალ მშობელს შეუძლია გააკეთოს არჩევანი ფეხმძიმობის შენარჩუნების თუ შეწყვეტის სასარგებლოდ, ხოლო იმ მშობლებს, რომლებიც სერიოზული რისკის წინაშე დგანან, რომ მათ შთამომავლებს შესაძლოა ჰქონდეთ თანდაყოლილი მანკები, ეხმარება მაქსიმალურად გაზარდონ ჯანმრთელი შვილის ყოლის შანსი (იხ. მე-17 თავი). ამ მხრივ, უდიდესი სიფრთხილე მართებთ ექიმებს და ჯანმრთელობის სფეროში დასაქმებულ სხვა პირებს, რათა საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მთავარი მიზანი, მიმართული დაავადებათა სიხშირის შემცირებისკენ, არ დაიყვანონ მხოლოდ ფეხმძიმობის ნებაყოფლობით შეწყვეტის გზით თანდაყოლილი ანომალიების მატარებელი ბავშვების დაბადების პრევენციამდე. თანდაყოლილი დეფექტების პირველადი პრევენცია სხვა საშუალებებითაც შეიძლება, მაგალითად, რეკომენდაციით პრენატალურ პერიოდში ფოლიუმის მჟავას დამატებითი მიღების შესახებ, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ნერვული მილის დეფექტების შემთხვევათა სიხშირეს და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სამსახურების მიერ ჩატარებული კამპანიებით ორსულობის პერიოდში ალკოჰოლის მიღების წინააღმდეგ ტერატოგენული ეფექტის პრევენციის მიზნით, რაც საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ასევე წარმატებული მეთოდებია; ისინი მიმართულია თანდაყოლილი დეფექტების აღკვეთისაკენ და არ არის დამოკიდებული არც პრენატალურ დიაგნოზზე და არც შერჩევით აბორტზე. მომავალში ვიმედოვნებთ, რომ ჩვენ მიერ განვითარების პროცესების და მათი რეგულაციური მექანიზმების შემდგომი შეცნობა მკურნალობის ისეთ სქემებამდე მიგვიყვანს, რომლებიც თანდაყოლილი დეფექტებით გამოწვეული ავადობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლებს გააუმჯობესებს.

დისმორფოლოგია და თანდაყოლილი დეფექტების გამომწვევი მექანიზმები

დისმორფოლოგია არის სწავლება თანდაყოლილი დეფექტების შესახებ, რომლებიც იწვევს ახალშობილის ორგანიზმის ერთი ან რამდენიმე ნაწილის ფორმის შეცვლას. მკვლევრები ცდილობენ შეისწავლონ ანომალიური გენებისა და არაგენეტიკური გარემო ფაქტორების წვლილი თანდაყოლილი დეფექტებისას,



სურ. 14-1 პოლიდაქტილიისა და სინდაქტილიის მანკები. A, ინსერციული პოლიდაქტილია. ამ პაციენტს აღენიშნება ჰეპტადაქტილია ხელის ცენტრალურ სხივში თითის ინსერციით და დამატებითი პოსტაქსიალური თითით. ტიპურ შემთხვევაში ეს მანკი დაკავშირებულია მესამე და მეოთხე თითების ნების ძვლების შერწყმასთან. ინსერციული პოლიდაქტილია დამახასიათებელია პალისტერ-ჰოლის სინდრომით დაავადებული პაციენტებისათვის. **B**, პოსტაქსიალური პოლიდაქტილია, რომლისთვისაც დამახასიათებელია კანის მძიმე ფორმის, მეორე თითიდან ნეკამდე, სინდაქტილია. მანკის ეს ფორმა დადასტურდა გრეიგის ცეფალოპოლისინდაქტილიის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ასევე ის, თუ როგორ მონაწილეობენ ეს გენები განვითარების კონსერვირებულ გზებში. თანდაყოლილი დეფექტების მქონე ბავშვის შეფასებისას ექიმი გენეტიკოსის მიზანია:

- დაუსვას დიაგნოზი თანდაყოლილი დეფექტების მქონე ბავშვს,
- შესთავაზოს შემდგომი დიაგნოსტიკური კვლევა,
- მიაწოდოს ოჯახს პროგნოზული ინფორმაცია მოსალოდნელი შედეგების შესახებ,
- შეიმუშავოს მოსალოდნელი გართულებების მართვის გეგმა,
- მიაწოდოს ოჯახს ინფორმაცია მანკის გამომწვევი მიზეზების შესახებ,
- მიაწოდოს ოჯახს და სხვა ნათესავებს ინფორმაცია დაავადების განმეორების რისკების შესახებ.

ამ მრავალმხრივი და საპასუხისმგებლო მიზნების მისაღწევად კლინიცისტმა უნდა მოიძიოს მონაცემები უშუალოდ პაციენტისაგან, შეკრიბოს ოჯახური ანამნეზი და გაეცნოს საკითხთან დაკავშირებით გამოქვეყნებულ კლინიკურ თუ ფუნდამენტურ სამეცნიერო ლიტერატურას. ექიმი გენეტიკოსები მჭიდროდ თანამშრომლობენ პედიატრიული ქირურგიის, ნევროლოგიის, რეაბილიტაციური მედიცინის სპეციალისტებთან და მონათესავე სამედიცინო დარგების პროფესიონალებთან სერიოზული თანდაყოლილი დეფექტების მქონე ბავშვებისთვის სათანადო დახმარების აღმოჩენის მიზნით.

მანკები, დეფორმაციები და დესტრუქციები

დისმორფოლოგები თანდაყოლილ დარღვევებს სამ ძირითად კატეგორიად ყოფენ. ესენია: **მანკები, დეფორმაციები** და **დესტრუქციები.** გაგაცნობთ განსხვავებას ამ სამ კატეგორიას შორის სამი თანდაყოლილი დარღვევის მაგალითზე, რომლებიც კიდურებს შეეხება.

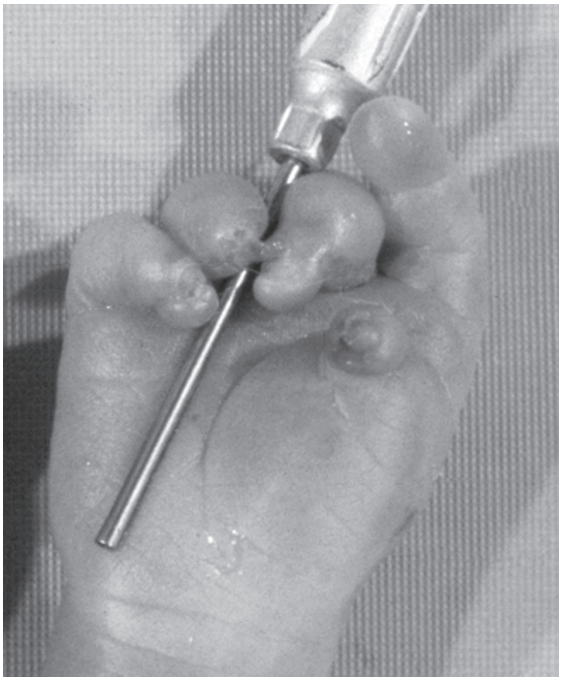
მანკები განვითარების პროცესში მოქმედი ერთი ან მეტი გენეტიკური პროგრამის შიდა ანომალიების შედეგად ვითარდება. მანკის მაგალითია დამატებითი თითების არსებობა, რომელიც **გრეიგის ცეფალოპოლისინდაქტილიის** სახელითაა ცნობილი (სურ. 14-1). ეს სინდრომი, რომელსაც ქვემოთ, ამ თავში განვიხილავთ, გამოწვეულია ტრანსკრიფციის ფაქტორის, GLI3-ის, მაკოდირებელი გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით, რომელიც ტრანსკრიფციული ფაქტორებისა და სასიგნალო მოლეკულების კომპლექსური ქსელის ერთ-ერთი კომპონენტია;

სურ. 14-2 დეფორმაცია, რომელიც ცნობილია თანდაყოლილი ართროგრიპოზის სახელწოდებით. დადასტურდა ე.წ. ამიოპლაზიის დროს. მრავალმხრივი, სიმეტრიულად შეერთებული კონტრაქტურები, გამოწვეული ოლიგოჰიდრამნიონის მიზეზით გართულებული ფეხმძიმობით, ნაყოფში კუნთების განვითარების ანომალიით. გონებრივი განვითარების მაჩვენებლები ძირითადად ნორმალურია, ხოლო ორთოპედიული რეაბილიტაცია ხშირად წარმატებულია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

მათი ურთიერთქმედება განაპირობებს ადამიანის ზედა კიდურის ჩანასახის დისტალური ბოლოებიდან ხუთთითიანი ხელის მტევნის განვითარებას. რადგან მანკები გენების შიდა დარღვევების მიზეზით წარმოიშობა, ჯანსაღ ნაყოფში ეს გენები სპეციფიკურად წარმართავენ განვითარების საფეხურებს ან პროგრამათა სერიებს და, რადგან ასეთი პროგრამები ემბრიონისა თუ ნაყოფის სხვადასხვა ნაწილში განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე გამოიყენება, სხეულის ერთი ნაწილის მანკი ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, დაკავშირებულია სხეულის რომელიმე სხვა ნაწილის მანკთან.

მანკებისაგან განსხვავებით, **დეფორმაციები** გარეგანი ფაქტორების მოქმედებით არის გამოწვეული, რომლებიც

განვითარების პერიოდში ფიზიკურად მოქმედებს ნაყოფზე. დეფორმაციები განსაკუთრებით ხშირია ნაყოფის განვითარების მეორე ტრიმესტრში, როდესაც ნაყოფი უკვე ამნიონის გარსით და საშვილოსნოთია შემოსაზღვრული. მაგალითად, კიდურების სახსრების კონტრაქტურა, ე.წ. **ართროგრიპოზი**, განვითარებადი თავის ქალის დეფორმაციასთან ერთად, ზღუდავს ნაყოფის განვითარებას და ხშირად გამოწვეულია ტყუპი ან სამი ნაყოფის ორსულობით, ან ამნიონური სითხის გახანგრძლივებული გაჟონვით (სურ. 14-2). დაბადებისას გამოვლენილ დეფორმაციათა უმეტესობა შესაძლოა თავისთავად გამოსწორდეს ან საჭირო გახდეს მკურნალობა გარეგანი საფიქსაციო დანადგარებით, მაპროვოცირებელი ფაქტორის შედეგების უკუგანვითარების მიზნით.



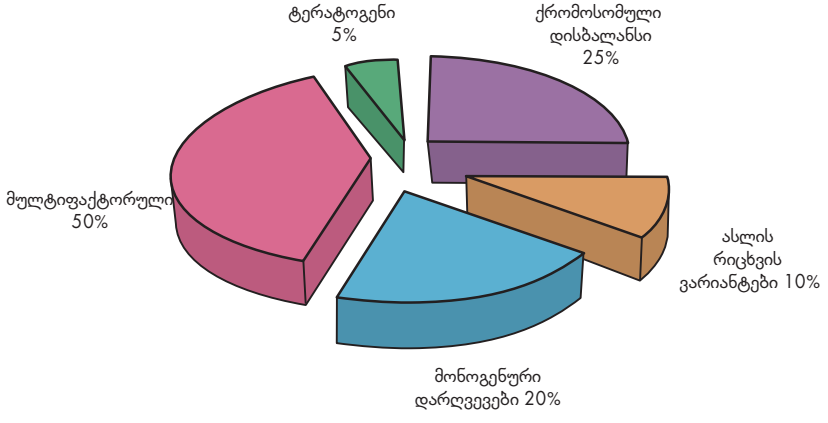
სურ. 14-3 კიდურის განვითარების დესტრუქცია, რომელიც დაკავშირებულია ამნიონის ჭიმთან. ჩანს, რომ 26-კვირიანი ნაყოფის ცერი თითქმის სრულად ატროფირებულია, დარჩენილია მხოლოდ მცირე ზომის ნაწილი. მესამე თითზე და ნეკზე შესაბამისად აღინიშნება შუა და დისტალური ფალანგების ჭიმის რგოლები. მეოთხე თითის დისტალური ნაწილი ამპუტირებულია და მის წვერზე მიმაგრებულია ამნიონის მცირე ზომის ფრაგმენტი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

დესტრუქციები, თანდაყოლილი დეფექტების მესამე კატეგორია, გამოწვეულია ნაყოფის ნორმალური და შეუცვლელი ქსოვილის დესტრუქციით. დესტრუქციების მკურნალობა გაცილებით რთულია, ვიდრე დეფორმაციებისა, რადგან ისინი ნორმალური ქსოვილის ფაქტობრივ დაკარგვასთანაა დაკავშირებული. დესტრუქციები შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვოვანმა უკმარისობამ, ტრავმამ ან ტერატოგენებმა. ამ ტიპის დესტრუქციათა ერთ-ერთი მაგალითია ამნიონის დესტრუქცია, ამნიონის ქსოვილის ბოჭკოებთან დაკავშირებული ნაყოფის კიდურის ნაწილობრივი ამპუტაცია. კლინიკურად **ამნიონის დესტრუქციას** ხშირად ამოიცნობენ თითის ნაწილობრივი და არათანაბარი ამპუტაციის არსებობით, რასაც თან ახლავს რგოლების შევიწროება (სურ. 14-3).

მანკების, დეფორმაციებისა და დარღვევების პათოფიზიოლოგიური კონცეფციები სასარგებლო კლინიკური მეგზურია თანდაყოლილი დარღვევების გამოვლენის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისას, თუმცა ზოგჯერ მათი ურთიერთგადაფარვა ხდება. მაგალითად, სისხლძარღვოვანმა მანკებმა შეიძლება გამოიწვიოს დისტალური სტრუქტურების რღვევა და შარდ-სასქესო სისტემის მანკები, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ოლიგოჰიდრამნიოზს, ის კი ნაყოფის დეფორმაციას განაპირობებს. ამრიგად, თანდაყოლილი დარღვევების მოცემული ნაკრები შესაძლოა ცალკეულ ინდივიდში მანკების, დეფორმაციებისა და დესტრუქციების კომბინაციით იყოს წარმოდგენილი.

მანკების გენეტიკური, გენომური და გარემო ფაქტორებით გამოწვეული მიზეზები

მანკების გამოწვევის მიზეზები მრავალგვარია (სურ. 14-4). მათი 25% განპირობებულია ქრომოსომული დისბალანსით, რომელთაგან ყველაზე გავრცელებულია 21-ე, მე-18 და მე-13 ქრომოსომების აუტოსომური ტრისომიები (იხ. მე-6 თავი). უკანასკნელ წლებში კლინიკებში ფართოდ გამოიყენება მთლიანი გენომის შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მატრიცების მეთოდები (CGH ან მატრიცა-CGH; იხ. მე-5 თავი), რომელთა მეშვეობით შესაძლებელი გახდა მცირე ზომის დე ნოვო სუბმიკროსკოპული დელეციების ან/და დუპლიკაციების, ე. წ. ასლის რიცხვის ვარიანტების (CNVs) გამოვლენა თანდაყოლილი დეფექტების მქონე ინდივიდების დაახლოებით 10%-ში. კიდევ 20% გამოწვეულია ერთეული



სურ. 14-4 მონოგენური დეფექტების, ქრომოსომული დარღვევების, ასლის რიცხვის ვარიანტების, მულტიფაქტორული ნიშნების და ტერატოგენების როლის პროცენტული თანაფარდობა თანდაყოლილი დეფექტების დროს.

გენების მუტაციებით. ზოგიერთი მანკი მემკვიდრეობით გადადის აუტოსომურ-დომინანტური სახით. ასეთია, მაგალითად, **აქონდროპლაზია** ან **ვაარდენბურგის სინდრომი**. თანდაყოლილი დეფექტის მქონე მრავალი ჰეტეროზიგოტი ატარებს ახალ მუტაციებს, რომლებიც იმდენად მძიმეა, რომ გენეტიკურად ლეტალურია და ამიტომ ოჯახებში ხშირად ერთეული, იზოლირებული შემთხვევის სახითაა წარმოდგენილი (იხ. მე-7 თავი). სხვა მანკების სინდრომები მემკვიდრეობით გადაეცემა როგორც აუტოსომური **(სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომი)** ან X-შეჭიდული რეცესიული ტიპით **(ლოუის სინდრომი)**.

თანდაყოლილი დეფექტების დაახლოებით 40%-ის მიზეზი არ არის ცნობილი, თუმცა დადგენილია, რომ ისინი შედარებით მაღალი სიხშირით მეორდება დაავადებული ბავშვების ოჯახებში საშუალო პოპულაციურ სიხშირესთან შედარებით და ისინი მულტიფაქტორულ დაავადებებს მიეკუთვნება (იხ. მე-8 თავი). ამ კატეგორიაში შედის ისეთი კარგად ცნობილი თანდაყოლილი დეფექტები, როგორიცაა **გაპობილი ტუჩი გაპობილი სასის თანხლებით ან მის გარეშე** და **გულის თანდაყოლილი მანკები.**

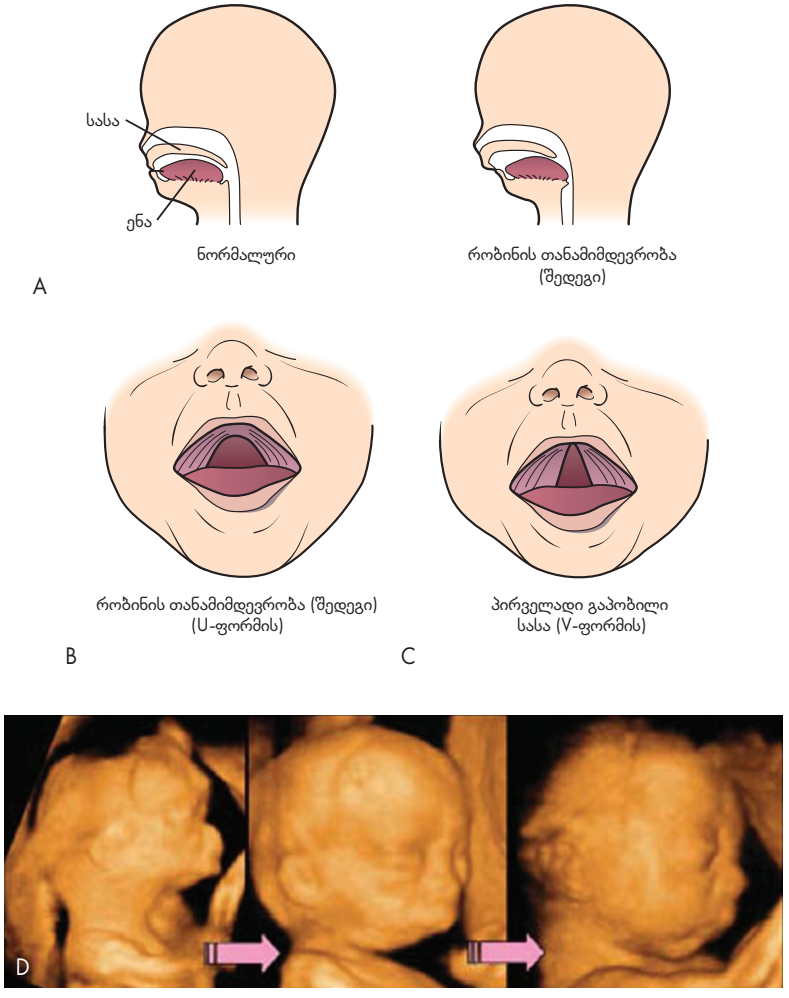
თანდაყოლილი დეფექტების დანარჩენი 5% კი, სავარაუდოდ, გამოწვეულია გარკვეული გარემო აგენტებით, როგორიცაა წამლები, ინფექციები, ალკოჰოლი, ქიმიური ნივთიერებები, რადიაცია, ან დედის მეტაბოლური დაავადებებით, მაგალითად, არანამკურნალები დიაბეტით ან დედისეული ფენილკეტონურიით (იხ. მე-12 თავი). ასეთ აგენტებს **ტერატოგენებს** უწოდებენ (წარმოდგება ბერძნული სიტყვიდან და ნიშნავს „სიმახინჯის გამომწვევს“), რადგან მათ მანკების გამოწვევის უნარი აქვთ (განხილულია ქვემოთ ამავე თავში).

პლეიოტროპია: სინდრომები და შედეგები

პლეიოტროპია წარმოადგენს ფენომენს, როდესაც თანდაყოლილი დეფექტის მიზეზი ერთი გარკვეული აგენტია, რომელიც ანომალიებს იწვევს ემბრიონის სხვადასხვა ნაწილის ერთზე მეტ ორგანოთა სისტემაში ან მრავლობით სტრუქტურებში მუცლადყოფნის სხვადასხვა პერიოდის დროს. მანკის გამომწვევი აგენტი შეიძლება იყოს მუტანტური გენიც და ტერატოგენიც. პლეიოტროპული თანდაყოლილი დეფექტები ორი განსხვავებული გზით წარმოიშობა, რაც დამოკიდებულია იმაზე, რა მექანიზმით ახორციელებს აგენტი მოქმედებას: როდესაც გამომწვევი აგენტი ერთდროულად იწვევს მრავლობით ანომალიას, დარღვევათა ამგვარ ერთობლიობას **სინდრომს** უწოდებენ; მაგრამ თუ მუტანტური გენი ან ტერატოგენი აზიანებს მხოლოდ ერთეულ ორგანოთა სისტემას, რასაც მოსდევს ამ სისტემის მოშლა და, აქედან გამომდინარე, პლეიოტროპული დარღვევების მთელი კასკადი, როგორც მეორადი ეფექტი, ასეთ შემთხვევაში მანკები უკვე განიხილება, როგორც **თანამიმდევრობათა შედეგი** (შემდეგ მას მხოლოდ, როგორც **შედეგს** ისე გამოვიყენებთ)

პლეიოტროპული სინდრომები. აუტოსომურ-დომინანტური **ბრანქიო-ოტო-რენალური დისპლაზიის სინდრომი** პლეიოტროპული სინდრომის ერთ-ერთი მაგალითია. უკვე დიდი ხანია ცნობილია, რომ პაციენტებს ბრანქიალური რკალის ანომალიებით, რომლებიც გავლენას ახდენენ ყურისა და კისრის სტრუქტურების განვითარებაზე. ამავდროულად აღენიშნებათ თირკმლის ანომალიის მაღალი რისკი. მაგალითად, ბრანქიო-ოტო-რენალური დისპლაზიის სინდრომი მოიცავს გარეთა ყურისა და ლოკოკინის განვითარების ანომალიას, კისტებისა და ფისტულების წარმოშობას კისრის არეში,

სურ. 14-5 რუბინშტაინ-ტაიბის სინდრომის მქონე პაციენტების ფიზიკური მახასიათებლები, განვითარების შეფერხების სინდრომი მაღალი ცვალებადობით და პლეიოტროპიით; პაციენტებს აღენიშნებათ განსაკუთრებული სახის ნაკვთები, განიერი ხელის და ფეხის ცერა თითები და გულის თანდაყოლილი მანკები. სინდრომი გამოწვეულია ორი განსხვავებული, მაგრამ ერთნამეთთან დაკავშირებული ტრანსკრიფციის კოაქტივატორი გენის, *CBP* და *EP300*, ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით. **A**. სახის დამახასიათებელი ნაკვთები. **B**. ხელების და ტერფების გამოსახულება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 14-6 **A**. ქვედა ყბის ჰიპოპლაზია და შედეგად უკან გადანაცვლებული ენა, რის გამოც განვითარდა რობინის შედეგი, სადაც ენა ხელს უშლის სასის დახურვას. **B**. ენის უკან გადანაცვლება რობინის შედეგი დროს იწვევს სასის *დეფორმაციას* განვითარების პროცესში, რაც თავის მხრივ განაპირობებს პატარა ნიკაპს და U-ფორმის გაპობილი სასის განვითარებას; დეფექტი მოიცავს რბილ და მაგარ სასას. **C**. ამის საპირისპიროდ, პირველადი გაპობილი სასა, რომელიც გამოწვეულია იმით, რომ არ დაიხურა ზედა ყბის ქედი, წარმოადგენს მანკს, რომელიც იწყება ზედა ყბის წინა ნაწილში, ვრცელდება უკან, ჯერ მაგარი სასის და შემდგომ რბილი სასის მიდამოებში და ხშირად V ფორმისაა. D, ქვედა ყბის განვითარების ჩამორჩენა კარგად ჩანს ნაყოფის სამგანზომილებიანი სკანირების დროს, 17 კვირის (*მარცხნივ*), 20 კვირის (*შუაში*) და 29 კვირის (*მარჯვნივ*) ნაყოფზე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

თირკმლის დისპლაზიას და თირკმლის შემკრები სადინრის მანკებს. ამ კავშირის მექანიზმი იმაში მდგომარეობს, რომ მასში მონაწილეობს ძუძუმწოვრებში ყურისა და თირკმლის განვითარებასთან დაკავშირებული კონსერვირებული გენების და ცილების ნაკრები. სინდრომის განვითარება იწყება ერთ-ერთ ასეთ გენში, *EYA 1*-ში წარმოშობილი მუტაციის გამო. ეს გენი კოდირებს ცილა ფოსფატაზას, რომელიც ფუნქციონირებს როდორც ყურისა, ისე თირკმლის განვითარების პროცესში. ანალოგიური შემთხვევაა **რუბინშტეინ-ტაიბის** სინდრომი, რომელსაც იწვევს ტრანსკრიფციული კოაქტივატორის ფუნქციის დაკარგვა; ტრანსკრიფცია ირღვევა იმ გენთა მრავალრიცხოვან ჯგუფში, რომელთა ნორმალური ექსპრესია დამოკიდებულია ტრანსკრიფციულ კომპლექსში კოაქტივატორის არსებობაზე (სურ. 14-5).

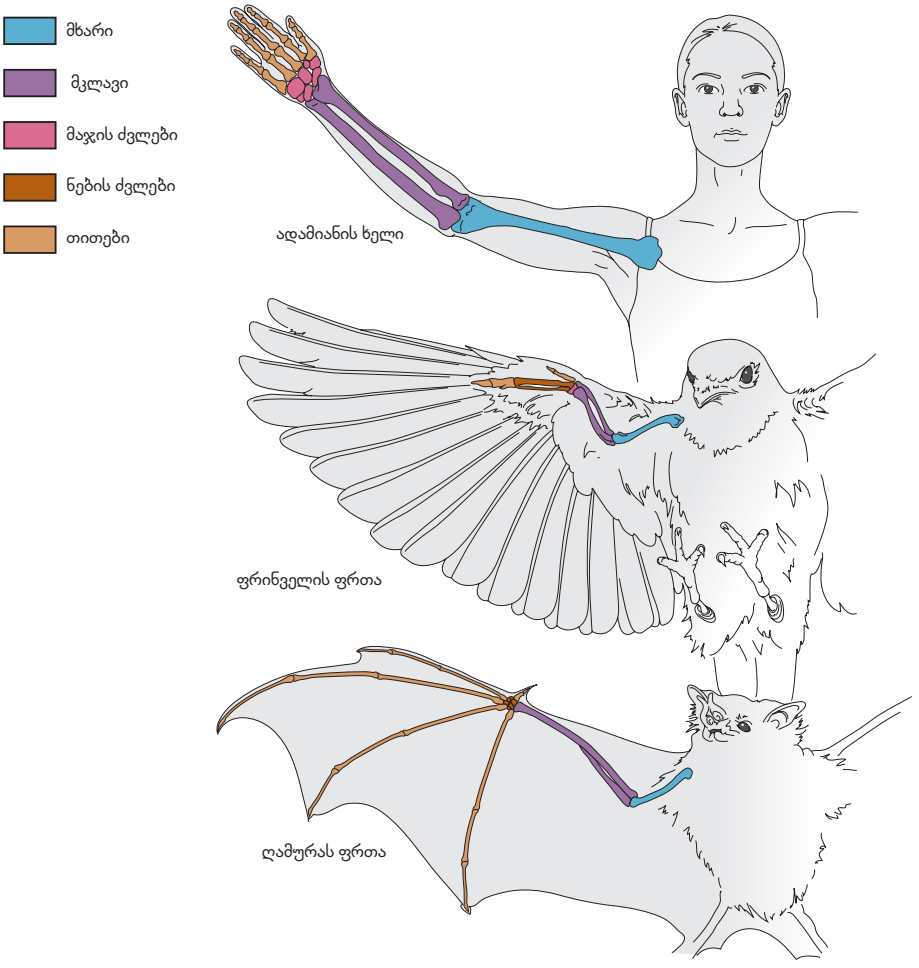
შედეგები. U-ფორმის გაპობილი სასა და მცირე ზომის ქვედა ყბა, რასაც **რობინის სინდრომს** უწოდებენ (სურ. 14-6), გამოწვეულია ორსულობის პერიოდის მე-9 კვირამდე მომხდარი ქვედა ყბის ზრდის შეფერხებით. ამ დროს ენა შედარებით უკან მდებარეობს და ხელს უშლის სასის ნაკეცების ნორმალურად დახურვას, რასაც მოსდევს გაპობილი სასის ჩამოყალიბება. ზოგჯერ რობინის შედეგი შეიძლება უცნობი მიზეზით გამოწვეული იზოლირებული თანდაყოლილი დეფექტი იყოს ან ტყუპებზე ორსულობის დროს ქვედა ყბაზე ტყუპისცალის გარეგანმა ზეწოლამ გამოიწვიოს. ასეთივე ფენოტიპი შეიძლება ჰქონდეს **სტიკლერის სინდრომსაც.** ამ დროს მუტაციები ხდება გენში, რომელიც II ტიპის კოლაგენის სუბერთეულს კოდირებს, რის გამოც ყალიბდება უჩვეულოდ მცირე ზომის ქვედა ყბა განვითარების ბევრ სხვა ანომალიასთან ერთად, რომელიც მოიცავს სხეულის აღნაგობის, სახსრებისა და თვალების დეფექტებს. რობინის სინდრომი მართლაც სტიკლერის სინდრომის შედეგია, რადგან მუტანტური კოლაგენის გენი თავისთავად არ იწვევს სასის არასრულ დახურვას. სასის არაასრული დახურვა ყბის განვითარების პირველადი დეფექტის მეორადი გამოვლინებაა. როგორიც არ უნდა იყოს მიზეზი, რობინის სინდრომი უნდა განვასხვავოთ ჭეშმარიტი პირველადი გაპობილი სასისაგან, რომელიც სხვა მიზეზითაა გამოწვეული, აქვს განსხვავებული პროგნოზი და ვრცელდება ბავშვის ოჯახის წევრებზეც. დისმორფოლოგიისა და განვითარების გენეტიკის პრინციპების ცოდნა აუცილებელია ცალკეულ შემთხვევებში სათანადო დიაგნოზის დასასმელად; უნდა გვახსოვდეს, რომ აუცილებელია დარღვევის პირველად მიზეზებში გარკვევა, რადგან სწორედ ეს განაპირობებს დაავადების პროგნოზს.

განვითარების ბიოლოგიის შესავალი

წინამდებარე ნაწილში მოკლედ წარმოდგენილი მაგალითები ასახავს იმ პრინციპებს, რომ სამედიცინო გენეტიკის კლინიკური პრაქტიკა განვითარების ბიოლოგიის ძირითად ფუნდამენტურ მეცნიერებას ემყარება. სწორედ ამიტომ, პრაქტიკოსი ექიმისათვის აუცილებელია განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი კანონზომიერებების ცოდნა; იგი უნდა ერკვეოდეს იმ საშუალებებსა და მეტაბოლურ გზებში, რომელთა მეშვეობითაც გენის ფუნქციის დარღვევა აისახება ინდივიდის განვითარების პროცესზე და შესაბამისად მათ პაციენტზე.

განვითარების ბიოლოგიის ამოცანაა პასუხი გასცეს ერთ ზოგად შეკითხვას: როგორ შეუძლია ერთეულ უჯრედს ზრდასრულ ორგანიზმად გადაიქცეს? ადამიანში ასეთი ტრანსფორმაცია ყოველთვის ხდება განვითარების პროცესში ერთეული განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან 10^{13} დან10^{14} უჯრედების ჩამოყალიბების პროცესში, რომელიც მოიცავს რამდენიმე ასეულ ადვილად გასარჩევ უჯრედულ ტიპს და ათეულობით ქსოვილს. ეს პროცესი უნდა მიმდინარეობდეს რეალურ და პროგნოზირებად პირობებში, დროის განსაზღვრულ მონაკვეთში.

განვითარების ბიოლოგიის ფესვები ემბრიოლოგიაშია, რომელიც, თავის მხრივ, ეფუძნება განვითარებად ორგანიზმზე დაკვირვებისა და ქირურგიული მანიპულაციის შედეგებს. მე-19 საუკუნეში და მე-20 საუკუნის დასაწყისში ამფიბიებსა და ფრინველების იმ დროისათვის ადვილად ხელმისაწვდომ ჩანასახებზე ჩატარებული ემბრიოლოგიური კვლევების შედეგად დაადგინეს, რომ ემბრიონი ერთი ცალკეული უჯრედიდან წარმოიქმნება და განვითარების ბევრ ფუნდამენტურ პროცესს გაივლის. ბევრად უფრო გვიან, მოლეკულური ბიოლოგიისა და გენეტიკის მიღწევების დანერგვამ ემბრიოლოგიაში, ეს დარგი გარდაქმნა და საშუალება მისცა მეცნიერებს განვითარების პროცესების შესასწავლად მასზე გარკვეული მანიპულაციები ჩაეტარებინათ და მძლავრი ბიოქიმიური და მოლეკულური ტექნოლოგიები გამოეყენებინათ.



სურ. 14-7 სამი სახეობის (ადამიანის, ფრინველის და ღამურას) ზედა კიდურის სქემატური გამოსახულება. მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანის ზედა მხრის და ხელის ძვლები, ფრინველის ფრთა და ღამურას ფრთა გარეგნულად განსხვავდება ერთმანეთისგან, მათი ძვლოვანი სტრუქტურების და ფუნქციონირების მსგავსება ამყღავნებს წინა კიდურის ჰომოლოგიას. ამის საპირისპიროდ, ფრინველის და ღამურას გარეგნულად მსგავსი ფრთები ანალოგიურია, მაგრამ მათ არ გააჩნიათ ჰომოლოგიური სტრუქტურები. მიუხედავად იმისა, რომ ორივე მათგანი ფრთებს იყენებს ფრენისათვის, მათი აღნაგობა ძლიერ განსხვავებულია და ისინი ევოლუციურად არ განვითარებულა საერთო წინაპრების ფრთისმაგვარი სტრუქტურებიდან.

განვითარება და ევოლუცია

განვითარების ბიოლოგიის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი საკითხია ევოლუციასთან დაკავშირებული პროცესების შესწავლა. განვითარების ადრეულ სტადიაში მრავალი სახეობის ემბრიონი ერთმანეთის მსგავსია. განვითარების პროგრესირების კვალდაკვალ, სახეობათა საერთო ნიშნები თანდათანობით გარდაიქმნება უფრო სპეციალიზებულ ნიშნებად, რომლებსაც საერთო აქვთ შედარებით მცირერიცხოვან, მაგრამ ახლომდგომ სახეობებთან. ახლონათესაური ემბრიოლოგიური ნიშნების შედარება ევოლუციურად მონათესავე ორგანიზმებში გვიჩვენებს, რომ ცხოველთა ცალკეული ჯგუფებისათვის (მაგ., პრიმატებისთვის) დამახასიათებელი განვითარების სპეციფიკური ნიშნების (მაგ., თითების) აღნაგობა ეფუძნება ცხოველთა დიდი ჯგუფისთვის (მაგ., ძუძუმწოვრებისთვის) დამახასიათებელ ნაკლებად სპეციფიკურ ნიშნებს, რომლებიც, თავის მხრივ, უკავშირდება ცხოველთა დიდ ჯგუფებში (მაგ., ხერხემლიანებში) გამოვლენილ სტრუქტურებს. **ჰომოლოგიური** ეწოდება სხვადასხვა ორგანიზმის სტრუქტურებს, თუ ისინი განვითარებულია საერთო წინაპრის სტრუქტურებისგან (სურ. 14-7). სურათზე 14-7 გამოსახულია წინა კიდურების მაგალითები: სამი სახეობის განსხვავებულ მემკვიდრეობით ხაზს მათ საერთო წინაპრამდე მივყავართ. სამივე სახეობას აქვს საერთო ნიშანი – ფუნქციური წინაკიდური. სამივე სახეობას საერთო აქვს მოლეკულური განვითარების მექანიზმი, რომლის საფუძველზეც შეიქმნა კიდურების სტრუქტურა.

ნებისმიერი მსგავსება მხოლოდ ჰომოლოგიით არ აიხსნება; ევოლუციური სწავლება **ანალოგიური** სტრუქტურების არსებობასაც აღიარებს. ისინი მსგავსია, მაგრამ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად, განსხვავებული გზებით წარმოიშობა და არ შეუძლია მიგვიყვანოს ამ სტრუქტურის მატარებელ საერთო წინაპრამდე. ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ანალოგიური სტრუქტურების წარმოქმნის მოლეკულური გზები ევოლუციური თვალსაზრისით კონსერვირებული იყოს. სურათზე 14-7 ნაჩვენებია ევოლუციის პროცესში დამოუკიდებლად წარმოშობილი ღამურას და ფრინველის ფრთის აგებულების ნიმუშები, რომლებიც ხელს უწყობს მათ მოძრაობას ჰაერში. ამ ორი ორგანიზმის ევოლუციური განვითარება არ გამორიცხავს საერთო წინაპრის არსებობას პრიმიტიული ფრთისმაგვარი სტრუქტურით, საიდანაც ღამურებსაც და ფრინველებსაც შემდგომში ფრთები განუვითარდათ. მეორე მხრივ, კარგად ჩანს, რომ ფრინველებში კიდურების უკანა მხარის გაფართოებამ განაპირობა ფრთის ფორმირება; ღამურებში კი ფრთების განვითარება მათი წინა კიდურების თითების გაშლის და სინდაქტილიური ქსოვილით მათი შეერთების შედეგად მოხდა. ამ შემთხვევას **კონვერგენციული ევოლუცია** ეწოდება.

განვითარების პროცესების ევოლუციური კონსერვაცია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ადამიანის განვითარების შესწავლაში, რადგან ამგვარი კვლევების დიდი უმრავლესობა, გარკვეულ ეთიკურ მიზეზთა გამო, ადამიანებზე ვერ ტარდება (იხ. მე-19 თავი). ამრიგად, განვითარებაზე დაკვირვების მიზნით ნორმალური ან ანომალიური განვითარების პროცესების შესასწავლად მეცნიერები ცხოველურ მოდელებს იყენებენ. მიღებული შედეგების ადამიანზე განზოგადების შესაძლებლობა მთლიანად დამოკიდებულია განვითარების მექანიზმებისა და ჰომოლოგიური სტრუქტურების ევოლუციურ კონსერვაციაზე.

გენები და გარემო ფაქტორები განვითარების პროცესში

განვითარების გენეტიკა

განვითარებას საფუძვლად უდევს გენების ურთიერთქმედება უჯრედულ და გარემო სიგნალებთან. ამ პროცესში ჩართული გენური პროდუქტები მოიცავს ტრანსკრიფციულ რეგულატორებს – დიფუზიის უნარის მქონე ფაქტორებს, რომლებიც ურთიერთქმედებენ უჯრედებთან და მათ განვითარებას სპეციფიკური გზებით წარმართავენ, ამ ფაქტორთა რეცეპტორებს, სტრუქტურულ ცილებს, უჯრედშორის სასიგნალო მოლეკულებს. ამიტომ სრულიადაც არ არის გასაკვირი, რომ ადამიანში განვითარების დარღვევათა უმეტესობა გამოწვეულია ქრომოსომული, სუბქრომოსომული ან გენური მუტაციებით.

მიუხედავად იმისა, რომ გენომი აშკარად ინფორმაციის უმთავრესი წყაროა, რომელიც აკონტროლებს და განსაზღვრავს ადამიანის განვითარებას, მაინც გენების როლი განვითარებაში ხშირად შეცდომით შეფასებულია, როგორც `ძირითადი პროექტი. სინამდვილეში, გენომი სრულიადაც არ ჰგავს არქიტექტურულ პროექტს, რომელიც ზუსტად განსაზღვრავს, როგორ უნდა გამოვიყენოთ და ავაწყოთ მასალები და რა ზომების უნდა იყოს საბოლოო პროდუქტი; გენომი არ არის საბოლოო ფორმის სიტყვასიტყვით აღწერა, რომელიც ყველა ემბრიონულმა თუ ნაყოფის სტრუქტურამ უნდა მიიღოს. უფრო მართებული იქნება, თუ ვიტყვით, რომ გენომი ზუსტად განსაზღვრავს ცილებისა და არამაკოდირებელი რიბონუკლეინის მჟავების (რნმ-ების) ურთიერთქმედებას (იხ. მე-3 თავი), რაც განაპირობებს ზრდის, მიგრაციის, დიფერენცირების და აპოპტოზის პროცესებს და ეს ყოველივე საბოლოოდ იძლევა სტრუქტურების სწორად ფორმირების ალბათობის მაღალ ხარისხს. ამგვარად, მაგალითისათვის შეიძლება ითქვას, რომ არ არსებობს გენეტიკური ინსტრუქციები, რომელთა მიხედვითაც თითის ფალანგები ქვიშის საათის, ხოლო თვალები – სფერულ ფორმას მიიღებენ. ეს ფორმები თავისთავად წარმოიქმნება, როგორც განვითარების პროცესების შედეგი და სათანადო სტრუქტურის უჯრედები, ქსოვილები და ორგანოები ყალიბდება.

ალბათობა

მიუხედავად იმისა, რომ გენები განვითარების პირველად რეგულატორებს წარმოადგენს, აქ გარკვეულ როლს სხვა პროცესებიც უნდა ასრულებდნენ. ის ფაქტი, რომ გენომი განვითარებას არეგულირებს, მაგრამ არ განსაზღვრავს, კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს იმ მნიშვნელოვან როლს, რომელსაც ალბათობის ფაქტორი შეიძლება ასრულებდეს ნორმალურ განვითარებაში. მაგალითად, თაგვში ფორმინის გენის მუტაცია **თირკმლის აპლაზიას** მუტანტური გენის მატარებელთა მხოლოდ 20%-ში იწვევს, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც მუტაციის მატარებლები გენეტიკურად იდენტურები არიან. თუ გავიხსენებთ, რომ ინბრედული ხაზის თაგვები მთელი გენომის მიხედვით გენეტიკურად იდენტურები არიან, ფორმინის მუტაციის 20%-იანი პენეტრანტობა თაგვებში თირკმლის აგენეზისის შემთხვევაში, ჯანმრთელ თაგვებთან შედარებით, არ შეიძლება აიხსნას სხვადასხვა გენის მოდიფიცირებული ვარიანტებით. სამაგიეროდ, ამგვარი ფენომენის ყველაზე ოპტიმალური ახსნა იქნებოდა ის, რომ ფორმინის მუტაცია, სავარაუდოდ, ცვლის განვითარების ზოგიერთი პროცესის წონასწორულ მდგომარეობას, რადგან ზრდის იმის ალბათობას,

რომ თირკმლის აპლაზიის გამომწვევი ზღურბლის გადალახვა მოხდა. ამდენად, ფორმინის მუტაცია ყოველთვის არ გამოიწვევს თირკმლის აპლაზიას, თუმცა ზოგჯერ ხდება ასეთი შემთხვევები, და არც დანარჩენი გენომი და არც არაგენეტიკური ფაქტორები არ არიან პასუხისმგებელნი ცხოველთა ამ მცირერიცხოვან ჯგუფში დეფექტის განვითარებაზე. ალბათობის პროცესები ქმნის ინდივიდთაშორისი ვარიაციების მდიდარ წყაროს, რომელიც ყოველთვის არ განსაზღვრავს ნორმალურ განვითარებას. ასე, რომ განვითარება ის პროცესი არ არის, როცა "შემთხვევით არაფერი ხდება".

გარემო ფაქტორები

როგორც უკვე აღინიშნა, უჯრედების და ქსოვილების ლოკალური გარემო მთავარ როლს ასრულებს ნორმალური განვითარების უზრუნველყოფაში; ამიტომ გასაკვირი არ არის, თუ წამლები ან სხვა აგენტები, რომლებიც შემოდის გარემოდან, შეიძლება ტერატოგენური აღმოჩნდეს, რადგან ისინი ხშირად აზიანებენ გენთა მოქმედების მედიატორ მოლეკულებს. ტერატოგენების მექანიზმის იდენტიფიკაცია უდავოდ მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ კლინიკური მედიცინის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის, არამედ ფუნდამენტური მეცნიერებისთვისაც; ტერატოგენებით გამოწვეული თანდაყოლილი დარღვევების დეტალებში გარკვევა შესაძლებლობას იძლევა ამოვიცნოთ განვითარების ის გზები, რომლებსაც დარღვევა შეეხო და დეფექტის ჩამოყალიბება გამოიწვია.

განვითარების პროცესში მოქმედი მოლეკულური და უჯრედული პროცესები ხშირად უნიკალურია და ზრდასრულ ასაკში წყდება, ამიტომაც სერიოზული თანდაყოლილი დარღვევების გამომწვევ ტერატოგენებს ზრდასრულ პაციენტებში შესაძლოა ძალზე მცირე გვერდითი ეფექტები ჰქონდეს ან სრულიად არ ჰქონდეს. ამ კონცეფციის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მაგალითია **ნაყოფის რეტინოიდული სინდრომი**, რომელიც იმ ორსული ქალების ნაყოფებში ვლინდება, რომლებიც ფეხმძიმობისას პრეპარატ იზოტრეტინოინს იღებდნენ. იზოტრეტინოინი ორალური რეტინოიდია, რომელსაც რეგულარულად იყენებენ კანის ცხიმოვანი ჯირკვლების ანთების სამკურნალოდ. ორსულობის პერიოდში მისი მიღება იწვევს მძიმე თანდაყოლილ დეფექტებს, რადგან ენდოგენური რეტინოის მჟავას მსგავს მოქმედებას ამჟღავნებს. ეს ნივთიერება განვითარებად ემბრიონსა და ნაყოფის ქსოვილებში დიფუზიით იჭრება, ურთიერთქმედებს უჯრედებთან და მათ შემდგომი განვითარების გზებს"კარნახობს".

სხვადასხვა ტერატოგენი ხშირად ძალზე სპეციფიკურ თანდაყოლილ დეფექტებს იწვევს; მათი ზემოქმედების დროს რისკი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ტერატოგენის მოქმედების ხარისხზე და ორსულობის იმ ვადებში მის მიმართ სხვადასხვა ქსოვილის მგრძნობელობაზე. ერთ-ერთ თვალსაჩინო მაგალითს წარმოადგენს **ტალიდომიდის სინდრომი**. ტალიდომიდს, სედატიურ საშუალებას, ფართოდ იყენებდნენ 1950-იან წლებში. მოგვიანებით გაირკვა, რომ ფეხმძიმობის მე-4-დან მე-8 კვირამდე შუალედში ზემოქმედებისას ის ხშირად იწვევდა ნაყოფის კიდურების ანომალიებს, რადგან კიდურების განვითარებისას გავლენას ახდენდა სისხლძარღვთა სისტემაზე. მეორე მაგალითს წარმოადგენს **ნაყოფის ალკოჰოლური სინდრომი**. ალკოჰოლი, რომელიც ზემოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, იწვევს განსაკუთრებული ხასიათის თანდაყოლილ დარღვევებს, რადგან ის გაცილებით ტოქსიკურია განვითარებადი ტვინისათვის და სხვა ქსოვილებთან შედარებით უფრო ღრმად აღწევს ქალა-სახის სტრუქტურებში. ზოგიერთი ტერატოგენი, როგორიცაა, მაგალითად, რენტგენის სხივები, ასევე მუტაგენურია. ძირითადი სხვაობა ტერატოგენსა და მუტაგენს შორის ის არის, რომ მუტაგენი გენეტიკურ მასალას აზიანებს და მის მემკვიდრეობით ცვლილებებს იწვევს მაშინ, როდესაც ტერატოგენი უშუალოდ და ხანმოკლედ ზემოქმედებს ემბრიონული ქსოვილის განვითარებაზე. ამრიგად, ნაყოფზე მუტაგენურ ზემოქმედებას შეუძლია გაზარდოს თანდაყოლილი ან სხვა დარღვევის (მაგალითად, ავთვისებიანი სიმსივნის) წარმოქმნის რისკი, რომელსაც ადამიანი მთელი სიცოცხლის მანძილზე ატარებს და შთამომავლობასაც კი გადასცემს, ხოლო ტერატოგენი თანდაყოლილი დეფექტების რისკს ზრდის მხოლოდ მიმდინარე და არა შემდგომი ორსულობების დროს.

განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი ცნებები

ემბრიოლოგიური განვითარების მიმოხილვა

განვითარების ბიოლოგიას თავისი ძირითადი ცნებები და ტერმინოლოგია აქვს, რაც შესაძლოა ერთგვარად უჩვეულო ან უცხო იყოს გენეტიკის შემსწავლელი სტუდენტისათვის. სწორედ ამ მიზნით მოგაწოდებთ ამ თავში გამოყენებული რიგი ძირითადი ცნებების და ტერმინების განმარტებას (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი):

განვითარების უჯრედული პროცესები

განვითარების პროცესში უჯრედები იყოფა (განიცდის **პროლიფერაციას**), იძენს ახალ ფუნქციებს ან სტრუქტურებს (განიცდის **დიფერენციაციას**), გადაადგილდება ემბრიონში (**მიგრირებს**) და ექვემდებარება დაპროგრამებულ უჯრედულ კვდომას (**აპოპტოზს**). ეს ოთხი ძირითადი უჯრედული პროცესი სხვადასხვა კომბინაციით და სხვადასხვა გზით ხორციელდება, რაც უზრუნველყოფს **ზრდას** და **მორფოგენეზს** (სიტყვასიტყვით, "ფორმის შექმნას"), რის შედეგადაც ყალიბდება ნორმალური ზომისა და ფორმის ჩანასახი, რომელიც შეიცავს შესაბამისი ზომის, ფორმისა და ლოკალიზაციის ორგანოებს, აგრეთვე, ნორმალური აგებულების, სტრუქტურისა და ფუნქციის ქსოვილებსა და უჯრედებს.

ზრდა იმდენად თვალსაჩინო პროცესია, რომ თითქოს განხილვის თემა არც უნდა იყოს, თუმცა ის ძუძუმწოვრების განვითარების პროცესში ძალზე ფაქიზად რეგულირდება და დაურეგულირებელ ზრდას დამღუპველი შედეგი მოსდევს. ორგანიზმში უჯრედთა რიცხვის უბრალო გაორმაგება (უჯრედის გაყოფის ერთი დამატებითი ციკლი – ჰიპერპლაზია) ან უჯრედების ზომის გაორმაგება (ჰიპერტროფია), როგორც წესი, საბედისწეროა. სხეულის ნაწილების ზრდის რეგულაციის დარღვევას შეუძლია გამოიწვიოს მძიმე დეფორმაცია ან ფუნქციის მოშლა, მაგალითად, ჰემიჰიპერპლაზია ან სხვა სახის დარღვევა – ცალკეული სეგმენტების მეტისმეტი ზრდა (სურ. 14-8). უფრო მეტიც, ზრდის გაძლიერებულმა დიფერენციულმა რეგულაციამ შესაძლოა ქსოვილის ან ორგანოს ფორმის ცვლილებაც კი გამოიწვიოს.

განვითარებადი ორგანიზმის მორფოგენეზი ხორციელდება მრავალი მექანიზმიის კოორდინირებული ურთიერთქმედებით. გარკვეულ კონტექსტში მორფოგენეზს ხმარობენ, როგორც

ადამიანის განვითარების ბიოლოგიის ძირითადი ცნებები და ტერმინოლოგია

ბლასტოცისტი: მორულას მომდევნო ეტაპი **ემბრიოგენეზში,** როდესაც უჯრედები მორულას გარე ზედაპირზე გამოყოფენ სითხეს და ქმნიან სითხით სავსე შიდა ღრუს უჯრედების განცალკევებული ჯგუფით, **შიდაუჯრედული მასით. შიდაუჯრედული მასა** საკუთრივ ნაყოფად გადაიქცევა (იხ. სურ. 14-10).

გასტრულაცია: უშუალოდ იმპლანტაციის შემდგომი განვითარების სტადია, რომლის განმავლობაშიც უჯრედები შიდაუჯრედული მასიდან თავად ტრანსფორმირდებიან სამ ჩანასახოვან შრედ. რეგულაციური განვითარება გასტრულაციის დაწყებისთანავე წყდება.

გერმინაციული უჯრედი. გამეტების წინამორბედი უჯრედები. ეს უჯრედები განვითარების დასაწყისში გამოიყოფა და სქესისთვის სპეციფიკურ დიფერენციაციას განიცდის.

დეტერმინაცია: განვითარების სტადია, რომელშიც უჯრედები შეუქცევადად იწყებენ რომელიმე სპეციფიკური ქსოვილის ფორმირებას.

დიფერენცირება: უჯრედის მიერ გარკვეული უჯრედის ტიპისთვის ან ქსოვილისთვის სპეციფიკური ახალი თვისებების შეძენა.

დიქორიონული ტყუპები: მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან ემბრიონის ორ ნაწილად დაყოფის შედეგად ბლასტოცისტის ფორმირებამდე, რის შედეგადაც ვითარდება ორი, ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი ბლასტოცისტი.

ემბრიონი: ადამიანის ორგანიზმის განვითარების ეტაპი განაყოფიერებიდან ორსულობის მე-9 კვირამდე, როდესაც ხდება პლაცენტური და ჩანასახოვანი ქსოვილების დაცალკევება.

ემბრიოგენეზი: ემბრიონის განვითარება.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები: შიდაუჯრედული მასისაგან წარმოქმნილი უჯრედები, რომლებსაც სათანადო პირობებში შეუძლია დიფერენცირება ემბრიონის ნებისმიერი ტიპის უჯრედად და ქსოვილად და სრულყოფილი, ნორმალური ნაყოფის ფორმირება.

ენდოდერმა: პირველადი ემბრიონული ჩანასახოვანი შრე, რომელიც დასაბამს აძლევს მრავალ შინაგან ორგანოს და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ამომფენ ეპითელიუმს.

ეპიბლასტი: შიდაუჯრედული მასის ნაწილი, საიდანაც ვითარდება საკუთრივ ემბრიონი.

ექტოდერმა: პირველადი ემბრიონული ჩანასახოვანი შრე, რომელიც დასაბამს აძლევს ნერვულ სისტემას და კანს.

ზიგოტა: განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი, ემბრიოგენეზის პირველი საფეხური.

მეზოდერმა: პირველადი ემბრიონული ჩანასახოვანი შრე, რომელიც დასაბამს აძლევს შემაერთებელ ქსოვილს, კუნთებს, ძვლებს, სისხლძარღვთა სისტემას, ლიმფურ და სისხლმბად სისტემებს.

მოზაიკური: ინდივიდი, რომელიც ერთი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან ვითარდება, მაგრამ მასში ჩასახვის შემდეგ წარმოშობილი მუტაცია იწვევს ორი ან მეტი გენოტიპის მქონე უჯრედის ჩამოყალიბებას. ქიმერის საპირისპირო ცნება.

მოზაიკური განვითარება: განვითარების ეტაპი, როდესაც ემბრიონის ნაწილის მოცილება უკვე ხელს უშლის ნორმალურ ემბრიონულ განვითარებას.

მონოამნიონური ტყუპები: მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან შიდაუჯრედული მასის (ეპიბლასტის) ნაწილის დაყოფის შედეგად, მაგრამ არა შიდაუჯრედული მასის იმ ნაწილისა, საიდანაც ამნიონური გარსები (ჰიპობლასტი) ყალიბდება.

მონოზიგოტური ტყუპები: ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან ერთი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან დაყოფის შედეგად ემბრიოგენეზის განმავლობაში, ზიგოტის პირველ უჯრედულ გაყოფასა და გასტრულაციას შორის დროის ინტერვალში.

მონოქორიონული ტყუპები: მონოზიგოტური ტყუპები, რომლებიც წარმოიშობიან შიდაუჯრედული მასის (ეპიბლასტის) დაყოფის შედეგად ისე, რომ არ ხდება ბლასტოცისტის გარეთ არსებული უჯრედების დაყოფა.

მორულა: ზიგოტის ოთხი უჯრედული დაყოფის შედეგად წარმოქმნილი 16 უჯრედისგან შედგენილი კომპაქტური ბურთულა.

მორფოგენეზი: სხვადასხვა სტრუქტურის შექმნა ემბრიოგენეზის პროცესში.

მორფოგენი: ემბრიონის გარკვეულ უბანში უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ნივთიერება, რომელიც ამ უჯრედებიდან ემბრიონის ქსოვილების გავლით დიფუზირებს კონცენტრაციის გრადიენტის წარმოსაქმნელად. უჯრედები, რომლებიც განიცდიან სპეციფიკაციას და შემდეგ დეტერმინაციას, სხვადასხვა განვითარების გზას დაადგებიან, რაც დამოკიდებულია მორფოგენის კონცენტრაციაზე.

მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედი: ღეროვანი უჯრედი, რომელსაც თვითგანახლების და ქსოვილში ბევრი სხვადასხვა ტიპის უჯრედად განვითარების უნარი აქვს, მაგრამ არა მთელ ორგანიზმად; ხშირად მათ ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებს ან ქსოვილის წინამორბედ უჯრედებს უწოდებენ.

ნაყოფი: ადამიანის განვითარების სტადია ორსულობის მე-9 კვირიდან დაბადებამდე.

ორგანოგენეზი: ცალკეული ორგანოების წარმოქმნა ემბრიოგენეზის განმავლობაში.

პლურიპოტენტური უჯრედი: ადრეული ღეროვანი უჯრედი, რომელსაც თვითგანახლების და ნებისმიერ ქსოვილში ნებისმიერ უჯრედად გადაქცევის უნარი აქვს, გერმინაციული უჯრედების ჩათვლით. ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები პლურიპოტენტურია.

სპეციფიკაცია: საფეხური დიფერენციაციის გზაზე, როცა უჯრედები კონკრეტული ქსოვილისთვის დამახასიათებელ სპეციალიზებულ თვისებებს იძენენ, თუმცა გარეგანი სიგნალების გავლენით ჯერ კიდევ შესაძლოა განსხვავებული ტიპის უჯრედად ან ქსოვილად განვითარდნენ.

რეგულაციური განვითარება: განვითარების სტადია, როცა უჯრედები ჯერ კიდევ არ არის განსაზღვრული, ასე რომ, ემბრიონის ნაწილის მოცილების შემდეგ დარჩენილ უჯრედებს ისევ შეუძლიათ მთელი ორგანიზმის ჩამოყალიბება.

უჯრედის "ბედისწერა" (განვითარების გზა): უჯრედის საბოლოო დანიშნულება მისი განვითარების გზაზე.

ქიმერა: ემბრიონი, რომელიც შედგენილია ორი ან მეტი გენოტიპურად ერთმანეთისგან განსხვავებული უჯრედული ხაზისაგან. მოზაიკურის საპირისპირო ცნება.

ქორიონი: ბლასტოცისტის გარეთა უჯრედებისგან წარმოქმნილი მემბრანა, რომელიც აგრძელებს პლაცენტის და იმ პარკის გარეთა შრის შექმნას, რომელშიც ნაყოფი ვითარდება.

ღეროვანი უჯრედი: უჯრედი, რომელსაც, როგორც სხვა ღეროვანი უჯრედის წარმოქმნის (თვითგანახლების) და ასევე ქსოვილში ან მთელ ორგანიზმში სპეციალიზებულ უჯრედებად დიფერენცირების უნარი აქვს.

შიდაუჯრედული მასა: ბლასტოცისტის შიგნით არსებული უჯრედების ჯგუფი, რომლის დანიშნულებაა ნაყოფის წარმოქმნა.

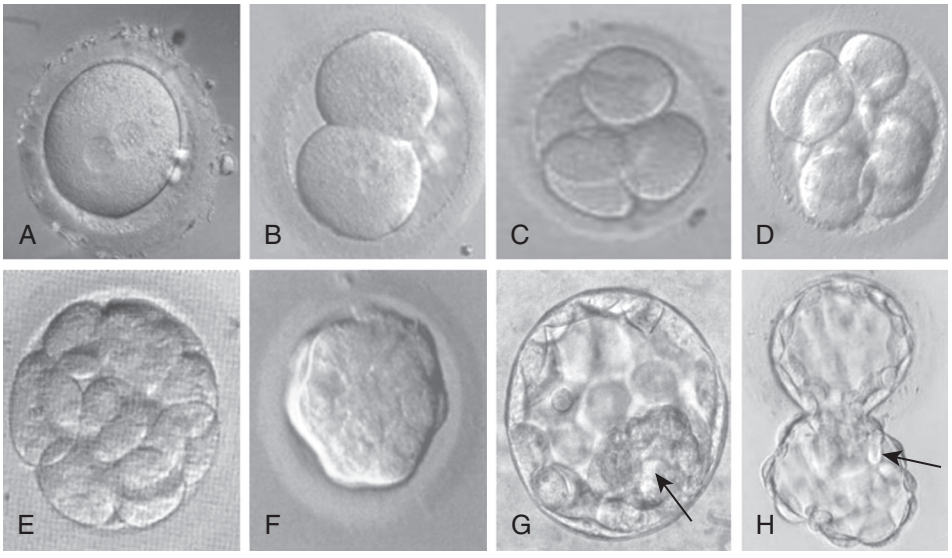
ჩანასახოვანი შრეები: შიდა უჯრედულ მასაში წარმოქმნილი უჯრედების სამი განსხვავებული შრე: ექტოდერმა, მეზოდერმა და ენდოდერმა, რომლებიც ემბრიონში მკვეთრად განსხვავებულ ქსოვილებად ვითარდება.

პროგენიტორული (წინამორბედი უჯრედი): უჯრედი, რომელიც განვითარების გზას გაივლის სრულად დიფერენცირებული უჯრედის წარმოქმნამდე.

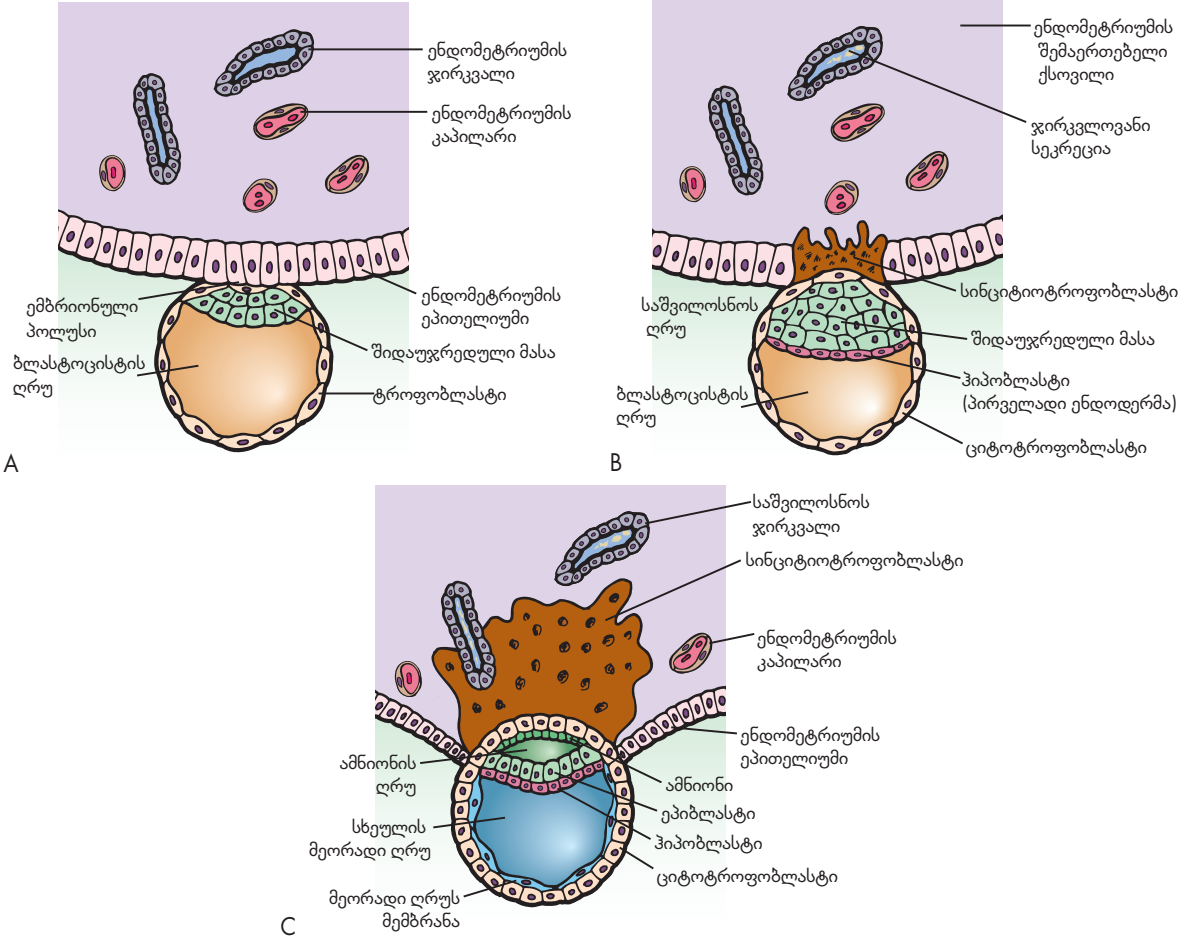
ჰიპობლასტი: შიდა უჯრედული მასის ნაწილი, რომელიც ხელს უწყობს ნაყოფის გარსების (ამნიონის) წარმოქმნას.

ზოგად ცნებას განვითარების ნებისმიერი ფორმის დასახასიათებლად, თუმცა ოფიციალურად ეს არასწორია, რადგან მორფოგენეზი ნორმალური ფორმის და ფუნქციის ქსოვილის თუ ორგანოს წარმოქმნისაკენ მიმართულ, აქ განხილულ ზრდის პროცესს გამოხატავს.

სურ. 14-8 ზრდის რეგულაციის დარღვევით გამოწვეული დაავადების კლინიკური ნიშნები პროტეუსის სინდრომის მქონე ბავშვში; დაავადება მიმდინარეობს სხვადასხვა ორგანოების თანდაყოლილი გაძლიერებული სეგმენტური ზრდით, რომელიც პაციენტის სახეს, მუცელს და მარჯვენა ფეხს აზიანებს. როგორც წესი, დაბადებისას ბავშვები ნორმალურად გამოიყურებიან, თუმცა დაახლოებით ერთი წლის ასაკიდან ეწყებათ სხეულის ნაწილების ასიმეტრიული და არაპროპორციული ზრდა. ამ დროს ადგილი აქვს სისხლძარღვოვანი სისტემის (მათ შორის ვენების, კაპილარებისა და ლიმფური კვანძების), ჩონჩხის და შემაერთებელი ქსოვილის მრავლობით მანკებს. დაავადება გამოწვეულია უჯრედის ზრდის გამაძლიერებელი ცილის მაკოდირებელი *AKT1* გენის *დე ნოვო* აქტივატორული მუტაციების სომატური მოზაიციზმით; ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ დაავადება თითქმის ყოველთვის სპორადულია და სხვადასხვა დაავადებულ ინდივიდში სხეულის სხვადასხვა ნაწილის არარეგულარული ზრდა ხდება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 14-9 ადამიანის განვითარება იწყება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის დანაწევრებით. **A**. ახალგანაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ორი პრონუკლეუსით და პოლარული სხეულით. **B**. ორუჯრედიანი ემბრიონი განაყოფიერების პირველ დღეს. **C**. ოთხუჯრედიანი ემბრიონი მე-2 დღეს; **D**, რვაუჯრედიანი ემბრიონი მე-3 დღეს. **E**. 16-უჯრედიანი ემბრიონი მე-3 დღის ბოლოს, რასაც მოსდევს კომპაქტიზაცია და ამ პერიოდიდან ემბრიონი უკვე მორულას სახელით მოიხსენიება (**F**. მე-4 დღე). **G**. ბლასტოცისტის T ფორმირება მე-5 დღეს, ისრით ნაჩვენებია შიდაუჯრედული მასა. ბოლოს, ემბრიონის გამოსვლა (ნაჩვენებია *ისრით*) გამჭვირვალე ზონიდან (zona pellucida) **(H)**. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 14-10 უჯრედული ხაზების წარმოქმნა და მათი მეტაბოლური გზები პრეიმპლანტაციური განვითარების პერიოდში. ადამიანის ემბრიონული ასაკი ათვლილია განაყოფიერების მომენტიდან: **A.** 6 დღე; **B.** 7 დღე; **C.** 8 დღე განაყოფიერების შემდეგ. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

ადამიანის ემბრიოგენეზი

ადამიანის განვითარების აღწერილობა ამ წიგნის მე-2 თავის ბოლოში მოცემული განაყოფიერებით იწყება. განაყოფიერების შემდეგ ჩანასახი გაივლის უჯრედულ დაყოფათა სერიებს ზრდის პროცესის გარეშე, რასაც *დანაწევრება* ეწოდება. ყოველი განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი ოთხჯერ იყოფა და მე-4 დღისთვის უკვე 16-უჯრედიანი მორულა წარმოიქმნება (სურ. 14-9). მე-5 დღეს ემბრიონი გარდაიქმნება **ბლასტოცისტად**, სადაც ის უჯრედები, რომლებმაც პლაცენტა უნდა წარმოქმნან, კედელს ქმნიან; კედლის შიგნით არსებული უჯრედები კი, რომელთაც ემბრიონი უნდა წარმოქმნან, ერთ მხარეს გროვდებიან ე.წ. **შიდა უჯრედული მასის** სახით. ამ ეტაპზე ემბრიონი პირველად და აშკარად იძენს პოლარობას – წარმოიქმნება ასიმეტრიის ღერძი, რომელიც შიდაუჯრედულ მასას (რომელთა უდიდესი ნაწილი აგრძელებს ზრდასრული ორგანიზმის ფორმირებას) გამოყოფს ემბრიონული ქსოვილებისგან, ისინი კი შემდგომში გააგრძელებენ ქორიონისა და ექსტრაემბრიონული (პლაცენტის და სხვა) ქსოვილების ფორმირებას (სურ. 14-10). ამის შემდეგ შიდაუჯრედული მასა ისევ იყოფა **ეპიბლასტად**, რომელიც წარმოქმნის საკუთრივ ემბრიონს, და **ჰიპობლასტად**, რომელიც წარმოქმნის ამნიონის გარსს.

განაყოფიერებიდან მე-7–დან მე-12 დღემდე შუალედში ჩანასახი საშვილოსნოს ენდომეტრიულ კედელში ჩაინერგება. ჩანერგვას მოსდევს გასტრულაცია, რომლის დროსაც უჯრედები თვითონ გადანაწილდებიან სამი უჯრედული განყოფილებისაგან შემდგარ სტრუქტურაში, ე.წ. **ჩანასახოვან შრეებში**. ეს შრეებია ექტოდერმა, მეზოდერმა და ენდოდერმა. სამი ჩანასახოვანი შრე დასაბამს აძლევს სხვადასხვა სტრუქტურას. ენდოდერმული წარმოშობის უჯრედები ქმნის ორგანიზმის შინაგან ორგანოებს; იგი აერთიანებს უჯრედებს, რომლითაც ამოფენილია ნაწლავის სანათური, სასუნთქი სისტემის გზები და სხვა მსგავსი სტრუქტურები. მეზოდერმული შრე დასაბამს აძლევს ორგანიზმში თირკმლების, გულის, სისხლძარღვების სტრუქტურული ან საყრდენი ფუნქციის მქონე ნაწილების ჩამოყალიბებას. ძვლები და კუნთები თითქმის მთლიანად მეზოდერმული წარმოშობისაა და აქვს ორი ძირითადი ფუნქცია: სტრუქტურული (ქმნის ფიზიკურ საყრდენს) და სისხლმბადი სისტემის აუცილებელი ფიზიკური და კვებითი უზრუნველყოფა. ექტოდერმა დასაბამს აძლევს ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემას და კანს. გასტრულაციის დროს მიმდინარე კომპლექსური მოძრაობის დროს ემბრიონში აგრეთვე ყალიბდება სხეულის ღერძების ძირითადი სქემა: ანტერიორ-პოსტერიორული (კრანიო-კაუდალური), დორსოვენტრალური და მარცხენა-მარჯვენა ღერძები, რომლებზეც მოგვიანებით ვისაუბრებთ.

განვითარების მომდევნო ძირითად საფეხურებში შედის ნერვული სისტემის ჩამოყალიბების დაწყება, სხეულის ძირითადი სქემის წარმოქმნა და შემდგომ **ორგანოგენეზი**, რომელიც მე-4-დან მე-8 კვირამდე გრძელდება. ყველა ორგანოს ადგილმდებარეობა და ძირითადი აგებულება უკვე განსაზღვრულია და მათი სრული განვითარებისთვის აუცილებელი უჯრედული კომპონენტებიც ადგილზეა. როგორც ქვემოთ ვნახავთ, ნერვული მილის დეფექტები ემბრიონული განვითარების სწორედ ამ ფაზაში ყალიბდება.

ნერვული მილის დეფექტები

ნერვული მილის დეფექტები (NTDs) ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ და მძიმე თანდაყოლილ ანომალიებს მიეკუთვნება. **ანენცეფალია** და **სპინა ბიფიდა** (spina bifida) ნერვული მილის დეფექტებია, რომლებიც ხშირად ერთად გვხვდება ოჯახებში და, როგორც ჩანს, მათ საერთო პათოგენეზი აქვთ. ანენცეფალიის დროს განუვითარებელია წინა ტვინი, ტვინის გარსები, თავის ქალას თაღი და კანი; ხშირია მკვდრადშობადობა, ხოლო ცოცხლადშობილები რამდენიმე საათში იღუპებიან. ახალშობილთა თითქმის 2/3 მდედრობითი სქესისაა. სპინა ბიფიდას შემთხვევაში ხერხემლის წელის უბანში მალების რკალები არ არის შეზრდილი. ეს დეფექტი სხვადასხვა ხარისხითაა გამოხატული. დახურული ფორმის დროს დეფექტი შეეხება მხოლოდ მალას რკალებს, ხოლო ღია ფორმის შემთხვევაში მალის დეფექტთან ერთად აღინიშნება მენინგოცელე (ტვინის გარსების თიაქარი) ან მენინგომიელოცელე (ნეირონული/ნერვული ელემენტებისა და ტვინის გარსების თიაქარი; იხ.სურ. 17-3).

მთლიანობაში NTD არის მკვდრადშობადობის, ადრეულ ასაკში სიკვდილიანობის ან გადარჩენილი ბავშვების უნარშეზღუდულობის მთავარი მიზეზი. ახალშობილებში მათი სიხშირე 1%-დან (ირლანდიაში) 0,2%-მდე (ან ნაკლებ) ფარგლებში (აშშ-ში) მერყეობს. ნერვული მილის დეფექტების სიხშირე მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია ასევე სოციალურ ფაქტორებსა და დაბადების დროზე (სეზონზე) და ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ძლიერ მერყეობს. (უკანასკნელ წლებში სიხშირე მკვეთრად დაქვეითდა; განსჯა იხ. ქვემოთ).

NTD-ების მცირე ნაწილი გამოწვეულია სპეციფიკური მიზეზებით, მაგალითად, ამნიონური ჭიმებით (იხ. სურ. 14-3), ზოგიერთი მონოგენური დეფექტით, რასაც ახლავს ნიშნის პლეიოტროპული ექსპრესია, ქრომოსომული დარღვევებით და ტერატოგენებით. მიუხედავად ამისა, NTD-ების უმრავლესობა უცნობი წარმოშობის იზოლირებული დეფექტებია.

ფოლიუმის მჟავას დეფიციტი დედის ორგანიზმში და ნერვული მილის დეფექტები. დიდი ხნის განმავლობაში ფიქრობდნენ, რომ NTD-ები მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის ნიმუში იყო, განსაზღვრული მრავლობითი გენეტიკური და გარემო ფაქტორებით, რაზეც მე-8 თავში ზოგადად ვისაუბრეთ. სწორედ ამიტომაც იყო განსაცვიფრებელი იმის აღმოჩენა, რომ NTD-ების გამომწვევი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი ვიტამინის დეფიციტს უკავშირდებოდა. გამოვლინდა კორელაცია NTD-ების განვითარების რისკსა და ორსულობის პერიოდში დედის შრატში ფოლიუმის მჟავას შემცველობას შორის, რომლის ქვედა ზღურბლი 200 მკგ/ლ-ია; ამის ქვემოთ NTD-ების რისკი მნიშვნელოვნად იმატებს. სისხლში ფოლატის დონის შემცირება და ჰომოცისტეინის დონის ამაღლება ნანახია ასევე NTD-ს მქონე ბავშვთა დედებში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ ციკლში ტეტრაჰიდროფოლატის ხელმეორედ ჩართვისას მეთილირების გზით ჰომოცისტეინის მეთიონინად გარდაქმნის პროცესში ადგილი აქვს ბიოქიმიურ დარღვევას (იხ. სურ. 12-8). ფოლიუმის მჟავას დონეზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს კვება, მაგრამ ორსულობისას შესაძლოა მისი დონე მაინც დაქვეითდეს იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც დაცულია მისი მიღების დღიური ნორმა – 230 მკგ. ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის ეფექტი უფრო ძლიერდება ფერმენტ 5,10 - მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ-რედუქტაზას (MTHFR)

გენეტიკური სახესხვაობის გავლენით. ეს გამოწვეულია მისენს მუტაციით, რაც ფერმენტს სტაბილურობას უკარგავს. ფერმენტის არასტაბილურობის გამო ტეტრაჰიდროფოლატის ხელახალი ჩართვა ციკლში ფერხდება, რაც გავლენას ახდენს მეთილირების გზით ჰომოცისტეინის მეთიონინად გარდაქმნაზე.

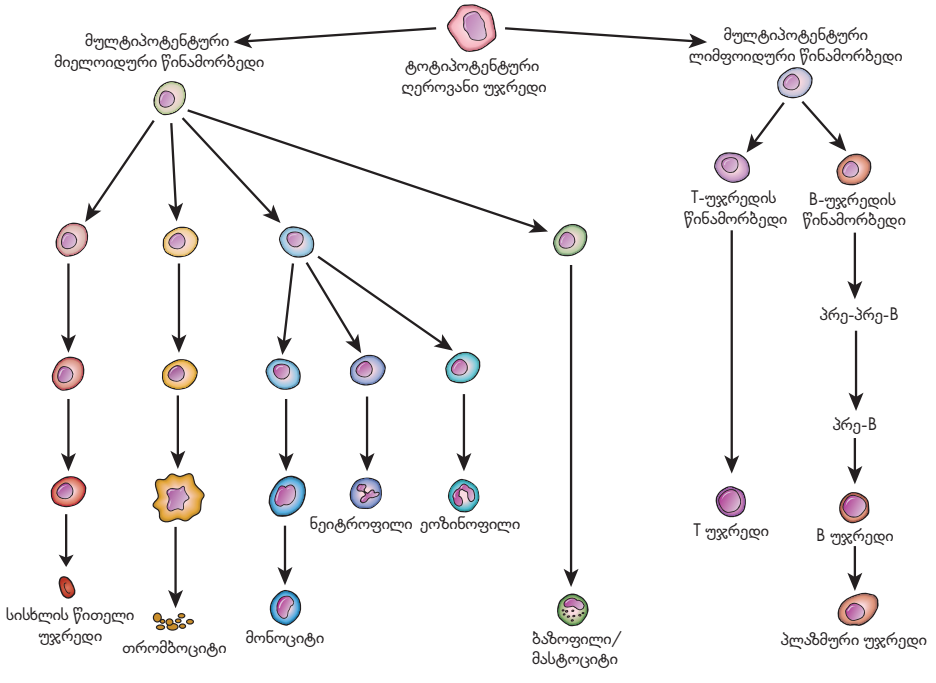
მუტანტური ალელი იმდენად გავრცელებულია მრავალ პოპულაციაში, რომ მოსახლეობის 5-15% აღნიშნული ვარიანტის მიხედვით ჰომოზიგოტურია. NTD-ების მქონე ახალშობილების და მათი დედების გამოკვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ასეთი დედები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 2-ჯერ უფრო ხშირად არიან ჰომოზიგოტურები მუტანტური ალელის მიხედვით, რომელიც არასტაბილურ ფერმენტს კოდირებს. რა წვლილი მიუძღვის ფერმენტის დეფექტს NTD-ების გამოწვევაში და ეს დარღვევა ჰომოცისტეინის დონის აწევის პირდაპირი შედეგია თუ მეთიონინის დაქვეითების ან სხვა მეტაბოლური დარღვევებისა, ჯერჯერობით გაურკვეველია.

ნერვული მილის დეფექტების პრევენცია. არსებობს NTD-ების პრევენციის ორი ძირითადი მიდგომა. პირველი გულისხმობს ქალების განათლებას იმის თაობაზე, რომ ჩასახვამდე ერთი თვით ადრე კვების რაციონში ფოლიუმის მჟავას დამატება დაიწყონ და ის ორსულობის პირველი ორი თვის განმავლობაში მიიღონ. ეს ის პერიოდია, როდესაც მიმდინარეობს ნერვული მილის ჩამოყალიბება. დადასტურებულია, რომ იმ ქალთა ნაყოფებში, რომლებიც დამატებით იღებენ დღეში 400-800 მკგ ფოლიუმის მჟავას, NTD-ების განვითარების რისკი 75%-ით მცირდება. ამჟამად საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ორგანიზაციების მიერ განიხილება საკითხი საკვებ პროდუქტებში ფოლიუმის მჟავას დამატების შესახებ, რათა თავიდან ავიცილოთ ქალებში ორსულობის პერიოდში მისი დეფიციტის განვითარების საშიშროება.

მეორე მიდგომაა პრენატალური სკრინინგის გამოყენება ყველა ორსული ქალისათვის და პრენატალური დიაგნოსტირების შეთავაზება მაღალი რისკის მქონე ქალებისთვის. ანენცეფალიის და სპინა ბიფიდა-ს უმეტესი შემთხვევების პრენატალური დიაგნოსტიკა გულისხმობს ამნიოტურ სითხეში **ალფა-ფეტოპროტეინის (AFP)** და სხვა ფეტალური ნივთიერებების ჭარბი შემცველობის აღმოჩენას და **ულტრასონოგრაფიული სკანირების** მეთოდს, რომელსაც უფრო დეტალურად მე-17 თავში განვიხილავთ. მიუხედავად ამისა, NTD-ის მქონე პაციენტთა საერთო რაოდენობის 5%-ზე ნაკლები უჩნდებათ ქალებს, რომლებსაც უკვე ჰყავთ დაავადებული შვილები. ამის გამო ყველა ორსული ქალის სკრინინგი NTD-ზე დედისეულ შრატში AFP-ს და სხვა ფეტალური ნივთიერებების განსაზღვრის გზით სულ უფრო ფართოდ ვრცელდება მოსახლეობაში. აქედან გამომდინარე, გამოვთქვამთ იმედს, რომ პრევენციული თერაპია ფოლიუმის მჟავით AFP-ზე დედის სკრინინგთან ერთად დიდ სარგებლობას მოუტანს საზოგადოებრივ ჯანდაცვას, რაც NTD-ების შემთხვევათა რიცხვს მნიშვნელოვნად შეამცირებს.

ადამიანის ნაყოფის განვითარება

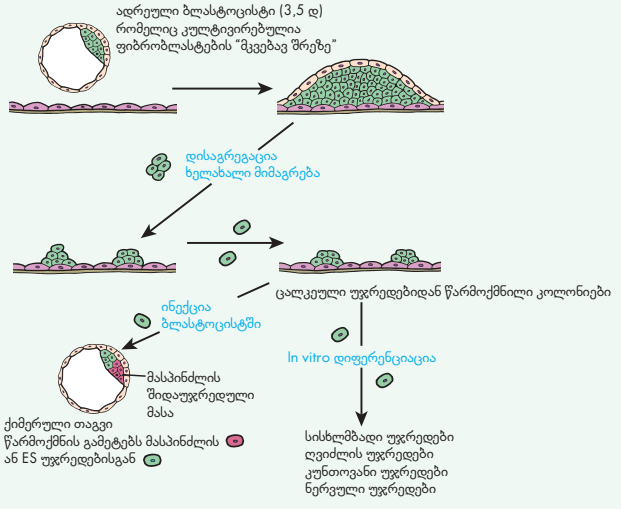
განვითარების ემბრიონული ფაზა მოიცავს ორსულობის პირველ 2 თვეს, რომელსაც მოსდევს განვითარების ნაყოფის ფაზა, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ძირითადი ორგანოების კომპონენტების შემდგომ დიფერენცირებას და მომწიფებას. ზოგიერთი ორგანოს სისტემის განვითარება დაბადების შემდეგაც გრძელდება. მაგალითად, თავის ტვინისათვის დამახასიათებელია საფუძვლიანი პოსტნატალური განვითარება, ხოლო კიდურებისათვის – ეპიფიზური ზრდა, რომელიც საბოლოოდ მხოლოდ სქესობრივი მომწიფების ასაკში დასრულდება



სურ. 14-11 სისხლის უჯრედების განვითარება უწყვეტი პროცესია, რომელიც ერთი ტოტიპოტენტური სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედიდან უჯრედების სრულ კომპლექტს წარმოქმნის. ეს სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედი "ფუნქციური" ღეროვანი უჯრედია, რომელიც დიფერენცირდება უფრო პრიმიტიული მეზოდერმული ღეროვანი უჯრედიდან. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ტექნოლოგია

ცნობილია, რომ შიდაუჯრედული მასის უჯრედებს შესწევთ უნარი, განავითარონ ორგანიზმის ნებისმიერი ქსოვილი. საეჭვოა, რომ ეს ადამიანზე ვივარაუდოთ (გასაგები ეთიკური მიზეზების გამო ტესტირება არასოდეს ჩატარებულა), თუმცა უკვე დადასტურებულია თაგვებში. შიდაუჯრედული მასის უჯრედების განვითარების სრული პოტენციალი თაგვებში ემბრიონული ღეროვანი უჯრედის ტექნოლოგიის ექსპერიმენტული დარგის საფუძველს წარმოადგენს. აღნიშნულ ტექნოლოგიას გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ადამიანის გენეტიკური დაავადებებისთვის ცხოველური მოდელების შესაქმნელად (სურ. 14-12). ამ ტექნოლოგიის მიხედვით, თაგვის შიდაუჯრედული მასის უჯრედები იზრდება კულტურაში, როგორც ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები და ექვემდებარება ისეთ გენეტიკურ მანიპულაციებს, როგორიცაა რომელიმე მუტაციის გამოწვევა სპეციფიკურ გენში. შემდგომში



სურ. 14-12 ემბრიონული ღეროვანი (Embryonic stem – ES) უჯრედები, რომლებიც უშუალოდ შიდაუჯრედული მასიდან წარმოიქმნება, ეუპლოიდურია და შეიძლება მათი შეყვანა გერმინაციულ უჯრედულ ხაზებში. კულტივირებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები დიფერენცირდება ინ ვიტრო და შეუძლია დასაბამი მისცეს სხვადასხვა უჯრედული ტიპის ცვალებადობას.

ხდება ამ უჯრედების ინექცია სხვა თაგვის ადრეული განვითარების ემბრიონის შიდაუჯრედულ მასაში; მუტირებული უჯრედები ერთვება რეციპიენტი ემბრიონის შიდაუჯრედულ მასაში, ზეგავლენას ახდენს ამ ემბრიონის მრავალ ქსოვილზე და ხელს უწყობს ქიმერის (ორი სხვადასხვა წყაროდან ერთ ემბრიონში თავმოყრილი უჯრედების) ფორმირებას. თუკი მუტირებულ უჯრედებს შეიყვანენ ქიმერული ცხოველების გერმინაციულ უჯრედულ ხაზებში, ამ ცხოველთა შთამომავლებს შეეძლებათ მემკვიდრეობით მიიღონ გენური ინჟინერიის გზით მიღებული მუტაციები. რეციპიენტი ემბრიონის უნარი – შეეგუოს ამ პლურიპოტენტური, არასპეციფიკური უჯრედების ჩართვას, რომლებიც შემდგომში განიცდიან სპეციფიკაციას და შეუძლიათ ნებისმიერი ქსოვილის ფორმირება ცოცხალ თაგვში, არის რეგულაციური განვითარების საპირისპირო უნარი, როდესაც ემბრიონი ტოლერანტულია ზოგიერთი უჯრედის მოცილების მიმართ.

ადამიანის ღეროვანი უჯრედები (HSC), რომლებსაც გამოყოფენ გამოუყენებელი განაყოფიერებული ემბრიონისგან, არის როგორც ინტენსიური კვლევის, ისე სხვადასხვა ეთიკური მოსაზრების კონფლიქტის საგანი. მიუხედავად იმისა, რომ HSC-ის გამოყენება ადამიანის ორგანიზმის კლონირების მიზნით საყოველთაოდ აღიარებულია არაეთიკურ პროცედურად და ყველგან იკრძალება კანონით, თანამედროვე კვლევები ძირითადად მიმართულია HSC-დან ცალკეული ტიპის უჯრედების შექმნისაკენ დაზიანებული ქსოვილებისა და ორგანოების აღდგენის მიზნით, რაც რეგენერაციული მედიცინის (იხ. მე-13 თავი) ძირითადი მიზანია.

ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები (iPS) ადრეული ღეროვანი უჯრედების კიდევ ერთი წყაროა, რომელთა კულტივირება და დიფერენცირება კონკრეტული ტიპის უჯრედად შესაძლებელია ინ ვიტრო. ადამიანის iPS უჯრედები ხელმისაწვდომი და ეთიკურად მისაღები სომატური უჯრედების, მაგალითად, ფიბრობლასტების, გადაპროგრამებით, ძალზე ადრეულ ღეროვან უჯრედებად იქცევა, განსაზღვრული ტრანსკრიფციული ფაქტორების უჯრედებში შეყვანის გზით (მაგ., ასეთი ტრანსკრიფციული ფაქტორებია Oct4, Sox2, cMyc და Klf4). ეს ტექნოლოგია გენეტიკური დარღვევებით დაავადებულ პაციენტებში, მაგ, კარდიომიოპათიებით დაავადებულებში გულის მიოციტების ან ნეიროდეგენერაციული დარღვევებით დაავადებულებში ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეირონების შექმნის საშუალებას გვაძლევს, რაც ადრე შეუძლებელი იყო და კვლევისთვის, საბოლოოდ კი, ალბათ, ქსოვილდამოკიდებული თერაპიისთვისაც ხელმისაწვდომია, თუ პაციენტების საკუთარი, კორექტირებული გენების შემცველ iPS უჯრედებს გამოვიყენებთ. შინია იამანაკა 2012 წელს ფიზიოლოგიასა და მედიცინაში ნობელის პრემიით დაჯილდოდა იმისათვის, რომ iPS უჯრედების შექმნის შესაძლებლობა დაამტკიცა.

გერმინაციული უჯრედი: გენეტიკური ინფორმაციის გადამცემი

სომატური ქსოვილების ზრდისა და დიფერენციაციის გარდა, ორგანიზმმა ზუსტად უნდა განსაზღვროს, თუ რომელი უჯრედები გააგრძელებს გამეტებად ჩამოყალიბებას მომწიფებულ ზრდასრულ ორგანიზმში. **გერმინაციული უჯრედების განყოფილება** სწორედ ამ ფუნქციის შესრულებას ემსახურება. როგორც მე-2 თავში აღვწერეთ, გერმინაციული უჯრედების განყოფილებაში, უჯრედებმა უნდა გაიაროს გამეტოგენეზი და მეიოზი, რათა სახეობებმა მიიღონ და გადასცენ შთამომავლობას თავიანთი გენეტიკური კომპლექტი და ხელი შეუწყონ ქრომოსომების რეკომბინაციას და შემთხვევით გადანაწილებას. ამასთანავე, სქესისთვის სპეციფიკური ეპიგენეტიკური იმპრინტი, რომელიც გარკვეული გენებისთვისაა საჭირო, გერმინაციული უჯრედების განყოფილების ფარგლებში უნდა დაუბრუნდეს საწყისს მდგომარეობას (იხ. მე-3, მე-6 და მე-7 თავები).

ღეროვანი უჯრედი: რეგენერაციის უნარის შენარჩუნება ქსოვილებში

განვითარებისათვის საჭირო დიფერენციაციის სპეციფიკურ პროგრამასთან ერთად, ორგანიზმმა ასევე უნდა შეინარჩუნოს ქსოვილსპეციფიკური **ღეროვანი უჯრედები**, რომლებსაც ზრდასრულ ორგანიზმში მთელი სიცოცხლის განმავლობაში შეუძლია დიფერენცირებულ უჯრედთა რეგენერაცია. ამის საუკეთესო მაგალითია ამგვარი უჯრედების არსებობა სისხლმბადი სისტემაში. ზრდასრულ ორგანიზმში ბირთვიანი (10^{11}-დან 10^{12}-მდე) სისხლმბადი უჯრედებიდან 10^4-10^5-მდე უჯრედს აქვს უნარი, მთელი სიცოცხლის განმავლობაში წარმოშვას ნებისმიერი, უფრო სპეციალიზებული სისხლის

უჯრედი. შესაძლებელია სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია სხვა ადამიანში და მისი სისხლმბადი სისტემის სრული აღდგენა (იხ. მე-13 თავი). გენთა ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტების სისტემა უზრუნველყოფს სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედების საჭირო მოცულობის შენარჩუნებას. ამგვარი რეგულატორებით მიიღწევა წონასწორობა თვითრეპლიკაციის გზით წარმოშობილ ღეროვან უჯრედებსა და მათ წინამორბედ უჯრედებს შორის, რაც განაპირობებს სისხლმბად სისტემაში სხვადასხვა მომწიფებული უჯრედის განვითარებას (სურ. 14-11) (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

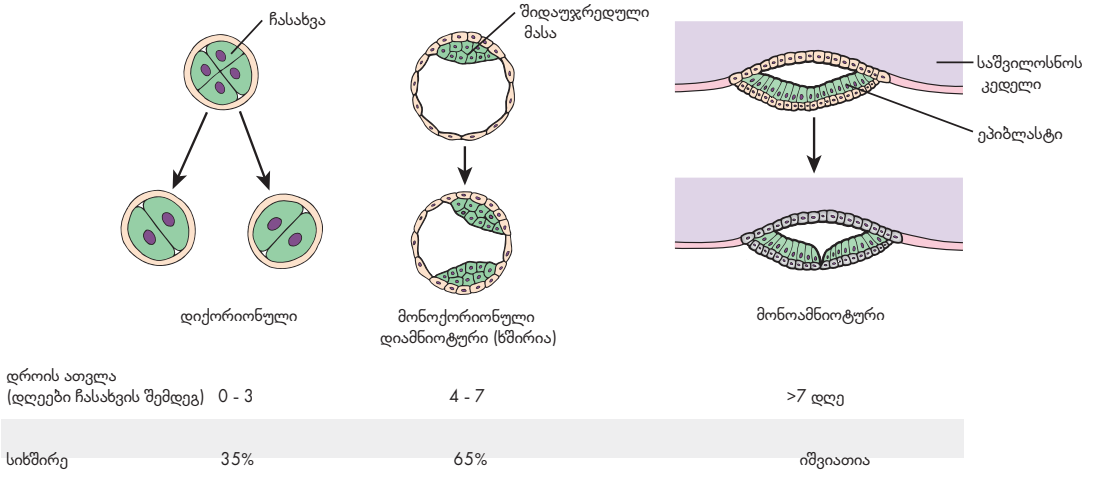
უჯრედის "ბედისწერა", სპეციფიკაცია და დეტერმინაცია

როდესაც არადიფერენცირებული უჯრედი განიცდის დიფერენციაციას, იგი გაივლის განსხვავებული საფეხურების სერიათა მთელ რიგს, რომლის განმავლობაშიც ავლენს სხვადასხვა ფუნქციას ან ნიშანს, სანამ არ დაასრულებს ჩამოყალიბებას. ამას (წინამორბედი უჯრედის გარდაქმნას ერითროციტად, კერატოციტად ან კარდიომიოციტად) უჯრედის განვითარების გზა "**უჯრედის ბედისწერა**" ეწოდება. განვითარებად ორგანიზმში ეს ნიშნები მოცემულ უჯრედულ ტიპებს შორის არა მარტო განსხვავებულია, არამედ დროთა განმავლობაში იცვლება კიდეც. დიფერენციაციის ადრეულ ეტაპზე უჯრედი განიცდის **სპეციფიკაციას**, რომლის დროსაც იგი იძენს სპეციფიკურ ნიშნებს, მაგრამ მასზე გარემოს ზეგავლენა (სასიგნალო მოლეკულების, პოზიციური ინფორმაციის საშუალებით) ჯერ კიდევ მნიშვნელოვანია; მას ჯერ კიდევ შეუძლია შეუცვალოს უჯრედს საბოლოო განვითარების ბედი. ეს გარეგანი სიგნალები თავდაპირველად მოდის მეზობელი უჯრედებისაგან პირდაპირი უჯრედშორისი კონტაქტის გზით ან უჯრედის ზედაპირი იღებს მათ ხსნადი სუბსტანციებიდან, რომელიც შეიცავს პოზიციურ ინფორმაციასაც იმის შესახებ, რა ადგილმდებარეობა უკავია უჯრედს სხვადასხვა **მორფოგენის** გრადიენტში. საბოლოოდ, უჯრედი ან შეუქცევადი სახით შეიძენს მისთვის დამახასიათებელ ნიშნებს, ან, ასევე შეუქცევადად, მას დაეკისრება ასეთი ნიშნების შეძენა (ამ მოვლენას **დეტერმინაციას** უწოდებენ). ყველა უჯრედი, გარდა გერმინაციული და ღეროვანი უჯრედების განყოფილებებისა, განვითარების საბოლოო ეტაპის მიღწევამდე. განიცდის სპეციფიკაციას და დეტერმინაციას.

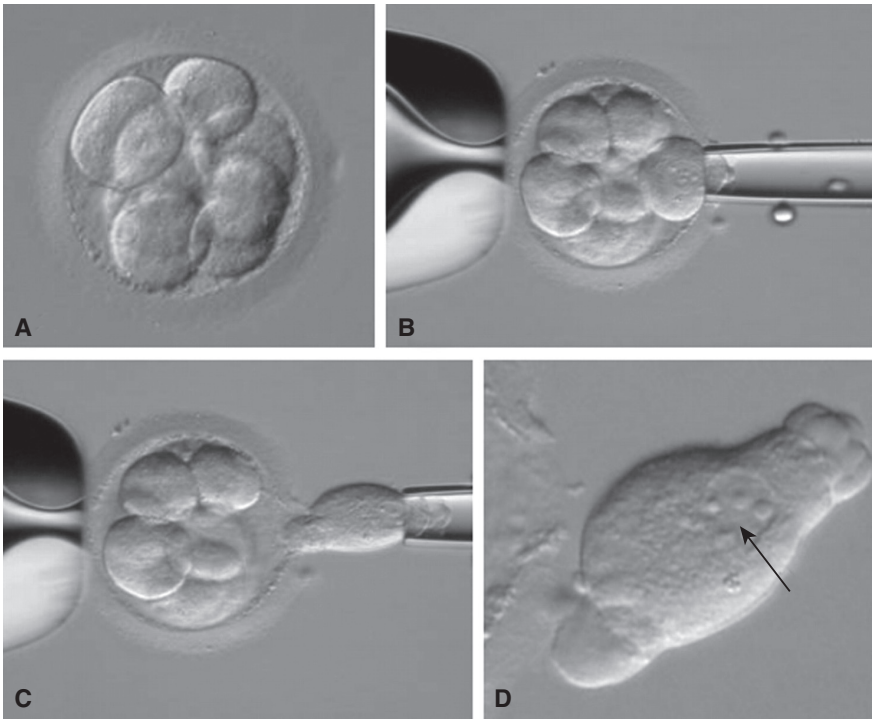
სპეციფიკაცია და დეტერმინაცია მოიცავს უჯრედის სტაბილური ფენოტიპის თანდათანობით ფორმირებას გენური ექსპრესიის გზით, რაც სპეციფიკურია თითოეული უჯრედის განვითარების გზისთვის – ნერვული უჯრედები ქმნის სინაფსურ ცილებს, მაგრამ არ შეუძლია წარმოქმნას ჰემოგლობინი, მაშინ როდესაც სისხლის წითელი უჯრედები არ ქმნის სინაფსურ ცილებს, მაგრამ წარმოქმნის ჰემოგლობინს. ლიმფოციტების წინამორბედი უჯრედების გარდა, რომლებშიც ხდება დნმ-ის რეარანჟირება T-უჯრედული რეცეპტორებისა და იმუნოგლობულინის გენებში (იხ. მე-3 თავი), გარკვეული გენის ექსპრესიის პროფილი, რომელიც პასუხისმგებელია დიფერენცირებული უჯრედის ფენოტიპზე, არ არის დნმ-ის თანამიმდევრობაში პერმანენტულ ცვლილებათა შედეგი – გენის ექსპრესია ისეთი **ეპიგენეტიკური** ცვლილებებით რეგულირდება, როგორიცაა სტაბილური ტრანსკრიფციული კომპლექსების წარმოშობა, ჰისტონების მოდიფიკაცია ქრომატინში და დნმ-ის მეთილირება (იხ. მე-3 თავი). გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური კონტროლი პასუხისმგებელია განვითარების **პლასტიკურობის** დაკარგვაზე, რასაც მოგვიანებით განვიხილავთ.

რეგულაციური და მოზაიკური განვითარება

განვითარების ადრეულ ეტაპზე უჯრედები ფუნქციური თვალსაზრისით ერთნაირია და ექვემდებარება სპეციფიკურ დინამიკურ პროცესებს; ეს ფენომენი ცნობილია, როგორც **რეგულაციური განვითარება**. ამ ეტაპზე, ემბრიონის რომელიმე ნაწილის მოცილების ან მოკვეთის შემთხვევაში, დარჩენილ ანალოგიურ უჯრედებს მისი კომპენსაცია შეუძლია. ამის საპირისპიროდ, განვითარების უფრო გვიან ეტაპზე, თითოეულ უჯრედს ემბრიონის ზოგიერთ ნაწილში აქვს მკაფიოდ განსაზღვრული განვითარების გზა და ამ შემთხვევაში



სურ. 14-13 პლაცენტური მემბრანების განლაგება მონოზიგოტურ ტყუპებში დამოკიდებულია ტყუპების წარმოშობის პერიოდზე. დიქორიონული ტყუპები ვითარდებიან მთლიანი ემბრიონის სრული გაპობით, რაც იწვევს ყველა ექსტრაემბრიონული ქსოვილის გაორმაგებას. მონოქორიონული დიამნიოტური ტყუპები წარმოიშობიან შიდაუჯრედული მასის გაყოფით ბლასტოცისტის სტადიაში. მონოამნიოტური ტყუპების წარმოქმნა ხდება ეპიბლასტის და არა ჰიპობლასტის გაყოფით.



სურ. 14-14 ბლასტომერების ბიოფსია ადამიანის ემბრიონის დანაწევრების სტადიაში: A. რვაუჯრედიანი ემბრიონი განაყოფიერებიდან მე-3 დღეს; **B.** ემბრიონი დამჭერ პიპეტზე (*მარცხნივ*) _ ბიოფსიური პიპეტით (*მარჯვნივ*) – zona pellucida-ს დარღვევა. **C.** ბლასტომერის მოცილება (შეწოვით); **D.** ბლასტომერის მოცილება (ბიოფსიით), მკაფიოდ მოჩანს ერთეული ბირთვი (ნაჩვენებია *ისრით*). *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ემბრიონი მხოლოდ გარეგნულად ჩანს ჰომოგენური. ეს გარემოება, როცა ემბრიონის ნაწილის დაკარგვას შეუძლია გამოიწვიოს იმ საბოლოო სტრუქტურის განუვითარებლობა, რომლის წარმოქმნაც აღნიშნულ უჯრედებს "ბედისწერით" ქონდათ განსაზღვრული, **მოზაიკური** განვითარების სახელითაა ცნობილი. ამრიგად, ემბრიონის განვითარებასთან ერთად თანდათანობით მცირდება განვითარების პლასტიკურობა.

რეგულაციური განვითარება და ტყუპების წარმოშობა

ადრეული განვითარება რომ პირველადი რეგულაციური პროცესია, ნაჩვენებია ემბრიოლოგიური ექსპერიმენტებით და დადასტურებულია კლინიკური გამოკვლევებით. იდენტური (**მონოზიგოტური**) ტყუპები იმის ბუნებრივი ექსპერიმენტული მტკიცებულებაა, რომ ადრეული განვითარება რეგულაციურია. იდენტური ტყუპების ყველაზე გავრცელებული ტიპი წარმოიშობა განვითარების პირველი კვირის მეორე ნახევარში, როდესაც ხდება შიდაუჯრედული მასის დაყოფა (დანაწევრება) და თითოეული ნახევარი იწყებს განვითარებას ნორმალური ნაყოფის ჩამოსაყალიბებლად (სურ. 14-13). ამ სტადიაში ემბრიონი ნაწილობრივ მაინც რომ რეგულირდებოდეს მოზაიკური განვითარების პრინციპით, ტყუპები მხოლოდ ნაწილობრივ განვითარდებოდნენ და ექნებოდათ კომპლემენტური ნაწილები; მაგრამ ეს ნამდვილად სხვა შემთხვევაა, რადგან ტყუპები ძირითადად სრულიად ნორმალურად ვითარდებიან და, საბოლოოდ, პრენატალური და პოსტნატალური ზრდის შედეგად ნორმალურ ზომებს აღწევენ.

მონოზიგოტური ტყუპების სხვადასხვა ფორმა მარეგულირებელ განვითარებას რამდენიმე სხვადასხვა ეტაპზე წარმოაჩენს. **დიქორიონული ტყუპები** ოთხუჯრედიანი ჩანასახის დანაწევრების შედეგად ვითარდებიან. **მონოქორიონული ტყუპები** შიდა უჯრედული მასის დანაწევრებით წარმოიქმნებიან, ხოლო მონოამნიონური ტყუპები კიდევ უფრო გვიანდელი დანაწევრების შედეგია; ეს ხდება ორშრიან ჩანასახში, რომელიც შემდგომში წარმოქმნის ორ განცალკევებულ ემბრიონს, მაგრამ მხოლოდ ერთ ექსტრაემბრიონულ (არაჩანასახოვან) განყოფილებას, საიდანაც მოგვიანებით ერთი ამნიონი ყალიბდება. ტყუპების ყველა განხილული შემთხვევა გვიჩვენებს, რომ ამ უჯრედულ პოპულაციებს საკუთარი განვითარების რეპროგრამირება შეუძლიათ სრულყოფილი ემბრიონის ფორმირებისთვის იმ უჯრედებისაგან, რომელთაც იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მათი გაყოფა არ მოხდა, უნარი შესწევთ მონაწილეობა მიიღონ ემბრიონის მხოლოდ ნაწილის ფორმირებაში.

პრეიმპლანტაციური დიაგნოსტიკის (იხ. მე-17 თავი) ტექნოლოგიის წარმატებით დანერგვა გვიჩვენებს, რომ ადამიანის ადრეული განვითარებაც რეგულაციურია. ამ მეთოდის გამოყენებისას მომავალი მშობლებისგან იღებენ მდედრობით და მამრობით გამეტებს და ახდენენ ინ ვიტრო განაყოფიერებას (სურ. 14-14; იხ. აგრეთვე სურ. 17-1). როდესაც ეს განაყოფიერებული ემბრიონი გახდება რვაუჯრედიანი (მესამე დღეს), განვითარებად ბლასტოცისტს ბიოფსიის მიკრონემსებით მოაცილებენ რამდენიმე უჯრედს. მკვეთრად გამოხატული ბირთვიანი იზოლირებული უჯრედის შესწავლა შესაძლებელია სხვადასხვა ციტოგენეტიკური ან გენომური ტესტირების მეთოდით, იმის დასადგენად, არის თუ არა ემბრიონი გადასანერგად გამოსადეგი. შემდეგ ხდება დანარჩენი

შვიდი უჯრედისგან შემდგარი ჯანმრთელი ემბრიონების სელექცია და იმპლანტაცია დედის ორგანიზმში. ემბრიონის უნარი, აღდგეს რვა უჯრედიდან ერთი უჯრედის ბიოფსიის შემდეგ, დამახასიათებელია რეგულაციური განვითარებისათვის. თუ დავუშვებთ, რომ ბიოფსიის გზით მოცილებული უჯრედების დატოვების შემთხვევაში ისინი სხეულის ცალკეულ ნაწილად ან სეგმენტად განვითარდებოდნენ (ანუ მათი განვითარება წარიმართებოდა მოზაიკური ფორმით), შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ სხეულის ეს ნაწილი ან არ იარსებებს ზრდასრულ ინდივიდში, ან დეფექტური იქნება. ემბრიონს აქვს კომპენსატორული მექანიზმი იმ უჯრედების ჩასანაცვლებლად, რომლებიც შემდგომში იწყებენ ნორმალურ განვითარებას და ეს მექანიზმი მათ მეზობლად მდებარე უჯრედებით განისაზღვრება.

მოზაიკური განვითარება

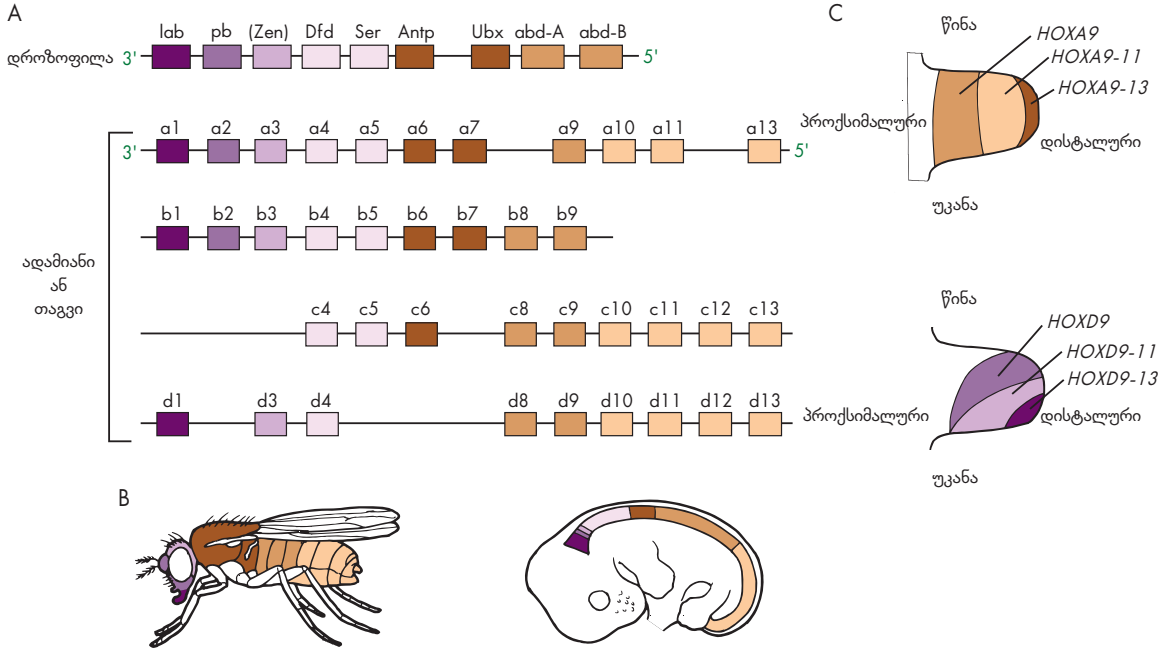
ემბრიონული განვითარება, ზოგადად, რეგულაციურიდან მოზაიკურ განვითარებაში გადადის. ზემოთ ჩვენ განვიხილეთ ნორმალური იდენტური ტყუპების ჩამოყალიბების პროცესი, როგორც რეგულაციური განვითარების ნიმუში; თუმცა ემბრიონის გვიანდელი დანაწევრების შედეგად **შეზრდილი ტყუპების** წარმოშობის შესწავლამ აჩვენა, რომ ემბრიონი მოზაიკურ განვითარებასაც გადის, რადგან შეზრდილი ტყუპების შემთხვევაში ორ ნაყოფს საზიარო სხეულის ნაწილები და ორგანოები აქვს. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ემბრიონის დანაწევრება რეგულაციურიდან მოზაიკურ განვითარებაზე გადასვლის შემდეგ ხდება, როცა სრული ემბრიონების წარმოშობა ძალიან დაგვიანებულია.

საინტერესოა, რომ ზოგიერთი სახეობის ზრდასრულ წარმომადგენელში (ადამიანის გარდა) სპეციფიკური ქსოვილების დაკარგვამ შესაძლოა არ შეაფერხოს განვითარება. მაგალითად, ზრდასრულ სალამანდრას კუდის მთლიანად მოკვეთის შემთხვევაში მისი რეგენერაციის უნარი შესწევს. როგორც ჩანს, უჯრედული პოპულაციის დარჩენილ ნაწილს შეუძლია ტრავმის შემდგომ ხელახლა "ჩართოს" კუდის განვითარების პროგრამა. ბიოლოგიის განვითარების ერთ-ერთი მიზანი სწორედ ეს არის – ღრმად შეისწავლოს ეს პროცესი სხვა სახეობებში და მომავალში ადამიანის რეგენერაციულ სამედიცინო პრაქტიკაში მისი დანერგვა შეძლოს.

ღერძის სპეციფიკაცია და სქემის ფორმირება

განვითარებადი ორგანიზმის უმნიშვნელოვანეს ფუნქციას ემბრიონული სტრუქტურების სივრცობრივი ურთიერთობის განსაზღვრა წარმოადგენს. ადრეული განვითარების სტადიაზე ორგანიზმმა უნდა განსაზღვროს სხეულის ზოგიერთი სეგმენტისა და ორგანოს ფარდობითი ორიენტაცია, მათ შორის, სამი ღერძის ჩამოყალიბება:

- თავის მდებარეობა კუდის ღერძის მიმართ/ რასაც **კრანიო-კაუდალურს ან წინა – უკანა ღერძს** უწოდებენ, ყალიბდება ემბრიოგენეზის ძალიან ადრეულ ეტაპზე (განვითარების გვიანდელ ეტაპზე მას როსტრო-კაუდალურ ღერძს უწოდებენ) და იგი შესაძლოა იმ სპერმატოზოიდის შესვლის პოზიციით განისაზღვროს, რომელიც კვერცხუჯრედს ანაყოფიერებს.
- **დორსო-ვენტრალური ღერძი** მეორე განზომილებაა და აქაც, დორსალური და ვენტრალურ სტრუქტურების განსაზღვრაზე პასუხისმგებელია მთელი რიგი ურთიერთმოქმედი



სურ. 14-15 ***HOX* გენების მოქმედება და განლაგება. A**. ხერხემლიანების და უხერხემლოების საერთო წინაპრების *HOX* გენის კლასტერი ძუძუმწოვრებში გაოთხმაგდა, ხოლო წინაპრის კლასტერის ცალკეული წევრები დაიკარგა. **B**. *HOX* გენების კომბინაცია, რომელიც განვითარებად ემბრიონში ექსპრესირებდა წინა-უკანა ღერძის მოსაზღვრე რეგიონში, გამოირჩევა განვითარების უნიკალური მეტაბოლური გზით (კოდები შეფერილია ბუზში და ადამიანის ემბრიონში). **C**. განვითარებად კიდურებში (ზემოთ, *მარჯვნივ*) *HOXA* და *HOXD* გენების განსხვავებული კომბინაციები ექსპრესირდება მომიჯნავე ზონებში, რაც აადვილებს განვითარების მეტაბოლური გზის შერჩევას პროქსიმალურ-დისტალური და წინა-უკანა ღერძების გასწვრივ. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

ცილები და სასიგნალო მეტაბოლური გზები. მორფოგენი SHH (sonic hedgehog) (მას ქვემოთ განვიხილავთ) მონაწილეობს ზურგის ტვინის გასწვრივი დორსო-ვენტრალური ღერძის დადგენაში.

- ბოლოს კი **მარცხენა-მარჯვენა ღერძი** უნდა ჩამოყალიბდეს. მარცხენა-მარჯვენა ღერძის არსებობა აუცილებელია გულის სათანადოდ განვითარებისა და შინაგანი ორგანოების სწორი განლაგებისათვის; მაგალითად, X ქრომოსომასთან შეჭიდული *ZIC3* გენის ანომალია, რომელიც ჩართულია მარცხენა-მარჯვენა ღერძის განსაზღვრაში, იწვევს გულის კუნთის ანომალიებს და ორგანოების ტრანსპოზიციას (სიტუს ინვერსუს), როცა გულმკერდის და მუცლის ღრუს ზოგი ორგანო გულმკერდის და მუცლის ღრუს საპირისპირო მხარეს მდებარეობს.

სამი ღერძი, რომლის სპეციფიკაციაც აუცილებლად უნდა მოხდეს მთელ ემბრიონში, სპეციფიკაციას კიდურების განვითარების ადრეულ ეტაპზეც საჭიროებს. ორგანიზმმა კიდურის ფარგლებში ზუსტად უნდა განსაზღვროს პროქსიმალურ-დისტალური (მხრებიდან თითის დაბოლოებამდე), წინა და უკანა (ცერა თითიდან მეხუთე თითამდე) და დორსალურ-ვენტრალური ღერძები (ხელის ზურგიდან ხელისგულამდე). უჯრედულ დონეზე ცალკეული უჯრედებიც ვითარდება ისეთი პოლარობის ღერძამდე, როგორიცაა, მაგალითად, თირკმლის პროქსიმალური მილაკების უჯრედებში ან ნეირონებში აქსონების და დენდრიტების ბაზალურ-აპიკალური ღერძები. ამრიგად, ღერძების სპეციფიკაცია მთელ ემბრიონში, კიდურებსა და უჯრედებში, განვითარების ფუნდამენტური პროცესია.

როგორც კი ორგანიზმის ღერძები განისაზღვრება, ემბრიონს ფორმირების პროგრამა ღერძებზე გადააქვს. სქემატურად, თუ ღერძს წარმოვიდგენთ, როგორც უჯრედების განუვითარებელი მასის გასწვრივ გავლებულ ხაზს, რომლის ერთი ბოლო უნდა იყოს თავი, ხოლო მეორე – კუდი, მაშინ ნიშნების ფორმირება იქნება ემბრიონის გაყოფა სეგმენტებად და ამ სეგმენტების იდენტიფიცირება, როგორიცაა თავის, გულ-მკერდის, მუცლის და ა.შ. სეგმენტების იდენტიფიკაცია. *HOX* გენები (იხ. ქვემოთ) უდიდეს როლს ასრულებს იმ სხვადასხვა სტრუქტურის განსაზღვრაში, რომლებიც ვითარდება წინა და უკანა ღერძების გასწვრივ. ნიშნების სპეციფიკაციის პროგრამის საბოლოო შედეგი გულისხმობს, რომ უჯრედების ან უჯრედთა ჯგუფების იდენტურობის განსაზღვრა თავიდანვე დაკავშირებულია მათ ადგილმდებარეობასთან ორგანიზმში. ამ იდენტურობას შემდგომში უჯრედები გამოიყენებენ, როგორც ერთგვარ მინიშნებას (ინსტრუქციას), რათა ზუსტად განსაზღვრონ, როგორ წარიმართება შემდგომი განვითარება.

ნიშნების ჩამოყალიბება და HOX გენური სისტემა

ჰომეობოქსის (*HOX*) გენურ სისტემას, რომელიც პირველად აღწერეს ხილის ბუზში, დროზოფილაში (*Drosophila melanogaster*), განვითარების ბიოლოგიაში ხშირად განიხილავენ, როგორც პარადიგმას. ამ გენებს *HOX* სახელწოდებით მოიხსენიებენ, რადგან მათ მიერ კოდირებული ცილები ტრანსკრიფციული ფაქტორებია, რომლებიც შეიცავს კონსერვირებულ, დნმ-ბმულ ჰომეოდომენს. ჰომეოდომენის მაკოდირებელი გენურ სეგმენტს ეწოდება ჰომეობოქსი, რის გამოც ამ გენურმა ოჯახმა მიიღო სახელწოდება *HOX*.

ცხოველთა მრავალ სახეობას აქვს *HOX* გენები და ამ გენთა მიერ კოდირებული ჰომეოდომენები ერთმანეთის მსგავსია; თუმცა სხვადასხვა სახეობა განსხვავებული რაოდენობის *HOX* გენებს შეიცავს, მაგალითად, ხილის ბუზი შეიცავს 8, ადამიანი კი – 40-მდე *HOX*-ს. ადამიანის 40 *HOX* გენი ქმნის ოთხ კლასტერს – A, B, C და D ჯგუფებს ოთხ სხვადასხვა ქრომოსომაში. სახეობათა კლასტერებში კონსერვირებულია ინდივიდუალური გენების თანამიმდევრობა. ადამიანის *HOX*

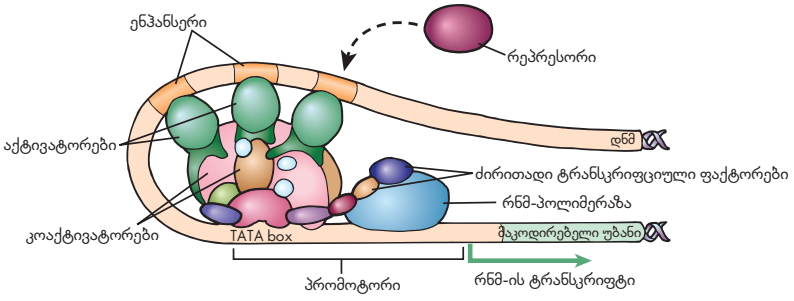
განვითარების პროცესში მოქმედი ძირითადი მექანიზმები

- გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორებით
- უჯრედული სიგნალის გადაცემა პირდაპირი კონტაქტით და მორფოგენებით
- უჯრედის ფორმის და პოლარობის ინდუქცია
- უჯრედის გადაადგილება
- უჯრედის დაპროგრამებული კვდომა

გენური კლასტერები გენთა დუპლიკაციის სერიების გზით წარმოიქმნა (სურ. 14-15), რაც კონცეპტუალურად მე-11 თავში აღწერილი გლობინის გენური ოჯახის ევოლუციის მსგავსია. თავდაპირველად, საწყისი მემკვიდრული *HOX* გენების გაორმაგება ცალკეული ქრომოსომების ტანდემურ წყობაში ხდებოდა. ამ *HOX* გენების ცალკეული ნაკრებების შემდგომი გაორმაგება და ახალი ნაკრების გადანაცვლება (რელოკაცია) გენომში დასრულდა ოთხი არაშეჭიდული *HOX* გენური კლასტერის წარმოშობით ადამიანში (და სხვა ძუძუმწოვრებში); ეს კლასტერებია: *HOXA, HOXB, HOXC* და *HOXD*.

ემბრიონის გარკვეულ უბნებში ლოკალიზებულია უჯრედების მცირე ჯგუფები *HOX* გენების ექსპრესიის უნიკალური კომბინაციებით, რაც ხელს უწყობს ამ უბნების განვითარების გზების განსაზღვრას. ბუზებში ცალკეული *HOX* გენების კლასტერიდან ხდება *HOX* გენების სპეციფიკურ კომბინაციათა ექსპრესია სხეულის წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ. ამ მექანიზმით რეგულირდება გენის ექსპრესიის ხასიათი და, შესაბამისად, სხვადასხვა ორგანოს განვითარება (იხ. სურ. 14-15). ძუძუმწოვრები ანალოგიური ფუნქციის შესასრულებლად იყენებენ *HOX* გენებს სხვადასხვა კლასტერიდან. ადრეულ ეტაპზე მთელ ემბრიონში HOX ტრანსკრიფციული ფაქტორები ზუსტად განსაზღვრავს წინა-უკანა ღერძებს: მაგალითად, *HOXA* და *HOXB* კლასტერები მოქმედებს როსტრალურ-კაუდალური ღერძის გასწვრივ და განსაზღვრავს ინდივიდუალური ხერხემლის მალების და სომიტების იდენტურობას. განვითარების შედარებით გვიანდელ ეტაპზე HOXA და HOXD კლასტერები რეგიონულ იდენტურობას განსაზღვრავს განვითარებადი კიდურის ღერძის გასწვრივ.

HOX გენის ექსპრესიის ერთ-ერთი საინტერესო ასპექტია ის, რომ კლასტერში გენების განლაგება შეესაბამება ჩანასახში იმ უბნის ადგილმდებარეობას, სადაც გენი ექსპრესირებს, და დროს, როდესაც ეს გენი ექსპრესირებს (იხ. სურ. 14-15). სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ჯგუფში *HOX* გენის ადგილმდებარეობა პირდაპირაა დაკავშირებული როგორც ექსპრესიის დროსთან, ისე ექსპრესიის ადგილთან ემბრიონში წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ. მაგალითად, *HOXB* გენურ კლასტერში თავდაპირველად გენები ემბრიონის წინა ნაწილში, კლასტერის ერთ-ერთ



სურ. 14-16 ძირითადი ტრანსკრიფციული ფაქტორები (გამოსახულია ლურჯად) და რნმ-პოლიმერაზა, ქიმიური ბმით დაკავშირებული ცის-თანამიმდევრობებთან რნმ-ის ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტის მიმდებარე უბანში; ზოგადად, ამ ცის-მდგომარეობაში მოქმედ თანამიმდევრობებს პრომოტორს უწოდებენ. დისტალური ენჰანსერი ან საილენსერი ქიმიური ბმით უკავშირდება სპეციალიზებულ და ქსოვილ-სპეციფიკურ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს. კოაქტივატორი ცილები ხელს უწყობს სპეციალიზებული და ძირითადი ტრანსკრიფციული ფაქტორების ბიოქიმიურ ურთიერთქმედებას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ბოლოზე ექსპრესირდება; დანარჩენი გენების თანამიმდევრობა კლასტერში მათი ექსპრესიის მიმდევრობას შეესაბამება და ეს მიმდევრობა დაცულია როგორც წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ მათი ადგილმდებარეობის, ისე ექსპრესიის დროის შესაბამისად. მიუხედავად იმისა, რომ გენების ასეთი ორგანიზაცია სრულიად უჩვეულოა და ვერ ჩაითვლება გენომში გენის ორგანიზაციის განზოგადებულ თვისებად (იხ. მე-3 თავი), მსგავსი ფენომენი დადასტურდა ადამიანის კიდევ ერთ გენურ ოჯახში – გლობინის გენების კლასტერში, რომელიც განვითარების მიხედვით რეგულირდება (იხ. მე-11 თავი). ორივე შემთხვევაში, გენების სივრცითი ორგანიზაციის ასოციაცია განვითარების პროცესში გენის დროით ექსპრესიასთან გენომში სავარაუდოდ ასახავს ფართომასშტაბიან რეგულაციური ელემენტების მოქმედებას, რომლებიც ეპიგენეტიკურ კომპაქტიზაციას წარმართავენ და განვითარებად ემბრიონში სხვადასხვა დროს სხვადასხვა გენებთან წვდომას განსაზღვრავენ.

ამრიგად, *HOX* გენური ოჯახი განვითარების ბიოლოგიისა და ევოლუციის რამდენიმე მნიშვნელოვან პრინციპს წარმოაჩენს.

- *პირველი*, ემბრიონის განვითარების სხვადასხვა დროს და სხვადასხვა ადგილზე გენების ჯგუფი ერთობლივად ფუნქციონირებს მსგავსი ძირითადი ამოცანების შესასრულებლად.
- *მეორე*, ჰომოლოგიური სტრუქტურები წარმოქმნილია საერთო ევოლუციური წინამორბედებისგან მიღებული ჰომოლოგიური ტრანსკრიფციული ფაქტორების ნაკრებისგან. მაგალითად, ბუზებს და ძუძუმწოვრებს აქვთ სხეულის მსგავსი გეგმა (თავი ტორსის წინ არის, კიდურები გამოდის ტორსიდან, გული და სასუნთქი სისტემის ორგანოები განლაგებულია საჭმლის მომნელებელი ორგანოების წინ), ამასთან, სხეულის გეგმა განისაზღვრება გენების იმ ერთობლიობით, რომლებმაც საერთო ევოლუციურ წინამორბედებში მსგავსი გზა განვლეს.
- *მესამე*, *HOX* გენები საუცხოო გენომურ ორგანიზაციას ავლენს კლასტერში, რაც განვითარების პროცესში მათ ფუნქციასთან თანაფარდობაშია.

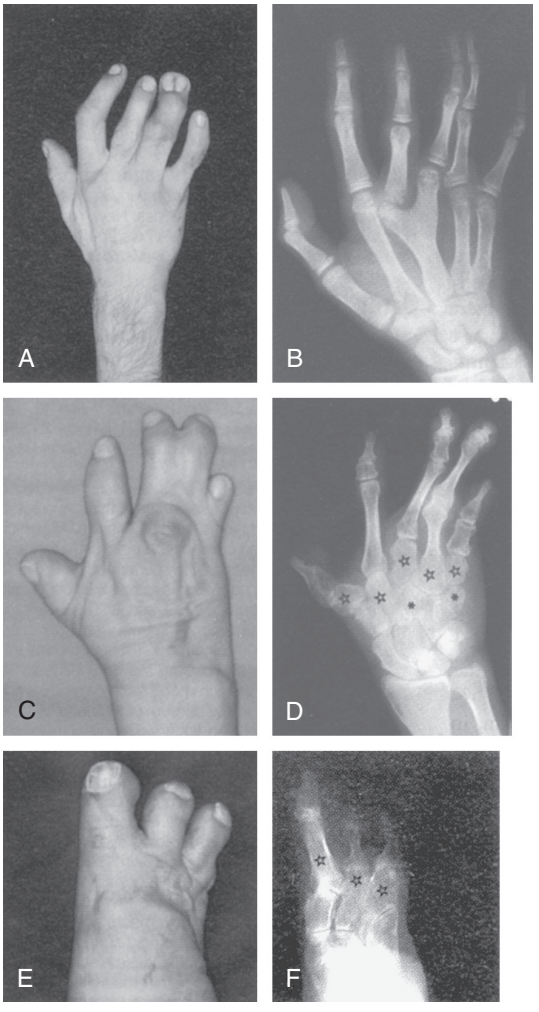
განვითარების უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები

ამ ქვეთავში განვიხილავთ განვითარების მარეგულირებელ ძირითად უჯრედულ და მოლეკულურ მექანიზმებს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). წარმოგიდგენთ ყოველ მექანიზმს, რომელსაც თან ერთვის ადამიანში მისი დარღვევით გამოწვეული თანდაყოლილი დეფექტის ან დაავადების მოკლე აღწერილობა.

გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორებით

ტრანსკრიფციული ფაქტორები განვითარებას სხვა გენების ექსპრესიის გაკონტროლების გზით აკონტროლებს. ამ გენებიდან ზოგიერთი თავადაც ტრანსკრიფციულ ფაქტორს წარმოადგენს. ტრანსკრიფციული ფაქტორების იმ ჯგუფებს, რომლებიც ერთობლივად ფუნქციონირებს, **ტრანსკრიფციულ რეგულატორულ მოდულებს** უწოდებენ და მათი ფუნქციური ანალიზი განვითარების გენეტიკის და გენომური ბიოლოგიის ერთ-ერთი უმთავრესი ამოცანაა. ზოგიერთი ტრანსკრიფციული ფაქტორი სამიზნე გენებს ააქტიურებს, სხვები კი მათ თრგუნავს; ზოგიერთს ერთდროულად როგორც გამააქტივებელი, ისე დამთრგუნველი ფუნქცია აქვს (ე.წ. ბიფუნქციური ტრანსკრიფციული ფაქტორები). არამაკოდირებელი რნმ-ები, როგორიცაა მიკრო-რნმ-ები, აგრეთვე ურთიერთქმედებენ სამიზნე თანამიმდევრობებთან და შეუძლიათ გააააქტივონ ან დათრგუნონ გენის ექსპრესია. სხვადასხვაგვარი აქტივატორების და რეპრესორების ჩართვა ქრომატინში შეიძლება წარიმართოს ჰისტონების მოდიფიკაციით, მაგალითად, აცეტილირებით, ხოლო ჰისტონების მოდიფიკაციის რეგულაცია ხორციელდება ჰისტონ-აცეტილტრანსფერაზებით და ჰისტონ-დეაცეტილაზებით (იხ. მე-3 თავი). ჰისტონების ასეთი ეპიგენეტიკური ცვლილებები მარკერებია, რომლებიც აჩვენებს, არის თუ არა მოცემული გენი აქტიური ან ინაქტიური. რეგულატორული მოდულები სხვადასხვა ადგილას და სხვადასხვა დროს ტრანსკრიფციული ფაქტორების სხვადასხვა კომბინაციის ექსპრესიას იწვევს; სწორედ ამ გზით ახერხებენ ისინი განვითარების პროცესის სივრცით-დროით რეგულაციას. სივრცესა და დროში განსხვავებული გენების ექსპრესიის წარმართვა სხვადასხვა ტრანსკრიფციული რეგულატორული მოდულის დაკავშირება ტრანსკრიფციულ კომპლექსებთან ჰისტონური მოდიფიკაციებით კონტროლდება და ემბრიონის განვითარების ცენტრალურ ელემენტს წარმოადგენს.

ტრანსკრიფციული რეგულატორული კომპლექსი შედგება, მრავალი საერთო და სპეციფიკური ურთიერთდაკავშირებული ტრანსკრიფციული ფაქტორისაგან, რომლებიც პასუხისმგებელია ტრანსკრიფციული კომპლექსის შერჩევითობის შექმნაზე (სურ. 14-16). საერთო ტრანსკრიფციულ ფაქტორთა უმეტესობა მთლიანი გენომის მასშტაბით ათასობით ტრანსკრიფციულ კომპლექსშია აღმოჩენილი და თითოეული მათგანის როლი განვითარების პროცესში არსებითი, მაგრამ არასპეციფიკურია. სპეციფიკური ტრანსკრიფციული ფაქტორები ასევე მონაწილეობს ტრანსკრიფციული ფაქტორის კომპლექსების წარმოქმნაში, უმეტესად ჰისტონური მოდიფიკაციების ეპიგენეტიკური მარკერების კონტროლის ქვეშ, მაგრამ მხოლოდ სპეციფიკურ



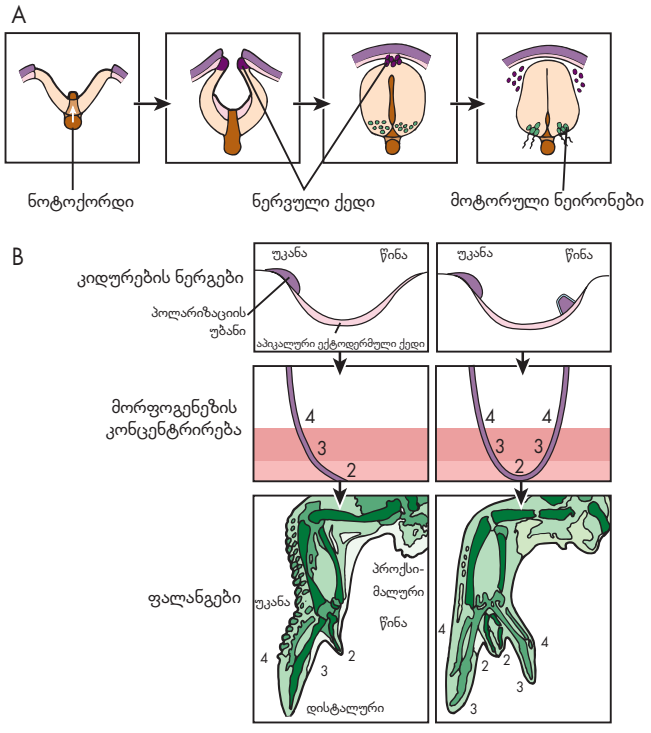
სურ. 14-17 ***HOXD13*-ში ფუნქციის გაძლიერების იშვიათი მუტაცია წარმოქმნის დეფექტურ ცილას, რომელსაც აქვს ნეგატიური დომინანტური ეფექტი.** ფოტო და რენტგენის სურათებზე გამოსახულია სინპოლიდაქტილიის ფენოტიპი. **A** და **B** *HOXD13* მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტური ინდივიდის ხელის მტევანი და მისი რენტგენოგრაფია. აღინიშნება III ნების ძვლის განტოტვა და ამით განპირობებული დამატებითი IIIα თითი. თითებს შორის სინდაქტილია ნაწილობრივ გასწორდა III და IIIα-IV მონაკვეთის ქირურგიული ოპერაციის შედეგად. **C** და **D** *HOXD13* მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდის ხელის მტევანი და მისი რენტგენოგრაფია. აღინიშნება III, IV თითების და ძვლების სინდაქტილია და ერთი საერთო სახსარი; ნების ცერის, II, III თითების და ნეკის ძვლები ტრანსფორმირებულია და ემსგავსება მტევნის მოკლე ძვლებს (სურათზე აღნიშნულია ვარსკვლავებით); ორი დამატებითი მაჯის ძვალი (აღნიშნულია *მცირე ვარსკვლავებით*) და მოკლე მეორე ფალანგები. სხივის, იდაყვის და მაჯის პროქსიმალური ძვლები ნორმალურია. **E** და **F** იმავე ჰომოზიგოტური ინდივიდის ტერფი და მისი რენტგენოგრაფია. აღინიშნება წინატერფის შედარებით ნორმალური ზომის I ძვალი, წინატერფის მცირე ზომის II ძვალი, ხოლო III, IV და V წინატერფის ძვლები ჩანაცვლებულია ერთი წინატერფის ძვლით (აღნიშნულია *ვარსკვლავებით*). იხ. *წყაროები და მტკიცებულებები..*

უჯრედებში ან განვითარების სპეციფიკურ პერიოდებში. შესაბამისად, გენის ექსპრესიის რეგულაცია განვითარების პროცესების სრულყოფილად გაკონტროლების საშუალებას იძლევა.

ნორმალურ განვითარებაში ტრანსკრიფციული ფაქტორების მნიშვნელობა კარგად ჩანს HOXD13-ის უჩვეულო მუტაციის მაგალითზე, რომელიც სინპოლიდაქტილიას იწვევს, არასრული დომინირების მდგომარეობას, როცა ჰეტეროზიგოტებს ფალანგთაშორისი აპკები და ხელ-ფეხზე დამატებითი თითები აქვთ. ჰომოზიგოტურობა იშვიათია და ასეთ ინდივიდებს ანალოგიური, თუმცა უფრო მძიმედ გამოხატული ანომალიები და ხელის მტევნის, მაჯის, ტერფის და კოჭის ძვლების ანომალიები აღენიშნებათ (სურ. 14-17). *HOXD13*-ის მუტაცია, რაც **სინპოლიდაქტილიას** იწვევს, განპირობებულია ცილის ამინოტერმინალურ დომენში პოლიალანინის ტრაქტის ექსპანსიით; ნორმალურ ცილაში 15 ალანინია, მაშინ, როდესაც მუტანტური ცილა 22-დან 24-მდე ალანინს შეიცავს. სინპოლიდაქტილიის გამომწვევი პოლიალანინის ექსპანსია, ალბათ, ფუნქციის გაზრდის მექანიზმით მოქმედებს (იხ. მე-11 თავი), რადგანაც ჰეტეროზიგოტურობას *HOXD13*-ის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის მიხედვით, მხოლოდ ზომიერი ზეგავლენა აქვს კიდურების განვითარებაზე; დამახასიათებელია რუდიმენტული დამატებითი თითის არსებობა ტერფის ცერა და მეორე თითს, აგრეთვე მეოთხე თითსა და ნეკს შორის. ზუსტი მექანიზმის მიუხედავად, ასეთი მდგომარეობა იმის მაუწყებელია, რომ *HOX* გენების ძირითადი ფუნქციაა განვითარების მიმდინარეობისას სხეულის სპეციფიკური ღერძების გასწვრივ რეგიონული იდენტობის განსაზღვრა.

მორფოგენები და სიგნალის გადაცემა უჯრედიდან უჯრედში

განვითარების პროცესების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თავისებურება ისაა, რომ უჯრედები ერთმანეთს უნდა უკავშირდებოდეს ქსოვილებისა და უჯრედული ქვეტიპების სათანადო სივრცული განაწილების უზრუნველსაყოფად. ასეთი კავშირი უჯრედული სასიგნალო მექანიზმებით ხორციელდება. უჯრედშორისი კომუნიკაციის ეს სისტემები, ჩვეულებრივ, შედგება უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორის და მასთან დაკავშირებული მოლეკულისგან, ე.წ. **ლიგანდისაგან**. ლიგანდებთან დაკავშირებული რეცეპტორები სიგნალებს უჯრედშიდა სასიგნალო გზებით გადასცემენ. ლიგანდ-რეცეპტორის წყვილის ერთ-ერთ ნიმუშია ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორები და მათი რეცეპტორები. ადამიანში ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის გენური ოჯახის 23 წევრია ცნობილი, რომელთა უმრავლესობას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს განვითარების პროცესში. ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორები ლიგანდების როლს ასრულებენ თიროზინ კინაზას რეცეპტორებისთვის. ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორების რეცეპტორების ანომალიები იწვევს დაავადება აქონდროპლაზიას (შემთხვევა 2) (იხ. მე-7 თავი) და გარკვეულ სინდრომებს, რომლებიც, თავის მხრივ, განაპირობებენ თავის ქალასა და სახის განვითარების ანომალიებს – **კრანიოსინოსტოზებს**, გამოწვეულს თავის ქალას ნაკერების ნაადრევი შეერთებით. განვითარების მორფოგენის ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია მორფოგენი hedgehog (ზღარბი), რომელიც პირველად დროზოფილაში აღმოაჩინეს და ეს სახელი ეპიდერმული ჯაგრის ორიენტაციის ცვლილების უნარის გამო უწოდეს. hedgehog-ის ცილის დიფუზია ქმნის გრადიენტს, რომელშიც ცილების განსხვავებული კონცენტრაციები განსაზღვრავს გარემომცველი უჯრედების განვითარების გზების სხვადასხვაობას. ადამიანებში, *დროზოფილას* hedgehog-ის მონათესავე



სურ. 14-18 **A**. განვითარებადი ნერვული მილის განივი ჭრილი. ნოტოქორდიდან გამოყოფილი Sonic hedgehog ცილა დიფუზიის გზით ხვდება ზემოთ, განვითარებადი ნერვული მილის ვენტრალურ ნაწილში. (სურათზე შეფერილია *ყავისფრად*); ცილის მაღალი კონცენტრაციები ქორდის ზემოთ განაპირობებს საყრდენი ფირფიტის წარმოქმნას, მაშინ როდესაც დაბალი კონცენტრაციები ქორდის ლატერალურად წარმოშობს მოტორულ ნეირონებს. ნერვული მილის ზემოთ, დორსალურად, ექტოდერმა გამოყოფს ძვლის მორფოგენურ ცილებს, რომლებიც ხელს უწყობს ნერვული მილის ქედის განვითარებას დორსალურ ბოლოსთან მილის დახურვისას (შეფერილია *ისფრად*). **B**. Sonic hedgehog-ის ცილის მორფოგენეტიკური მოქმედება კიდურის ჩანასახების ჩამოყალიბების დროს. SHH გამოიყოფა პოლარიზებული აქტიურობის უბნიდან (B სურათზე მაპოლარიზებელი ზონა შეფერილია) უკანა კიდურის ჩანასახებში და წარმოქმნის გრადიენტს (გრდიენტის უმაღლესი დონე შეესაბამება 4-ს, რომელიც მცირდება 2-მდე). მუტაციების ან ტრანსპლანტაციის ექსპერიმენტების შედეგად წინა კიდურის ჩანასახებში იქმნება ექტოპური მაპოლარიზებელი უბანი, რომელიც იწვევს უკანა კიდურის ელემენტების დუპლიკაციას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

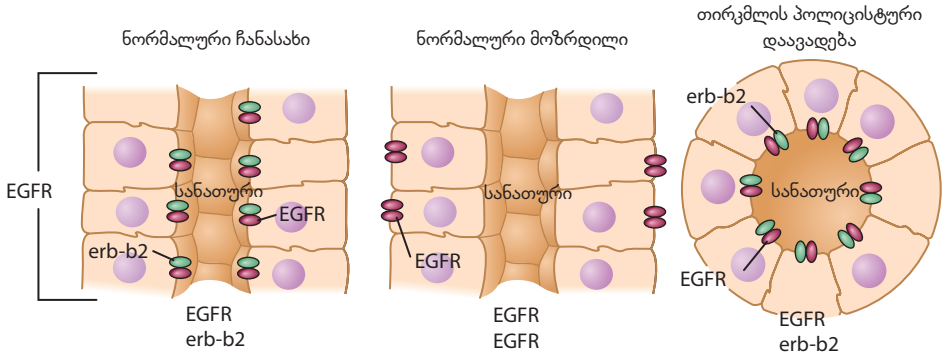
სურ. 14-19 *SHH* **მუტაციის ცვალებადი ექსპრესიულობა.** დედა და ქალიშვილი ერთი და იგივე მისენს *SHH* მუტაციის მატარებელია, მაგრამ შვილს დაავადება უფრო მძიმედ აქვს გამოხატული, აღენიშნება მიკროცეფალია, ტვინის განვითარების დარღვევა, ჰიპოტელორიზმი და გაპობილი სასა, მაშინ, როდესაც მუტაციის ერთადერთი გამოვლინება დედაში ერთი ცენტრალური ზედა საჭრელი კბილის არსებობაა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*.

რამდენიმე გენი ასევე კოდირებს განვითარების მორფოგენებს; ერთ-ერთი ასეთი გენის მაგალითია Sonic hedgehog (*SHH*). მიუხედავად იმისა, რომ დროზოფილაში hedgehog-ის გენის მიერ გაკონტროლებული სპეციფიკური პროგრამები ძლიერ განსხვავდება ძუძუმწოვრებში მისი ანალოგის მიერ გაკონტროლებული ანალოგიური პროგრამებისგან, მათი საფუძველი და მოლეკულური მექანიზმები მსგავსია. მაგალითად, SHH ცილის სეკრეცია ქორდის და განვითარებადი ნერვული მილის საყრდენი ფირფიტის მიერ წარმოშობს გრადიენტს, რომელიც იწვევს სხვადასხვა ტიპის უჯრედებისა და ქსოვილების ფორმირებას თავისა და ზურგის ტვინის განვითარების პერიოდში (სურ. 14-18A). SHH ასევე წარმოიქმნება კიდურის ჩანასახოვანი უჯრედების მცირე ჯგუფის მიერ, ე.წ. **პოლარიზებული აქტივობის ზონის** შესაქმნელად, რომელიც განსაზღვრავს კიდურებზე თითების ასიმეტრიულ სურათს (სურ. 14-18B).

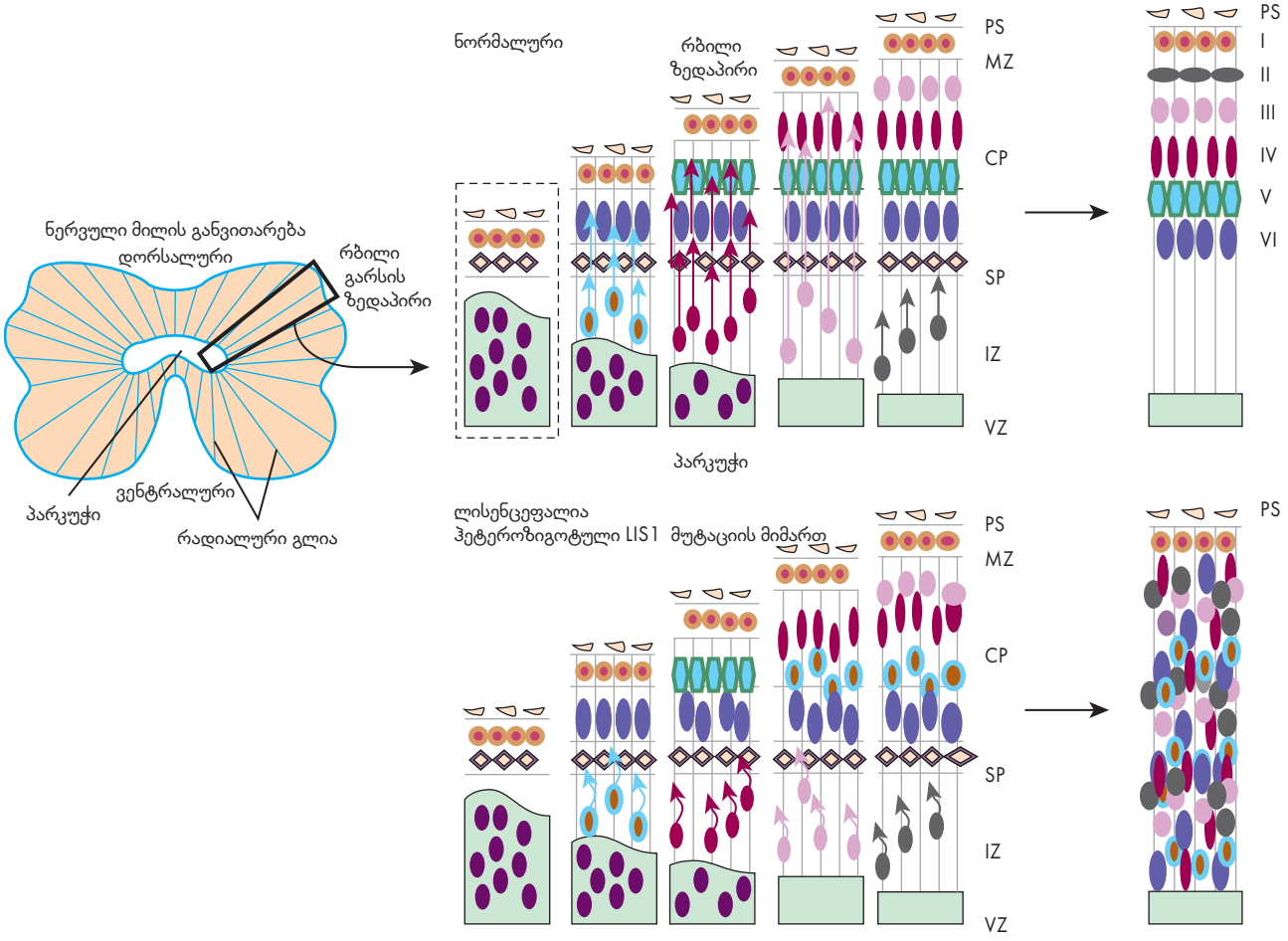
ადამიანებში *SHH* გენის ინაქტივაციის გამომწვევი მუტაციები განაპირობებს თანდაყოლილ დეფექტებს, რომლებიც, შესაძლებელია, მემკვიდრეობით გადაეცეს, როგორც აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი. ეს იმის მაუწყებელია, რომ გენის ექსპრესიის 50%-იანი დაქვეითება საკმარისია ანომალიური ფენოტიპის განვითარებისთვის, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია hedgehog-ის ცილის გრადიენტის ცვლილებით. დაავადებულ ინდივიდებში, ჩვეულებისამებრ, ვლინდება **ჰოლოპროზენცეფალია** (სახის შუა ნაწილის და წინა ტვინის განუვითარებლობა); ვითარდება გაპობილი ტუჩი და სასა, ჰიპოტელორიზმი (თვალების ძალიან ახლო განლაგება) და წინა ტვინის სტრუქტურების არარსებობა; თუმცა ზოგჯერ კლინიკური ნიშნები სუსტი და შეუმჩნეველია; მაგალითად, ერთი საჭრელი კბილის არსებობა ან კორძიანი სხეულის ნაწილობრივი განუვითარებლობა (სურ. 14-19). იმის გამო, რომ ერთსა და იმავე ოჯახის წევრებს შორის აღინიშნება ნიშნების ცვალებადი ექსპრესიულობა, ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ისინი სხვადასხვა მუტაციით იყოს გამოწვეული; ეს უფრო სხვა ლოკუსში არსებული მოდიფიკატორი გენების მოქმედებას, შემთხვევითობას ან გარემოს უნდა ასახავდეს ან სამივე ფაქტორის გარკვეულ კომბინაციას.

უჯრედის ფორმა და ორგანიზაცია

უჯრედებმა თავიანთ მიკროგარემოში თავად უნდა იპოვონ საკუთარი ადგილი და განსაზღვრონ პოლარობა. მაგალითად,



სურ. 14-20 ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) პოლარიზაცია ნორმალური ნაყოფის, ზრდასრული ჯანმრთელი და თირკმლის პოლიკისტოზით დაავადებული ინდივიდების ეპითელიუმში. ნაყოფის უჯრედები და თირკმლის პოლიკისტოზით დაავადებული ინდივიდის ეპითელური უჯრედები ექსპრესირებენ EGFR ჰეტეროდიმერს და erb-b2-ს აპიკალურ უჯრედულ მემბრანებზე. ჯანმრთელ, ზრდასრულ ინდივიდებში EGFR-ის ჰომოდიმერული კომპლექსის ექსპრესია მიმდინარეობს მილაკოვანი ეპითელიუმის ბაზოლატერალურ მემბრანებზე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*



სურ. 14-21 ნეირონული მიგრაციის როლი თავის ტვინის ქერქის ნორმალურ განვითარებაში და დეფექტური მიგრაცია *LIS1* მუტაციის მატარებელ ლისენცეფალიით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტურ ინდივიდებში. ზემოთ: სხივური ანათალი აღებულია ნორმალურად განვითარებადი ნერვული მილიდან, სადაც გამოსახულია წინამორბედი უჯრედები ვენტრიკულურ ზონაში (Vz). ეს უჯრედები იყოფა, დიფერენცირდება პოსტმიტოზურ უჯრედებად და სხივურად მიგრირებს გლიის მიერ წარმოქმნილ საყრდენზე. უჯრედები, რომლებიც მიგრირებს და ქმნის სხვადასხვა ქერქულ შრეს, სხვადასხვა ფერით და ფორმითაა წარმოდგენილი: Iz – შუალედური ზონა; SP – ქვედა ფირფიტა; CP – ქერქული ფირფიტა; Mz – მარგინალური ზონა; PS – ტვინის გარსის ზედაპირი. ნორმალური ქერქის ექვსი, ნათლად გამოხატული შრე (მოლეკულური, გარეთა გრანულარული, გარეთა პირამიდული, შიდა გრანულარული, შიდა პირამიდული, მრავალფორმიანი), რომლებიც იკავებს ქერქული ფირფიტის უბანს, მონიშნულია I-დან VI-მდე. *ქვემოთ*: აბერანტული მიგრაცია და ქერქის ნორმალური განვითარების დარღვევა ლისენცეფალიის დროს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

თირკმლის ეპითელური უჯრედები ხსნადი ნივთიერებების რეაბსორბციაზე გავლენისათვის უნდა დაექვემდებარონ დიფერენციულ განვითარებას მათი ორგანელების აპიკალური და ბაზალური განლაგების მიხედვით. უჯრედის მიერ პოლარობის შეძენა შეიძლება მივიჩნიოთ ღერძის განსაზღვრად უჯრედულ დონეზე, რომელიც ზემოთ განვიხილეთ მთლიანი ემბრიონის განვითარების კონტექსტში. ნორმალურ პირობებში თირკმლის თითოეული მილაკოვანი უჯრედი ზედაპირზე ძაფისებურ სტრუქტურას გამოიმუშავებს, რომელიც პირველადი წამწამის სახელწოდებით არის ცნობილი. ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, პირველადი წამწამი საჭიროა სითხის დინების შესაგრძნობად განვითარებადი თირკმლის მილაკში; ამგვარად, იგი კარნახობს უჯრედს, შეწყვიტოს პროლიფერაცია და პოლარიზდეს. მეორე ჰიპოთეზის თანახმად, პირველადი წამწამი უჯრედული ანტენის მსგავსია, რომელიც სიგნალის გადამცემი კომპონენტების კონცენტრაციას ახდენს განვითარების გზების გააქტივების ან შეკავების ხელშეწყობის მიზნით.

არსებობს მონაცემები, რომ **sonic hedgehog**-ის სიგნალის გადამცემი გზაც ამის მსგავსად მოქმედებს. ზრდასრულების **თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება** (შემთხვევა 37) გამოწვეულია პირველადი წამწამის ორი ცილოვანი კომპონენტიდან, პოლიცისტინ-1 და პოლიცისტინ-2-დან, ერთ-ერთის ფუნქციის დაკარგვით, რის გამოც უჯრედი ვეღარ შეიგრძნობს სითხის ნაკადს ანუ სიგნალის გადამცემი გზის სათანადო აქტივაციის ან შეკავების უნარს კარგავს. ამის შედეგად უჯრედები აგრძელებენ პროლიფერაციას და აღარ ექვემდებარებიან პოლარიზაციის სათანადო განვითარების პროგრამას, რომელიც მათ გაყოფის დასრულებას კარნახობს. ამ პირობებში უჯრედები ავლენენ ზოგიერთი ცილის პოლარიზებულ ექსპრესიას მილაკოვანი ეპითელური უჯრედების აპიკალურ ან ბაზალურ ნაწილში (სურ. 14-20). უჯრედების შეუჩერებელი გაყოფა იწვევს სითხით სავსე კისტების ფორმირებას, რომლებიც ამოფენილია თირკმლის მილაკოვანი უჯრედებით.

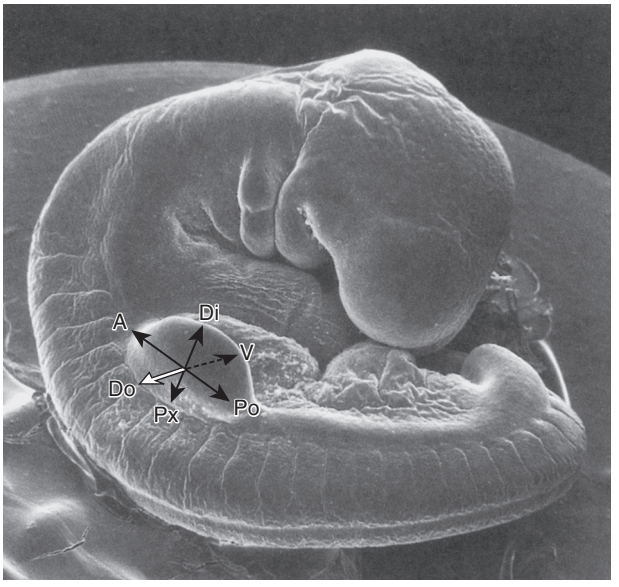
სურ. 14-22 I ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომით დაავადებულები. A, თმის წინა თეთრი კულულის მქონე დედა და ქალიშვილი. **B**, 10 წლის ბიჭი თანდაყოლილი სიყრუით და თეთრი თმის კულულით. **C**, ძმები, ერთ-ერთი მათგანი ყრუა. მათ არა აქვთ თმის წინა თეთრი კულული, სამაგიეროდ, მარჯვნივ გამოსახულ ბიჭს აქვს თვალის ჰეტეროქრომატული ფერადი გარსები. მუტაციები *PAX3* გენში, რომელიც კოდირებს ნერვული ქედის განვითარებაში მონაწილე ტრანსკრიფციულ ფაქტორს, იწვევს I ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს. იხ. *წყაროები და მტკიცებულებები.*

უჯრედთა მიგრაცია

უჯრედების დაპროგრამებულ გადაადგილებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს განვითარებისათვის და ის არსად ისეთი მნიშვნელოვანი არ არის, როგორც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. ცენტრალური ნერვული სისტემა ვითარდება ნერვული მილიდან, უჯრედებისაგან წარმოქმნილი ცილინდრული სტრუქტურიდან, რომელიც ემბრიოგენეზის მე-4–მე-5 კვირას ყალიბდება. თავიდან ნერვული მილი წარმოდგენილია მხოლოდ ერთი უჯრედული შრით, ფსევდომრავალშრიანი ცილინდრული ეპითელიუმით. როგორც კი სიმეტრიული გაყოფით ნეიროეპითელური უჯრედების საკმარისი რაოდენობა წარმოიქმნება, ამ უჯრედებისგან ასიმეტრიული გაყოფით ნერვული ღეროვანი უჯრედები მიიღება. ნერვული ღეროვანი უჯრედები აპიკალური ზედაპირიდან ვრცელდება და ბაზალური ზედაპირის პარკუჭს ესაზღვრება. ამ ღეროვანი უჯრედების ბირთვი აპიკალურ ზედაპირს ესაზღვრება პარკუჭის უჯრედულ შრეში, რომელიც ბაზალურ ან რბილ ზედაპირზე მდებარეობს ე.წ. რადიალური გლიური უჯრედების სახით. ეს რადიალური გლია ნერვული ღეროვანი უჯრედების ერთ-ერთი ტიპია, რომელიც ასიმეტრიულად იყოფა და ახალ ნერვულ ღეროვან უჯრედებს, ასევე სპეციალიზებულ ნეირონის წინამორბედებს და მეორად ნერვულ ღეროვან უჯრედებს წარმოქმნის. ისინი უფრო ბაზალურად განლაგებულ ნერვულ ღეროვან უჯრედებს აყალიბებენ, რომელთაც მოცემული რადიალური გლიური წინამორბედისგან მიღებული უჯრედების რაოდენობის გაზრდა შეუძლიათ. პოსტმიტოზური ნეირონული წინამორბედები შემდგომ ტვინის რბილი გარსის მიმართულებით მიგრირებენ რადიალური გლიას გასწვრივ. ცენტრალური ნერვული სისტემა ასეთი ნეირონული წინამორბედების მიგრაციის ნაკადით იქმნება. ნეირონები, რომლებიც ქერქის შიდა შრეებს ქმნიან, განვითარების უფრო ადრეულ ეტაპზე მიგრირებენ და ნეირონების ყოველი მომდევნო ნაკადი მომდევნო გარეთა შრის შესაქმნელად მანამდე განთავსებული უჯრედების შიდა შრეებში გაივლის. (სურ. 14-21).

ლისენცეფალია (სიტყვასიტყვით, "გლუვი ტვინი") თავის ტვინის განვითარების მძიმე ანომალიაა, რომელიც მძიმე გონებრივ უნარშეზღუდულობას იწვევს. განვითარების აღნიშნული დეფექტი **მილერ-დიკერის სინდრომის** (შემთხვევა 32) ერთ-ერთ კომპონენტს წარმოადგენს, რომელსაც მომიჯნავე გენის დელეციის სინდრომი იწვევს და მე-17 ქრომოსომაზე ლოკალიზებული *LIS1* გენის ერთ ასლს მოიცავს. როდესაც *LIS1* ფუნქცია იკარგება, ქერქის ნეირონების მიგრაციის პროგრესული ტალღების წარმოქმნა აღარ ხდება, მიგრაციის სიჩქარის შემცირების გამო. შედეგად ვიღებთ გასქელებულ, მრავალრიცხოვანი უჯრედების შემცველ თავის ტვინის ქერქს გაურკვეველი უჯრედული შრეებით და არასაკმარისად განვითარებული ხვეულებით, რის გამოც თავის ტვინის ზედაპირი გლუვი ხდება.

აქ აღწერილ ნეირონების მიგრაციასთან ერთად, უჯრედების მიგრაციის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი მაგალითი ეხება ნერვულ ქედს, უჯრედების პოპულაციას, რომელიც წარმოიქმნება განვითარებადი ნერვული მილის დორსოლატერალური ნაწილიდან (იხ. სურ. 14-18A). ნერვული ქედის უჯრედებს შეუძლია ნერვული მილის დორსალურ და ლატერალურ ზედაპირზე მიგრირება მათი წარმოშობის ადგილიდან საკმაოდ მოშორებული ისეთი უბნებისკენ, როგორიცაა სახის ვენტრალური



სურ. 14-23 ადამიანის 4 კვირიანი ემბრიონის სკანირებულ ელექტრონულ მიკროფოტოსურათზე გამოსახულია წინა კიდურების ადრეული ჩანასახები. მოჩანს კიდურების სპეციფიკაციის სამი ღერძი: Do-V, დორსალურ-ვენტრალური (დორსალური გამოდის ფოტოს სიბრტყიდან, ვენტრალური შედის ფოტოს სიბრტყეში); Pz-Di – პროქსიმალურ-დისტალური; A-Po – წინა-უკანა ღერძი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

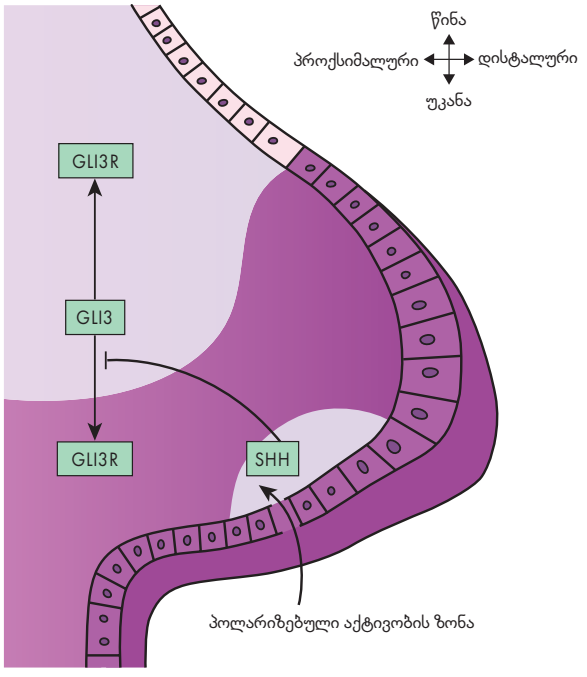
ნაწილი, ყური, გული, ნაწლავები და ბევრი სხვა ქსოვილი, კანის ჩათვლით, სადაც ისინი პიგმენტურ მელანოციტებად დიფერენცირდება.

ნაწლავის უჯრედების პოპულაცია ნერვული ქედის წინამორბედების საშუალებით დასაბამს აძლევს ნაწლავების ავტონომიურ ინერვაციას; მიგრაციის დარღვევა იწვევს მსხვილი ნაწლავის აგანგლიოზს, რაც **ჰირშპრუნგის დაავადების** სახით ვლინდება (შემთხვევა 22). ჰირშპრუნგის დაავადების გენეტიკა კომპლექსურია (იხ. მე-8 თავი), მასში მრავალი ძირითადი სასიგნალო მოლეკულაა ჩართული. მათგან ყველაზე უკეთ შესწავლილია *RET* პროტოონკოგენი. როგორც მე-8 თავში ვიმსჯელეთ, მუტაციები პროტოონკოგენში იდენტიფიცირებულია ჰირშპრუნგით დაავადებულთა თითქმის 50%-ში.

ნერვული ქედის განვითარების დეფექტის კიდევ ერთი მაგალითია ვაარდენბურგის სინდრომის სახელით ცნობილი თანდაყოლილ დარღვევათა ჯგუფი, რომელიც მოიცავს კანის და თმის პიგმენტაციის დარღვევას, თვალის ფერადი გარსის შეფერილობის შეცვლას და მსხვილი ნაწლავის ინერვაციის დარღვევას (სურ. 14-22). ეს სინდრომი, სულ მცირე, ოთხი განსხვავებული ტრანსკრიფციული ფაქტორის მუტაციით შეიძლება იყოს გამოწვეული, თითოეული მათგანი ნერვული ქედის განვითარების ანომალიურ ცვლილებებში გამოიხატება.

უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა

უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა განსაკუთრებული მნიშვნელობის ფუნქციაა ონტოგენეზში და აუცილებელი საფეხურია მრავალი სტრუქტურის მორფოლოგიური განვითარებისთვის. იგი გვხვდება ყველგან, სადაც ქსოვილები მორფოგენეზის პროცესში რემოდელირებას საჭიროებენ, მაგალითად, ინდივიდუალური თითის ფალანგების დაცალკევებისას,



სურ. 14-24კიდურების ჩანასახების წინა-უკანა და პროქსიმალურ-დისტალური ღერძებისა და მისი მოლეკულური კომპონენტების სქემატური დიაგრამა. დიაგრამაზე წინა ნაწილი გამოსახულია ზემოთ, დისტალური – მარჯვნივ. SHH ექსპრესია მიმდინარეობს უკანა კიდურის ჩანასახის მაპოლარიზებელი აქტივობის ზონაში, ხოლო SHH აქტიურდება *dHand* გენით. SHH ინჰიბირებს GLI3 ტრანსკრიფციული ფაქტორის გარდაქმნას GLI3R-ად კიდურის ჩანასახის უკანა უბნებში, თუმცა SHH აქტიურობა არ ვრცელდება ჩანასახის წინა უბნებზე. SHH-ის არარსებობა შესაძლებელს ხდის GLI3-ის ტრანსფორმაციას GLI3R-ად (ტრანსკრიფციულ რეპრესორად) წინა კიდურის ჩანასახში. ამ მექანიზმით, კიდურების ჩანასახების წინა-უკანა ღერძები ყალიბდება, როგორც GLI3R-ის საწინააღმდეგო GLI3 გრადიენტი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები..*

ანალური და ქოანას მემბრანების პერფორაციის დროს ან კიდევ საშოსა და საშვილოსნოს ერთმანეთთან დასაკავშირებლად.

უჯრედების დაპროგრამებული კვდომის ერთ-ერთი ძირითადი ფორმაა **აპოპტოზი**. თაგვების *Foxp1* გენში ფუნქციის დაკარგვის მუტაციების შესწავლამ ცხადყო, რომ აპოპტოზი საჭიროა იმ ქსოვილების რემოდელირებისათვის, რომლებიც პარკუჭთა ძგიდის და გულის გამომავალი სადინრის (**ენდოკარდიუმის ბორცვი**) ნაწილებს ქმნიან, რაც თავიდანვე განაპირობებს აორტისა და ფილტვის სისხლძარღვების ნორმალურ მდებარეობას. განსაზღვრული უჯრედების ელიმინაციის გამო ენდოკარდიუმის ბორცვი იცვლის ადგილმდებარეობას და იკავებს სწორ პოზიციას. იმასაც ეჭვობენ, რომ ადამიანში აპოპტოზის დეფექტები საფუძვლად უდევს გულის თანდაყოლილი დაავადებების ზოგიერთ სხვა ფორმას (იხ. მე-8 თავი), მაგალითად, გულის კონოტრუნკულ დეფექტებს **დიჯორჯის სინდრომის** დროს, რომელიც გამოწვეულია 22q11-ში ლოკალიზებული *TBX1* გენის დელეციით (იხ. მე-6 თავი). აპოპტოზი იმუნური სისტემის განვითარების პერიოდშიც ხდება, როდესაც საჭიროა ლიმფოციტთა ისეთი ხაზების ელიმინაცია, რომლებიც "საკუთარ თავს უტევენ" და აუტოიმუნური დაავადების პრევენციას უზრუნველყოფენ.

განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება ემბრიოგენეზში

ემბრიოგენეზი განვითარების მრავლობი¬თი პროცესის კოორდინაციას საჭიროებს. ეს პროცესებია პროლიფერაცია, დიფერენციაცია, მიგრაცია და აპოპტოზი, რომლებიც გარკვეულ როლს ასრულებენ განვითარებაში. მაგალითად, ბევრი პროცესი უნდა მოხდეს მეზოდერმის მასიდან გულის ან ნეიროექტოდერმის შრიდან ზურგის ტვინის წარმოსაქმნელად. იმის გასარკვევად, როგორ ურთიერთქმედებენ ეს პროცესები და როგორ მოქმედებენ ერთად, განვითარების პროცესების შემსწავლელი ბიოლოგები, როგორც წესი, ემბრიოგენეზს სამოდელო ორგანიზმებში იკვლევენ, როგორიცაა ჭიები, ბუზები ან თაგვები. ამ მარტივი, გაცილებით ადვილად მანიპულირებადი სისტემებით გამოვლენილი ძირითადი პრინციპები შემდგომში შეიძლება ადამიანის ორგანიზმში განვითარების პროცესების შესაცნობად გამოვიყენოთ.

კიდური, როგორც ორგანოგენეზის მოდელი

ხერხემლიანების კიდური განვითარების პროცესის შედარებით მარტივი და კარგად შესწავლილი პროდუქტია. არანაირი გენომური სპეციფიკაცია არ განუცდია ადამიანის ხელს, რომელიც დაახლოებით 1 მეტრი სიგრძისაა, შეიცავს ერთ პროქსიმალურ, ორ წინამხრის და ხელის მტევნის 27 ძვალს. სამაგიეროდ, კიდური რეგულირებადი პროცესების მთელ სერიას გადის, რომელიც განვითარებას განსაზღვრავს სამი ღერძის _ პროქსიმალურ-დისტალური, დორსოვენტრალური და წინა-უკანა ღერძების გასწვრივ (სურ. 14-23).

კიდურების წარმოქმნა განვითარების მეოთხე კვირას იწყება, პროლიფერირებადი უჯრედების შვერილიდან – კიდურის ჩანასახიდან _ ადამიანის ჩანასახის მეზოდერმის ლატერალურ მხარეზე. თითოეული კიდურის ჩანასახის ლოკალიზაციის ადგილი ემბრიონის წინა-უკანა ღერძის გასწვრივ (თავ-კუდის ღერძი) დაკავშირებულია სპეციფიკური ტრანსკრიფციული ფაქტორის ექსპრესიასთან: Tbx4 უკანა კიდურებისთვის და Tbx5 წინა კიდურებისთვის, რომელთა ექსპრესია გამოწვეულია ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის ლიგანდების ნაირგვარი კომბინაციით. ამრიგად, კიდურის ჩანასახის ზრდის საწყისი პროლიფერაციული პროცესი აქტიურდება ზრდის ფაქტორებისა და ტრანსკრიფციული ფაქტორების მეშვეობით.

თავდაპირველად გამოიზრდება კიდურის ჩანასახი და შემდეგ ხდება კიდურის პროქსიმალურ-დისტალური ღერძის ლატერალური გაფართოება (იხ. სურ. 14-18B). კიდურის პროქსიმულ-დისტალური გაფართოება ყველაზე აშკარად გამოხატული პროცესია, დანარჩენი ორი ღერძი კი ყალიბდება კიდურების ჩანასახების გამოზრდის შემდეგ. წინა-უკანა ღერძი ჩნდება ჩანასახის გამოზრდისთანავე; გამოჩნდება ცერი, რომელსაც წინა კიდურის სტრუქტურად მიიჩნევენ, რადგან კიდურის ნაპირზეა მოთავსებული და მიმართულია სხეულის ზედა ნაწილისაკენ. მეხუთე თითი უკანა სტრუქტურაა, რადგან კიდურის ჩანასახის იმ ბოლოზეა მოთავსებული, რომელიც სხეულის ქვედა ნაწილისკენაა ორიენტირებული. კიდურის ფორმირების პროცესში ჰედგეჰოგ-ის მორფოგენი (SHH) ექსპრესირდება განვითარებადი კიდურის ჩანასახის უკანა მხარეს და მისი ექსპრესიის ხარისხი განსაზღვრავს გრადიენტს,

რომელიც კიდურების განვითარების დროს, პირველ რიგში, პასუხისმგებელია წინა-უკანა ღერძის ჩამოყალიბებაზე (იხ. სურ. 14-18B). კიდურის წინა-უკანა ღერძის დეფექტები იწვევს თითების ზედმეტ რაოდენობას, პოლიდაქტილიას, ან ხდება განვითარებადი თითების არასრულყოფილი განცალკევება – სინდაქტილია. ამ დროს დორსოვენტრალური ღერძიც ჩამოყალიბებულია და ის განსაზღვრავს ხელისგულისა და ფეხისგულის განვითარებას, შესაბამისად, ხელის და ფეხის ვენტრალურ მხარეს.

მოლეკულური განვითარების ბიოლოგიის სფეროში არსებული ცოდნის გამოყენებით უკვე შესაძლებელია იმ მექანიზმებში გარკვევა, რომლებიც საფუძვლად უდევს თანდაყოლილი დეფექტების სინდრომებს ადამიანში. ასეთია, მაგალითად, მუტაცია ტრანსკრიფციული ფაქტორის GLI3 გენში, რომელიც იწვევს განვითარების ანომალიასთან დაკავშირებულ ორ პლეიოტროპულ სინდრომს გრეიგის ცეფალოპოლისინდაქტილიის სინდრომს (GCPS-ს) და პალისტერ-ჰოლის სინდრომს (იხ. სურ. 14-1). ორივე სინდრომი მოიცავს კიდურების, ცენტრალური ნერვული სისტემის, ქალა-სახის, სასუნთქი გზებისა და შარდ-სასქესო სისტემის ანომალიათა სხვადასხვა კომბინაციას, რაც გამოწვეულია GLI3-ის ორი სხვადასხვა ვარიანტის, GLI3-ის და GLI3R-ის პროდუქციის ბალანსის დარღვევით, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე 14-24. GLI3 არის SHH-ის სასიგნალო გზის ნაწილი. SHH სიგნალები ძირითადად უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორით გადაიცემა, რომელიც PTCH1 გენით კოდირდება. მუტაციები PTCH1-ში იწვევს ნევოიდური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის, იგივე გორლინის სინდრომს. ის მოიცავს ქალა-სახის ანომალიებს, იშვიათად – პოლიდაქტილიასაც, რაც GCPS-ის დროს გამოვლენილი დეფექტის მსგავსია, მაგრამ გორლინის სინდრომის შემთხვევაში დამატებით კიდევ ვლინდება დენტალური კისტები და მიდრეკილება ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომისადმი. გორლინის სინდრომის და GCPS-ის ანალიზის შედეგად ირკვევა, რომ ამ ორ დარღვევას საზიარო ფენოტიპური გამოვლინება აქვს სწორედ იმიტომ, რომ გენები, რომლებიც განიცდიან მუტაციას, განვითარების საერთო გენეტიკურ გზაზე გადაიფარებიან. SHH-ის სასიგნალო გზაზე არის კიდევ მესამე დამაკავშირებელი ცილა – CREB, იგივე CBP, რომელიც GLI3-ის ტრანსკრიფციული ფაქტორის ტრანსკრიფციული კოაქტივატორია. მუტაციები CBP-ში იწვევს რუბინშტეინ-ტაიბის სინდრომს (იხ. სურ.14-5), რომელსაც ბევრი რამ აქვს საერთო GCPS-სა და გორლინის სინდრომების ფენოტიპურ გამოვლინებებთან

შემაჯამებელი კომენტარები

ამ ფენომენთან დაკავშირებული კიდევ ბევრი სხვა მაგალითის მოყვანა შეიძლება, მაგრამ ერთი რამ ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს – გენები განვითარების პროცესების პირველადი რეგულატორებია. მათი ცილოვანი პროდუქტები განვითარების გენეტიკურ გზაზე ფუნქციონირებს და სწორედ ეს გზები გამოიყენება მთელი რიგი ორგანოთა სისტემების განვითარებისას. გენის ფუნქციის მოლეკულური საფუძვლების ცოდნა, როგორ არის ეს ფუნქციები ორგანიზებული მოდულებში, როგორია ამ მოდულებში ანომალიების კორელაციური კავშირი მანკებთან და პლეიოტროპულ სინდრომებთან – ეს არის საკითხები, რომლებიც ადამიანის თანდაყოლილ დარღვევათა თანამედროვე კლინიკური მიდგომების საფუძველს შეადგენს. განვითარების ამ გზების დეტალური შესწავლა მომავალში მკურნალობის ისეთი მეთოდების შემუშავებასაც უზრუნველყოფს, რომლებიც ამ გზების შესაბამის კომპონენტებზე იქნება ორიენტირებული.

ძირითადი ლიტერატურა

Carlson BM: Human embryology and developmental biology, ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders.

Dye FJ: Dictionary of developmental biology and embryology, ed 2, New York, 2012, Wiley-Blackwell.

Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris AJ, editors: Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis, ed 2, New York, 2008, Oxford University Press.

Gilbert SF: Developmental biology, ed 10, Sunderland, MA, 2013, Sinauer Associates.

Wolpert L, Tickle C: Principles of development, ed 4, New York, 2011, Oxford University Press.

სპეციალური ლიტერატურა ცალკეული თემის ირგვლივ

Acimovic I, Vilotic A, Pesl M, et al: Human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes as research and therapeutic tools, Biomed Res Int 2014:512831, 2014.

Ross CA, Akimov S: Human induced pluripotent stem cells: potential for neurodegenerative diseases, Hum Mol Genet 23(R1):R17–R26, 2014.

პრობლემები

1. რა განსხვავებაა მარეგულირებელ და მოზაიკურ განვითარებას შორის? რა მნიშვნელობა აქვს განვითარების ამ ორ ეტაპს რეპროდუქციული გენეტიკისა და პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის?

2. დააწყვილეთ მარცხენა სვეტში მოცემული ცნებები მარჯვენა სვეტში მოცემულ ცნებებთან:

ა) იმპრინტინგის გაქრობა განვითარების პროცესში	1. ტოტიპოტენტურობა გერმინაციული უჯრედების
ბ) ადგილმდებარეობაზე დამოკიდებული განვითარება	2.მორფოგენი
გ) რეგულაციური განვითარება	3. გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური რეგულაცია
დ) ემბრიონული ღეროვანი უჯრედებ	4. მონოზიგოტური ტყუპები

3. დააწყვილეთ მარცხენა სვეტში მოცემული ცნებები მარჯვენა სვეტში მოცემულ ცნებებთან:

ა)ამნიონის ჭიმი	1. U- ფორმის სასის ნაპრალი
ბ) პოლიდაქტილია	2. ტალიდომიდი
გ) არაადეკვატური ამნიონური სითხე	3. GLI3 მუტაცია
	4. დაშლა
დ) კიდურის რედუქცია	5. დეფორმაცია
ე) რობინის შედეგი	

4. რა ტიპის დიპლოიდური უჯრედი არ გამოდგება ბირთვის დონორად ცხოველის კლონირების ექსპერიმენტში და რატომ?

5. განხილვისთვის: რატომ იწვევს ტრანსკრიფციის ფაქტორების ზოგიერთი მუტაცია განვითარების დარღვევებს ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაშიც კი?

თავი 15

სიმსივნის გენეტიკა და გენომიკა

ავთვისებიანი სიმსივნე ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და სერიოზული დაავადებაა კლინიკურ მედიცინაში. მსოფლიოში ყოველწლიურად ავთვისებიანი სიმსივნეების 14 მილიონი ახალი შემთხვევა და ამ მიზეზით სიკვდილის 8 მილიონი შემთხვევა აღირიცხება. უახლესი ხელმისაწვდომი სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობის ღირებულება მხოლოდ აშშ-ში ჯანდაცვაზე პირდაპირი დანახარჯების 80%-ს მოიცავს. სიმსივნე ფატალური შედეგით მთავრდება, თუკი მისი მკურნალობა არ მოხდა. გენეტიკური კვლევის ძირითადი მიზანია დაავადების მაღალ რისკ-ჯგუფში შემავალი პირების გამოვლენა ჯერ კიდევ სნეულების განვითარებამდე. როგორც სიმსივნისადმი მემკვიდრული წინასწარგანწყობის მქონე პირებისათვის, ასევე ზოგადად მოსახლეობისათვის სასიცოცხლო მნიშვნელობისაა სიმსივნის ადრეული დიაგნოსტიკა და ადრეული მკურნალობა; ორივე ეს ფაქტორი სულ უფრო მზარდად არის დამოკიდებული გენომის სექვენირებასა და გენის ექსპრესიის ანალიზში მომხდარ წინსვლაზე.

ნეოპლაზია

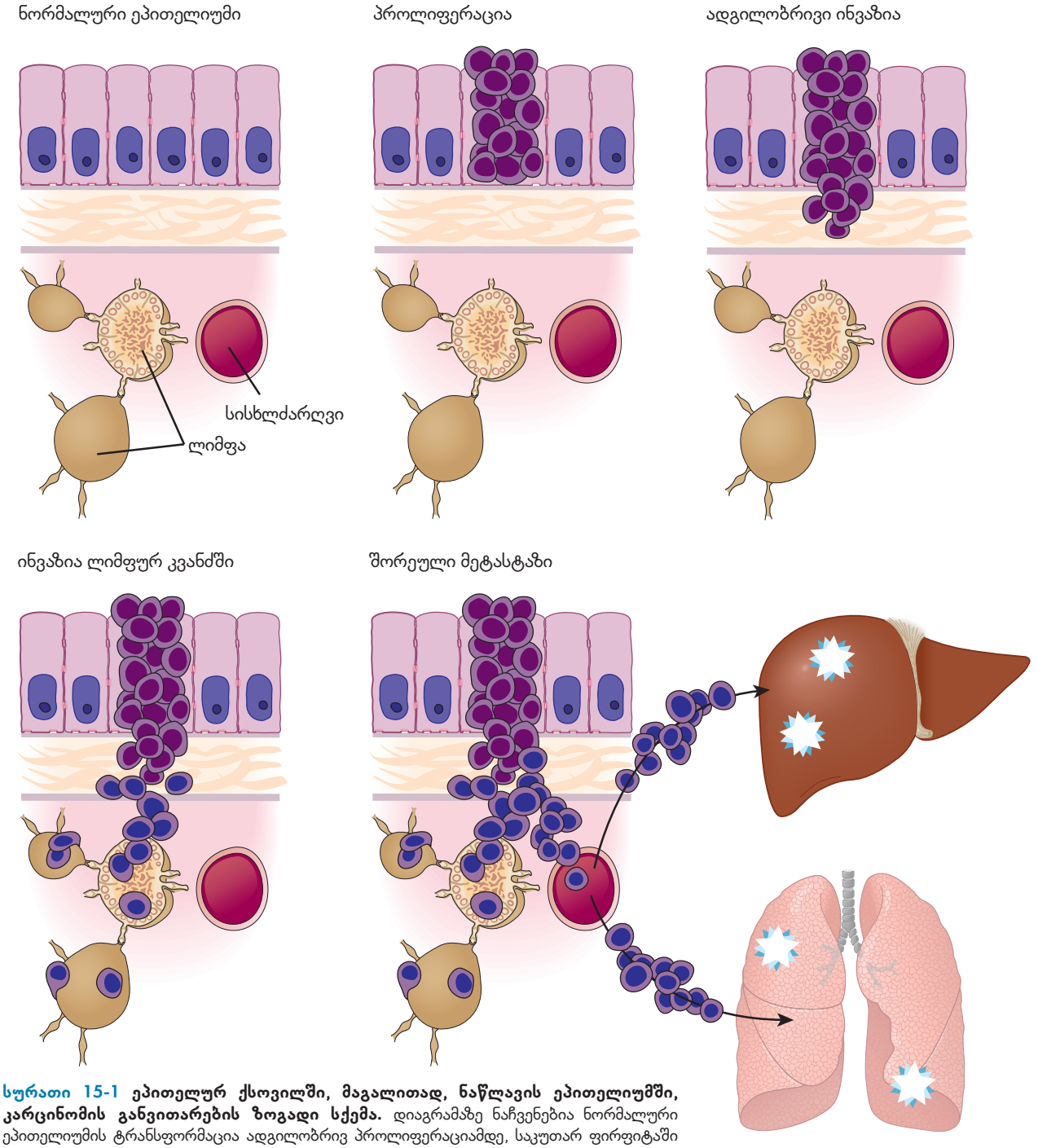
კიბო არის ტერმინი, რომელიც გამოიყენება **ნეოპლაზიის** ყველაზე ვირულენტური ფორმების აღსანიშნავად. ნეოპლაზია პათოლოგიური პროცესია, რომლისთვისაც დამახასიათებელია უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია, ეს კი, თავის მხრივ, სიმსივნური მასის (**ნეოპლაზმის**) განვითარებას იწვევს. ნეოპლაზმაში უჯრედების ანომალიური დაგროვება უჯრედების პროლიფერაციისა და ცვეთის ნორმალურ პროცესებს შორის ბალანსის დარღვევის გამო ხდება. უჯრედები მრავლდება უჯრედული ციკლის გავლისა და მიტოზის გზით. ცვეთა უჯრედების დაპროგრამებული კვდომის მექანიზმით (იხ. მე-14 თავი) უჯრედებს ქსოვილიდან აშორებს. იმისათვის, რომ ნეოპლაზმა ავთვისებიან სიმსივნედ ჩაითვალოს, იგი უნდა ატარებდეს **მალიგნიზაციის** ნიშნებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ არა მხოლოდ არაკონტროლირებადი ზრდის უნარი უნდა ჰქონდეს, არამედ მისი წარმოშობის უბნის (**პირველადი** კერის) მეზობელ ქსოვილებში ინვაზია და სხეულის სხვა, სიმსივნის კერიდან დაცილებულ უბნებში გავრცელება (მეტასტაზირება) უნდა შეეძლოს (სურათი 15-1). სიმსივნე, რომელიც არ შეიჭრება მეზობელ ქსოვილებში ან არ წარმოქმნის მეტასტაზებს, ავთვისებიანი არ არის. მას **კეთილთვისებიან** სიმსივნეს უწოდებენ, თუმცა ანომალიური ფუნქციონირების, ზომის ან მდებარეობის გამო ის, შესაძლებელია, არც ისე კეთილსაიმედო იყოს პაციენტისათვის.

სიმსივნე დაავადების ამსახველი განყენებული ცნება კი არ არის, ის უფრო მრავალი ფორმითა და ავთვისებიანობის ხარისხით გამოვლინდება. არსებობს ავთვისებიანი სიმსივნის სამი ძირითადი ჯგუფი:

- **სარკომები**, როდესაც სიმსივნე წარმოიშობა მეზენქიმური ქსოვილიდან, როგორიცაა ძვლები, კუნთები, შემაერთებელი ქსოვილი, ან ნერვული სისტემის ქსოვილიდან;
- **კარცინომები**, რომლებიც წარმოიშობა ეპითელურ ქსოვილში როგორიცაა ნაწლავის, ბრონქების ან სარძევე ჯირკვლის სადინრების ამომფენი უჯრედები, და
- **ჰემოპოეზური/სისხლმბადი** და **ლიმფოიდური** ავთვისებიანი ნეოპლაზმები, რომლის მაგალითებია ლეიკემია და ლიმფომა; ისინი ძვლის ტვინში, ლიმფურ სისტემასა და პერიფერიულ სისხლში ვრცელდება.

თითოეულ ამ დიდ ჯგუფში სიმსივნეები იყოფა ლოკალიზაციის, ქსოვილის ტიპის, ჰისტოლოგიური სურათის, ავთვისებიანობის ხარისხის, ქრომოსომული ანეუპლოიდიისა და, ბოლო დროს სულ უფრო ხშირად, ამ სიმსივნეში აღმოჩენილი გენური მუტაციებისა და გენის ექსპრესიის დარღვევების მიხედვით.

ამ თავში აღვწერთ, როგორ აჩვენებს გენეტიკური და გენომური კვლევები იმას, რომ თავისი არსით კიბო გენეტიკური დაავადებაა. პირველი: ვისაუბრებთ სიმსივნური ზრდის ინიციაციაში მონაწილე გენების სახეობებზე და იმ მექანიზმებზე, რომლებიც აღნიშნული გენების ფუნქციის მოშლის შემთხვევაში დაავადების განვითარებას იწვევს; მეორე: მიმოვიხილავთ ზოგიერთი მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომს და შევეცდებით, წარმოვაჩინოთ, როგორ გვეხმარება პათოგენეზის შინაგანი მექანიზმების დეტალური ცოდნა სიმსივნის უფრო გავრცელებულ, სპორადულ ფორმათა საფუძვლების გაგებაში. განვიხილავთ ზოგიერთ განსაკუთრებულ გამოწვევებსაც, რომლებსაც აღნიშნული მემკვიდრული სინდრომები აყენებს სამედიცინო გენეტიკისა და გენეტიკური კონსულტირების წინაშე. მესამე: წარმოვაჩენთ გზებს, თუ როგორ შეცვალა გენეტიკამ და გენომიკამ ჩვენი წარმოდგენა სიმსივნის გამომწვევ მიზეზებზე, მისი დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საშუალებებზე. გენომიკა — კერძოდ კი, სიმსივნურ უჯრედებში მუტაციების, შეცვლილი ეპიგენომური მოდიფიკაციებისა და გენების ანომალიური ექსპრესიის იდენტიფიკაცია — საგრძნობლად აფართოებს ჩვენს ცოდნას იმის შესახებ, თუ რატომ ვითარდება ავთვისებიანი სიმსივნე და ჭეშმარიტად ცვლის სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდებს.



სურათი 15-1 ეპითელურ ქსოვილში, მაგალითად, ნაწლავის ეპითელიუმში, კარცინომის განვითარების ზოგადი სქემა. დიაგრამაზე ნაჩვენებია ნორმალური ეპითელიუმის ტრანსფორმაცია ადგილობრივ პროლიფერაციამდე, საკუთარ ფირფიტაში ინვაზია, ადგილობრივ ლიმფურ კვანძებში გავრცელება და, საბოლოოდ, შორეული მეტასტაზის განვითარება ღვიძლში ან ფილტვში.

სიმსივნის გენეტიკური საფუძვლები

წარმმართველი და თანმხლები გენური მუტაციები

სიმსივნეების შესწავლაში მძლავრი ახალი ტექნოლოგიების გამოყენებამ, როგორებიც არის გენომის სექვენირება (იხილეთ მე-4 თავი) და რნმ-ის ექსპრესიის შესწავლა (იხილეთ მე-3 თავი) აღსანიშნავი სიცხადე შემოიტანა ჩვენს მიერ სიმსივნის წარმოშობის შეცნობაში. 30-ზე მეტი ტიპის სიმსივნის მრავალი ათასი ნიმუშის შესწავლის გზით მეცნიერები აგებენ **სიმსივნის გენომის ატლასს** — მრავალფეროვან სიმსივნეებში აღმოჩენილი მუტაციების, ეპიგენომური ცვლილებებისა და გენების ანომალიური პროფილების საჯარო კატალოგს. მიუხედავად იმისა, რომ პროექტი ჯერ კიდევ გრძელდება, დღეისათვის ამ კვლევების შედეგები გამაოგნებელია. სიმსივნეში არსებული მუტაციების რიცხვი შესაძლებელია რამდენიმედან ათეულობით ათასამდე მერყეობდეს.

მუტაციების უმეტესობა, რომლებიც სიმსივნური ქსოვილის სექვენირებით აღმოაჩინეს, შემთხვევითია, ანუ არ მეორდება რომელიმე კონკრეტული ტიპის სიმსივნეში და, როგორც ჩანს, განვითარებულია სიმსივნის ჩამოყალიბების შემდეგ და არა როგორც სიმსივნის წარმოშობისა და პროგრესის მიზეზი. ასეთ მუტაციებს **"თანმხლები"** (Passenger) მუტაციები ეწოდება. თუმცა არსებობს რამდენიმე ასეული გენის ჯგუფი, რომლებიც განმეორებადად მაღალი სიხშირით გვხვდება მუტანტურ ფორმაში რომელიმე კონკრეტული ტიპის სიმსივნის შემთხვევაში ან ზოგჯერ მრავალი განსხვავებული სიმსივნის პირობებშიც კი. ეს მუტაციები ძალიან ხშირია იმისათვის, რომ თანმხლები მუტაციები ეწოდებოდეს. შესაბამისად, მიჩნეულია, რომ ეს გენები მონაწილეობს საკუთრივ სიმსივნის ჩამოყალიბებასა და პროგრესიაში და მათ "**წარმმართველი**" (Driver) გენები ეწოდებათ. ამით აღინიშნება, რომ დიდი ალბათობით ამ გენებში განვითარებული მუტაციები (ე.წ. **წარმმართველი გენების მუტაციები**) სიმსივნის განვითარებას იწვევს. მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი ასეთი გენი სპეციფიკურია კონკრეტული ტიპის სიმსივნისათვის, ზოგიერთი მათგანი ბევრი სხვადასხვა სიმსივნის უმეტესობაში გვხვდება, ასეთია, მაგალითად *TP53* გენი, რომელიც **p53** ცილას კოდირებს. ამჟამად აღმოჩენილია ყველაზე გავრცელებული წარმმართველი გენები, თუმცა მოსალოდნელია, რომ მათ ნუსხას დაემატება უფრო ნაკლებად გავრცელებული გენებიც, ვინაიდან სიმსივნის გენომის ატლასი ზრდას აგრძელებს.

წარმმართველი გენური მუტაციების სპექტრი

გენომის ბევრ სხვადასხვა ცვლილებას შეუძლია წარმმართველი გენური მუტაციის როლის შესრულება. ზოგიერთ შემთხვევაში ეს შეიძლება ერთეული ნუკლეოტიდის შეცვლა, მცირე ინსერცია ან დელეცია იყოს. ერთუჯრედიანი ზიგოტიდან დაახლოებით 10^{14} უჯრედის შემცველი ზრდასრული ორგანიზმის წარმოსაქმნელად დიდი რაოდენობით უჯრედული გაყოფაა საჭირო. თუ ავიღებთ რეპლიკაციური შეცდომების სიხშირეს 10^{-10} ერთ ფუძე წყვილზე ერთ გაყოფაზე გადაანგარიშებით და ადამიანის სიცოცხლის განმავლობაში დაახლოებით 10^{15} უჯრედულ გაყოფას, მივიღებთ, რომ მხოლოდ რეპლიკაციური შეცდომები პასუხისმგებელია *თითოეულ უჯრედში* ათასობით ახალ ერთეული ნუკლეოტიდის მუტაციაზე და მცირე ზომის ინსერცია/დელეციებზე. ზოგიერთი გარემოსმხრივი აგენტი, როგორებიცაა კარცინოგენები სიგარეტის კვამლში ან რენტგენის გამოსხივება, ზრდის გენომში მუტაციების დონეს. თუ შემთხვევით მუტაციები განსაზღვრული უჯრედის, განსაკუთრებით მნიშვნელოვან წარმმართველ გენებში მოხდა, შესაძლებელია სიმსივნური პროცესი დაიწყოს.

წარმმართველი მუტაციები შესაძლებელია ქრომოსომული და სუბქრომოსომული (იხილეთ მე-4 და მე-5 თავები) მუტაციებიც იყოს. კონკრეტული ტრანსლოკაციები ზოგჯერ მეტად სპეციფიკურია ცალკეული ტიპის სიმსივნისათვის და მოიცავს სპეციფიკურ გენებს (მაგალითად, BCR-ABL ტრანსლოკაცია **ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის დროს (შემთხვევა 10);** ამის საპირისპიროდ, სხვა სიმსივნეებში შესაძლებელია გამოვლინდეს კომპლექსური რეარანჟირება, როდესაც ქრომოსომები მრავალ ნაწილად წყდება, კვლავ ერთდება და კომპლექსურ და ახალ კომბინაციებს წარმოქმნის (ეს პროცესი ცნობილია, როგორც "ქრომოსომის განადგურება"). და ბოლოს, დნმ -ის მრავალკილობასიანი უბნის მომცველი გენომური ცვლილებები ერთი ან მეტი წარმმართველი გენის ფუნქციის დაკარგვის ან ფუნქციის გაზრდის მუტაციის საფუძველს ქმნის. დიდ გენომურ ცვლილებებში შედის ქრომოსომის სეგმენტის დელეცია ან ქრომოსომული სეგმენტის გამრავლება, რის შედეგადაც ერთი და იმავე გენის მრავალი ასლის შემცველი უბნები წარმოიქმნება (**გენის ამპლიფიკაცია**).

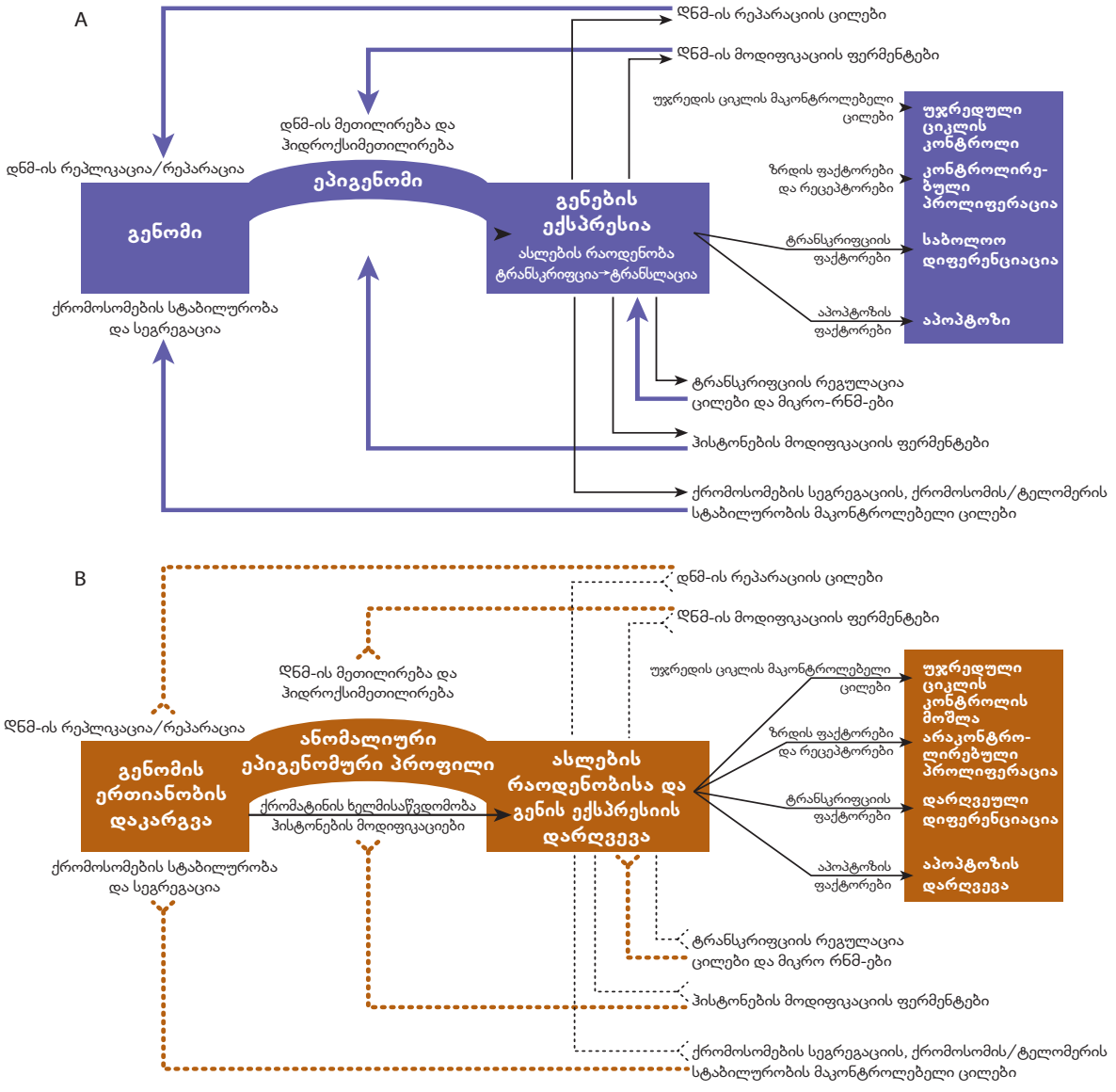
ცხრილი 15-1 მუტანტური წარმმართველი გენების კლასები სიმსივნის დროს

უჯრედულ პროლიფერაციაზე ან აპოპტოზზე სპეციფიკური ეფექტების მქონე ცილები	**გენომის ან** დნმ**-ის ერთიანობაზე ან გენების ექსპრესიაზე გლობალური შედეგების მქონე გენები**
უჯრედული ციკლის რეგულაცია უჯრედული ციკლის მაკონტროლებელი მექანიზმების ცილები უჯრედული პროლიფერაციის სიგნალები • ტრანსკრიფციული ფაქტორები • რეცეპტორთან და მემბრანასთან დაკავშირებული თიროზინ კინაზები • ზრდის ფაქტორები • უჯრედშიდა სერინ-თრეონინ კინაზები • PI3 კინაზები • G ცილები და G ცილებთან შეწყვილებული რეცეპტორები • mTOR სიგნალები • Wnt/ბეტა-კატენინის სიგნალები • ტრანსკრიფციული ფაქტორები დიფერენციაცია და ხაზის გადარჩენა • ტრანსკრიფციული ფაქტორები, რომლებიც სპეციფიკურ უჯრედულ ხაზებს იცავენ • გენები, რომლებიც უჯრედული ციკლიდან G_0 ფაზაზე გადასვლაში მონაწილეობენ აპოპტოზი	გენომის ერთიანობა • ქრომოსომების სეგრეგაცია • გენომური და გენური მუტაციები • დნმ-ის რეპარაცია • ტელომერის სტაბილურობა გენების ექსპრესია: დეფექტური მეტაბოლიტები, რომლებიც გავლენას ახდენს მრავალი გენის/გენური პროდუქტის აქტივობაზე გენების ექსპრესია: დნმ-ის/ქრომატინის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები • დნმ-ის მეთილირება და ჰიდროქსიმეთილირება • ქრომატინის ჰისტონური მეთილირება, დემეთილირება და აცეტილირება • ნუკლეოსომის რემოდელირება • ქრომატინის ხელმისაწვდომობა და კომპაქტიზაცია (SWI/SNF კომპლექსები) გენების ექსპრესია: პოსტტრანსკრიფციული ცვლილებები • აბერანტული ი-რნმ-ის სპლაისინგი • მიკრო-რნმ-ების გავლენა ი-რნმ-ის სტაბილურობასა და ტრანსლაციაზე გენების ექსპრესია: ცილების სტაბილურობა/ცვლა

ი-რნმ, ინფორმაციოლი რნმ; mTOR, რაპამიცინის სამიზნე ძუძუმწოვრებში (mammalian target of rapamycin); PI3, ფოსფატიდილინოზიტოლ-3.

წარმმართველი გენების უჯრედული ფუნქციები

წარმმართველი გენების ზოგიერთი მუტაციის ბუნება სულაც არ არის სიახლე: მუტაციები პირდაპირ ზემოქმედებს სპეციფიკურ გენებზე, რომლებიც მონაწილეობს ონკოგენეზისათვის ცალსახად მნიშვნელოვან პროცესებში. ასეთი პროცესებია უჯრედული ციკლის რეგულაცია, უჯრედების გამრავლება, დიფერენციაცია და უჯრედული ციკლიდან გასვლა, ზრდის ინჰიბირება უჯრედ-უჯრედული კონტაქტებით და უჯრედის დაპროგრამებული სიკვდილი (აპოპტოზი). თუმცა არსებობს წარმმართველი გენების მუტაციების სხვა ეფექტები, რომლებიც ასე მარტივად გასაგები არ არის, ისინი უფრო გლობალურად მოქმედებენ და არაპირდაპირ ზემოქმედებენ მრავალი სხვა გენის ექსპრესიაზე. ამ ჯგუფში შედის გენები, რომლებიც გენომისა და დნმ-ის ერთიანობის შემანარჩუნებელ პროდუქტებს კოდირებს ან გენები, რომლებიც ზემოქმედებს გენის ექსპრესიაზე — ტრანსკრიფციის დონეზე ეპიგენომური ცვლილებების გზით, პოსტ-ტრანსკრიფციულ დონეზე ინფორმაციული რნმ-ის ტრანსლაციის ან სტაბილურობის შეცვლის გზით, ან პოსტ-ტრანსლაციულ დონეზე ცილოვან ცვლაზე განხორციელებული ეფექტების გზით (ცხრილი



სურათი 15-2 A. ნორმალური ქსოვილის ჰომეოსტაზის მაკონტროლებელი ნორმალური გენეტიკური გზების მიმოხილვა. გენომში კოდირებული ინფორმაცია (*შავი ისრები*) გენების ნორმალურ ექსპრესიას იწვევს, რაზეც მოდულირებს ეპიგენომური მდგომარეობა. ბევრი გენი იძლევა უარყოფით უკუკავშირს (*იასამნისფერი ისრები*) ნორმალური ჰომეოსტაზის უზრუნველსაყოფად. **B. ცვლილებები ნეოპლაზიის დროს.** გენების ექსპრესიის დარღვევები (*შავი წყვეტილი ისრები*) იწვევს სულ უფრო მეტად დარღვეული გენური ექსპრესიისა და გენომის ერთიანობის დადებითი უკუკავშირის მანკიერ წრეს (*ყავისფერი წყვეტილი ხაზები*).

15-1). სხვა წარმმართველი გენები ზემოქმედებს ტრანსლაციაზე, მაგალითად, გენები, რომლებიც კოდირებს **არამაკოდირებელ რნმ**-ებს, საიდანაც მარეგულირებელი **მიკრო-რნმ-ები (მი-რნმ-ები)** წარმოიქმნება (იხილეთ მე-3 თავი). ბევრი მი-რნმ სხვადასხვა სიმსივნეში ზეექსპრესირებული ან, პირიქით, დათრგუნულია, ზოგჯერ ძალიან საგრძნობლადაც კი. იმის გამო, რომ თითოეული მი-რნმ შესაძლოა 200-ზე მეტ სხვადასხვა სამიზნე გენს არეგულირებდეს, მათი ჭარბი ან დაქვეითებული ექსპრესია, ბევრი წარმმართველი გენის დისრეგულაციის გამო, შეიძლება ფართო სპექტრის ონკოგენური ეფექტების მიზეზი გახდეს. არამაკოდირებელ მი-რნმ-ებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ გენების ექსპრესიაზე და ხელს უწყობენ ონკოგენეზს, **ონკომირები** ეწოდება.

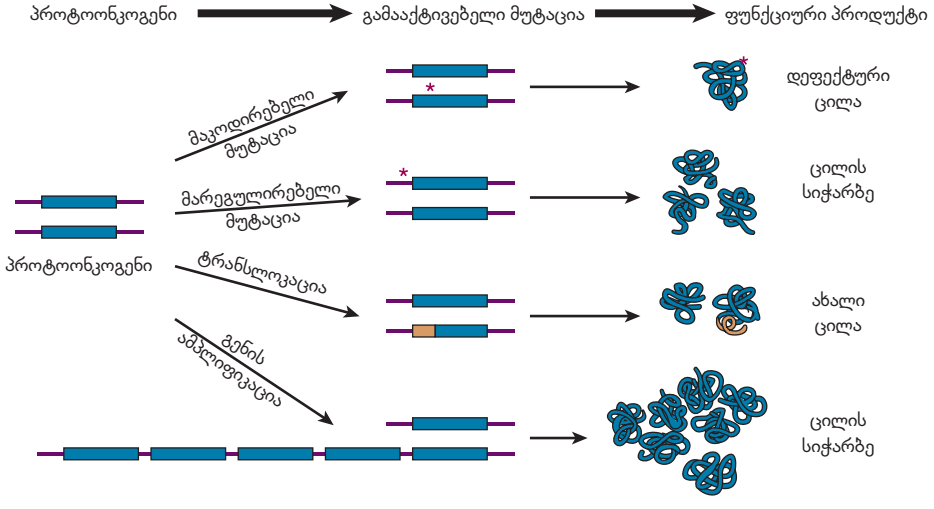
სურათზე 15-2 მოცემულია დიაგრამა, რომელიც გამოხატავს, როგორ არღვევს ნორმალურ ჰომეოსტაზს ზრდის მარეგულირებელი და დნმ-ისა და გენომის მთლიანობის მცველი სპეციფიკური რეგულატორების მუტაციები (იხილეთ სურათი 15-2A). ეს იწვევს მანკიერი წრის განვითარებას, სადაც დარღვეულია უჯრედული ციკლის კონტროლი, ადგილი აქვს არაკონტროლირებულ პროლიფერაციას, დიფერენციაციის დარღვევასა და აპოპტოზის დეფექტებს (იხილეთ სურათი 15-2B).

გააქტივებული ონკოგენები და სიმსივნის სუპრესორი გენები

წარმმართველი გენების ორივე კლასი – ისინი, რომლებიც უჯრედულ პროლიფერაციაზე ან გადარჩენაზე სპეციფიკურ გავლენას ახდენენ და ისინი, რომლებიც გენომის ან დნმ-ის ერთიანობაზე გლობალურად ზემოქმედებენ (იხილეთ ცხრილი 15-1) — შეიძლება დამატებით ორი ფუნქციური კატეგორიიდან ერთ-ერთში მოხვდეს იმის მიხედვით, თუ როგორ წარმართავენ ონკოგენეზს მუტაციის შემთხვევაში.

პირველ კატეგორიაში პროტოონკოგენები შედის. ისინი წარმოადგენენ ნორმალურ გენებს, რომლებიც კონკრეტული მუტაციების შემდეგ ხდებიან წარმმართველი გენები. ეს მუტაციები აქტივობის დონის ჭარბ ზრდას იწვევენ. წარმმართველი გენი ამ ტიპის მუტაციის შემდეგ მოიხსენიება, როგორც **გააქტივებული ონკოგენი**. გააქტივებისთვის შეიძლება საკმარისი იყოს მხოლოდ ერთი მუტაცია ერთ ალელში. პროტოონკოგენის გამააქტივებელი მუტაციის სახეები ცვალებადობს მაღალსპეციფიკური წერტილოვანი მუტაციებიდან, რომლებიც ცილის დისრეგულაციას ან ჰიპერაქტიურობას იწვევს, ქრომოსომულ ტრანსლოკაციებამდე, რომლებიც გენის ზეექსპრესიის მიზეზია, და გენების ამპლიფიკაციებამდე, რომლებიც დიდი რაოდენობით კოდირებულ მი-რნმ-სა და ცილოვან პროდუქტს ქმნიან (სურათი 15-3).

წარმმართველი გენების მეორე, უფრო გავრცელებული, კატეგორიაა **სიმსივნის სუპრესორი გენები** (TSG). მათი მუტაციები იწვევს იმ ცილების ექსპრესიის კარგვას, რომლებიც სიმსივნის განვითარებას აკონტროლებენ. სიმსივნის განვითარებისათვის სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაცია, როგორც წესი, ორივე ალელში უნდა წარმოიქმნას. არსებობს მრავალი გზა, რომლითაც უჯრედს სიმსივნის სუპრესორი ალელების ფუნქციის დაკარგვა შეუძლია. ეს მექანიზმები ცვალებადობს მისენს, ნონსენს ან წაკითხვის ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაციებიდან გენების დელეციებამდე, ქრომოსომის ნაწილის ან მთლიანი ქრომოსომის დაკარგვამდე. სიმსივნის სუპრესორი გენების ფუნქციის დაკარგვა შესაძლებელია ასევე ეპიგენომური ტრანსკრიფციული რეპრესიის შედეგი იყოს ქრომატინის კონფიგურაციის შეცვლის ან პრომოტორის მეთილირების



სურათი 15-3 სხვადასხვა მუტაციური მექანიზმი, რომლებიც პროტოონკოგენების გააქტივებას იწვევს. აქ შედის ერთეული წერტილოვანი მუტაცია, რომელიც ამინომჟავის შეცვლას იწვევს, რაც ცილის ფუნქციას ცვლის; მუტაციები ან ტრანსლოკაციები, რომლებიც ონკოგენების ექსპრესიას ზრდის; ქრომოსომის ტრანსლოკაცია, რომელიც ონკოგენური თვისებების მქონე ახალი პროდუქტის წარმოქმნას განაპირობებს და გენის ამპლიფიკაცია, რაც გენის ჭარბი პროდუქტის წარმოქმნას იწვევს.

გამო (იხილეთ მე-3 თავი). კიდევ ერთი გზაა ტრანსლაციის დათრგუნვა მი-რნმ-ების მიერ ან ტრანსლაციური მექანიზმის სხვა ტიპის დარღვევა (იხილეთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

უჯრედული ჰეტეროგენურობა ინდივიდუალურ სიმსივნეებში

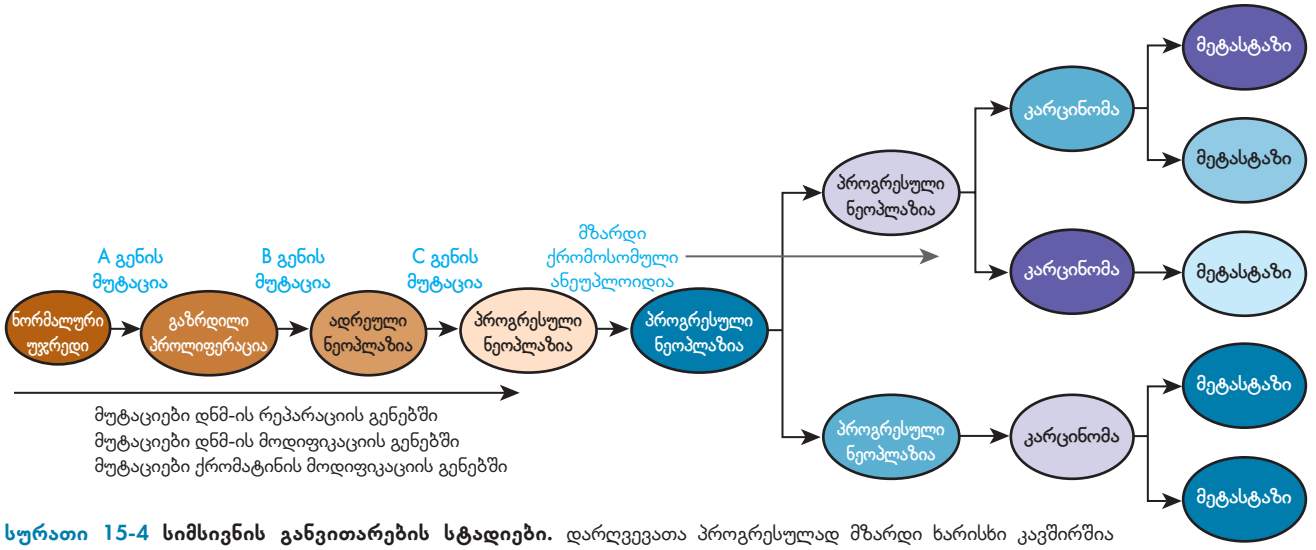
წარმმართველი გენების მუტაციების დაგროვება სიმსივნის ყველა უჯრედში სინქრონულად არ ხდება. პირიქით, სიმსივნის შიგნით მრავალი უჯრედული ხაზი ვითარდება. ამის მიზეზი ის არის, რომ შემთხვევითი მუტაციები და ეპიგენეტიკური მოვლენები სხვადასხვა უჯრედებში ააქტივებს პროტოონკოგენებს და აზიანებს გენომის მთლიანობის მექანიზმებს, რასაც შედეგად მოსდევს მეტი გენეტიკური ცვლილება და მანკიერი წრე მეტი მუტაციითა და ზრდის გაუარესებული კონტროლით. სიმსივნის განვითარებასთან და პროგრესირებასთან ერთად ის უჯრედული ხაზები დომინირებს, რომლებიც ზრდის, გადარჩენის, ინვაზიისა და შორეული გავრცელების მაღალ პოტენციალს შეიცავს (იხილეთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ამ გზით ნეოპლაზიური უჯრედების პირველადი კლონი განიცდის ევოლუციას და დასაბამს აძლევს მრავლობით ქვეხაზებს; მათგან თითოეული შეიცავს მუტაციებისა და ეპიგენომური ცვლილებების ნაკრებს, რომელიც განსხვავებულია, მაგრამ გარკვეულწილად გადაფარავს სხვა ქვეხაზებში არსებულ მოდიფიკაციებს. მუტაციებისა და ეპიგენომური ცვლილებების პროფილი შეიძლება განსხვავებული იყოს პირველად სიმსივნესა და მის მეტასტაზებში, ასევე სხვადასხვა მეტასტაზებში და პირველადი სიმსივნის სხვადასხვა უჯრედებს შორის ან ერთეულ მეტასტაზშიც კი. სიმსივნის განვითარების პარადიგმა, როგორც სურათზე 15-4 ვხედავთ, სასარგებლო კონცეპტუალურ ჩარჩოს გვაწვდის სიმსივნის ევოლუციაში გენომური და ეპიგენომური ცვლილებების როლის გასააზრებლად — საკითხზე, რაზეც განსაკუთრებულ ყურადღებას გავამახვილებთ ამ თავში. ეს ზოგადი მოდელია, რომელიც ყველა სიმსივნისათვის გამოდგება.

მიუხედავად იმისა, რომ ამ თავში ძირითადი აქცენტი სიმსივნისშიდა გენომურ და ეპიგენომურ ცვლილებებზე გაკეთდება, გარემომცველი ნორმალური ქსოვილიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს, ვინაიდან უზრუნველყოფს სისხლის მიწოდებას სიმსივნის კვებისათვის, საშუალებას აძლევს სიმსივნურ უჯრედებს, გასხლტნენ და მეტასტაზები განავითარონ და სიმსივნეს იმუნური შეტევისაგან იცავს. შესაბამისად, სიმსივნე კომპლექსური პროცესია როგორც სიმსივნის შიგნით, ასევე სიმსივნესა და მის გარემომცველ ნორმალურ ქსოვილებს შორის.

სიმსივნის გენეტიკური საფუძვლები

იმისგან დამოუკიდებლად, სიმსივნე სპორადულად ხდება ინდივიდში **სომატური მუტაციის** შედეგად თუ მემკვიდრული ფორმით მეორდება ერთი და იგივე ოჯახის მრავალ ინდივიდში, სიმსივნე გენეტიკური დაავადებაა.

- გენებს, რომელთა მუტაციები სიმსივნეს იწვევენ, **წარმმართველი გენები** ეწოდება, ხოლო ამ გენებში სიმსივნის გამომწვევი მუტაციები **წარმმართველი მუტაციებია**.
- წარმმართველი გენები ორ განსხვავებულ კატეგორიად იყოფა: **გააქტივებული ონკოგენები** და **სიმსივნის სუპრესორი გენები** (TSG).
- **გააქტივებული ონკოგენი** არის უჯრედის ზრდისა და გადარჩენის ხელშემწყობი ნორმალური უჯრედული ცილის მაკოდირებელი გენის — პროტოონკოგენის — მუტანტური ალელი. ონკოგენები ამარტივებს ავთვისებიან ტრანსფორმაციას პროლიფერაციის სტიმულირების ან აპოპტოზის ინჰიბირების გზით. ონკოგენები კოდირებენ ცილებს, როგორებიცაა, მაგალითად:
  - უჯრედული პროლიფერაციის სასიგნალო გზების ცილები
  - ზრდის ხელშემწყობი გენების ექსპრესიის მაკონტროლებელი ტრანსკრიფციული ფაქტორები
  - უჯრედის დაპროგრამებული სიკვდილის მექანიზმის ინჰიბიტორები
- **სიმსივნის სუპრესორი გენი** არის გენი, რომელშიც ფუნქციის დაკარგვა მუტაციის ან ეპიგენომური სუპრესიის გამო პირდაპირ აღკვეთს უჯრედის ზრდის ნორმალურ მარეგულირებელ კონტროლს, ან არაპირდაპირ იწვევს ასეთ კარგვას მუტაციების გაზრდილი დონის ან გენების აბერანტული ექსპრესიის გამო. სიმსივნის სუპრესორი გენები კოდირებს ცილებს, რომლებიც უჯრედული ფუნქციონირების მრავალ ასპექტში მონაწილეობს; მათ შორისაა ქრომოსომების სწორი რაოდენობისა და სტრუქტურის შენარჩუნება, დნმ-ის რეპარაციის ცილები, უჯრედული ციკლის, უჯრედის გამრავლების ან კონტაქტური ინჰიბირების მარეგულირებელი ცილები. ეს მხოლოდ რამდენიმე მაგალითია.
- **სიმსივნის ინიციაცია** შესაძლებელია, სხვადასხვა სახის გენეტიკურმა ცვლილებამ გამოიწვიოს. ასეთი ტიპის მუტაციებია:
  - ფუნქციის გაზრდის მუტაციების გააქტივება გენის ამპლიფიკაციის, წერტილოვანი მუტაციებისა და პრომოტორის მუტაციების ჩათვლით, რაც პროტოონკოგენის ერთ ალელს ონკოგენად გარდაქმნის.
  - პროტოონკოგენების ექტოპიური და ჰეტეროქრონული მუტაციები (იხილეთ მე-11 თავი)
  - **ქრომოსომული ტრანსლოკაციები**, რომლებიც გენების არასწორ ექსპრესიას იწვევს ან ქმნის ქიმერულ გენებს, რომლებიც ახალი ფუნქციური მახასიათებლების მქონე ცილებს კოდირებს
  - სიმსივნის სუპრესორი გენების ორივე ალელის ფუნქციის დაკარგვა ან ერთი ალელის დომინანტური ნეგატიური მუტაცია
- **სიმსივნის პროგრესირება** ხდება დამატებითი გენეტიკური დაზიანების აკუმულირების შედეგად, დნმ-ის დაზიანებების აღმდგენი და ციტოგენეტიკური სტაბილურობის შემანარჩუნებელ წარმმართველ გენებში მუტაციების ან ეპიგენეტიკური რეპრესიის შედეგად. გენეტიკური დაზიანების კიდევ ერთი შედეგი გენის შეცვლილი ექსპრესიაა, რაც ხელს უწყობს ვასკულარიზაციას და სიმსივნის გავრცელებას ადგილობრივი ინვაზიითა და შორეული მეტასტაზებით.



სურათი 15-4 სიმსივნის განვითარების სტადიები. დარღვევათა პროგრესულად მზარდი ხარისხი კავშირშია ქრომოსომებიდან სიმსივნის სუპრესორი გენების თანდათანობით დაკარგვასთან და პროტოონკოგენების გააქტივებასთან, რასაც რიგ შემთხვევაში თან ახლავს დნმ-ის რეპარაციის დარღვევაც. მრავლობითი ხაზები, რომლებიც განსხვავებულ მუტაციურ სპექტრს და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს ატარებს, განსაკუთრებით მეტასტაზების შემთხვევაში ვლინდება.

სიმსივნის ოჯახური ფორმები

მიუხედავად იმისა, რომ ზოგადად ყველა ინდივიდი ცხოვრების ამა თუ იმ ეტაპზე სიმსივნით დაავადების რისკს ატარებს, სიმსივნის ბევრი ფორმა უფრო ხშირია პაციენტების ნათესავებში, ვიდრე მთელ მოსახლეობაში. ზოგიერთ შემთხვევაში მაღალი სიხშირე, უპირველესად, განპირობებულია მაღალი პენეტრანტობის მქონე ერთეული მუტანტური გენის მემკვიდრეობით. ეს მუტაციები **სიმსივნის მემკვიდრულ სინდრომებს** იწვევს (მაგალითებისათვის იხილეთ შემთხვევები 7, 15, 29, 39 და 48), რომლებიც მე-7 თავში განხილულ მემკვიდრეობის მენდელისეულ ფორმებს ექვემდებარება. ამ სინდრომებიდან ამჟამად ცნობილია დაახლოებით 100 სხვადასხვა გენი, რომელთა საზიანო მუტაციები მკვეთრად ზრდის სიმსივნის როლს მთელ მოსახლეობასთან შედარებით. არსებობს ასევე ათობით სხვა გენეტიკური დარღვევა, რომლებიც სიმსივნის მემკვიდრულ სინდრომებად არ მიიჩნევა, მაგრამ სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობას გულისხმობს (შემთხვევევა 6) (მაგალითად, დაუნის სინდრომის დროს ლეიკემიით დაავადების 10-20-ჯერ გაზრდილი რისკი მთელი სიცოცხლის განმავლობაში (იხილეთ მე-6 თავი)). ეს ნათელი მაგალითები იმაზე მიანიშნებს, რომ სიმსივნის მაღალი სიხშირე ოჯახებში ყოველთვის არ აიხსნება მენდელისეული ან სხვა კარგად ცნობილი გენეტიკური დარღვევებით. ასეთ ოჯახებში, როგორც ჩანს, გამოვლინდება ორივე ფაქტორის — გარემოს და ერთი ან მეტი გენეტიკური ვარიანტით განპირობებული — ჯამური ეფექტი, რაც სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობას ზრდის და ამიტომაც ეს მდგომარეობა კლასიფიცირდება, როგორც მულტიფაქტორული, მემკვიდრეობის კომპლექსური ფორმით (იხილეთ მე-8 თავი), რასაც ამავე თავში ქვემოთ განვიხილავთ.

მიუხედავად იმისა, რომ სიმსივნის მემკვიდრული სინდრომი, ალბათ, სიმსივნის მქონე პაციენტების საერთო რაოდენობის 5%-ზე ნაკლებს შეადგენს, დაავადების გენეტიკური საფუძვლების კვლევას მაინც უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება როგორც ამ ოჯახების კლინიკური მართვის, ისე, ზოგადად, სიმსივნის უკეთ შესწავლისთვის. პირველი: იმ პირებს, რომლებსაც ოჯახური ანამნეზის მიხედვით სიმსივნის მიმართ მაღალი მემკვიდრული წინასწარგანწყობა აქვთ, რაც ხშირად ერთეული გენის მუტაციებითაა განპირობებული, სთავაზობენ ტესტირებას და გენეტიკურ კონსულტაციას. ტესტირების შედეგების საფუძველზე ზოგიერთ მათგანს უნიშნავენ ინტენსიურ მონიტორინგს და თერაპიის კურსს. მეორე: ბევრი სხვა გავრცელებული დაავადების მსგავსად, მემკვიდრული ფორმების შესწავლა გვეხმარება, გავერკვეთ დაავადებათა ზოგად მექანიზმებში, რაც მნიშვნელოვნად სცილდება საკუთრივ იშვიათ მემკვიდრულ ფორმებთან დაკავშირებულ საკითხებს. ეს ზოგადი კონცეფციები ნაჩვენებია მაგალითებით, რომლებსაც მომდევნო ქვეთავებში განვიხილავთ.

გააქტივებული ონკოგენები და მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომები

მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზი, მე-2 ტიპი

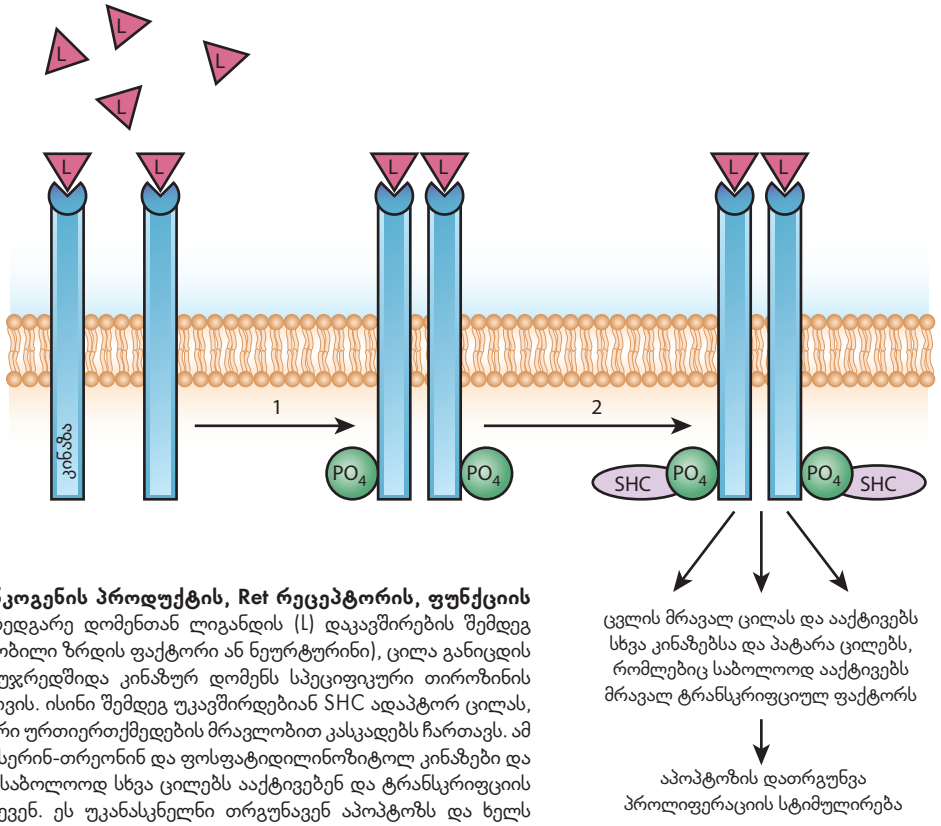
მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზის მე-2 ტიპის (MEN2) A ვარიანტი არის აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ფარისებრი ჯირკვლის მედულური კარცინომის მაღალი სიხშირე. ის ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, დაკავშირებულია ფეოქრომოციტომასთან, კეთილთვისებიან პარათირიდულ ადენომასთან ან ორივესთან ერთად. შედარებით იშვიათი B ვარიანტის (MEN2B) მქონე პაციენტებს, MEN2A-ს მქონე პაციენტებში აღმოჩენილ სიმსივნეებთან ერთად უვითარდებათ ნერვული ბოჭკოების გასქელება და კეთილთვისებიანი ნევრომების განვითარება პირის ღრუსა და ტუჩის ლორწოვან გარსზე, ასევე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გასწვრივ.

MEN2-ის გამომწვევი მუტაციები *RET* გენშია ლოკალიზებული. ინდივიდები, რომლებიც მემკვიდრეობით იღებენ *RET* გენის გამააქტივებელ მუტაციას, იმყოფებიან ფარისებრი ჯირკვლის მედულური კარცინომის განვითარების თითქმის 60%-იანი რისკის ქვეშ. უფრო მგრძნობიარე ტესტური მაჩვენებლები (როგორიცაა სისხლში თირეოკალციტონინის ან შარდში ფეოქრომოციტომაში სინთეზირებული კატექოლამინების შემცველობა) შეცვლილი აქვს MEN2-ის მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ინდივიდთა 90%-ზე მეტს.

RET გენი კოდირებს უჯრედის ზედაპირის ცილას, რომელიც შეიცავს სასიგნალო მოლეკულების დაკავშირების უნარის მქონე უჯრედგარე დომენსა და ციტოპლაზმურ თიროზინ-კინაზულ დომენს. თიროზინ-კინაზები ფერმენტთა კლასია, რომლებიც ცილებში თიროზინის ფოსფორილირებას ახდენს. თიროზინის ფოსფორილირება დასაბამს აძლევს ცილა-ცილოვან და დნმ-ცილის ურთიერთქმედების ცვლილებისა და ცილების ფერმენტული აქტივობის შეცვლის სიგნალურ კასკადს. (სურათი 15-5). ჩვეულებრივ, იმისათვის, რომ თიროზინ-კინაზურმა რეცეპტორმა კონფიგურაციული ცვლილებები განიცადოს, რაც მის ფერმენტულ აქტივობასა და სხვა უჯრედული ცილების ფოსფორილირებას იწვევს, საჭიროა, რეცეპტორი დაუკავშირდეს სპეციფიკურ სასიგნალო მოლეკულას. MEN2A-ს გამომწვევი მუტაციები *RET* გენში ზრდის კინაზურ აქტივობას ლიგანდის არარსებობის პირობებშიც კი (ამ მდგომარეობას მუდმივი აქტივაცია ეწოდება).

RET გენი სხეულის მრავალ ქსოვილში ექსპრესირებს. ის აუცილებელია ემბრიონში ავტონომიური განგლიებისა და თირკმელების ნორმალური განვითარებისათვის. გაუგებარია, რატომ იწვევს გერმინაციული უჯრედების გამააქტივებელი მუტაციები ამ პროტოონკოგენში განსაზღვრული ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის განვითარებას, რომელიც მხოლოდ სპეციფიკურ ქსოვილებს მოიცავს, ხოლო სხვა ქსოვილებში, რომლებშიც ონკოგენი ასევე ექსპრესირებს, სიმსივნე არ ვითარდება.

საინტერესოა, რომ *RET* გენი სწორედ ის გენია, რომელიც ჰირშპრუნგის დაავადების განვითარებაში მონაწილეობს (შემთხვევევა 22) (იხილეთ მე-8 თავი). თუმცა ამ შემთხვევაში ცვლილებები, როგორც წესი, ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებია და არა გამააქტივებელი. ამის მიუხედავად, არსებობს ოჯახები, სადაც *RET* გენის *ერთი და იგივე* მუტაცია ზოგიერთ ქსოვილში (მაგალითად,ფარისებრ ჯირკვალში) გააქტივებული ონკოგენივით მოქმედებს და MEN2A-ს იწვევს, სხვა ქსოვილებში კი არასაკმარის აქტივობას იჩენს, რაც კუჭ-ნაწლავის სისტემის განვითარებად ნაწლავურ ნეირონებში ფუნქციის დაკარგვის გამო ჰირშპრუნგის დაავადებას იწვევს. ასე რომ, ერთსა და იმავე მუტაციებსაც კი შესაძლებელია სხვადასხვა ქსოვილებზე სხვადასხვა ზეგავლენა ჰქონდეს.



სურათი 15-5 ***RET* პროტოონკოგენის პროდუქტის, Ret რეცეპტორის, ფუნქციის სქემატური დიაგრამა.** უჯრედგარე დომენთან ლიგანდის (L) დაკავშირების შემდეგ (როგორიცაა გლიიდან წარმოშობილი ზრდის ფაქტორი ან ნეურტურინი), ცილა განიცდის დიმერიზაციას და ააქტივებს უჯრედშიდა კინაზურ დომენს სპეციფიკური თიროზინის ნაშთების ფოსფორილირებისათვის. ისინი შემდეგ უკავშირდებიან SHC ადაპტორ ცილას, რომელიც ცილების კომპლექსური ურთიერთქმედების მრავლობით კასკადებს ჩართავს. ამ კასკადებში მონაწილეობს სხვა სერინ-თრეონინ და ფოსფატიდილინოზიტოლ კინაზები და პატარა G ცილები, რომლებიც საბოლოოდ სხვა ცილებს ააქტივებენ და ტრანსკრიფციის ფაქტორების გააქტივებას იწვევენ. ეს უკანასკნელნი თრგუნავენ აპოპტოზს და ხელს უწყობენ უჯრედების გამრავლებას. მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზის მეორე ტიპის A ვარიანტის (MEN2A) გამომწვევი მუტაციები *RET* გენში არასათანადო დიმერიზაციას და მისი საკუთარი კინაზური თვისებების გააქტივებას იწვევს ლიგანდის დაკავშირების გარეშე.

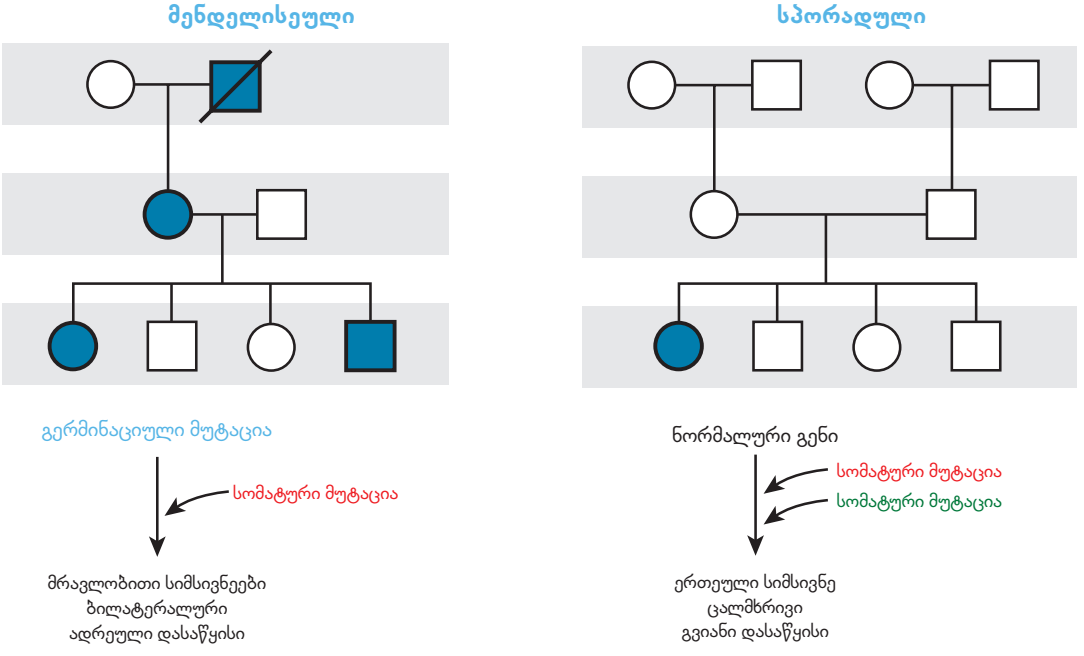
ცხრილი 15-2 სიმსივნის სუპრესორი ზოგიერთი გენი

		დარღვევები, რომელთა დროს ეს გენი დაზიანებულია	
გენი	**გენის პროდუქტი და შესაძლო ფუნქცია**	**ოჯახური**	**სპორადული**
RB1	p110 უჯრედული ციკლის რეგულაცია	რეტინობლასტომა	რეტინობლასტომა, ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კარცინომები, ძუძუს კიბო
TP53	p53 უჯრედული ციკლის რეგულაცია	ლი-ფრაუმენის სინდრომი	ფილტვის კიბო, ძუძუს კიბო, სხვა სიმსივნეები
APC	APC პროლიფერაციისა და უჯრედების ადჰეზიის რეგულაციაში მრავლობითი როლი	ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი	კოლორექტული კიბო
VHL	VHL APC-სთან ერთად ქმნის ციტოპლაზმური დესტრუქციის კომპლექსს, რომელიც თრგუნავს სისხლძარღვების წარმოქმნას ჟანგბადის არსებობის პირობებში	ფონ ჰიპელ-ლინდაუს სინდრომი	თირკმლის ნათელუჯრედოვანი კარცინომა
BRCA1, BRCA2	BRCA1, BRCA2 ქრომოსომის რეპარაცია დნმ-ის ორმაგი ჯაჭვის დაზიანების საპასუხოდ	ძუძუს და და საკვერცხის სიმსივნის ოჯახური ფორმები	ძუძუს კიბო, საკვერცხის კიბო
MLH1, MSH2	MLH1, MSH2 დნმ-ის ჯაჭვებს შორის არასწორი დაწყვილების გასწორება	ლინჩის სინდრომი	კოლორექტული კიბო

სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაციის "ორჯერ დარტყმის" თეორია სიმსივნის განვითარების დროს

როგორც ზემოთ ვახსენეთ, იმ დროს, როდესაც პროტოონკოგენების მიერ კოდირებული ცილები ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას გააქტივების ან ზეექსპრესიის დროს, სიმსივნის სუპრესორი გენები მალიგნიზაციას სხვა მექანიზმით განაპირობებს, რაც გენის ორივე ალელის ფუნქციის დაკარგვას გულისხმობს. ამჟამად გამოყოფილი და დახასიათებულია მრავალი სიმსივნის სუპრესორი გენის პროდუქტი, ხოლო ზოგიერთი მათგანი წარმოდგენილია ცხრილში 15-2.

ის, რომ სიმსივნის სუპრესორი გენების მუტაციები სიმსივნის განვითარებას იწვევს, თავდაპირველად ჯერ კიდევ ხუთი ათწლეულის წინ ივარაუდეს სიმსივნის მემკვიდრული და სპორადული ფორმების არსებობის ასახსნელად (სურათი 15-6; განხილვა იხილეთ ქვემოთ, ამავე თავში). გამოითქვა მოსაზრება, რომ მემკვიდრული, ბავშვობის ასაკისთვის დამახასიათებელი სიმსივნის – **რეტინობლასტომის** (იხილეთ შემდეგი ქვეთავი) ინიციაცია შეიძლება მოხდეს იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნის



სურათი 15-6 სიმსივნეების მენდელისეული და სპორადული ფორმების შედარება რეტინობლასტომის და მსხვილი ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზის მაგალითზე. განხილვა იხილეთ ტექსტში.

პრევენციისთვის აუცილებელი რეტინობლასტომის სუპრესორი გენის გერმინაციული მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ ინდივიდში უჯრედი განიცდის მეორე, სომატურ მუტაციას, რომლის შედეგად ინაქტივირდება მეორე ალელი, ინდივიდი ხდება სუპრესორ გენში ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის მიხედვით ჰომოზიგოტი; უჯრედი კი, რომლის ორივე ალელს დაკარგული აქვს ფუნქცია, სათავეს დაუდებს სიმსივნის განვითარებას. სიმსივნის სუპრესორი გენის ორივე ალელი ინაქტივირებულია რეტინობლასტომის სპორადული ფორმის დროსაც, ოღონდ ამ შემთხვევაში ინაქტივაცია ერთსა და იმავე უჯრედში ორჯერ მომხდარი სომატური ცვლილების გამო ხდება.

ამჟამად ასეთი ე.წ. "ორჯერ დარტყმის" მოდელი საყოველთაოდ არის აღიარებული რეტინობლასტომის გარდა ბევრი სხვა ოჯახური სიმსივნის განვითარების ასახსნელად, მათ შორისაა: **მსხვილი ნაწლავის პოლიპოზის** და **მკერდის სიმსივნის ოჯახური ფორმები, ნეიროფიბრომატოზის პირველი ტიპი (NF1), ლინჩის სინდრომი და ლი-ფრაუმენის სინდრომი.**

სიმსივნის სუპრესორი გენები აუტოსომურ-დომინანტურ სიმსივნურ სინდრომებში

რეტინობლასტომა

რეტინობლასტომა, სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაციით გამოწვეული დაავადების ერთგვარი პროტოტიპი, წარმოადგენს ბადურის ავთვისებიანი სიმსივნის იშვიათ ფორმას ჩვილებში. მისი პოპულაციური სიხშირე 20000 ახალშობილზე ერთის ტოლია (სურათი 15-7) (შემთხვევევა 39) . რეტინობლასტომის დიაგნოზის დასმას, ჩვეულებრივ, მოსდევს ხოლმე დაზიანებული თვალის ამოღება, თუმცა ადრეულ ასაკში გამოვლენილი მცირე ზომის სიმსივნეების მკურნალობა შესაძლებელია ლოკალური თერაპიით ისე, რომ მხედველობა შენარჩუნდეს.

რეტინობლასტომის შემთხვევათა თითქმის 40% მემკვიდრულია. ამ დროს ბავშვი (რაც ზემოთ არის განხილული და ნაჩვენებია სურათზე 15-6) მემკვიდრეობით იღებს რეტინობლასტომის (*RB1*) ლოკუსში მოთავსებულ ერთ ალელს გერმინაციული მუტაციით. ეს ალელი ერთ-ერთი ჰეტეროზიგოტი მშობლისგან არის მიღებული ან, უფრო იშვიათად, *RB1* გენის მუტაციის გერმინაციული მოზაიციზმის მქონე მშობლისგან (იხილეთ მე-7 თავი). ამ ბავშვებში ბადურას უჯრედები, რომლებიც ორგანიზმში არსებული ყველა სხვა უჯრედის მსგავსად, უკვე ატარებს *RB1* გენის ერთ, მემკვიდრულად მიღებულ, დეფექტურ ალელს, განიცდის სომატურ მუტაციას ან სხვა ცვლილებას შემორჩენილ ნორმალურ ალელში, რასაც მოსდევს *RB1* გენის ორივე ასლის დაკარგვა და თითოეულ ამ უჯრედში სიმსივნის განვითარება (სურ. 15-8).

ეს დარღვევა, როგორც აღმოჩნდა, მემკვიდრეობით გადაეცემა, როგორც დომინანტური ნიშანი. ამის მიზეზი ის არის, რომ პრიმორდიული რეტინობლასტების დიდი რიცხვი და მათი პროლიფერაციის მაღალი სიჩქარე ზრდის "მეორე დარტყმის" სახით სომატური მუტაციის განვითარების ალბათობას მილიონიდან ერთ ან მეტ

სურათი 15-7 რეტინობლასტომით დაავადებული გოგონა. დაზიანებულ მარცხენა თვალში ჩანს თეთრი ანარეკლი, რომელიც სიმსივნის ზედაპირიდან არეკლილი სინათლის სხივია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

რეტინობლასტში, რომლებიც უკვე ატარებენ *RB1* გენის მემკვიდრეობით მიღებულ მუტაციას. იმის გამო, რომ "მეორე დარტყმის" შანსი ასეთი მაღალია, ის ხშირად ერთზე მეტ უჯრედში ხდება. აქედან გამომდინარე, ამ დარღვევის მხრივ ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებს ხშირად რამდენიმე უბანში უვითარდებათ სიმსივნე. ასეთია ერთ თვალზე განვითარებული **მულტიფოკალური სიმსივნეები,** ორივე თვალზე განვითარებული სიმსივნეები (**ბილატერალური რეტინობლასტომა**), ან ორივე თვალზე და ეპიფიზზე ("ტრილატერალური" რეტინობლასტომა). უნდა აღინიშნოს, რომ დაავადების პენეტრანტობა მაღალია, 90%-ს აღემატება, თუმცა ამის მიუხედავად ის მაინც არ არის 100%-იანი, რადგან "მეორედ დარტყმის" ხდომილება მაინც შემთხვევითი მოვლენაა.

რეტინობლასტომის შემთხვევათა დანარჩენი 60% სპორადულია; ასეთ შემთხვევებში ორივე *RB1* ალელი თვალის ბადურის ერთეულ უჯრედში ინაქტივირებულია ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი სომატური მუტაციების გამო, შემთხვევითად, და ბავშვი არ ატარებს გერმინაციული უჯრედიდან მემკვიდრულად მიღებულ *RB1* მუტაციას. რადგან ორი დარტყმა ერთ უჯრედში სტატისტიკურად იშვიათი მოვლენაა, როგორც წესი, უფრო ხშირია ერთ თვალში, ერთ უბანში ერთეული კლონური სიმსივნის (უნიფოკალური რეტინობლასტომის) შემთხვევები. თუმ-ცა, უნილატერალური რეტინობლასტომის არსებობა არ გამორიცხავს მემკვიდრული დაავადების არსებობას, რადგან მემკვიდრული ტიპის მქონე პაციენტთა დაახ-ლოებით 15%-ს სიმსივნე მხოლოდ ერთ თვალზე უვი-თარდება. კიდევ ერთი განსხვავება მემკვიდრულ და სპორადულ სიმსივნეებს შორის ის არის, რომ სპორადული ფორმის განვითარების დაწყებისას საშუალო ასაკი ადრეული ბავშვობაა, ანუ ახალშობილთა მემკვიდრულ ფორმასთან შედარებით გვიან ვლინდება (იხილეთ სურ.

15-6), რაც იმას ასახავს, რომ ორი მუტაციის განვითარებას საშუალოდ მეტი დრო სჭირდება, ვიდრე ერთ მუტაციას.

რეტინობლასტომის მქონე პაციენტების მცირე პროცენტში პასუხისმგებელი მუტაციაა მე-13 ქრომოსომის იმ უბნის ციტოგენეტიკურად გამოვლენილი დელეცია ან ტრანსლოკაცია, რომელიც *RB1* გენს შეიცავს. ასეთმა ქრომოსომულმა ცვლილებებმა, თუ ისინი *RB1* გენთან მიმდებარე გენებსაც აზიანებს, შესაძლებელია რეტინობლასტომასთან ერთად დისმორფული მახასიათებლების განვითარებაც გამოიწვიოს.

"მეორე დარტყმის" ბუნება. ტიპურად, რეტინობლასტომისათვის, ისევე, როგორც სხვა მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომებისათვის, "პირველი დარტყმა" მემკვიდრეობით მიღებული მუტაციაა, რაც დნმ-ის თანამიმდევრობაში ცვლილებას გულისხმობს. "მეორე დარტყმა" კი შესაძლოა განპირობებული იყოს მრავალფეროვანი გენეტიკური, ეპიგენეტიკური და გენომური მექანიზმებით (იხილეთ სურ. 15-8). ეს მექანიზმი ყველაზე ხშირად სომატური მუტაციაა, თუმცა ზოგიერთ სიმსივნურ უჯრედში აღმოჩენილია ასევე ფუნქციის დაკარგვა მუტაციის გარეშე, რაც ეპიგენეტიკური გაჩუმების შემთხვევაში გვხვდება (იხილეთ მე-3 თავი). მიუხედავად იმისა, რომ აღწერილია მრავალი მექანიზმი, გავრცელებული სქემაა *RB1*-ის ფუნქციის დაკარგვა. *RB1* გენის პროდუქტი p110 Rb1 ფოსფოპროტეინია, რომელიც ნორმალურ პირობებში არეგულირებს უჯრედების შესვლას უჯრედული ციკლის S ფაზაში (იხილეთ მე-2 თავი). აქედან გამომდინარე, *RB1* გენის დაკარგვა და/ან მისი ნორმალური პროდუქტის არარსებობა (ნებისმიერი მექანიზმით) უჯრედებს მნიშვნელოვან მაკონტროლებელ მექანიზმს აკარგვინებს და უკონტროლო გამრავლების საშუალებას აძლევს (იხილეთ ცხრილი 15-2).

ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა. მუტაციებთან და ეპიგენეტიკურ სუპრესიასთან ერთად გენეტიკოსებისთვის ახალი გენომური მექანიზმი გახდა ცნობილი. მათ უჩვეულო, მაგრამ ძალზე მნიშვნელოვანი აღმოჩენა გააკეთეს, როდესაც დნმ-ის პოლიმორფიზმს *RB1* გენის ლოკუსში ადარებდნენ ერთი პაციენტისაგან მიღებულ ნორმალურ უჯრედებში და იმავე პაციენტის რეტინობლასტომის სიმსივნურ უჯრედებში. რეტინობლასტომით დაავადებულ ინდივიდებს, რომლებიც ჯანმრთელ ქსოვილებში ჰეტეროზიგოტურები იყვნენ *RB1* ლოკუსის მიმდებარე პოლიმორფული ლოკუსების მიხედვით (იხილეთ სურ. 15-8), ჰქონდათ სიმსივნე, რომლის უჯრედები შეიცავდა ალელებს მე-13 ქრომოსომის ჰომოლოგიური წყვილიდან მხოლოდ ერთში, რაც იმის მაუწყებელია, რომ მოხდა **ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა** (LOH) *RB1* გენისა და მის მიმდებარე ლოკუსებში. მეტიც, ოჯახური ფორმების შემთხვევაში, მე-13 ქრომოსომის შემორჩენილი ასლი იყო დაავადებული მშობლისაგან მიღებული ალელი, ანუ პათოლოგიური *RB1* ალელი. ეს ნიშნავს, რომ ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა შემორჩენილი ალელისათვის "მეორე დარტყმა" იყო. ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა შესაძლოა იყოს ინტერსტიციული დელეციის შედეგი, თუმცა არსებობს მისი გამომწვევი სხვა მექანიზმებიც, მაგალითად, მიტოზური რეკომბინაცია ან გაუთიშველობის გამო მე-13 ქრომოსომის მონოსომია (იხილეთ სურ. 15-8).

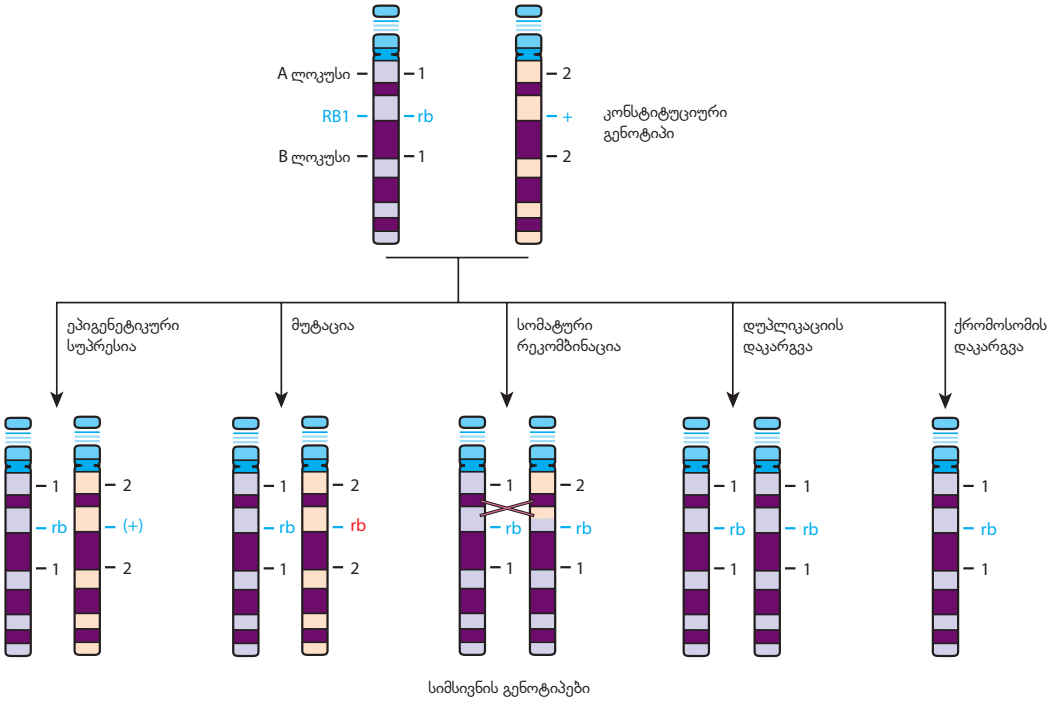
ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა მუტაციის ყველაზე გავრცელებული მექანიზმია, რომლის შედეგად ჰეტერო-ზიგოტებში ხდება დარჩენილი ნორმალური *RB1* ალელის ფუნქციის დაკარგვა, თუმცა სხვადასხვა პაციენტში აღწერილია თითოეული მექანიზმი, რომელიც მოტანილია სურათზე 15-8. ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა სხვა სიმსივნეებსაც ახასიათებს, როგორც მემკვიდრულს, ასევე სპორადულს და მას ხშირად მიიჩნევენ ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვის უბანში სიმსივნის სუპრესორი გენის არსებობის დასტურად.

BRCA1 და *BRCA2* მუტაციებით განპირობებული ძუძუს კიბოს სიმსივნის ოჯახური ფორმები

ძუძუს კიბო ფართოდ არის გავრცელებული. ამ ტიპის სიმსივნეთა მცირე ნაწილს (დაახლოებით 3-5%-ს) საფუძვლად უდევს დომინანტური წინასწარგანწყობა დაავადების მიმართ, რომელიც მენდელისეული კანონზომიერებებით მემკვიდრეობს და მას მაღალი პენეტრანტობა ახასიათებს. ეს 4-7-ჯერ ზრდის ქალებში ძუძუს კიბოთი დაავადების რისკს საერთო პოპულაციურ 12%-იან რისკთან შედარებით. ასეთ ოჯახებში ხშირად ვლინდება მემკვიდრული (და არა სპორადული) სიმსივნის მახასიათებელი საერთო ნიშნები: სიმსივნით დაავადებული მრავალი პირი ოჯახის წევრთა შორის, ადრეულ ასაკში გამოვლენა, მულტიფოკალური, ბილატერალური ფორმების სიხშირე ან მეორე დამოუკიდებელი პირველადი ძუძუს კიბო, და მეორე პირველადი სიმსივნეები სხვა ქსოვილებში, როგორიცაა საკვერცხე და წინამდებარე ჯირკვალი.

მიუხედავად იმისა, რომ ოჯახების შესწავლით გამოვლინდა ძუძუს სიმსივნის მაღალპენეტრანტული მენდელისეული ფორმის გამომწვევი არაერთი გენის მუტაცია, დადგინდა ძუძუს მემკვიდრულ სიმსივნეზე ყველაზე ხშირად პასუხისმგებელი ორი გენი – *BRCA1* და *BRCA2* (შემთხვევევა 7) . სიმსივნის სუპრესორი ეს ორი გენი პასუხისმგებელია ძუძუს სიმსივნის ოჯახური აუტოსომურ-დომინანტური შემთხვევების 1/2-ზე და 1/3-ზე (შესაბამისად). ორივე გენისათვის დღესისათვის უკვე განსაზღვრულია მრავალი მუტანტური ალელი, რომლებიც შეტანილია კატალოგებში. *BRCA1* და *BRCA2* გენების მუტაციები ასევე ასოცირებულია საკვერცხისა და ფალოპის მილის სიმსივნის განვითარების რისკის მნიშვნელოვან ზრდასთან ჰეტეროზიგოტ ქალებში. უფრო მეტიც, მუტაციები *BRCA2*–ში (და ნაკლები წილით *BRCA1*-ში) მამაკაცებში განვითარებული ძუძუს კიბოს შემთხვევების 10-20%-ზეა პასუხისმგებელი და მამაკაცების ზოგად პოპულაციაში ძუძუს კიბოს განვითარების 0.1%-იან რისკს 10-60-ჯერ ზრდის (ცხრილი 15-3).

BRCA1 და *BRCA2* გენების პროდუქტები ბირთვული ცილებია, რომლებიც ერთი და იგივე მულტიპროტეინული კომპლექსის შემადგენლობაში შედიან. ეს კომპლექსი დნმ-ის ორმაგი წყვეტის უჯრედულ პასუხში მონაწილეობს, რაც დაუზიანებელ უჯრედში ნორმალური ჰომოლოგიური



სურათი 15-8 ქრომოსომული მექანიზმები, რომელთაც შეუძლიათ გამოიწვიონ სიმსივნის სუპრესორი გენის სიახლოვეს ლოკალიზებული დნმ-ის მარკერების მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა იმ ინდივიდებში, რომლებიც ჰეტეროზიგოტურები არიან მემკვიდრული გერმინაციული მუტაციის მიხედვით. სურათზე ნაჩვენებია რეტინობლასტომის განვითარება მუტაციის "მეორე დარტყმის" შედეგად. მუტაციებს, გენის კონვერსიას ან ტრანსკრიფციულ "გაჩუმებას" პრომოტორის მეთილირების შედეგად შეუძლია გამოიწვიოს ფუნქციის დაკარგვა ორივე RB1 გენში ისე, რომ არ დაიკარგოს ჰეტეროზიგოტულობა. "+" აღნიშნავს ნორმალურ ალელს, rb – მუტანტურ ალელს.

რეკომბინაციის დროს ხდება, ან ანომალიურის დროს როგორც დნმ-ის სტრუქტურის რღვევის შედეგი. როგორც ნებისმიერი სიმსივნის სუპრესორი გენისაგან არის მოსალოდნელი, *BRCA1* და *BRCA2* მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიტიგოტი ინდივიდების სიმსივნურ ქსოვილში ხშირად ვლინდება ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა ნორმალური ალელის დაკარგვის გამო.

BRCA1 და *BRCA2* მუტაციების პენეტრანტობა.

ზემოაღნიშნული გენების მატარებლობის გამო ძუძუს სიმსივნის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ქალების პრესიმპტომური აღმოჩენა ეფუძნება გენების სექვენირებით ცალსახად პათოგენური მუტაციების აღმოჩენას. პაციენტის მართვის სტრატეგიის შემუშავებასა და გენეტიკური კონსულტაციის გაწევაში ექიმს დიდად დაეხმარება იმის ცოდნა, თუ როგორია *BRCA1* და *BRCA2* გარკვეული

ცხრილი 15-3 BRCA1 და BRCA2 მუტაციების მატარებლებში სიმსივნის რისკი ზოგად პოპულაციასთან შედარებით

სიმსივნის ტიპი	ზოგადი პოპულაციური რისკი	სიმსივნის რისკი მუტაციის არსებობისას	
		BRCA1	*BRCA2*
ძუძუს კიბო ქალებში	12%	50-80%	40-70%
მეორე პირველადი ძუძუს კიბო ქალებში	3.5% 5 წელიწადში 11%-მდე	27% 5 წელიწადში	12% 5 წელიწადში 40-50% 20 წელიწადში
საკვერცხის სიმსივნე	1-2%	24-40%	11-18%
ძუძუს კიბო მამაკაცებში	0.1%	1-2%	5-10%
წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნე	15% (ჩრდილოეთ ევროპული წარმომავლობა) 18% (აფროამერიკელები)	<30%	<39%
პანკრეასის სიმსივნე (ორივე სქესის ინდივიდებში)	0.5%	1-3%	2-7%

Data from Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL: BRCA1 and BRCA2 hereditary breast and ovarian cancer. Updated September 26, 2013. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors: GeneReviews[Internet], Seattle, University of Washington, Seattle, 1993-2014, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/.

მუტაციების მატარებელი ინდივიდისათვის (ქალი იქნება თუ კაცი) მთელი სიცოცხლის მანძილზე ძუძუს სიმსივნის განვითარების რისკი ქალების ან მამაკაცების საერთო-პოპულაციურ რისკთან შედარებით (იხილეთ ცხრილი 15-3). ადრეულ ნაშრომებში ავტორები მიუთითებდნენ 70 წლის ასაკში სიმსივნის განვითარების 80%-ზე უფრო მაღალ რისკზე *BRCA1* მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტ ქალებში და ოდნავ ნაკლებ რისკზე *BRCA2* მუტაციის არსებობის შემთხვევაში. ეს რიცხვი ეყრდნობოდა სიმსივნის განვითარების რისკის გამოთვლებს ისეთი ოჯახების ქალებში, სადაც აღწერილი იყო კიბოთი დაავადების მრავლობითი შემთხვევები. აღნიშნული მონაცემები იმის მაუწყებელია, რომ *BRCA1* და *BRCA2* კონკრეტულ მუტაციებს ამ ოჯახებში მაღალი პენეტრანტობა ჰქონდათ.

როცა რისკის ანალოგიური გამოთვლები ჩაატარეს პოპულაციულ კვლევებში, სადაც *BRCA1* და *BRCA2* მუტაციათა მატარებელი ქალები არ ყოფილან წინასწარ იდენტიფიცირებული, როგორც სიმსივნის მაღალი სიხშირით დატვირთული ოჯახის წევრები, აღმოჩნდა, რომ მათთვის რისკი შედარებით დაბალი იყო და 70-წლიან ინდივიდთა ჯგუფში 40-50% ინტერვალში ცვალებადობდა. ძუძუს სიმსივნის მაღალი სიხშირის მქონე ოჯახებსა და ზოგად პოპულაციაში მუტანტური ალელების პენეტრანტობის ასეთი განსხვავება მიანიშნებს, რომ ჰეტეროზიგოტებში *BRCA1* და *BRCA2* გენების მუტაციების პენეტრანტობის რეალურ სურათში გარკვეულ როლს სხვა გენეტიკური ან გარემო ფაქტორები უნდა თამაშობდეს.

BRCA1 და *BRCA2* გენების მუტაციების გარდა სხვა გენების მუტაციებსაც შეუძლია ძუძუს კიბოს აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრული სინდრომების გამოწვევა, თუმცა ნაკლები სიხშირით. ამ სინდრომების რიცხვში შედის **ლი-ფრაუმენის, მემკვიდრულ დიფუზური კუჭის კიბოს, პოიც-იეგერისა** და **კაუდენის სინდრომები**. ამ სინდრომების დროს სიცოცხლის განმავლობაში ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი უახლოვდება *BRCA1* და *BRCA2* მუტაციებით განპირობებულ რისკს; ასევე ვლინდება სხვა სიმსივნეების მომატებული რისკი, როგორებიცაა სარკომები, თავის ტვინის სიმსივნეები, კუჭის, ფარისებრი ჯირკვლისა და წვრილი ნაწლავის კარცინომები.

კლინიცისტები, რომლებსაც საქმე აქვთ ისეთ ოჯახთან, სადაც ძუძუს კიბოთი დაავადებული მრავალი ინდივიდია, ხშირად ეძებენ განმასხვავებელ ნიშნებს საკუთრივ პაციენტებში და მათ ოჯახურ ისტორიებში, რაც მათ გამოსაკვლევი გენების შერჩევაში დაეხმარება (იხილეთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). თუმცა გენებისა და მთლიანი გენომის სექვენირების ფასის სწრაფი შემცირება საშუალებას იძლევა, რომ ათეული ან მეტი გენის შემცველი **გენური პანელი** ერთდროულად და ზუსტად იყოს შესწავლილი მუტაციის არსებობის გამოსავლენად და ამ კვლევის ღირებულება იმდენივეა, ან იმაზე ნაკლებიც კი, ვიდრე ფასი, რაც წინათ ერთი ან ორი გენის ტესტირება ჯდებოდა.

სიმსივნის მემკვიდრული სინდრომების დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები

ლი-ფრაუმენის სინდრომი (LFS): ჩომპრეტის (Chompret) კრიტერიუმები*

- პრობანდი, რომელსაც 46 წლამდე ასაკში უვითარდება LFS სიმსივნეების სპექტრიდან ერთ-ერთი (ამ ჯგუფში შედის რბილი ქსოვილების სარკომა, ოსტეოსარკომა, თავის ტვინის სიმსივნე, პრემენოპაუზური ძუძუს კიბო, თირკმელზედა ჯირკვლის კარცინომა, ლეიკემია, ფილტვის ბრონქოალვეოლური კიბო) და ჰყავს LFS სპექტრიდან რომელიმე სიმსივნით დაავადებული სულ მცირე ერთი პირველი ან მეორე რიგის ნათესავი (გარდა ძუძუს კიბოსი, თუ თავად პრობანდი ძუძუს კიბოთი არის დაავადებული), რომელსაც სიმსივნე 56 წლის ასაკამდე განუვითარდა ან მრავლობითი სიმსივნეები აქვს; ან
- პრობანდი მრავლობითი სიმსივნეებით (გარდა მრავლობითი ძუძუს კიბოსი), რომელთაგან ორი მიეკუთვნება LFS სიმსივნეების სპექტრს და რომელთაგან პირველი განვითარდა 46 წლამდე ასაკში; ან
- პაციენტი თირკმელზედა ჯირკვლის კარცინომით ან სისხლძარღვოვანი წნულის სიმსივნით, ოჯახური ისტორიისგან დამოუკიდებლად

კუჭის დიფუზური კიბოს მემკვიდრული სინდრომი

- კუჭის დიფუზური კიბოს ოჯახური ისტორია, სადაც აღინიშნება კუჭის კიბოს ორი ან მეტი შემთხვევა და კუჭის დიფუზური კიბოს სულ მცირე ერთი შემთხვევა, დიაგნოზი დასმულია 50 წლამდე ასაკში
- ოჯახი ძუძუს წილაკოვანი კიბოს მრავლობითი შემთხვევებით

პოიც-იეგერის სინდრომი

- პოიც-იეგერის ტიპის ჰამარტომული პოლიპები წვრილ ნაწლავში, ასევე კუჭში, მსხვილ ნაწლავში და ნაწლავგარე უბნებში თირკმლის მენჯის, ბრონქის, ნაღვლის ბუშტის, ცხვირის სასუნთქი გზების, შარდის ბუშტისა და საშვილოსნოს ჩათვლით
- პიგმენტური ლაქები სახეზე, პირის ღრუს ლორწოვან გარსსა და პერიანალურ რეგიონში, მეტად გამოხატულია ბავშვებში

კაუდენის სინდრომი

- ადრეულ ასაკში, უპირატესად 40 წლამდე, გამოვლენილი ძუძუს კიბო
- მაკროცეფალია, უპირატესად 63 სმ ან მეტი მამაკაცებში და 60 სმ ან მეტი ქალებში
- ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, კერძოდ, ფოლიკულური ტიპის, 50 წლამდე ასაკში
- ჩიყვი, ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი
- დისპლაზიური განგლიოციტომა ნათხემში (ლერმიტ-დუკლოს დაავადება)
- ნაწლავის ჰამარტომები
- საყლაპავის გლიკოგენური აკანტოზი
- ტრიქოლემომები კანზე ან ჭორფლები სასქესო ასოზე
- პირის ღრუს პაპილომები

*From Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al: 2009 Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome, J Clin Oncol 27:e108, 2009.

მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის მემკვიდრული ფორმები

კოლორექტული კიბო – მსხვილი და სწორი ნაწლავის ეპითელიუმის ავთვისებიანი სიმსივნე – სიმსივნეთა ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. მთელ მსოფლიოში ყოველწლიურად ამ პათოლოგიით ავადდება დაახლოებით 1.3 მილიონი ადამიანი (ამ შემთხვევათაგან 150 000 აშშ-შია) და მასზე მთლიანად სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 10-15% მოდის. შემთხვევათა უმეტესობა სპორადულია, მაგრამ მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევების მცირე ნაწილი ოჯახურია, მათ შორისაა ორი აუტოსომურ-დომინანტური მდგომარეობა: **ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი (FAP)** და **ლინჩის სინდრომი (LS)**, ისევე, როგორც მათი ვარიანტები.

ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი (FAP) (შემთხვევევა 15) და მისი ერთი ვარიანტი **– გარდნერის სინდრომი** ხასიათდება საერთო სიხშირით დაახლოებით 1:10000. ამ მდგომარეობის მიხედვით ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებს სიცოცხლის პირველი ორი ათწლეულის განმავლობაში მსხვილ ნაწლავში უვითარდებათ ასეულობით კეთილთვისებიანი ადენომატოზური პოლიპი. თითქმის ყველა შემთხვევაში ერთი ან რამდენიმე პოლიპი იძენს ავთვისებიან ნიშნებს. მსხვილი ნაწლავის ამოკვეთა (კოლექტომია) ავთვისებიანი სიმსივნის პრევენციის ეფექტური საშუალებაა. რადგან ეს დაავადება აუტოსომურ-დომინანტურ ხასიათს ატარებს, უნდა ხდებოდეს დაავადებულ პირთა ნათესავების პერიოდული გამოკვლევა კოლონოსკოპიის მეშვეობით. ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი ვითარდება ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის შედეგად სიმსივნის სუპრესორ გენში, რომელსაც *APC* გენი ეწოდება (ეს სახელი მომდინარეობს მდგომარეობის ძველი სახელწოდებიდან adenomatous polyposis coli (მსხვილი ნაწლავის ადენომატოზური პოლიპოზი). გარდნერის სინდრომსაც *APC* გენის მუტაცია იწვევს და, შესაბამისად, ალელურია ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის მიმართ. გარდნერის სინდრომით დაავადებულ პირებს ავთვისებიანად ტრანსფორმირებულ ადენომატოზურ პოლიპებთან ერთად აქვთ სხვა ნაწლავგარე ანომალიებიც, მათ შორის, ყბის ოსტეომა და დესმოიდები, რომლებიც აბდომინალური კედლის კუნთებიდან განვითარებულ სიმსივნეებს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ გარდნერის სინდრომით დაავადებული ინდივიდის ნათესავები, რომლებიც *APC* მუტაციას ატარებენ, ხშირად ავლენენ გარდნერის სინდრომისათვის დამახასიათებელ ნაწლავგარე სიმპტომებს, ნანახია ისეთი შემთხვევებიც, როდესაც ნათესაური კავშირის არმქონე პირებში ერთი და იგივე მუტაცია ერთ შემთხვევაში ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზს, მეორე შემთხვევაში კი გარდნერის სინდრომს იწვევს. აქედან გამომდინარე, ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზისა და გარდნერის სინდრომიდან რომელიმე ერთ-ერთის განვითარება დამოკიდებულია არა მარტივად *APC* გენის მუტაციის ტიპზე, არამედ ამ პროცესზე გავლენას ახდენს გენეტიკური ვარიაცია გენომის რომელიმე სხვა უბანში.

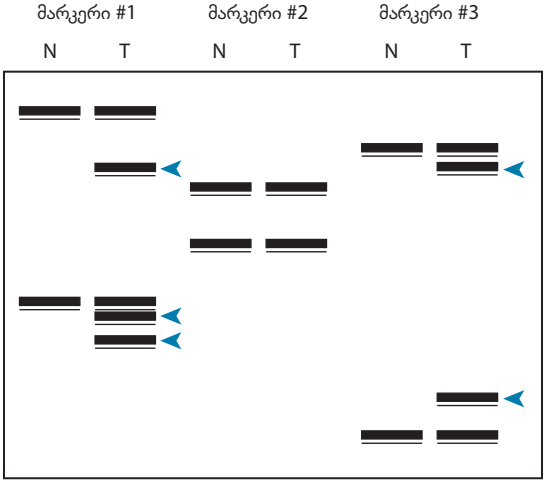
ლინჩის სინდრომი. მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 2-4% ლინჩის სინდრომის მიზეზით ვითარდება (შემთხვევევა 29) . ლინჩის სინდრომი ხასიათდება მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობით, რომელიც ასოცირებულია ადრეული ბავშვობის ასაკიდან განვითარებულ მცირე რაოდენობით ადენომატოზურ პოლიპებთან. პოლიპების რაოდენობა, როგორც წესი, საკმაოდ მცირეა ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის შემთხვევაში ნანახ ასობით პოლიპთან შედარებით. თუმცა ლინჩის სინდრომის დროს პოლიპებს ავთვისებიანი ტრანსფორმაცის მაღალი პოტენციალი აქვთ. ყველაზე ხშირად მუტირებული *LS* გენის მიხედვით ჰეტეროზიგოტებში მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვითარების რისკი დაახლოებით 80%-ია, ჰეტეროზიგოტ ქალებში ასეთი რისკი შედარებით დაბალია (დაახლოებით 70%), მაგრამ, სანაცვლოდ, მათ აქვთ ენდომეტრიუმის სიმსივნის განვითარების 40%-იანი საშიშროება. გარდა ამისა, დამატებით კიდევ არსებობს სანაღვლე (ბილიარული) ან საშარდე (ურინარული) გზებისა და საკვერცხის სიმსივნის განვითარების 10-20%-იანი რისკი. ლინჩის სინდრომის დროს პირველად გამოვლენილი ნიშანი შესაძლოა კანის ცხიმის ჯირკვლების სიმსივნეები **(მუირ-ტორრეს სინდრომი)** იყოს; ამის გამო ასეთი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში უნდა დაისვას საკითხი მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული ფორმის კიბოს არსებობის შესაძლებლობის შესახებ.

ლინჩის სინდრომი დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე ოთხი სხვადასხვა, მაგრამ ურთიერთდაკავშირებული გენიდან (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) ერთ-ერთის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის შედეგია. ეს გენები აზოტოვანი ფუძეების არასწორი დაწყვილების რეპარაციის ცილებს კოდირებს. მიუხედავად იმისა, რომ ოთხივე ეს გენი ჩართულია ლინჩის სინდრომის განვითარებაში სხვადასხვა ოჯახში, *MLH1* და *MSH2* ერთად პასუხისმგებელია ლინჩის სინდრომის შემთხვევათა უმეტესობაზე, ხოლო დანარჩენები გამოვლენილია მხოლოდ რამდენიმე ძალზე იშვიათ პაციენტში და, როგორც წესი, ასოცირდება აზოტოვანი ფუძეების არასწორი დაწყვილების რეპარაციის უნარის უფრო ნაკლებად გამოხატულ დაქვეითებასთან და უფრო დაბალ პენეტრანტობასთან. *BRCA1* და *BRCA2* გენების მსგავსად, *LS* არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გენებიც სიმსივნის სუპრესორი გენებია, რომლებიც გენომის მთლიანობის შენარჩუნებაში მონაწილეობენ. თუმცა, *BRCA1* და *BRCA2* გენებისაგან განსხვავებით, *LS* გენები ორჯაჭვიანი დნმ-ის წყვეტის აღდგენაში არ მონაწილეობენ. ამის ნაცვლად მათი ფუნქციაა დნმ-ის რეპლიკაციის დროს წარმოშობილი დნმ-ის აზოტოვანი ფუძეების არასწორი დაწყვილების გამოსწორება (ანუ, თუ დაწყვილება მოხდა ნებისმიერი სხვა სახით, გარდა A-T; C-G).

უჯრედულ დონეზე უჯრედები, რომელთა ფენოტიპი, მოკლებულია არასწორი დაწყვილების რეპარაციის ცილებს, გამოირჩევა როგორც წერტილოვანი მუტა-ციების სიმრავლით, ასევე დნმ-ის მარტივი განმე-ორებადი თანამიმდევრობების რეპლიკაციის დროს წარმოქმნილი მუტაციებით, როგორებიცაა ერთი და იმავე ფუძით წარმოდგენილი მწკრივის შემცველი

სეგმენტი (მაგალითად $(A)_n$), ან მიკროსატელიტი (როგორიცაა $(TG)_n$) (იხილეთ მე-4 თავი). მიაჩნიათ, რომ მიკროსატელიტურ დნმ-ში განსაკუთრებით ხშირია არასწორი დაწყვილების შემთხვევები, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია იმ გარემოებით, რომ მოკლე ტანდემური დნმ-ის განმეორებადობების სინთეზის შემთხვევაში გაცილებით მეტია იმის ალბათობა, რომ მატრიცულ ძაფზე სინთეზის დროს წყვილების ურთიერთაცდენა მოხდეს. ასეთი არასტაბილურობა, რასაც **მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მიხედვით პოზიტიურ (MSI+) ფენოტიპს** უწოდებენ, დაახლოებით 100-ჯერ უფრო ხშირია ისეთ უჯრედებში, რომლებიც მოკლებულნი არიან არასწორი დაწყვილების რეპარაციული გენის ორივე ალელს. MSI+ ფენოტიპის ამოცნობა ადვილია: ერთი ინდივიდის სიმსივნურ დნმ-ში ის მოჩანს, როგორც მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმის სამი, ოთხი და მეტი ალელი (სურათი 15-9). გამოთვლილია, რომ ის უჯრედები, რომლებიც მოკლებულნი არიან არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გენის ორივე ასლს, შეიძლება 100 000 მუტაციას ატარებდნენ მთლიანად გენომში არსებულ მარტივ განმეორებადობებში.

თანამიმდევრობათა ამ კლასებში მუტაციების დონის ზრდის გამო არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გენების ფუნქციის დაკარგვა სხვა წარმმართველ გენებში სომატურ მუტაციებს გამოიწვევს. ორი ასეთი წარმმართველი გენი უკვე გამოყოფილი და დახასიათებულია. ერთი მათგანია APC, რომლის ნორმალური ფუნქცია და როლი ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზში ზემოთ უკვე აღვწერეთ. მეორე მათგანი კი არის გენი *TGFBR2*, რომლის მუტაციებიც ასევე იწვევს მსხვილი ნაწლავის კიბოს აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრულ სინდრომს. *TGFBR2* კოდირებს მატრანსფორმირებელი ზრდის



სურათი 15-9 სამი განსხვავებული მიკროსატელიტის პოლიმორფული მარკერის გელ-ელექტროფორეზი ნორმალურ (N) და სიმსივნურ (T) ნიმუშებში. სიმსივნის ნიმუში *MSH2* მუტაციის და მიკროსატელიტური არასტაბილურობის მქონე პაციენტიდან აიღეს. მიუხედავად იმისა, რომ მარკერი #2 არ ავლენს რაიმე განსხვავებას ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებს შორის, #1 და #3 მარკერებთან გენოტიპირება ავლენს დამატებით – ნორმალური ქსოვილის ალელზე მცირე ან უფრო დიდი ზომის ალელებს (ლურჯი *ისრები*).

ფაქტორის ბეტა-რეცეპტორ-II-ს, სერინ-თრეონინ-კინაზას, რომელიც ნაწლავის უჯრედების გაყოფას ინჰიბირებს. *TGFBR2* განსაკუთრებით მგრძნობიარეა მუტაციების მიმართ, როდესაც არასწორი დაწყვილების რეპარაციის ცილები დაკარგულია, ვინაიდან მაკოდირებელ უბანში ის 10 ადენინის მომცველ თანამიმდევრობას შეიცავს, რომელიც ლიზინის 3 მოლეკულას კოდირებს. ერთი ან რამდენიმე ადენინის დელეცია იწვევს ფრეიმშიფტ და ფუნქციის დაკარგვის მუტაციას. ლინჩის სინდრომი იმის შესანიშნავი მაგალითია, თუ როგორ შეუძლია გენს, *MLH1*-ის მსგავსად, რომელსაც მთელ გენომში მუტაციების დონეზე გლობალური გავლენა აქვს, მმართველი გენი გახდეს სხვა გენებზე ზემოქმედების გზით, როგორიც არის, მაგალითად, სიმსივნის განვითარების წარმართვაში უფრო სპეციფიკურად მონაწილე გენი *TGFBR2*.

სიმსივნის სუპრესორი გენების მუტაციები, რომლებიც აუტოსომურ-რეცესიულ პედიატრიულ სიმსივნურ სინდრომებს იწვევს

როგორც მოსალოდნელია იმ მნიშვნელოვანი როლიდან, რომელსაც დნმ-ის რეპლიკაციის და რეპარაციის ფერმენტები ასრულებს მუტაციის კონტროლის და პრევენციის საქმეში, რეპარაციული ფერმენტების ფუნქციის შემცვლელ მემკვიდრულ დარღვევებს შეუძლია ყველა სახის, მათ შორის, სიმსივნის გამომწვევი მუტაციის სიხშირის გაზრდამდე მიგვიყვანოს.

პოპულაციური მასშტაბით LS არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გენებში მუტაციები საკმარისად ხშირია იმისათვის, რომ არსებობდნენ იშვიათი ინდივიდები LS გენებიდან ერთ-ერთში ორი გერმინაციული მუტაციით. ეს მდგომარეობა გაცილებით იშვიათია, ვიდრე ლინჩის სინდრომის ზემოაღწერილი აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა და ცნობილია **არასწორი დაწყვილების რეპარაციის კონსტიტუციური სინდრომის** სახელით. ის ბავშვობის ასაკში ბევრი სიმსივნის რისკის მკვეთრ მომატებას იწვევს, მათ შორისაა კოლორექტული და წვრილი ნაწლავის კიბო, ასევე სიმსივნეები, რომლებიც ლინჩის სინდრომთან არ არის ასოცირებული, ასეთებია ჩვილობის ასაკის ლეიკემია და ბავშვთა ასაკში განვითარებული თავის ტვინის სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეები.

დნმ-ის ნორმალურ რეპარაციასა და რეპლიკაციასთან დაკავშირებული ცილების ფუნქციის დაკარგვასთან არის დაკავშირებული ასევე ზოგიერთი სხვა აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევა, მაგალითად, **პიგმენტუ-რი ქსეროდერმა** (შემთხვევევა 48), **ატაქსია-ტელეან-გიექტაზია, ფანკონის ანემია და ბლუმის სინდრომი**. ამ იშვიათი პათოლოგიების მქონე პაციენტებს ქრომოსომული და გენური მუტაციების მაღალი სიხშირე და, აქედან გამომდინარე, სხვადასხვა ტიპის სიმსივნის მნიშვნელოვნად გაზრდილი რისკი ახასიათებთ. განსაკუთრებით მაღალია ლეიკემიის სიხშირე ან, პიგმენტური ქსეროდერმის შემთხვევაში, კანის კიბოს განვითარების საშიშროება კანის იმ უბნებში, რომლებიც მზის სხივების ზემოქმედებას განიცდის. კლინიკური შეფასებით, გარდა უკიდურესი აუცილებლობის შემთხვევებისა, ატაქსია-

ტელეანგიექტაზიით, ფანკონის ანემიით ან ბლუმის სინდრომის მქონე პაციენტებმა რენტგენოგრაფიას მხოლოდ უკიდურეს შემთხვევებში უნდა მიმართონ, ხოლო პიგმენტური ქსეროდერმით დაავადებულები მზის სინათლეს უნდა მოერიდონ.

მიუხედავად იმისა, რომ ეს სინდრომები იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევებია, აღნიშნულ გენთა დეფექტის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების სიხშირე დაავადებულთა სიხშირეზე გაცილებით მეტია და, როგორც ჩანს, მათაც აქვთ ავთვისებიანი ნეოპლაზიების განვითარების გაზრდილი რისკი. მაგალითად, ფანკონის ანემია, რომლის დროსაც ჰომოზიგოტებს მთელი რიგი თანდაყოლილი ანომალიები აქვთ, რაც დაკავშირებულია ძვლის ტვინის დაზიანებასთან, ლეიკემიასთან და თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასთან, წარმოადგენს **ქრომოსომული არასტაბილობის სინდრომს**, რომელიც განპირობებულია დნმ-ისა და ქრომოსომების რეპარაციაში მონაწილე, სულ მცირე, თვრამეტი სხვადასხვა ლოკუსის მუტაციასთან. ფანკონის ანემიის პოპულაციური სიხშირეა დაახლოებით 1-5 მილიონ ადამიანზე, რაც მატარებლობის სიხშირეში გამოიხატება, როგორც 1-2 500 ადამიანზე. ფანკონის ანემიის ამ ლოკუსებიდან ერთ-ერთი აღმოჩნდა მემკვიდრული სიმსივნის ცნობილი გენი *BRCA2*. სხვა გენებია *BRIP1*, *PALB2* და *RAD51C* (განხილულია მომდევნო ქვეთავში), რომლებიც, როგორც ცნობილია, ჰეტეროზიგოტებში ძუძუს კიბოს მიმღებლობას ზრდის. ამის მსგავსად, ატაქსია-ტელეანგიექტაზიის გარკვეული მუტაციების მიხედვით ჰეტეროზიგოტულ ქალებს აქვთ ძუძუს სიმსივნის განვითარების ორჯერ გაზრდილი რისკი საკონტროლო ინდივიდებთან შედარებით, 50 წლამდე ასაკში კი დაავადების ხუთჯერ მომატებული რისკი. ამრიგად, ქრომოსომის არასტაბილობის სინდრომების მიხედვით ჰეტეროზიგოტული ინდივიდების წილი მნიშვნელოვანია სიმსივნის განვითარების გაზრდილი რისკის მატარებელ ინდივიდებს შორის.

მემკვიდრული სიმსივნის გამომწვევი გერმინაციულ მუტაციათა ტესტირება

როგორც უკვე განვიხილეთ, მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი სპორადული სიმსივნე ჭეშმარიტად სპორადულია და მთლიანად სომატური მუტაცი(ებ)ის შედეგია, სხვა შემთხვევებში, დიდი ალბათობით, აისახება სპეციფიკური სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობა ერთი ან მეტი გენის ოჯახური ვარიანტის მატარებლობის გამო. ეს იძლევა შესაძლებლობას, რომ გენეტიკური ტესტირება ან მთლიანი გენომის სექვენირება გერმინაციული მუტაციების სკრინინგისათვის გამოვიყენოთ. შედეგად, შესაძლებელია განისაზღვროს დაახლოებითი რისკი საერთო პოპულაციის წარმომადგენლებისათვის და ასევე ოჯახებისათვის, რომელთა ოჯახური ისტორია არასაკმარისია, რომ მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომის ფარგლებში ჩაჯდეს. აქ წარმოვადგენთ საკითხებს, რომლებიც განიხილება ორი გავრცელებული ნეოპლაზიის — ძუძუს და კოლორექტული კიბოს შემთხვევებში.

BRCA1-ის და *BRCA2*-ის ტესტირება

BRCA1-ში ან *BRCA2*-ში წარმოშობილი გერმინაციული მუტაციების იდენტიფიკაცია ძუძუს სიმსივნიან პაციენტებში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პრობანდის შვილებისათვის, და-ძმებისა და ნათესავებისთვის გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას და სიმსივნის რისკის მართვისას, რაც შესაძლებელია, იყოს ან არ იყოს მომატებული. ტესტირება, რა თქმა უნდა, მნიშვნელოვანია თვით პაციენტის მართვისთვისაც. მაგალითად, თუ ტესტირებით აღმოჩნდება, რომ ქალი არის *BRCA1* მუტაციის მატარებელი, მან სიმსივნის მოკვეთასთან ერთად შესაძლოა ჯანსაღი სარძევე ჯირკვლის პროფილაქტიკური მასტექტომია ან ერთდროული ბილატელარული ოოფორექტომია გადაწყვიტოს ორჯერადი ოპერაციისა და დამატებითი ანესთეზიისათვის თავის არიდების მიზნით. პრობანდში ან პირველი რიგის ნათესავში მუტაციის აღმოჩენის შემთხვევაში კი უნდა მოხდეს ოჯახის დანარჩენი წევრების ტესტირება სპეციფიკური მუტაციის არსებობაზე.

თუმცა მნიშვნელოვანია, რომ *BRCA1* ან *BRCA2* გერმინაციული მუტაციებით გამოწვეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების წილი მცირეა და შემთხვევით შერჩეულ პოპულაციაში (ანუ, როდესაც საკვლევ პირთა შერჩევა არ ხდება ძუძუს ან საკვერცხის სიმსივნის ოჯახური ანამნეზის ან დაავადების გამომჟღავნების პერიოდში პაციენტის ასაკის საფუძველზე) 1-დან 3%-მდე ინტერვალში მერყეობს. მამაკაცებში ძუძუს კიბო 100-ჯერ უფრო იშვიათია, ვიდრე ქალებში, მაგრამ როდესაც საქმე გვაქვს ასეთ შემთხვევებთან, მემკვიდრული ძუძუს კიბოს გენებში, განსაკუთრებით *BRCA2*–ში, გერმინაციული მუტაციის სიხშირე 16%-ია.

სულ ახლო წარსულში *BRCA1* და *BRCA2* მუტაციების ანალიზის მაღალი ფასის გამო გენების სექვენირება კეთდებოდა მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთაც მუტაციის მატარებლობის მაღალი შანსი ჰქონდათ. ასეთებად მიიჩნეოდნენ ძუძუს კიბოს მქონე მამაკაცები და 50 წლამდე ასაკის ქალები, ბილატერალური ძუძუს კიბოს მქონე ქალები და ქალები, რომელთაც ჰყავდათ საკვერცხის ან ძუძუს კიბოს მქონე პირველი ან მეორე რიგის ნათესავები. თუმცა, იქიდან გამომდინარე, რომ სექვენირების ფასი ეცემა, ძუძუს კიბოს წინასწარგანწყობის ვრცელი გენური პანელის ანალიზი, *BRCA1* და *BRCA2* გენების ჩათვლით, უფრო ნაკლები ჯდება, ვიდრე ადრე მხოლოდ *BRCA1* და *BRCA2* გენების სექვენირება ღირდა. ამის გამო სულ რამდენიმე წლის წინ გამოცემული გაიდლაინები უდავოდ გადაიხედება და გადაფასდება.

კოლორექტული კიბოს გერმინაციული მუტაციების ტესტირება

ოჯახური ანამნეზის გაუთვალისწინებლად, შემთხვევითი წესით შერჩეული ლინჩის სინდრომის მქონე პაციენტთა მხოლოდ 4% ატარებს მუტაციას არასწორი დაწყვილების რეპარაციის განმსაზღვრელი ოთხი გენიდან ერთ-ერთში. ეს გენებია: *MLH1, MSH2, MSH6* და *PMS2*. უფრო მცირე წილი ატარებს ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის განმაპირობებელ *APC* მუტაციას. ძუძუს კიბოს მსგავსად, გენეტიკოსებს უწევთ იმის განსაზღვრა, თუ რამდენად გადაწონის მემკვიდრული კოლორექტული კიბოს მქონე

ყველა პაციენტში გენების სექვენირებაზე გაწეულ დანახარჯს მიღებული სარგებელი, მიუხედავად იმისა, რომ კონკრეტული პაციენტისა და მისი ოჯახისათვის ასეთი მუტაციის აღმოჩენის დიდი მნიშვნელობა თვალსაჩინოა.

ლინჩის სინდრომისათვის ისეთი კლინიკური ფაქტორები, როგორიცაა: მრავლობითი პოლიპების არსებობა; ავადმყოფობის გამოვლენის ადრეული ასაკი (50 წლამდე); სიმსივნის ლოკალიზაცია მსხვილი ნაწლავის პროქსიმალურ ნაწილში; სიმსივნის სხვა, მეორადი კერის არსებობა; კოლორექტული სიმსივნე ანამნეზში; მსხვილი და სწორი ნაწლავის ან სხვა სიმსივნეების ოჯახური ანამნეზი (განსაკუთრებით, ენდომეტრიუმის კიბოს შემთხვევაში) და სიმსივნეები 50 წელზე ახალგაზრდა ნათესავებში – ძალიან ზრდის იმის ალბათობას, რომ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის მქონე ინდივიდი შეიძლება ატარებდეს არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გენის მუტაციას. სიმსივნური ქსოვილის მოლეკულური გამოკვლევა, რომელიც მიმართულია MSI+ ფენოტიპის გამოსავლენად (როგორც ამავე თავში, ზემოთ განვიხილეთ) ან MSH2 და/ან MSH2 ცილების უქონლობის აღმოსაჩენად, რისთვისაც იყენებენ სიმსივნური ქსოვილის ანტისხეულით შეღებვის მეთოდს; ასევე ზრდის იმის ალბათობას, რომ მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნიანი პაციენტი შეიძლება ატარებდეს არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გერმინაციულ მუტაციას. სამწუხაროდ, მსხვილი ნაწლავის სპორადულ სიმსივნეებში პრომოტორის მეთილირების გამო MLH1 ცილაზე შეღებვის კარგვა ხშირი ეპიგენეტიკური მოვლენაა და ამიტომ ნაკლებად მიანიშნებს LS გერმინაციულ მუტაციაზე.

კლინიკური და მოლეკულური კრიტერიუმების კომბინირებით კოლორექტული სიმსივნით დაავადებული პაციენტების საერთო რაოდენობიდან გამოიყოფა მცირე ქვეჯგუფი, რომელთათვის არასწორი დაწყვილების რეპარაციის მუტაციის მატარებლობის ალბათობა 4%-ზე გაცილებით მეტია. ეს ჯგუფი ეკონომიკურად ყველაზე ეფექტურია, სადაც სექვენირების ჩატარება რეკომენდებულია. თუმცა ეკონომიკური ეფექტურობის მიღწევის ყველა მსგავსი მცდელობის ანალოგიურად, რომლებიც მიმართულია გამოსაკველევ პირთა რიცხვის შემცირებისკენ, რათა გაიზარდოს სექვენირების პოზიტიური შედეგის მქონე ავადმყოფთა რაოდენობრივი მაჩვენებელი; აქაც "იკარგება" გარკვეული მცირე წილი (20%) და ვერ ხერხდება ბევრი ისეთი პაციენტის გამოვლენა, რომლებიც არასწორი დაწყვილების რეპარაციის გერმინაციულ მუტაციებს ატარებენ. ამ შემთხვევაშიც მუტაციის ანალიზის ფასი უნდა გადაიხედოს, რადგან ტექნოლოგია თანდათან უფრო იაფდება. გენების ტესტირების უფრო დეტალური განხილვა მოცემული იქნება მე-18 თავში.

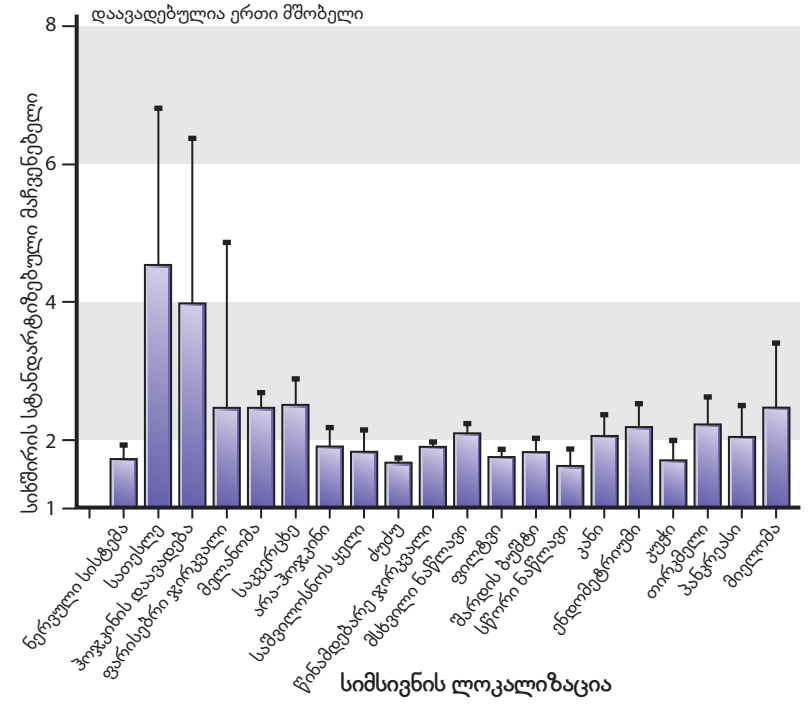
ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის შემთხვევაში *APC* მუტაციის გამოკვლევისათვის საკმარისია ადრეულ ასაკში განვითარებული ასობით ადენომატოზური პოლიპის არსებობა, ცხიმოვანი ჯირკვლების მრავლობითი ადენომების არსებობა ან გარდნერის სინდრომის ნაწლავგარე ნიშნები. თუმცა არსებობს *APC* მუტაციები, რომლებიც იწვევს გაცილებით ნაკლები პოლიპის განვითარებას და ნაწლავგარე ნიშნების არარსებობას (მოიხსენიება, როგორც "ატენუირებული ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი"). ეს ფორმა კლინიკურად შესაძლებელია, ლინჩის სინდრომთან იყოს აღრეული, მაგრამ, როგორც წესი, ამ დროს არ ვლინდება არასწორი დაწყვილების რეპარაციის დეფექტი ან მიკროსატელიტური არასტაბილურობა.

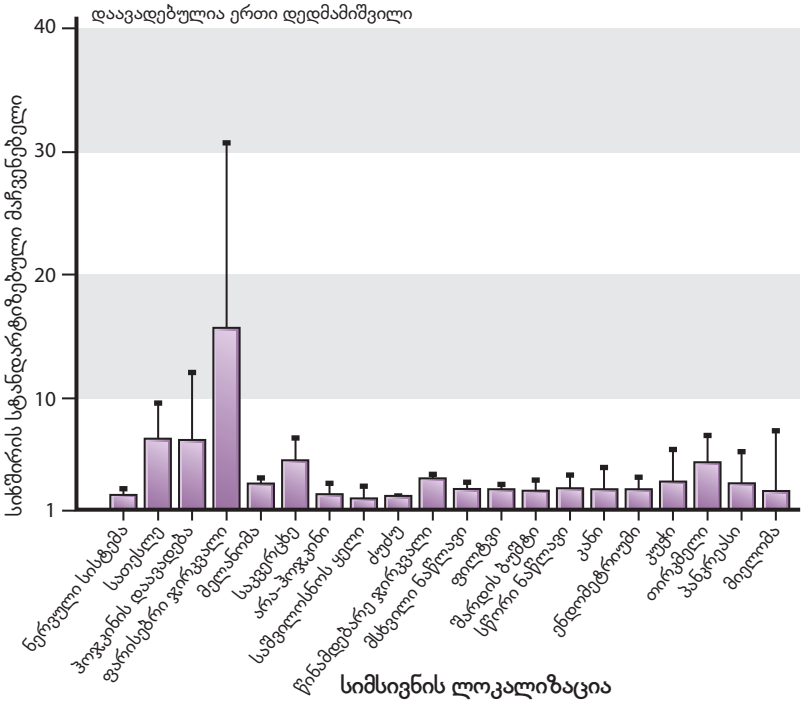
სიმსივნის ოჯახური შემთხვევები

სიმსივნის გაზრდილი სიხშირე ოჯახებში გამოხატული მენდელისეული მემკვიდრეობის გარეშეც შეიძლება გამოვლინდეს. მაგალითად, გამოთვლილია, რომ აშკარა, მაღალპენეტრანტული მენდელისეული დარღვევის არარსებობის ფონზე ოჯახებში განვითარებული ძუძუს კიბოს შემთხვევების 20%-ში მაინც მნიშვნელოვანია გენეტიკური წვლილი, რაც ტყუპებისა და ოჯახების შესწავლით არის გამოვლენილი (იხილეთ მე-8 თავი). სიმსივნის რისკის შემჩნეული ზრდა იმ დროს, როდესაც ნათესავები დაავადებულები არიან, შესაძლებელია, განპირობებული იყოს ერთეული გენის მუტაციით, მაგრამ ძალზე დაქვეითებული პენეტრანტობით, რაც მენდელისეული მემკვიდრეობის სურათს ნიღბავს. მაგალითად, ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ისეთი გენის მუტაციამ, როგორიც არის *PALB2* შესაძლოა ძუძუს კიბოს რისკი 55 წლის ასაკისათვის დაახლოებით 25%-ით, ხოლო 85 წლის ასაკისათვის დაახლოებით 40%-ით გაზარდოს. ამ მუტაციის შემთხვევაში მამაკაცებში ძუძუს კიბოს რისკის ცვლილების არარსებობა უფრო ნიღბავს მემკვიდრეობის ფორმას, თუმცა ამ დაქვეითებული პენეტრანტობის მქონე ალელების მატარებელ მამაკაცებში მნიშვნელოვნად არის გაზრდილი პანკრეასის კიბოს რისკი. მსგავსი ეფექტები აქვს *BRIP1* და *RAD51C* გენების მუტაციებს.

ოჯახური სიმსივნეების უდიდესი წილი, როგორც ჩანს, კომპლექსური დარღვევებია, რომელთან გენეტიკური და საერთო გარემო ფაქტორების თანამოქმედება იწვევს (იხილეთ მე-8 თავი). კომპლექსური ოჯახური სიმსივნეების რისკის შეფასება შესაძლებელია ეპიდემიოლოგიური კვლევებით, რომლებიც ადარებს, რამდენად ხშირად ხდება სიმსივნე დაავადებულის ნათესავებში მთელ მოსახლეობასთან შედარებით. სიმსივნის მრავალი ფორმის ასაკობრივი სიხშირე პრობანდის ნათესავებში აღემატება ამავე სიმსივნის სიხშირეს მთელი მოსახლეობიდან შერჩეულ შესაბამისი ასაკის კოჰორტაში (სურათი 15-10). ეს გაზრდილი რისკი აღინიშნება მრავალი სხვადასხვა სიმსივნით დაავადებულთა პირველი რიგის ნათესავებში და კიდევ უფრო მაღალია, თუ დაავადებულია ინდივიდის მშობელიც და და-ძმაც. მაგალითად, პოპულაციურმა ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ ჩრდილოეთ ამერიკასა და დასავლეთ ევროპაში ინდივიდთა დაახლოებით 5%-ს სიცოცხლის განმავლობაში განუვითარდება კოლორექტული სიმსივნე, მაგრამ ანალოგიური რისკის მაჩვენებელი იმ ინდივიდთა ჯგუფში, რომელთაც ჰყავთ პირველი რიგის ერთი დაავადებული ნათესავი, 2-3-ჯერ იზრდება.

სიმსივნის კომპლექსური მემკვიდრეობის გათვალისწინებით სრული გენომის ასოციაციურმა კვლევებმა (იხილეთ მე-10 თავი) აღმოაჩინა მრავალფეროვან სიმსივნეებთან ასოცირებული 150-ზე მეტი ყველაზე ხშირი





სურათი 15-10 დაავადებული პირის პირველი რიგის ნათესავებში (შვილი ან და-ძმა) სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეების სიხშირის სტანდარტიზებული მაჩვენებლები. სიხშირის სტანდარტიზებული მაჩვენებელი არის ფარდობითი რისკის (λr) მაჩვენებლის მსგავსი სიდიდე, რომელიც ეფუძნება სიმსივნის პრევალენტობას (როგორც ახსნილია მე-8 თავში), თუმცა სიხშირის სტანდარტიზებული მაჩვენებელი არის ნათესავებში დაავადების სიხშირის ფარდობა იმ რიცხვთან, რა რაოდენობის დაავადებულიც მოსალოდნელი იქნებოდა იმავე ასაკობრივი ჯგუფის ზოგად პოპულაციაში. შეცდომის სვეტები აღნიშნავს 95%-იან სანდოობის ლიმიტს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ვარიანტი. მაგალითად, პროსტატის კიბოს შემთხვევაში ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმებთან მრავლობითი ასოციაციები ათზე მეტი ლოკუსის ინტერგენულ და ინტრონულ უბნებში ვლინდება. სამწუხაროდ, ამ ასოციაციების უმეტესობაში ხდომილების ალბათობების თანაფარდობა 2.0-ზე ნაკლები ან უმეტესად 1.3-ზე ნაკლებია, რაც იმას ნიშნავს, რომ ისინი პასუხისმგებელია პროსტატის კიბოს ოჯახური რისკის მაქსიმუმ 20%-ზე. თუ შევაჯამებთ, მიუხედავად იმისა, რომ მემკვიდრული ვარიანტების როლი გენომში ნათელია, სიმსივნეების ოჯახური ტენდენციის უმეტეს შემთხვევებს მაინც ვერ ვხსნით. არ გამოირიცხება, რომ გავრცელებული ვარიანტები არ ასახავდეს რისკის განმაპირობებელ ყველა გავლენას ან არსებობდეს გარემოს ამოუცნობი გავლენები, რომლებიც საერთოა ოჯახის წევრებისათვის.

სპორადული სიმსივნე

ზემოთ გავიცანით ონკოგენების სხვადასხვა მუტაციური მექანიზმით გააქტივების კონცეფცია (იხილეთ სურ. 15-3). აქ უფრო დეტალურად განვიხილავთ ამ მექანიზმებს და მათ ეფექტებს, კერძოდ, სპორადული სიმსივნეების კონტექსტში.

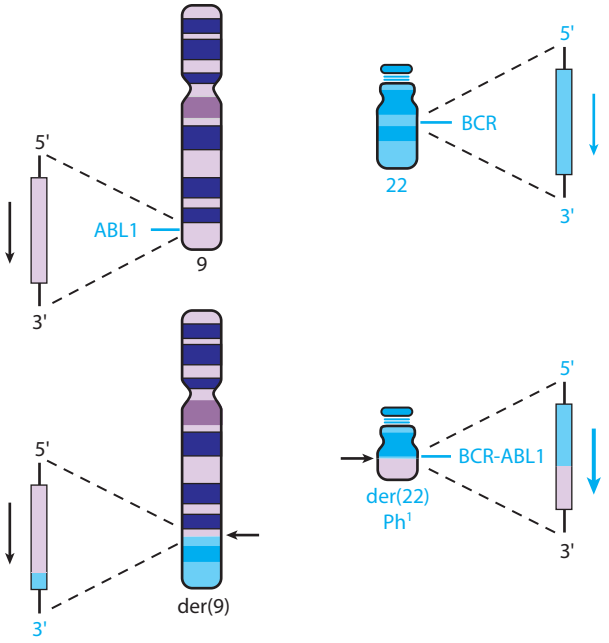
ონკოგენების გააქტივება წერტილოვანი მუტაციით

მრავალი მუტირებული ონკოგენის იდენტიფიკაცია პირველად სპორადული სიმსივნეებიდან მიღებულ უჯრედულ ხაზებზე ჩატარებული მოლეკულური კვლევებით მოხდა. მეცნიერების მიერ აღმოჩენილი ერთ-ერთი პირველი გააქტივებული ონკოგენი იყო მუტანტური *RAS* გენი, რომელიც შარდის ბუშტის სიმსივნის უჯრედული ხაზიდან გამოყვეს. *RAS* კოდირებს მცირე ზომის, გუანოზინ ტრიფოსფატის (GTP)-ბმული ცილების (ე.წ. **G-ცილების**) დიდი ოჯახის ერთ-ერთ ცილას, რომელიც მოქმედებს, როგორც მოლეკულური "ჩამრთველ-გამომრთველი" და ააქტივებს ან ინჰიბირებს დაღმავალი სასიგნალო გზის მოლეკულებს. უნდა აღინიშნოს, რომ გააქტივებული ონკოგენი და მისი ნორმალური დუბლიკატი პროტოონკოგენი მხოლოდ ერთი წყვილი აზოტოვანი ფუძით განსხვავდება ერთმანეთისგან. ცვლილებამ გამოიწვია ანომალიური Ras ცილის სინთეზი, რომელსაც, თავის მხრივ, გამუდმებული სიგნალის მიწოდება და უჯრედული ხაზის გამრავლების სტიმულაცია შეეძლო, რაც მას ავთვისებიან სიმსივნედ გადააქცევდა. *RAS* წერტილოვანი მუტაცია ნანახია მრავალგვარ სიმსივნეებში და ექსპერიმენტულად დადასტურებულია, რომ ბევრი ცნობილი კანცეროგენისათვის ის მუტაციის ერთგვარ სამიზნეს წარმოადგენს. ეს აღმოჩენა კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს *RAS* გენის როლის მნიშვნელობას ბევრი სიმსივნის განვითარებაში.

დღეისათვის ადამიანის 50-მდე პროტოონკოგენია იდენტიფიცირებული, როგორც სპორადული სიმსივნის მმართველი მუტაცია. აღმოჩნდა, რომ ამ პროტოონკო-გენებიდან მხოლოდ რამდენიმე გვხვდება მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომების შემთხვევაშიც.

ქრომოსომული ტრანსლოკაციით გამოწვეული ონკოგენების გააქტივება

როგორც ზემოთ ხაზი გავუსვით (იხილეთ სურ. 15-3), ონკოგენების გააქტივება ყოველთვის დნმ-ის მუტაციის შედეგი არ არის. ზოგიერთ შემთხვევაში პროტოონკოგენის გააქტივება სუბქრომოსომული მუტაციით, ჩვეულებრივ, ტრანსლოკაციით ხდება. დღეისათვის აღწერილია 40-ზე მეტი ონკოგენური ქრომოსომული ტრანსლოკაცია, უმეტესად სპორადული ლეიკემიებისა და ლიმფომების შემთხვევაში, აგრეთვე ზოგიერთი სახის იშვიათი შემაერთებელქსოვილოვანი სარკომის დროს. თავდა-პირველად ასეთი ქრომოსომული ცვლილებების აღმოჩენა მხოლოდ ციტოგენეტიკური ანალიზით ხდებოდა, ახლა კი მათი აღმოჩენა შესაძლებელია მთლიანი გენომის სექვენირებითაც (იხილეთ სურათი 5-7), სიმსივნით



სურათი 15-11 t(9;22)(q34;q11) ტრანსლოკაციის შედეგად წარმოქმნილი ფილადელფიური ქრომოსომა. ფილადელფიური ქრომოსომა (Ph[1]) 22-ე ქრომოსომის წარმოებულია. მან თავისი გრძელი მხრის ნაწილი გაცვალა 9q უბანთან, რომელიც *ABL1* ონკოგენს შეიცავდა. ქიმერული *BCR-ABL1* გენის წარმოქმნა ფილადელფიურ ქრომოსომაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფაქტორია ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის განვითარებისთვის.

დაავადებულთა პლაზმის ნიმუშებიდან უჯრედგარე დნმ-ის გამოყენებითაც კი.

რიგ შემთხვევებში ტრანსლოკაციური წყვეტები ხდება ორი გენის ინტრონში, რასაც მოსდევს მათი შეერთება და ერთი დეფექტური გენის წარმოქმნა, რომელიც კოდირებს ქიმერულ ცილას ახალი ონკოგენური თვისებებით. ყველაზე კარგად ცნობილი მაგალითია ტრანსლოკაცია მე-9 და 22-ე ქრომოსომებს შორის, ე.წ. "ფილადელფიური ქრომოსომა", რომელიც გვხვდება **ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის (CML)** დროს (სურ. 5-11) (შემთხვევევა 10). ტრანსლოკაციის გამო პროტოონკოგენი *ABL1* თიროზინკინაზას გენი მისი ნორმალური ლოკალიზაციის ადგილიდან (9q-დან) უცნობი ფუნქციის გენ *BCR*-თან (22q-ში) გადაიტანება. ტრანსლოკაციის გამო ხდება ახალი ქიმერული ცილის - **BCR-ABL1**-ის სინთეზი, რომელიც ნორმალური Abl ცილის ფრაქციას შეიცავს თიროზინ კინაზას მომატებული აქტივობით. ქრონიკული ლეიკემიის გამომწვევი მთავარი მიზეზი სწორედ ქიმერული გენით კოდირებული ახალი ცილის თიროზინ კინაზას მომატებული აქტივობაა. ქრონიკულ მიელოგენურ ლეიკემიასთან საბრძოლველად ბოლო დროს შემმუშავებული ახალი, მაღალეფექტური მედიკამენტური სამკურნალო საშუალე-ბები, მაგალითად, იმატინიბი, დაფუძნებულია თიროზინ კინაზას აქტივობის ინჰიბირებაზე.

სხვა შემთხვევებში ტრანსლოკაცია ააქტივებს ონკოგენს, რადგან მას ადგილმდებარეობას უცვლის და განათავსებს მძლავრი, კონსტიტუციური პრომოტორის გვერდით, რომელიც სხვა გენს ეკუთვნის. ბერკიტის ლიმფომა B-უჯრედული სიმსივნეა, რომელშიც ადგილი აქვს *MYC*

პროტოონკოგენის ტრანსლოკაციას ქრომოსომაში მისი ნორმალური ლოკალიზაციის ადგილიდან (8q24-დან) ან იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის ლოკუსის (14q32) უბნის მომდევნო უბანში, ან იმუნოგლობულინების მსუბუქი ჯაჭვის გენებთან 22-ე და მე-2 ქრომოსომებზე. Myc ცილის ფუნქცია ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე გარკვეული; როგორც ჩანს, ის მძლავრი ეფექტის მქონე ტრანსკრიფციის ფაქტორი უნდა იყოს, რომელიც იწვევს უჯრედების პროლიფერაციაზე და ტელომერაზას ექსპრესიაზე მოქმედი მთელი რიგი გენების ექსპრესიის გააქტივებას (განსჯა იხილეთ ქვემოთ). ტრანსლოკაციის გამო ხდება ჩვეულებრივ იმუნოგლობულინის გენებთან ასოცირებული ენჰანსერის ან სხვა ტრანსკრიფციის გამააქტივებელი თანამიმდევრობების გადატანა *MYC* გენის სიახლოვეს (ცხრილი 15-4). ეს ტრანსლოკაციები იწვევს *MYC* გენის არარეგულირებულ ექსპრესიას და უჯრედების უკონტროლო გაყოფას.

ტელომერაზა, როგორც ონკოგენი

ონკოგენების კიდევ ერთი ტიპია **ტელომერაზას** მაკოდირებელი გენი. ტელომერაზა არის რევერს-ტრანსკრიპტაზა, რომელიც საჭიროა ქრომოსომათა ბოლოებზე ტელომერული კომპონენტის, ჰექსამერული განმეორებადობის – TTAGGG-ის, სინთეზისათვის. ტელომერაზა საჭიროა, რადგან დნმ-ის ნორმალური ნახევრადკონსერვატული რეპლიკაციის პროცესში (იხილეთ მე-2 თავი) დნმ-პოლიმერაზა, რომელსაც ნუკლეოტიდების დამატება შეუძლია მხოლოდ 3′ დაბოლოებაზე, ვერ ახერხებს მზარდი ძაფის სრულ სინთეზს ქრომოსომის ერთ-ერთ მხარზე მატრიცული ძაფის კიდურა უბნების ჩათვლით. აქედან გამომდინარე, ტელომერების რეპლიკაციის სპეციფიკური მექანიზმების არარსებობის პირობებში თითოეული ქრომოსომის მხარი უჯრედის ყოველ გაყოფასთან ერთად სულ უფრო დამოკლდებოდა.

ადამიანის გერმინაციულ და ემბრიონულ უჯრედებში ტელომერი შეიცავს დაახლოებით 15 კბ სიგრძის განმეორებადობებს. უჯრედების დიფერენციაციის პროცესში ტელომერაზას აქტივობა ყველა სომატურ ქსოვილში ქვეითდება. ტელომერაზას ფუნქციის დაკარგვასთან ერთად ტელომერები მოკლდება; კერძოდ, ყოველი დაყოფის შემდეგ ტელომერული განმეორებადი დნმ-ის დაახლოებით 35 ფუძეთა წყვილი იკარგება. ასობით უჯრედული დაყოფის შემდეგ ქრომოსომათა ბოლოები დაზიანდება. თავის მხრივ, დნმ-ის დაზიანება გამოიწვევს უჯრედების დაყოფის შეწყვეტას და ისინი გადავლენ უჯრედული ციკლის G_0-ფაზაში; საბოლოოდ, უჯრედები განიცდიან აპოპტოზს და კვდებიან.

ამ პროცესისაგან განსხვავებით, პროლიფერაციის მაღალი უნარის მქონე ისეთი ქსოვილების უჯრედებში, როგორიცაა ძვლის ტვინი, ტელომერაზას ექსპრესია შენარჩუნებულია, რაც თვითგანახლების საშუალებას იძლევა. ტელომერაზას ექსპრესია შენარჩუნებულია მრავალი სიმსივნის დროსაც, რაც სიმსივნურ უჯრედებს განუსაზღვრელი პროლიფერაციის უნარს ანიჭებს. ზოგჯერ ქრომოსომული ან გენომური მუტაციები უშუალოდ მოქმედებს ტელომერაზას გენზე და მის გააქტივებას იწვევს. სხვა შემთხვევაში ტელომერაზა შეიძლება იყოს ერთი იმ მრავალ გენთაგან, რომლის ექსპრესია იცვლება ტრანსფორმირებული ონკოგენის, მაგალითად, *MYC*-ის მიერ.

სიმსივნის სუპრესორი გენების კარგვა სპორადული სიმსივნეების შემთხვევაში

TP53 და *RB1* სპორადულ სიმსივნეებში

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლი-ფრაუმენის სინდრომი იშვიათ ოჯახურ სინდრომებს მიეკუთვნება და გამოწვეულია მემკვიდრული დომინანტური გერმინაციული მუტაციით *TP53* გენში. აღმოჩნდა, რომ ფუნქციის დაკარგვის სომატური მუტაცია *TP53* გენის ორივე ალელში სპორადულ სიმსივნეებში ნანახი ყველაზე გავრცელებული დარღვევაა (იხილეთ ცხრილი 15-2). მრავალფეროვან სპორადულ სიმსივნეებში ხშირია *TP53* გენის მუტაციები, მე-17 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეციები, რომელიც მოიცავს *TP53* გენის ლოკუსს, ან მთლიანი მე-17 ქრომოსომის დაკარგვა. ამგვარი სპორადული სიმსივნეების სპექტრი ფართოა და მოიცავს ძუძუს, საკვერცხის, შარდის ბუშტის, საშვილოსნოს ყელის, საყლაპავი მილის, კოლორექტული, კანისა და ფილტვის კარცინომებს, თავის ტვინის გლიობლასტომას, ოსტეოგენურ სარკომას და ჰეპატოცელულურ კარცინომას.

რეტინობლასტომის *RB1* გენიც ხშირად არის მუტირებული მრავალი სპორადული სიმსივნის, მათ შორის, ძუძუს კიბოს შემთხვევაშიც. მაგალითად, ადამიანის

ცხრილი 15-4 დამახასიათებელი ქრომოსომული ტრანსლოკაციები ადამიანთა ზოგიერთ ავთვისებიან ნეოპლაზმაში

ნეოპლაზმა	ქრომოსომული ტრანსლოკაცია	შემთხვევათა პროცენტულობა	დაზიანებული პროტოონკოგენი
ბერკიტის ლიმფომა	t(8;14)(q24;q32)	80	*MYC*
	t(8;22)(q24;q11)	15	
	t(2;8)(q11;q24)	5	
ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია	t(9;22)(q34;q11)	90-95	*BCR-ABL1*
მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემია	t(9;22)(q34;q11)	10-15	*BCR-ABL1*
მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია	t(1;19)(q23;p13)	3-6	*TCF3-PBX1*
მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია	t(15;17)(q22;q11)	≈95	*RARA-PML*
ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია	t(11;14)(q13;q32)	10-30	*BCL1*
ფოლიკულური ლიმფომა	t(14;18)(q32;q21)	≈100	*BCL2*

Based on Croce CM: Role of chromosome translocations in human neoplasia, Cell 49:155-156, 1987; Park M, van de Woude GF: Oncogenes: genes associated with neoplastic disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: The molecular and metabolic bases of inherited disease, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 251-276; Nourse J, Mellentin JD, Galili N, et al: Chromosomal translocation t(1;19) results in synthesis of a homeobox fusion mRNA that codes for a potential chimeric transcription factor, Cell 60:535-545, 1990; and Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E: Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17, Science 249:1577-1580, 1990.

ძუძუს კიბოს დროს ნანახი 13q14 ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა დაკავშირებულია სიმსივნურ ქსოვილებში *RB1*-ის ი-რნმ-ის დაკარგვასთან. სხვა სიმსივნეების დროს *RB1* გენი ინტაქტურია და მისი ი-რნმ-ის შემცველობა თითქმის უახლოვდება ნორმალურ დონეს, თუმცა მაინც, ამ დროს აღინიშნება *RB1* ცილის დეფიციტი. ეს ანომალია შეიძლება აიხსნას იმით, რომ *RB1*-მა შესაძლოა განიცადოს დაღმავალი რეგულაცია ონკომირ *miR-106a*-ს ჭარბი ექსპრესიის ფონზე. ამ უკანასკნელის სამიზნეა *RB1*-ის ი-რნმ და მისი ტრანსლაციის ბლოკირება.

ციტოგენეტიკური ცვლილებები სიმსივნეების დროს

ანეუპლოიდია და ანეუსომია

როგორც მე-5 თავში უკვე აღვნიშნეთ, ციტოგენეტიკური ცვლილებები როგორც სპორადული, ასევე ოჯახური სიმსივნისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური ნიშანია, განსაკუთრებით, სიმსივნის განვითარების გვიან და შედარებით ავთვისებიან ან ინვაზიურ სტადიებზე. ფიქრობენ, რომ სიმსივნის პროგრესირებისას ხდება იმ გენების დაზიანება, რომლებიც უზრუნველყოფს ქრომოსომების სტაბილურობისა და მთლიანობის დაცვას, აკონტროლებს მიტოზური გაყოფის მიმდინარეობის სიზუსტეს.

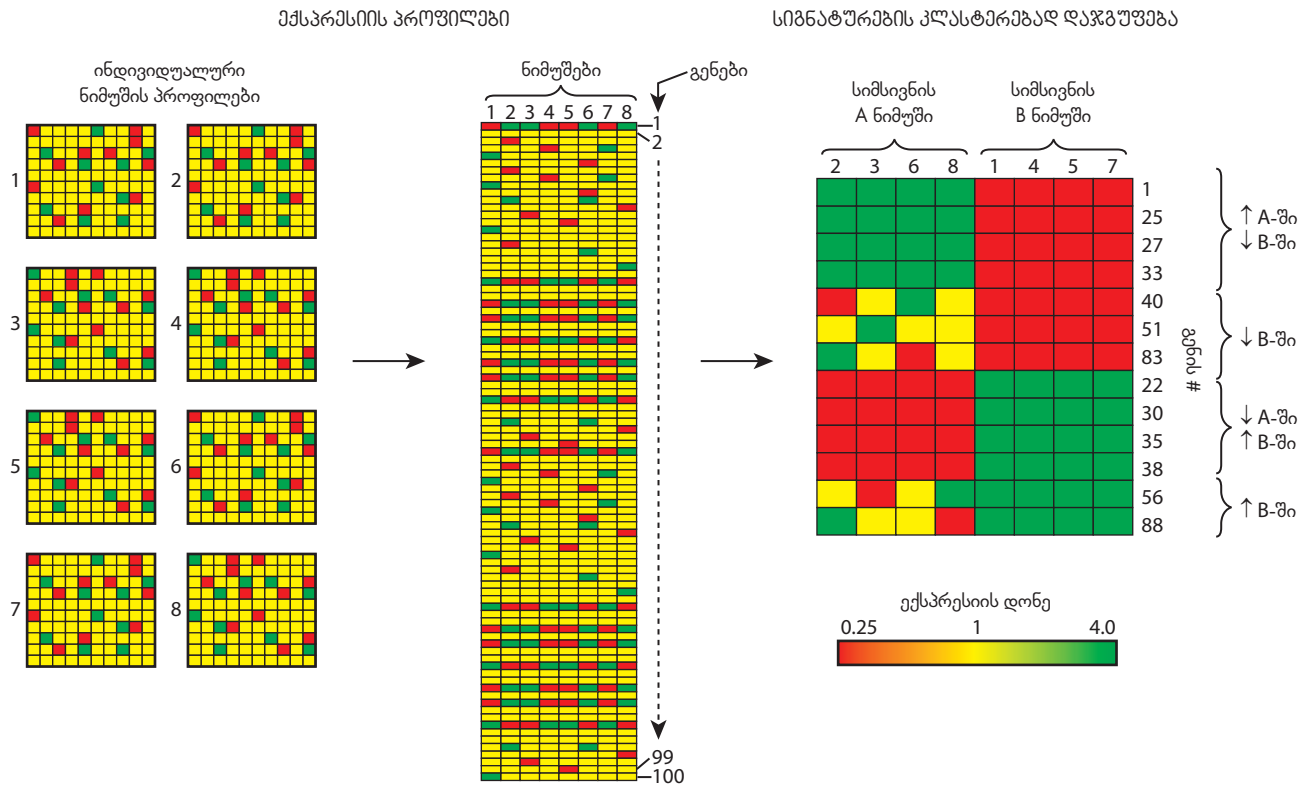
სიმსივნის პროგრესირების პირველი ციტოგენეტიკური კვლევები ლეიკემიებზე ტარდებოდა, რადგან ამ სიმსივნეების უჯრედები ექვემდებარებოდა კულტივირების და კარიოტიპირების სტანდარტულ მეთოდებს. მაგალითად, როდესაც ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია, რომლისთვისაც დამახასიათებელია 9;22 ფილადელფიური ქრომოსომის არსებობა, ქრონიკული, მდორე მიმდინარეობიდან გადადის მძიმე, სიცოცხლისათვის სახიფათო ბლასტური კრიზისის ფაზაში. შესაძლოა წარმოიშვას კიდევ სხვა, დამატებითი ციტოგენეტიკური დარღვევებიც, მათ შორის, როგორც რაოდენობრივი, ასევე სტრუქტურული ცვლილებები, როგორიცაა 9;22 ტრანსლოკაციური ქრომოსომის მეორე ასლის ან მე-17 ქრომოსომის გრძელი მხრის (17q) იზოქრომოსომის წარმოშობა. ლეიკემიის სხვა ფორმებისათვის, დაავადების გვიან სტადიაზე, სხვა ქრომოსომათშორისი ტრანსლოკაციებია დამახასიათებელი. ამის საპირისპიროდ, სოლიდური სიმსივნეების უმეტესობაში ნანახია ქრომოსომული დარღვევების დიდი მრავალფეროვნება. ციტოგენეტიკური დარღვევები, რომლებიც განმეორებითად აღმოჩნდება სპეციფიკური ტიპის სიმსივნეში, დიდი ალბათობით, მმართველი ქრომოსომული მუტაციებია, რომლებიც ავთვისებიანი ნეოპლაზიური პროცესის დაწყებასა და პროგრესიაშია ჩართული. სიმსივნის კვლევის ამჟამინდელი მიზანია ციტოგენეტიკური და გენომური განმარტებების შექმნა ამ დარღვევებისათვის, რომელთაგან მრავალი პროტოონკოგენების გაზრდილ ექსპრესიას ან სიმსივნის სუპრესორი გენების ალელების კარგვას განაპირობებს. მთლიანი გენომის სექვენირება მრავალი გაგებით ჩაანაცვლებს ციტოგენეტიკურ ანალიზს, ვინაიდან მისი მგრძნობელობა და სიზუსტე მკვეთრად აღემატება ციტოგენეტიკურად ხილვად გენომურ ცვლილებებს.

გენის ამპლიფიკაცია

ტრანსლოკაციებთან და გენის ადგილმდებარეობის სხვა ცვლილებებთან ერთად, სიმსივნეებში ნანახია კიდევ ერთი ციტოგენეტიკური აბერაცია, **გენის ამპლიფიკაცია**, ფენომენი, რომელიც გულისხმობს უჯრედის გენომის ფრაგმენტის მრავლობითი ასლების წარმოშობას (იხილეთ სურ. 15-3). გენის ამპლიფიკაცია მრავალი ტიპის სიმსივნისათვის არის დამახასიათებელი, მათ შორის ნეირობლასტომისათვის, თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომისთვის, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნისა და თავის ტვინის ავთვისებიანი გლიობლასტომისათვის. დნმ-ის ამპლიფიცირებულ სეგმენტებს ადვილად განსაზღვრავენ შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით ან მთლიანი გენომის სექვენირებით და რუტინული ქრომოსომული ანალიზისას ისინი ვლინდება, როგორც ორი ტიპის ციტოგენეტიკური ცვლილება: **ორმაგი მინუტი** (ძალიან პატარა ზომის დამატებითი ქრომოსომები) და **ჰომოგენურად ღებვადი უბნები**. ეს უკანასკნელი ნორმალურად არ იღებება ბენდირების მეთოდით და შეიცავს დნმ-ის გარკვეული სეგმენტის მრავლობით ამპლიფიცირებულ ასლებს. ჯერჯერობით ცოტა რამ არის ცნობილი დამატებითი მინიქრომოსომებისა და ჰომოგენურად ღებვადი უბნების წარმოშობის შესახებ, სამაგიეროდ, დანამდვილებით არის დადგენილი, რომ ამპლიფიცირებული უბნები მოიცავს პროტოონკოგენების დამატებით ასლებს, როგორიცაა Myc-, Ras-ის და ეპითელური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის მაკოდირებელი გენები, რომლებიც იწვევს უჯრედების ზრდის სტიმულირებას ან აპოპტოზის ბლოკირებას, ან ორივეს ერთად. მაგალითად, *MYCN* პროტოონკოგენის ამპლიფიკაცია, რომელიც ნორმალურ N-Myc-ს კოდირებს, მნიშვნელოვანი კლინიკური ინდიკატორია ბავშვებში ნეირობლასტომის განვითარების პროგნოზირებისათვის. ნეირობლასტომის გვიან სტადიაზე, შემთხვევათა 40%-ში, *MYCN* ამპლიფიცირებულია 200-ჯერ და მეტჯერ. ინტენსიური მკურნალობის მიუხედავად, პაციენტთა მხოლოდ 30% იცოცხლებს დაავადების აღმოჩენიდან 3 წელს. ამის საპირისპიროდ, *MYCN*-ამპლიფიკაცია გამოვლენილია ნეირობლასტომის ადრეული სტადიის მხოლოდ 4%-ში და აქ პირველი 3 წლის განმავლობაში ცოცხალი გადარჩება ავადმყოფთა 90%. ქიმიოთერაპიული პრეპარატების "სამიზნის" მაკოდირებელი გენების ამპლიფიკაცია, როგორც მექანიზმი, მონაწილეობს წამლის მიმართ რეზისტენტობის განვითარებაში იმ პაციენტებში, რომელთაც გავლილი აქვთ ქიმიოთერაპიის კურსი.

გამოყენებითი გენომიკა სიმსივნის ინდივიდუალიზებული თერაპიისათვის

გენომიკა დღეს უკვე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიმსივნის დიაგნოსტიკის სიზუსტესა და თერაპიის ოპტიმიზაციაზე. წინამდებარე ქვეთავში განვიხილავთ, როგორ გამოიყენება ერთ-ერთი ახალი მიდგომა - ე.წ. **გენის ექსპრესიის პროფილის ანალიზი**, სიმსივნის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისათვის.



სურათი 15-12 იდეალიზებული გენის ექსპრესის პროფილის ანალიზის სქემატური გამოსახულება რვა ნიმუშის და 100 გენის ექსპერიმენტის მაგალითზე. *მარცხნივ,* ზოგადი სტანდარტის შესაბამისი რვა სხვადასხვა სინჯის შედარებითი ჰიბრიდიზაციისთვის გამოიყენებული გენთა თანამიმდევრობების ინდივიდუალური ცხრილები, გამოსახული შუშის ან სილიკონის ჩიპებზე. *წითელი* აღნიშნავს დაქვეითებულ ექსპრესიას კონტროლთან შედარებით, *მწვანე* ფერით აღნიშნულია გაზრდილი ექსპრესია, ხოლო *ყვითელი* ნორმალურ ექსპრესიას შეესაბამება. (ამ სქემაზე *წითელი, ყვითელი* და *მწვანე* ფერები გამოხატავს შემცირებულ, შეუცვლელ ან გაზრდილ ექსპრესიას, მაშინ, როდესაც რეალურ ექსპერიმენტში უწყვეტი რაოდენობრივი მაჩვენებლები იქნებოდა წითელი და მწვანე ფერების სხვადასხვა ელფერით). *შუაში:* ექსპრესიის 800-ვე მაჩვენებელი ისეა მოწოდებული, რომ ყოველი გენის ფარდობითი ექსპრესია, 1-დან 100-მდე, დალაგებულია ვერტიკალურ სვეტში ცალკეული ნიმუშის ნომრის ქვეშ. *მარჯვნივ:* კლასტერების დაჯგუფება სიგნატურებად მოიცავს მხოლოდ იმ 13 გენს, რომლებიც კორელაციას ავლენს ნიმუშების ქვეჯგუფებთან. ზოგიერთ გენს აქვს რეციპროკული (მაღალი-დაბალი) ექსპრესია ორი ფორმის სიმსივნეში, სხვები კი ავლენენ კორელაციურ ზრდას ან შემცირებას სიმსივნის მხოლოდ ერთ ფორმაში, მაგრამ არ ავლენენ მეორეში.

გენის ექსპრესიის პროფილის ანალიზი და კლასტერიზაცია სიგნატურის შექმნის მიზნით

შედარებითი ჰიბრიდიზაციის მეთოდი შეიძლება გამოვიყენოთ ნებისმიერი ქსოვილის ნიმუშში ი-რნმ-ის ექსპრესიის დონის ერთდროულად გასაზომად ადამიანის ზოგიერთი ან ყველა, 20000-ვე, ცილის მაკოდირებელი გენისათვის. ქსოვილის ნიმუშში ი-რნმ-ის ექსპრესიის განსაზღვრა ე.წ. **გენის ექსპრესიის პროფილს** წარმოადგენს, რომელიც სპეციფიკურია ამ ქსოვილისთვის. სურათზე 15-12 გამოსახულია ჰიპოთეზური, იდეალიზებული სიტუაცია, სადაც სულ 8 ნიმუშია წარმოდგენილი, ორი სახის (A და B) სიმსივნის ოთხ-ოთხი სინჯი, 100 სხვადასხვა გენისთვის განსაზღვრული პროფილით. ექსპრესიის აღნიშნული პროფილი, რომელიც ამ ნიმუშთა ექსპრესიის ცხრილებიდან მიიღება, ძალზე მოცულობითია და შედგება ექსპრესიის ამსახველი 800 მაჩვენებლისაგან. რეალურ სიტუაციაში კი, ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული ექსპრესიის პროფილის ანალიზისას ადამიანის ყველა გენის ექსპრესიის შესწავლისთვის შეიძლება ასობით ნიმუშის გამოკვლევა. ამ დროს სწრაფად მიიღება განუსაზღვრელი რაოდენობის მონაცემები, რომლებიც ექსპრესიის მილიონობით მაჩვენებელს აერთიანებს. ამ მონაცემების დახარისხება და ანალიზი არსებითი ხასიათის ინფორმაციის მოსაპოვებლად უაღრესად დიდმნიშვნელოვანი და ძალზე პერსპექტიული საკითხია, რამაც განაპირობა მაღალგანვითარებული სტატისტიკური და ბიოსაინფორმაციო საშუალებების განვითარება. ამ საშუალებათა გამოყენებით შეგვიძლია ისე დავახარისხოთ მონაცემები, რომ შეიძლებოდეს ისეთი გენების ჯგუფების გამოყოფა, რომელთა ექსპრესია კორელირებს ერთმანეთთან, ანუ, სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ერთდროულად იზრდება ან კლებულობს ნიმუშში. გენების დაჯგუფებას მათი ექსპრესიის ხასიათის მიხედვით მათი კლასტერებად დაჯგუფება (**კლასტერიზაცია**) ეწოდება.

შემდეგ იკვლევენ გენის ექსპრესიის კლასტერებს, რათა განსაზღვრონ ნიმუშის მახასიათებლებთან მათი

კორელაციური კავშირი. მაგალითად, პროფილის ანალიზმა შეიძლება აჩვენოს, რომ გენების რომელიღაც კლასტერი ექსპრესიის მსგავსი პროფილით უფრო ხშირად გვხვდება A, მაგრამ არა B სიმსივნის ნიმუშში, მაშინ, როდესაც გენთა სხვა კლასტერი მასთან დაკავშირებული ექსპრესიის პროფილით, პირიქით, უფრო ხშირია B სიმსივნის ნიმუშში, მაგრამ არ გვხვდება A-ში. გენების იმ კლასტერებს, რომელთა ექსპრესია კორელირებს ერთმანეთთან და ნიმუშების გარკვეულ ნაკრებთან, შეადგენს ამ ნიმუშების მახასიათებელ **ექსპრესიის სიგნატურას** (ერთგვარ "ხელწერას"). ჰიპოთეზურ პროფილებში, რომლებიც მე-15-12 სურათზეა გამოსახული, ზოგიერთი გენი ავლენს კორელირებულ ექსპრესიას, რომელიც A სიმსივნის სიგნატურად ჩაითვლება; B სიმსივნეს კი აქვს ისეთი სიგნატურა, რომელიც მიიღება ამ 100 გენის სხვადასხვა ქვეჯგუფის კორელირებული ექსპრესიის შედეგად.

გენის სიგნატურების პრაქტიკული გამოყენება

გენის ექსპრესიის პროფილების გამოყენება სიმსივნეების დასახასიათებლად ბევრი მიმართულებით არის სასარგებლო.

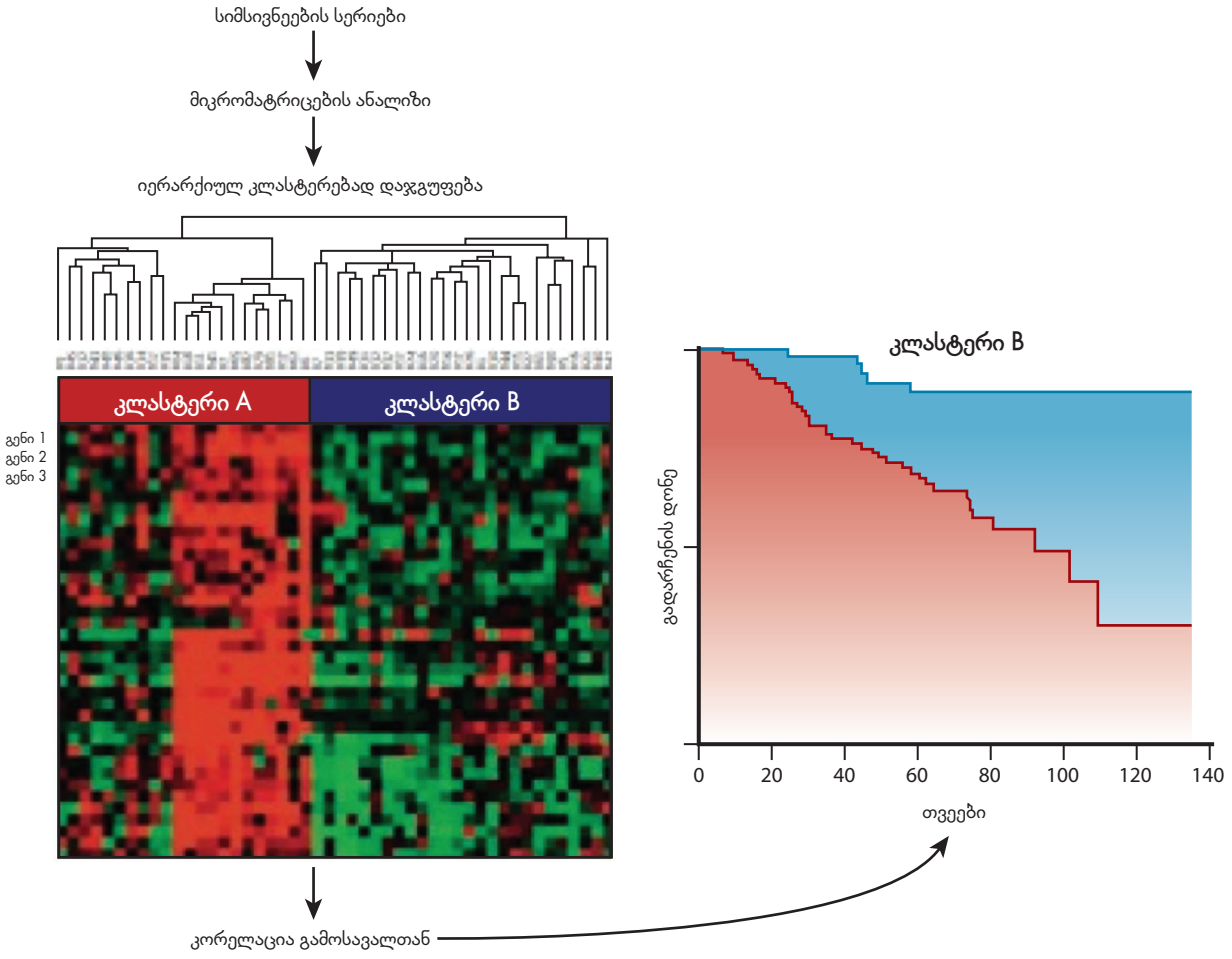
- პირველ ყოვლისა, ისინი გვანიჭებს მეტ შესაძლებლობას, ერთმანეთისგან გავარჩიოთ სხვადასხვა სიმსივნე გაცილებით მძლავრი საშუალებებით, რომლებიც შეავსებენ სტანდარტულ კრიტერიუმებს, რითაც პათოლოგანატომები სიმსივნეების დახასიათებისას სარგებლობენ. ეს კრიტერიუმებია: ჰისტოლოგიური სურათი, ციტოგენეტიკური მარკერები და სპეციფიკური მარკერული ცილების ექსპრესია. პირველ ეტაპზე ცნობილი სიმსივნეების შესწავლით სიმსივნის თითოეული ტიპისთვის დადგინდება განმასხვავებელი სიგნატურები (მაგალითად, A სიმსივნე B სიმსივნესთან შედარებით). ამის შემდეგ უცნობი სიმსივნის ნიმუშების ექსპრესიის სურათს შეადარებენ A და B სიმსივნეების ექსპრესიის სიგნატურებს და ახდენენ მის კლასიფიკაციას A-ს მსგავს, B-ს მსგავს, ან ორივესგან განსხვავებულ, სიმსივნედ. პათოლოგანატომები ექსპრესიის პროფილებს იყენებენ ისეთი სიმსივნეების ერთმანეთისაგან განსასხვავებლად, რომლებიც მართვის სხვადასხვა მიდგომებს საჭიროებს. მათ შორისაა დიდუჯრედოვანი B-უჯრედული ლიმფომის დიფერენცირება ბერკიტის ლიმფომისაგან, პირველადი ფილტვის კიბოს დიფერენცირება თავისა და კისრის მიდამოს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ფილტვში მეტასტაზისაგან და პირველადი სიმსივნის წარმომშობი ქსოვილის დადგენა ისეთ შემთხვევაში, როდესაც მეტასტაზი კლასიფიცირებისათვის არასაკმარის ინფორმაციას იძლევა.
- მეორე: შეიძლება აღმოჩნდეს, რომ სხვადასხვა სიგნატურა კორელირებს პროგნოზის, თერაპიის საპასუხო რეაქციის ან რომელიმე სხვა საინტერესო შედეგის მხრივ კლინიკურ გამოსავალთან. თუ ეს დასაბუთებულია, ასეთი სიგნატურები პერსპექტიულად უნდა გამოიყენონ ახალდიაგნოზირებული პაციენტების თერაპიის მართვაში.
- და ბოლოს, ფუნდამენტური კვლევისათვის, კლასტერებად დაჯგუფების საფუძველზე შეიძლება მოხერხდეს ისეთი ფუნქციურად მნიშვნელოვანი კავშირების გამოვლენა დაავადების პროცესში მონაწილე გენებს შორის, რომელთა არსებობის შესახებ ადრე არაფერი იყო ცნობილი.

გენის ექსპრესიის პროფილის ანალიზი სიმსივნის პროგნოზის განსაზღვრისთვის

სიმსივნეთა უმრავლესობის შემთხვევაში დაავადებულისათვის სათანადო თერაპიის კურსის შერჩევა რთულია პაციენტისა და მისი ექიმისათვის, რადგან ხშირია რეციდივები, რომელთა პროგნოზი ძნელია. ცალკეული პაციენტის შემთხვევაში სიმსივნის უფრო დეტალური გამოკვლევა, მათ შორის რეციდივის რისკისა და მეტასტაზირების პოტენციალის ჩათვლით, ცალსახად სასარგებლო იქნება ქირურგიული და ქიმიოთერაპიული მკურნალობის კურსის მეტნაკლებად აგრესიულ მეთოდებს შორის არჩევანის გასაკეთებლად. მაგალითად, მიუხედავად იმისა, რომ ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების არსებობა, ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2-ის (*HER2*) ონკოგენის ამპლიფიკაცია და მეტასტაზური სიმსივნის არარსებობა იღლიის ლიმფური კოლექტორიდან ამოღებულ ლიმფურ კვანძებში მკურნალობაზე უკეთესი პასუხისა და უკეთესი პროგნოზის მაუწყებელი ფაქტორებია, ისინი მაინც არ არის ზუსტი. ექსპრესიის პროფილის ანალიზი (სურათი 15-13) ახალ პერსპექტივებს სახავს ძუძუს სიმსივნის მართვაში კლინიკური გადაწყვეტილების მიღების თვალსაზრისით. ეს შეეხება სხვა სიმსივნეებსაც, მათ შორის, ლიმფომას, პროსტატის კიბოს, სხვადასხვა ქსოვილებისა და ორგანოების (ფილტვის, ძუძუს, კოლორექტული, საშვილოსნოს და საკვერცხის) მეტასტაზურ ადენოკარცინომებს.

გენების ექსპრესიის პროფილის განსაზღვრა გენების სხვადასხვა ნაკრებებისათვის კლინიკურ პირობებში უკვე ხელმისაწვდომია ძუძუს, მსხვილი ნაწლავისა და საკვერცხის სიმსივნების მართვისათვის. რომელი გენები და რამდენი გენი უნდა შევიდეს პროფილში – ეს დამოკიდებულია სიმსივნის ტიპსა და მწარმოებელზე. მიუხედავად იმისა, რომ კლინიკური სარგებლიანობა და ხარჯთეფექტურობა ჯერ კიდევ განსჯის საგანია (იხილეთ მე-18 თავი 18), არსებობს ზოგადი შეთანხმება, რომ კლინიკური მონაცემებისა და გენის ექსპრესიის მონაცემების შეჯერება იმ პაციენტებში, რომლებსაც ახლად დაესვათ სიმსივნის დიაგნოზი, უზრუნველყოფს პროგნოზის უკეთეს განჭვრეტას და თერაპიის გაუმჯობესებულ წარმართვას. არსებობს იმედი, რომ ექსპრესიის პროფილების შესწავლის გზით პროგნოზის განსაზღვრის სიზუსტის გაზრდა ონკოლოგებს საშუალებას მისცემს, უარი თქვან აგრესიულ და ძვირადღირებულ ქიმიოთერაპიაზე ისეთ პაციენტებში, რომელთაც ეს არ სჭირდებათ, ან მათთვის სასარგებლო არ იქნება.

ის ფაქტი, რომ პრაქტიკულად ყოველი პაციენტის შემთხვევაში ინდივიდუალური პროგნოზი შეიძლება უკავშირდებოდეს კლინიკური ნიშნების, გენომური თანმიმდევრობისა და ექსპრესიის სიგნატურების გარკვეულ კომბინაციას, შეიძლება არასათანადოდ აფასებდეს სიმსივნის უმთავრეს ნიშანს: სიმსივნე უნიკალური დარღვევაა თითოეული ინდივიდის შემთხვევაში. გენომური



სურათი 15-13 პაციენტების სიმსივნეების სერიიდან მიღებული გენების სერიის ექსპრესიის მექანიზმები. (*მარცხნივ ვერტიკალურ ღერძზე*), სადაც სიმსივნე ლოკალიზებულია ჰორიზონტალური ხაზის გასწვრის მაღლა, მსგავსი ექსპრესიული სურათის მქონე სიმსივნეების ერთმანეთთან ახლოს დაჯგუფების მიზნით. სიმსივნეები

და გენის ექსპრესიის ჰეტეროგენურობის არსებობა იმ პაციენტებს შორის, რომლებსაც ერთი და იგივე სიმსივნის დიაგნოზი აქვთ, გასაკვირი არ უნდა იყოს. *ყოველი პაციენტი უნიკალურია იმ გენეტიკური ვარიანტების მიხედვით, რომელსაც ის ატარებს, მათ შორის იმ ვარიანტების მიხედვითაც, რომლებიც განსაზღვრავს, თუ როგორ განვითარდება მასში სიმსივნე და როგორი იქნება ორგანიზმის რეაქცია ამაზე.* უფრო მეტიც, სიმსივნის კლონური განვითარება გულისხმობს, რომ შემთხვევითი მუტაციური და ეპიგენეტიკური მოვლენები, სავარაუდოდ, განსხვავებული და უნიკალური კომბინაციებით იქნება წარმოდგენილი თითოეული პაციენტის სიმსივნეში.

სიმსივნის დამიზნებითი თერაპია

სულ ახლო წარსულამდე სიმსივნეების მკურნალობის არაქირურგიული მეთოდები ეფუძნებოდა ციტოტოქსიკური აგენტების გამოყენებას, როგორიცაა ქიმიოთერაპიული საშუალებები ან რადიაცია შერჩევითად სიმსივნური უჯრედების მოსაკლავად და ნორმალური ქსოვილის, შეძლებისდაგვარად, დასაზოგად. მიუხედავად იმისა, რომ მიღწეულია უდიდესი წარმატება ისეთი სიმსივნეების განკურნებაში, როგორებიცაა ბავშვთა ასაკის მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემია და ჰოჯკინის ლიმფომა, იმ პაციენტების უმეტესობა, რომელთა სიმსივნის მთლიანი მოცილება არ არის შესაძლებელი, მხოლოდ რემისიას აღწევს და არა განკურნებას. ეს ეფექტი ციტოტოქსიკური აგენტების მნიშვნელოვანი ტოქსიკური ეფექტების ფასად ვითარდება. სიმსივნეებში სპეციფიკური წარმმართველი გენების აღმოჩენამ ფარდა ახადა მკურნალობის უფრო ზუსტად დამიზნებულ, ნაკლებად ტოქსიკურ მეთოდებს. გააქტივებული ონკოგენების დარღვეული ფუნქციების პირდაპირი ბლოკადა სიმსივნის თერაპიისთვის მაცდური სამიზნეა. ეს შეიძლება, მოიცავდეს როგორც უჯრედის გააქტივებული ზედაპირული რეცეპტორის ბლოკადას მონოკლონური ანტისხეულებით, ასევე უჯრედშიდა კინაზური აქტივობის მიზანმიმართულ დათრგუნვას პრეპარატებით, რომლებიც სპეციალურად არის შემუშავებული მათი ფერმენტული აქტივობის ინჰიბირებისათვის.

ამ მიდგომის პრინციპის დამტკიცება მთელი რიგი თიროზინ კინაზების (მათ შორის, ქრონიკულ მიელოციტურ

ცხრილი 15-5
სიმსივნის სპეციფიკური გააქტივებული წარმმართველი ონკოგენის საწინააღმდეგოდ მიმართული მკურნალობა

სიმსივნის ტიპი	წარმმართველი გენი და მუტაცია	FDA-ის მიერ დამტკიცებული მიზნობრივი პრეპარატი	მოქმედების მექანიზმი
ძუძუს კიბო	HER2 ამპლიფიკაცია	ტრასტუზუმაბი	HER2 საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეული
ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო	EGFR გააქტივება	გეფიტინიბი	თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი
ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია და კუჭ-ნაწლავის სტრომული სიმსივნე	გააქტივებული რეცეპტორული თიროზინ კინაზები Abl, KIT, და PDGF	იმატინიბი, ნილოტინიბი და დასატინიბი	თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი
ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი სიმსივნე	ALK ტრანსლოკაცია	კრიზოტინიბი	თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი
მელანომა	MEK გააქტივება	ტრამეტინიბი	სერინ-თრეონინ კინაზას ინჰიბიტორი
მელანომა	BRAF კინაზას გააქტივება	ვემურაფენიბი	სერინ-თრეონინ კინაზას ინჰიბიტორი

ALK, ანაპლასტიკური ლიმფომის კინაზა; EGFR, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი; FDA, აშშ-ს საკვების და წამლის ადმინისტრირების ორგანო; HER2, ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2; MEK, მიტოგენ-აქტივირებული უჯრედგარე სიგნალების მარეგულირებელი კინაზა; PDGF, თრომბოციტებიდან მიღებული ზრდის ფაქტორი .

ლეიკემიაში მონაწილე ABL1 კინაზას) მაღალეფექტური ინჰიბიტორის – იმატინიბის — განვითარებასთან ერთად მოხდა. ქრონიკული მიელოციტური ლეიკემიის შემთხვევებში აღწერეს გახანგრძლივებული რემისიები, ზოგიერთ შემთხვევაში განუსაზღვრელი დროით გადავადდა მწვავე ვირულენტურ ლეიკემიად ტრანსფორმაცია (ბლასტური კრიზი), რომელიც ხშირ შემთხვევაში დაავადებულ პაციენტთა სიცოცხლის დასასრულს ნიშნავდა. შემუშავდა სხვა კინაზების ინჰიბიტორები სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში გააქტივებული წარმმართველი გენების სხვა ონკოგენების საწინააღმდეგოდ (ცხრილი 15-5).

დამიზნებითი თერაპიის პირველადმა შედეგებმა ზოგიერთ შემთხვევაში ძალიან დამაიმედებელი პერსპექტივა შექმნა, თუმცა პაციენტების უმეტესობის განკურნება არ განაპირობა, რადგან სიმსივნეები დამიზნებითი თერაპიის მიმართ რეზისტენტულობას იძენდა. რეზისტენტული სიმსივნეების გამოჩენა გასაკვირი არ არის. უპირველეს ყოვლისა, როგორც ზემოთ განვიხილეთ, სიმსივნური უჯრედები მუტაციის მაღალ პოტენციალს შეიცავს და მათი გენომები განმეორებად მუტაციებს განიცდის. თუ თავად სამიზნე ონკოგენის ან რომელიმე სხვა უბანში მომხდარი კომპენსატორული მუტაციის შედეგად სიმსივნური უჯრედების უმცირესი წილიც კი შეიძენს რეზისტენტობის მახასიათებლებს, შესაძლებელია სიმსივნის პროგრესია ონკოგენების ინჰიბირების პირობებშიც კი მოხდეს. ამჟამად შემუშავებულია და კლინიკურ კვლევებში გამოიყენება ახალი პრეპარატები, რომლებიც ამარცხებს რეზისტენტობას. საბოლოოდ, შესაძლოა საჭირო გახდეს სხვადასხვა წარმმართველ გენებზე მოქმედი კომბინირებული თერაპია. ეს მიდგომა ეფუძნება მოსაზრებას, რომ კომბინირებული თერაპიის ფონზე სიმსივნურ უჯრედში ნაკლებად სავარაუდოა, განვითარდეს რეზისტენტობა რამდენიმე ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი სასიგნალო გზის მიმართ.

სიმსივნე და გარემო

ამ თავის მიზანია, ხაზი გაუსვას სიმსივნის გენეტიკურ საფუძვლებს, თუმცა ეს დებულება სრულიად არ ეწინააღმდეგება გარემო პირობების როლს კანცეროგენეზში. გარემო ფაქტორებში ვგულისხმობთ სხვადასხვა ტიპის აგენტების ფართო სპექტრის ზემოქმედებას. ეს აგენტებია: საკვები, ბუნებრივი თუ ხელოვნური რადიაცია, ქიმიური ნივთიერებები და ის ფაქტორიც კი, თუ რომელი ვირუსების და ბაქტერიების კოლონიები სახლობენ ნაწლავში. სიმსივნის განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად ცვალებადობს სხვადასხვა პოპულაციაში და პოპულაციის შიგნით სხვადასხვა გარემოში. მაგალითად, კუჭის კიბო თითქმის სამჯერ უფრო ხშირია იაპონიაში მცხოვრებ იაპონელებში, ვიდრე იმ იაპონელებში, რომლებიც ჰავაიზე ან ლოს ანჯელესში ბინადრობენ.

ზოგიერთ შემთხვევაში გარემო ფაქტორები მუტაგენების როლს ასრულებს, რომლებიც იწვევს სომატურ მუტაციებს და, თავის მხრივ, პასუხისმგებელია კანცეროგენეზზე. იმ გამოთვლების მიხედვით, რომლებიც ჰიროსიმასა და ნაგასაკის ატომური დაბომბვის საფუძველზე გაკეთდა, სიმსივნის განვითარების 75%-იანი რისკი გარემო ფაქტორებით უნდა იყოს განპირობებული. სხვა შემთხვევებში არსებობს გარკვეული თანაფარდობა ზოგიერთი აგენტის ზემოქმედებასა და სიმსივნის რისკს შორის, როგორიცაა, მაგალითად, საკვებთან ერთად უჯრედისის მიღებისა და დაბალდოზირებული ასპირინის თერაპიის სარგებლიანობა მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის რისკის შემცირებაში. გარემოში არსებული სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედების ბუნების განსაზღვრა, მათი დადებითი თუ უარყოფითი გავლენის დადგენა სიმსივნის განვითარების მაჩვენებელზე, მათი გავლენით გამოწვეული დამატებითი რისკის შეფასება და მოსახლეობის დაცვის გზების მოძიება ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის სერიოზული ზრუნვის საგანს წარმოადგენს.

რადიაცია

ცნობილია, რომ მაიონიზებელი რადიაცია მნიშვნელოვნად ზრდის სიმსივნის განვითარების რისკს. ნებისმიერი ადამიანი განიცდის მაიონიზებელი რადიაციის სხვადასხვა დოზის ზემოქმედებას გარემოში არსებული რადიაციული ფონის (ეს ფონი მკვეთრად ცვალებადობს სხვადასხვა ადგილებში) და სამედიცინო გამოკვლევების გამო. დაავადების რისკი დამოკიდებულია ასაკზე და მაქსიმალურია 10 წლამდე ასაკის ბავშვებში და ხანდაზმულებში.

მიუხედავად იმისა, რომ რადიაციის (განსაკუთრებით, დაბალი დონის რადიაციის) სიმსივნის რისკზე ზემოქმედების მასშტაბების შესახებ მრავალი დეტალი ჯერ კიდევ გაურკვეველია, შესაძლებელია განსაზღვრული ინფორმაციის მიღება იმ მოვლენათა შესწავლით, როდესაც ხდებოდა რადიაციის დიდი დოზით გარემოში გამოთავისუფლება. მაგალითად, ჰიროსიმასა და ნაგასაკის ატომური დაბომბვის შემდეგ გადარჩენილების მონაცემებზე დაყრდნობით, შეიძლება ითქვას, რომ რადიაციის გამოხატულება ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდით ხასიათდება: ლეიკემიები ვლინდება 5-წლიანი პერიოდის შემდეგ, სიმსივნის ზოგიერთი ფორმა კი 40 წლის შემდეგაც იჩენს თავს. ამისგან განსხვავებით, უფრო ახლო წარსულში მომხდარი ჩერნობილის ბირთვული კატასტროფის დროს მაიონიზებელი რადიაციის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მოსახლეობაში აღმოჩენილი სიმსივნეების რაოდენობა მცირედ არის გაზრდილი. არსებობს მხოლოდ ერთი გამონაკლისი – ბელორუსში მცხოვრებ ბავშვებში, რომლებმაც რადიაციის დიდი დოზით დასხივება მიიღეს, ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირემ 5-6-ჯერ იმატა. თითქმის ეჭვგარეშეა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნეები გამოიწვია რადიოაქტიურმა იოდმა, რომელიც დაზიანებული რეაქტორიდან გამოიყო და ფარისებრ ჯირკვალში დაგროვდა.

ქიმიური კანცეროგენები

ქიმიურ ნაერთთა კანცეროგენული ეფექტის მიმართ ინტერესი ჯერ კიდევ მე-18 საუკუნეში გაჩნდა, როდესაც შენიშნეს რომ სათესლე პარკის სიმსივნის შემთხვევათა რიცხვი განსაკუთრებით მაღალი იყო ბუხრის მილების ახალგაზრდა მწმენდავებში. დღეს უკვე მრავალი ქიმიური კანცეროგენია გამოვლენილი. ესენია: თამბაქო, სხვადასხვა საკვები კომპონენტი, სამრეწველო კანცეროგენები და ტოქსიკური ნარჩენები. ხშირად ძნელია, დაასაბუთო სიმსივნის გამოწვევის რისკის არსებობა მათ მოქმედებაში, მაგრამ ერთი რამ ცხადია – ყველა კლინიცისტი უნდა ფლობდეს ამ საკითხის ირგვლივ გარკვეულ ცოდნას და უნდა შეეძლოს ერთმანეთისაგან განასხვავოს უკვე დადგენილი ფაქტები და გაურკვეველი, ჯერ კიდევ საკამათო საკითხები.

ზუსტი მოლეკულური მექანიზმები, რომლითაც ქიმიურ კანცეროგენთა უმეტესობა იწვევს სიმსივნის განვითარებას, ჯერ კიდევ რჩება ინტესიური კვლევის ობიექტად. ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითი, თუ როგორ იწვევს ქიმიური კანცეროგენი სიმსივნის განვითარებას, არის ჰეპატოცელულური კარცინომა, რომელიც გავრცელების სიხშირით სიმსივნეებს შორის მეხუთე ადგილზეა მსოფლიოში. ჰეპატოცელულური კარცინომის მაღალი სიხშირე მრავალ ქვეყანაში აფლატოქსინ B1-ის მიღებით არის განპირობებული. ეს ნივთიერება პოტენციური კანცეროგენია, რომელიც დაობებულ მიწის თხილში წარმოიქმნება. აღმოჩნდა, რომ აფლატოქსინს შეუძლია გარკვეული ფუძის მუტაციის გამოწვევა *TP53* გენში, კერძოდ, ის იწვევს თიმინის შეცვლას გუანინით 249-ე კოდონში, რაც განსაზღვრავს არგინინის კოდონის შეცვლას სერინით განსაკუთრებით მნიშვნელოვან p53 ცილაში. ეს მუტაცია ნანახია ჰეპატოცელულური კარცინომის პაციენტთა თითქმის ნახევარში, სადაც აღინიშნება საკვები პროდუქტების დაბინძურება აფლატოქსინით, მაგრამ სიმსივნის ეს ფორმა არ გვხვდება პაციენტებში, რომლებსაც ნაკლები შეხება აქვთ აფლატოქსინის შემცველ პროდუქტებთან. Arg 249 Ser მუტაცია p53-ში იწვევს ჰეპატოციტების ზრდას, აფერხებს ამ პროცესის კონტროლს და აპოპტოზს, რომელიც დაკავშირებულია ველური ტიპის p53-თან. TP53-ის ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა ჰეპატოცელულურ კარცინომაში ასოცირებულია სიმსივნის შედარებით აგრესიულ ფორმასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ცალკე აღებულ აფლატოქსინ B1-ს შეუძლია გამოიწვიოს ჰეპატოცელულური კარცინომა, ის ამავდროულად სინერგისტულად მოქმედებს ქრონიკული ჰეპატიტის B და C ინფექციებთან.

შედარებით რთულია სიტუაცია, როდესაც ორგანიზმი განიცდის ქიმიური ნივთიერებების კომპლექსური ნარევის ზემოქმედებას, მაგალითად, სიგარეტის ბოლში შემავალი ბევრი აღიარებული კანცეროგენისა და მუტაგენის მოქმედებას. არსებობს მასშტაბური ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებები, რომელთა მიხედვით, სიგარეტის ბოლი ზრდის ფილტვისა და ხორხის, აგრეთვე სხვა ფორმების კიბოს განვითარების რისკს. სიგარეტის ბოლი შეიცავს პოლიციკლურ ნახშირწყალბადებს, რომლებიც მაღალრეაქტიულ ეპოქსიდებად გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი დნმ-ის უშუალო დაზიანების გზით იწვევს მუტაციებს. ჯერ კიდევ შეისწავლება ამ ნაერთთა მნიშვნელობა და მოქმედების მექანიზმი კანცეროგენეზის პროცესში.

სიგარეტის მოწევასთან დაკავშირებით კიდევ ერთი კითხვა ჩნდება: რატომ ხდება, რომ ფილტვის კიბო მხოლოდ ზოგიერთ მწეველს ემართება? სიმსივნის განვითარება და მწეველობა გარემოს და გენეტიკური ფაქტორების ურთიერთქმედების მნიშვნელოვანი ნიმუშია, ეს უკანასკნელნი ზრდიან ან ამცირებენ ქიმიურ ნაერთთა კანცეროგენურ ეფექტს. ფერმენტი **არილ-ჰიდროკარბონ-ჰიდროქსილაზა (AHH)** მონაწილეობს პოლიციკლური ნახშირწყალბადების მეტაბოლიზმში, რომლებიც გვხვდება, მაგალითად, თამბაქოს ბოლში. AHH-ს ეპოქსიდურ ფორმაში გადაჰყავს ნახშირწყალბადები, რაც აადვილებს მათ გამოყოფას ორგანიზმიდან, მაგრამ, ამავდროულად, ეს ნივთიერება კანცეროგენია. AHH-ს აქტიურობა კოდირებულია ციტოქრომი-P450 გენების *CYP1* გენური ოჯახით (იხ. მე-18 თავი). *CYP1A1* გენის ერთი კარგად შესწავლილი გენეტიკური პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია ფილტვის სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობასთან. *CYP1A1* გენი ექვემდებარება სიგარეტის ბოლის ზემოქმედებას, მაგრამ ინდუცირება ცვალებადობს პოპულაციაში *CYP1A1* ლოკუსში სხვადასხვა ალელის

შემცველობის გამო. ადამიანები, რომლებიც "მაღალი ინდუცირებულობის" ალელს ატარებენ, განსაკუთრებით, მწეველები, როგორც ჩანს, ფილტვის კიბოს *გაზრდილი* რისკის ქვეშ არიან — 4-5-ჯერ გაზრდილი ხდომილების ალბათობის თანაფარდობით, ვიდრე ინდივიდები კიბოსადმი წინასწარგანწყობის *CYP1A1* ალელების გარეშე. მეორე მხრივ, ჰომოზიგოტებს რეცესიული "დაბალი ინდუცირებულობის" ალელით, *ნაკლებად* სავარაუდოა, რომ განუვითარდებათ ფილტვის სიმსივნე და ამის მიზეზი ის უნდა იყოს, რომ მათი AHH ნაკლებად ეფექტურია ნახშირწყალბადების მაღალრეაქტიულ კანცეროგენებად გარდაქმნის თვალსაზრისით.

ამის მსგავსად, ინდივიდები, რომლებიც ციტოქრომ P450 ფერმენტის აქტივობის შემამცირებელი *CYP2D6* გენის ალელების მხრივ ჰომოზიგოტურები არიან, უფრო რეზისტენტულნი არიან სიგარეტის ბოლის და წარმოებაში გამოყენებული კანცეროგენების (მაგალითად, აზბესტის ან პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების) პოტენციური კანცეროგენული ეფექტის მიმართ.

მეორე მხრივ, ადამიანებს ნორმალური და გაძლიერებული მეტაბოლიზმით, რომლებიც Cyp2D6 ფერმენტის აქტივობის გაზრდის განმაპირობებელ ალელებს ატარბენ, 4-ჯერ აქვთ მომატებული ფილტვის კიბოთი დაავადების რისკი იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომლებსაც შენელებული მეტაბოლიზმი ახასიათებთ. ეს რისკი 18-ჯერ იზრდება ადამიანებში, რომლებსაც სისტემატური შეხება აქვთ ფილტვის სიმსივნის გამომწვევ აგენტებთან. მსგავსი კორელაცია გამოვლენილია აგრეთვე შარდის ბუშტის სიმსივნესთან მიმართებაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ჯერ კიდევ დასადგენია ნორმალურ პოპულაციაში სიმსივნის მიმართ განსხვავებული წინასწარგანწყობის გენეტიკური და ბიოქიმიური საფუძვლები, მათ დიდი მნიშვნელობა უნდა ჰქონდეთ საზოგადოებრივი ჯანდაცვისთვის. ალბათ, სწორედ ამ მიმართულებით კვლევა გაგვიყვანს საბოლოოდ იმ გზაზე, რომელიც სიმსივნის განვითარების მიმართ შედარებით მაღალი გენეტიკური რისკის მატარებელი ინდივიდების იდენტიფიკაციის საშუალებას მოგვცემს.

ძირითადი ლიტერატურა

Garraway LA, Lander ES: Lessons from the cancer genome, *Cell* 153:17–37, 2013.

International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization: 2014. www.cruk.org/cancerstats.

Schneider L: *Counseling about cancer*, ed 3, New York, 2011, Wiley-Liss.

Shen H, Laird PW: Interplay between the cancer genome and epigenome, *Cell* 153:38–55, 2013.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al: Cancer genome landscapes, *Science* 339:1546–1558, 2013.

სპეციალური ლიტერატურა

Chen P-S, Su J-L, Hung M-C: Dysregulation of microRNAs in cancer, *J Biomed Sci* 19:90, 2012.

Chin L, Anderson JN, Futreal PA: Cancer genomics, from discovery science to personalized medicine, *Nat Med* 17:297–303, 2011.

Di Leva G, Garofalo M, Croce CM: MicroRNAs in cancer, *Annu Rev Pathol Mech Dis* 9:287–314, 2014.

Kiplivaara O, Aaltonen LA: Diagnostic cancer genome sequencing and the contribution of germline variants, *Science* 339:1559–1562, 2013.

Lal A, Panos R, Marjanovic M, et al: A gene expression profile test to resolve head & neck squamous versus lung squamous cancers, *Diagn Pathol* 8:44, 2013.

Reis-Filho J, Pusztai L: Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction, *Lancet* 378:1812–1823, 2011.

Watson IR, Takahashi K, Futreal PA, et al: Emerging patterns of somatic mutations in cancer, *Nat Rev Genet* 14:703–718, 2013.

Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al: Environmental and chemical carcinogenesis, *Semin Cancer Biol* 14:473–486, 2004.

Wong MW, Nordfors C, Mossman D, et al: BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 127:853–859, 2011.

სასარგებლო ვებ-გვერდები

The Cancer Genome Atlas:

http://cancergenome.nih.gov/abouttcga/overview

სავარჯიშოები

1. რეტინობლასტომით დაავადებულ პაციენტს ცალ თვალში აქვს სიმსივნე, მეორე თვალი კი საღი აქვს. როგორ დაადგენთ, სპორადულია თუ მემკვიდრული მისი დაავადება? როგორ გენეტიკურ კონსულტაციას შესთავაზებთ პაციენტს? რა სახის ინფორმაცია უნდა ჰქონდეთ მშობლებს, სანამ გადაწყვეტდნენ, კიდევ იყოლიონ შვილი?

2. განიხილეთ შესაძლო მიზეზები, რატომ ვლინდება მსხვილი და სწორი ნაწლავის/კოლორექტული სიმსივნე ზრდასრულ ასაკში, რეტინობლასტომა კი – ბავშვებში.

3. სიმსივნის მრავალი ფორმისათვის დამახასიათებელია მე-17 ქრომოსომის გრძელი მხრის იზოქრომოსომა. რით ახსნით ამ ფაქტს?

4. ფანკონის ანემიის მქონე ბავშვებში ხშირია კიდურების დეფექტები. რა სპეციფიკური საკითხები წამოიჭრება განსახილველად იმ შემთხვევაში, თუ გაჩნდება დაავადებული ბავშვის ანომალიური კიდურის ქირურგიული ოპერაციის საჭიროება?

5. ვანდას, რომლის დასაც აქვს ძუძუს სიმსივნის პრემენოპაუზური ბილატერალური ფორმა, აქვს ძუძუს სიმსივნის განვითარების უფრო მაღალი რისკ-ფაქტორი, ვიდრე ვილმას, რომლის დასაც აქვს პრემენოპაუზური ძუძუს სიმსივნე მხოლოდ ერთ სარძევე ჯირკვალში. ამასთან, ორივე, ვანდაც და ვილმაც, იმყოფებიან უფრო მაღალი რისკის ქვეშ, ვიდრე ვინი, რომელსაც აქვს სრულიად ნეგატიური ოჯახური ანამნეზი. განსაჯე, რა მნიშვნელობა აქვს მოლეკულურ ტესტირებას ამ ქალებისათვის. როგორი იქნება ძუძუს სიმსივნის განვითარების რისკი მათში, თუ პათოგენური *BRCA1* ან *BRCA2* მუტაცია აღმოაჩნდება მის რომელიმე დაავადებულ ნათესავს? თუ არც ერთი მუტაცია არ აღმოჩნდება?

6. რომელ თეორიას შემოგვთავაზებდით იმის ასახსნელად, თუ რატომ არის ასე მცირერიცხოვანი გააქტივებული ონკოგენებით გამოწვეული აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრული სიმსივნის სინდრომები, მაშინ, როდესაც ასე ხშირია სიმსივნის სუპრესორ გენებში (TSG) გერმინაციული მუტაციებით გამოწვეული სიმსივნეები?

თავი 16

გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება

ამ თავში წარმოგიდგენთ გენეტიკური კონსულტაციის ძირითად პრინციპებს, რომლებიც გამოიყენება იმ ოჯახებთან მიმართებაში, სადაც ინდივიდს რაიმე მემკვიდრული დაავადება აქვს ან არსებობს ეჭვი ამგვარის არსებობაზე. გენეტიკური კონსულტაცია მოიცავს დაავადების ბუნებრივი ისტორიის განხილვას, მემკვიდრეობის ტიპის მიხედვით ოჯახის სხვა წევრებში რისკის განსაზღვრას, ემპირიული რისკის მაჩვენებლებს და სამედიცინო ტესტირებას, განსაკუთრებით კი მოლეკულურ-გენეტიკურ და გენომურ ტესტირებას. კონსულტაცია გულისხმობს იმ საკითხების განხილვასაც, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია მემკვიდრული დაავადების რისკის შემცირება. და ბოლოს, კონსულტანტმა უნდა შეაფასოს, თუ რა ფსიქოლოგიური და სოციალური გავლენა ექნება დიაგნოზს პაციენტზე და მის ოჯახზე და დაეხმაროს ოჯახს, გაუმკლავდეს მემკვიდრული დაავადების არსებობას.

ოჯახური ისტორია და რისკის შეფასება

ოჯახურ ისტორიას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება დიაგნოზის და რისკის შეფასების თვალსაზრისით. მენდელისეული მემკვიდრეობის პრინციპებზე დაყრდნობით (იხ. მე-7 თავი) გენეტიკოსები პაციენტის ნათესავებს აწვდიან სათანადო ინფორმაციას მათ მიერ დაავადების განვითარების რისკის მატარებლობის შესახებ. ოჯახის ისტორია მნიშვნელოვანია აგრეთვე კომპლექსური დაავადების მიმართ რისკ-ფაქტორის შეფასებისას, რაზეც მე-8 თავში და წიგნის სხვა თავებშიც ვსაუბრობდით. რადგან ინდივიდს და მისი ოჯახის წევრებს საერთო გენები აქვთ, ნათესავების სამედიცინო ისტორია გენეტიკური წინასწარგანწყობის ერთგვარ ინდიკატორსაც კი წარმოადგენს, რომელიც კლინიცისტს აწვდის ინფორმაციას, როგორი გავლენა შეიძლება ჰქონდეს ინდივიდის გენეტიკურ კონსტიტუციას მის ჯანმრთელობაზე. უფრო მეტიც, ოჯახის წევრები ხშირად საერთო გარემო პირობებში ცხოვრობენ, აქვთ ერთნაირი კვების რაციონი და ცხოვრების წესი. ამდენად, ნათესავების გამოკვლევით ერთდროულად ვიღებთ ინფორმაციას როგორც საერთო გენების, ისე საერთო გარემო ფაქტორების შესახებ, რომლებიც ურთიერთმოქმედების გზით იწვევენ კომპლექსური მემკვიდრეობის ნიშნების მქონე დაავადებებს. თუ ინდივიდს ჰყავს პირველი რიგის ნათესავი მოზრდილთა ასაკისთვის დამახასიათებელი პათოლოგიით, მაგალითად, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით, ძუძუს კიბოთი, მსხვილი ნაწლავის ან პროსტატის სიმსივნით, მე-2 ტიპის დიაბეტით, ოსტეოპოროზით ან ასთმით, მისი რისკი დაავადების მიმართ 2–3-ჯერ იზრდება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით. ამას უწოდებენ საშუალო პოპულაციური მაჩვენებლის მიმართ ზომიერად გაზრდილ რისკს (იხ. ქვემოთ ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). როგორც მე-8 თავში აღვნიშნავდით, რაც უფრო მეტი ავადმყოფობის კომპლექსური ნიშნის მატარებელი პირველი რიგის ნათესავი ჰყავს ინდივიდს და რაც უფრო ადრეულ ასაკში ეწყებათ მათ დაავადების გამოვლენა, მით უფრო "დატვირთულია" პაციენტის ოჯახი წინასწარგანწყობის გენებით და ზემოქმედი გარემო ფაქტორებით და, ამდენად, ოჯახის ისტორიიდან გამომდინარე, რისკი დაავადების მიმართ მნიშვნელოვნად იზრდება. მაგალითად, მამაკაცს, რომლის ოჯახში პირველი რიგის ნათესავი სამი მამაკაცი დაავადებულია პროსტატის სიმსივნით, 11-ჯერ უფრო მაღალი რისკის მაჩვენებელი აქვს, რომ განუვითარდება სიმსივნის ეს ფორმა, ვიდრე მამაკაცს, რომლის ოჯახის არც ერთ წევრს არა აქვს პროსტატის სიმსივნე.

ოჯახის ისტორია და რისკის შეფასება

მაღალი რისკი

- მთელ მოსახლეობასთან შედარებით ადრეულ ასაკში განვითარებული დაავადება პირველი რიგის ნათესავში
- ორი დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი
- ერთი პირველი რიგის ნათესავი გვიან განვითარებული ან უცნობი დაავადებით და ერთი მეორე რიგის ნათესავი ადრეულ ასაკში განვითარებული იმავე ტიპის დაავადებით
- ორი მეორე რიგის ნათესავი დედის ან მამის მხრიდან, თუ ერთ-ერთ მათგანს მაინც აქვს ადრეულ ასაკში განვითარებული დაავადება
- სამი ან მეტი დაავადებული ნათესავი დედის ან მამის მხრიდან
- "საშუალო რისკის" ოჯახის ისტორიის არსებობა საგვარტომოს ორივე მხარეს

ზომიერი რისკი

- ერთი პირველი რიგის ნათესავი გვიან განვითარებული ან უცნობი დაავადებით
- ორი მეორე რიგის ნათესავი იმავე ტიპის გვიან განვითარებული ან უცნობი დაავადებით

საშუალო რისკი

- არ არიან დაავადებული ნათესავები
- მხოლოდ ერთი დაავადებული მეორე რიგის ნათესავი საგვარტომოს ერთ ან ორივე მხარეს
- ოჯახის ისტორია გაურკვეველია
- ნაშვილები პირი გაურკვეველი ოჯახის ისტორიით

მას შემდეგ, რაც ინდივიდის ოჯახის ისტორიაზე დაყრდნობით დაადგენენ მაღალი რისკ-ფაქტორის მატარებლობას, მისთვის შეიძლება შემუშავდეს სამედიცინო მომსახურების ინდივიდუალური პროგრამა. მაგალითად, განვიხილოთ ორი ინდივიდი ღრმა ვენების თრომბოზით. ერთ-ერთი მათგანის ოჯახურ ისტორიაში არის გაურკვეველი ეტიოლოგიის ვენური თრომბოზით დაავადების შემთხვევა 50 წელზე ნაკლები ასაკის ნათესავში. მეორე ინდივიდს კი ოჯახის ისტორიაში არა აქვს კოაგულაციის რაიმე დარღვევა. ამ ორ ადამიანს უნდა ჩაუტარდეს განსხვავებული მკურნალობის კურსი ლეიდენის ფაქტორის ან პროთრომბინის 20210G>A ტესტირების და ანტიკოაგულაციური თერაპიის თვალსაზრისით (იხ. მე-8 თავი). ამის მსგავსად, მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ოჯახური ისტორია საკმარისია იმისათვის, რომ ოჯახის 40 წელს გადაცილებულ წევრებს ჩაუტარდეთ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის სკრინინგი. სიმსივნის სკრინინგი ტარდება შედარებით აპრობირებული სკრინინგ-მეთოდებით 40 წლის ასაკიდან, 10 წლით უფრო ადრე, ვიდრე ეს ტარდება მთელი მოსახლეობის სკრინინგის შემთხვევაში. ასე იმიტომ ხდება, რომ 40 წლის ინდივიდისთვის, რომლის რისკი ისეთივეა, როგორიც 50 წლის უარყოფითი ოჯახური ისტორიის მქონე პირისათვის (სურ. 18-1), რისკი კიდევ უფრო იზრდება, თუ ოჯახში დაავადების ორი ან მეტი შემთხვევაა. მაშასადამე, ემპირიულ დაკვირვებაზე დაყრდნობით შემუშავებულია ამ დაავადების სკრინინგის კლინიკური მართვა.

ოჯახური ისტორია წარმოადგენს არაპირდაპირ მეთოდს, რომლის მეშვეობითაც შეიძლება შევაფასოთ ინდივიდის გენეტიკური კონსტიტუციის წვლილი მის ჯანმრთელობასა და დაავადების მიმღებლობაში. გენომიკის მედიცინაში გამოყენების მთავარ გამოწვევას წარმოადგენს გენეტიკური რისკის ფაქტორების პირდაპირი აღმოჩენა და მათი ჭეშმარიტი წვლილის განსაზღვრა დაავადების განვითარებაში, რაზეც უფრო დეტალურად მე-18 თავში ვისაუბრებთ.

გენეტიკური კონსულტაცია კლინიკურ პრაქტიკაში

კლინიკური გენეტიკა გულისხმობს თანდაყოლილი დაავადებების დიაგნოსტიკას და სწავლობს ამ დაავადებათა სამედიცინო, სოციალურ და ფსიქოლოგიურ ასპექტებს. მედიცინის სხვა სფეროების მსგავსად, კლინიკურ გენეტიკაშიც მნიშვნელოვანია განხორციელდეს შემდეგი მოქმედებები:

- დაისვას სწორი დიაგნოზი, რომელიც ხშირად ლაბორატორიულ ტესტირებას, მათ შორის, გენეტიკურ ტესტირებას, გულისხმობს, გამომწვევი მუტაციის აღმოსაჩენად.
- მოხდეს დაავადებული ადამიანის და მისი ოჯახის წევრების დახმარება დაავადების ბუნების და შედეგების გააზრებაში.
- დაიგეგმოს და განხორციელდეს სათანადო მკურნალობა და მართვა, სხვა დარგის სპეციალისტებთან კონსულტაციის ჩათვლით.

ისევე, როგორც გენეტიკური დაავადების უნიკალური თვისებაა მისი განმეორების ტენდენცია ოჯახში, გენეტიკური კონსულტაციის უნიკალური ასპექტია ყურადღების კონცენტრირება არა მარტო პაციენტზე, არამედ მისი ოჯახის არსებულ და მომავალ წევრებზე. გენეტიკოსი კონსულტანტების მოვალეობაში შედის:

- იმუშაოს პაციენტთან ერთად და ინფორმაცია მიაწოდოს ოჯახის სხვა წევრების მათი პოტენციური რისკის შესახებ.
- შესთავაზოს ოჯახის სხვა წევრებს ტესტირება მუტაციაზე ან დაავადების რაიმე სხვა მარკერზე, რისკის უფრო ზუსტი შეფასებისთვის.
- აუხსნას პაციენტს და მისი ოჯახის სხვა წევრებს, რა მიდგომები არსებობს რისკების შესამცირებლად.

გენეტიკური კონსულტაცია მხოლოდ ინფორმაციის მიწოდებით და დაავადების რისკის გამოთვლით არ შემოიფარგლება. მისი მთავარი დანიშნულება უფრო კვლევა და კომუნიკაციის საკითხების შესწავლაა. ამ თვალსაზრისით წინა პლანზე გამოდის ოჯახში არსებული გენეტიკური დაავადების რთული ფსიქოლოგიური საკითხების განსაზღვრა და ანალიზი. გენეტიკოსებს და გენეტიკოს კონსულტანტებს შეუძლიათ დახმარების გაწევა, თავისი წვლილის შეტანა დაავადების პრევენციისა და მართვის საკითხებში, პაციენტთა უზრუნველყოფა შესაფერისი ვიწრო დარგის სპეციალისტებით და მათთვის ფსიქოლოგიური კონსულტაციების ჩატარება, რათა დაეხმარონ ადამიანებს, მიიღონ და შეეგუონ ოჯახში დაავადების არსებობის ფაქტს და მისგან გამომდინარე შედეგებს. ამ მიზეზით, გენეტიკური კონსულტაცია, ალბათ, ყველაზე ეფექტურად განხორციელდება ოჯახთან პერიოდული კონტაქტის შემთხვევაში, რადგან სამედიცინო და სოციალური საკითხები თანდათანობით სულ უფრო მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს დაავადებულ პირთა ცხოვრებაში (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

გენეტიკური კონსულტაციის მიმწოდებლები/პროვაიდერები

კლინიკური გენეტიკა, სხვა კლინიკურ დისციპლინებთან შედარებით, განსაკუთრებით შრომატევადია, რადგან პაციენტთან უშუალო ურთიერთობის გარდა, ის საგანგებო მომზადებას და დაავადების მართვას საჭიროებს. ბევრ ქვეყანაში გენეტიკურ კონსულტაციას ექიმები ატარებენ. თუმცა ამერიკის შეერთებულ შტატებში, კანადაში, დიდ ბრიტანეთში და კიდევ რამდენიმე ქვეყანაში გენეტიკური კონსულტაციის მომსახურებას **გენეტიკოსი**

კონსულტანტები ან ***ექთანი გენეტიკოსები*** ეწევიან – პროფესიონალები, რომელთაც გავლილი აქვთ სპეციალური ტრენინგი გენეტიკაში და კონსულტირებაში და სხვა ექიმებთან ერთად სამედიცინო სამსახურის ერთიან გუნდს შეადგენენ. აშშ-სა და კანადაში გენეტიკური კონსულტაცია ავტონომიური, თვითრეგულირებადი სამედიცინო პროფესიაა, თავისი საკუთარი მმართველი საბჭოთი (ამერიკის და კანადის გენეტიკოს-კონსულტანტთა საბჭოები), რომელიც ახდენს ტრენინგის პროგრამების აკრედიტირებას და პრაქტიკანტთა სერტიფიცირებას. გენეტიკოს-კონსულტანტის ლიცენზიას აშშ-ს რამდენიმე შტატიც გასცემს, გენეტიკის დარგში პროფესიული მუშაობის გამოცდილების მქონე ექთნების აკრედიტაციას კი დამოუკიდებელი საატესტაციო კომისია აწარმოებს.

გენეტიკოს-კონსულტანტების და ექთან-გენეტიკოსების როლი კლინიკურ გენეტიკაში უმნიშვნელოვანესია: ისინი გენეტიკური პრობლემების კვლევისა და მართვის მრავალ საკითხში მონაწილეობენ. ხშირად გენეტიკოსი-კონსულტანტი პაციენტისთვის კლინიკური გენეტიკის სამსახურებთან შეხების პირველი საფეხურია. იგი პირადად უწევს გენეტიკურ კონსულტაციას გამოსაკვლევ პირებს, ეხმარება მათ გაუმკლავდნენ კონსულტაციის დროს წარმოქმნილ მრავალ ფიზიოლოგიურ თუ სოციალურ პრობლემას, ხოლო კლინიკური გამოკვლევებისა და ოფიციალური კონსულტაციის დასრულების შემდეგ აგრძელებს პაციენტისა და მისი ოჯახის დახმარებას სათანადო ინფორმაციის მიწოდების გზით. კონსულტანტები ჩართულნი არიან აგრეთვე გენეტიკური ტესტირების პროცესში, რადგან მათ ახლო ურთიერთობა აქვთ სხვა დარგის ექიმებთან, დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიებთან და კონსულტანდის (საკონსულტაციო პირის) ოჯახებთან. მათი პროფესიული გამოცდილება და განათლება კლინიკური ლაბორატორიებისათვის ფასდაუდებელია, რადგან გენეტიკური ტესტირების პასუხების განმარტება პაციენტისთვის და სხვა დარგის ექიმებისათვის ხშირად საჭიროებს როგორც გენეტიკისა და გენომიკის სრულყოფილ ცოდნას, ისე ადამიანებთან ურთიერთობის უნარს.

გენეტიკური კონსულტაციის ზოგადი ჩვენებები

მე-6-1 ცხრილში მოცემულია ყველაზე გავრცელებული სიტუაციების ჩამონათვალი, რომლის დროსაც ადამიანები გენეტიკურ კონსულტაციას მიმართავენ. ინდივიდები, რომლებიც საჭიროებენ გენეტიკურ კონსულტაციას (ე. წ. ***კონსულტანდები/საკონსულტაციო პირები***) შეიძლება თავად იყვნენ პრობანდები ან დაავადებული ბავშვის მშობლები, ან დადგენილი თუ პოტენციურად გენეტიკური დაავადების მქონე ადამიანის ნათესავები. გენეტიკური კონსულტაცია პრენატალური ტესტირების (იხ. მე-17 თავი), გენეტიკური ტესტირებისა და სკრინინგ-პროგრამების განუყოფელ ნაწილსაც წარმოადგენს (განხილულია მე-18 თავში).

სამედიცინო მომსახურების დადგენილი სტანდარტებით ექიმ-გენეტიკოსმა უნდა მოიპოვოს ისტორია, რომელიც შეიცავს ინფორმაციას ოჯახური და ეთნიკური წარმომავლობის შესახებ, მისცეს რჩევები პაციენტებს მათი

ცხრილი 16-1 გენეტიკური კონსულტაციის ხშირი ჩვენებები

- შვილი, წინა ორსულობის ნაყოფი, რომელსაც ჰქონდა მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიები, გონებრივი უნარშეზღუდულობა ან ერთეული თანდაყოლილი დეფექტი, როგორიცაა ნერვული მილის დეფექტი, გაპობილი ტუჩი ან სასა
- მემკვიდრული დაავადების პირადი ან ოჯახური ანამნეზი, როგორიცაა, მაგალითად, კისტური ფიბროზი, ფრაგილური X სინდრომი, გულის თანდაყოლილი მანკი, მემკვიდრული სიმსივნე ან დიაბეტი
- რისკის შემცველი ორსულობა ქრომოსომული ან მემკვიდრული დარღვევის გამო
- ახლონათესაური ქორწინება
- ტერატოგენების (ქიმიკატების, მედიკამენტების ან ალკოჰოლის) ზემოქმედება
- ჩვეული აბორტები ან უნაყოფობა
- ახალგამოვლენილი ანომალია ან გენეტიკური დაავადება
- გენეტიკური ტესტირების ჩატარებამდე ან შედეგების მიღების შემდეგ, განსაკუთრებით, თუ ტესტირება ტარდება გვიან გამოვლენილ დაავადებებზე, როგორიცაა სიმსივნე ან ნევროლოგიური დაავადება
- ახალშობილის ტესტირების დადებითი შედეგის შემდგომი პროცედურა, მაგ., PKU-ის შემთხვევაში; ჰეტეროზიგოტების სკრინინგის ტესტი, მაგალითად, თეი-საქსის დაავადების დროს; ორსულობის პირველ ან მეორე ტრიმესტრში დედის შრატის ანალიზის დადებითი პასუხი ან ანომალიური ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევის შედეგები

ცხრილი 16-2 შემთხვევის მართვა გენეტიკური კონსულტაციის დროს

• ინფორმაციის შეგროვება ოჯახის ანამნეზი (კითხვარი) სამედიცინო ისტორია ტესტები ან დამატებითი შეფასებები • შეფასება ფიზიკური გამოკვლევა ლაბორატორიული და რენტგენოგრაფიული გამოკვლევა დიაგნოზის შემოწმება ან დადგენა – თუ შესაძლებელია • კონსულტაცია დარღვევის ბუნება და შედეგი	• რეციდივის რისკი შემდგომი ან სამომავლო ტესტების ჩატარების შესაძლებლობა • გადაწყვეტილების მიღება მიმართვა სხვა სპეციალისტებისთვის, ჯანმრთელობის ორგანიზაციებისთვის, მხარდამჭერი ჯგუფებისთვის • კლინიკური შეფასების გაგრძელება, განსაკუთრებით, თუ დიაგნოზი არ არის დასმული • ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა

მდგომარეობის და მათი ნათესავების გენეტიკური რისკის შესახებ, ჩვენების შესაბამისად შესთავაზოს კონსულტანდს გენეტიკური ტესტირების ან პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩატარება და განუმარტოს დაავადების რისკის შესამცირებელი სხვადასხვა სამკურნალო მეთოდის შესაძლებლობები. მიუხედავად იმისა, რომ შინაარსიდან გამომდინარე გენეტიკური კონსულტაცია უნდა იყოს პერსონალიზებული, უნდა ითვალისწინებდეს თითოეული პაციენტის საჭიროებას და მდგომარეობას, მაინც შესაძლებელია საერთო პრინციპების შემუშავება (ცხრილი 16-2). ზოგადად მიღებულია, რომ პაციენტებს *არ კარნახობენ,* თუ რა გადაწყვეტილება უნდა მიიღონ სხვადასხვა გამოკვლევის და მკურნალობის მეთოდის არჩევისას, არამედ აწვდიან მათ ინფორმაციას და ეხმარებიან გადაწყვეტილების მიღებაში, რომელიც ყველაზე სწორია პაციენტებისათვის, კონსულტანდებისა და მათი ოჯახებისთვის. გენეტიკური

კონსულტაციისამგვარმიდგომასუწოდებენ **არაპირდაპირ კონსულტაციას**. ის ემსახურება პრენატალური კონსულტაციის გაწევას და მისი უმთავრესი პრინციპია, პატივი სცეს წყვილის ინდივიდუალურ უფლებას, თვითონ მიიღოს რეპროდუქციულ საკითხებთან დაკავშირებული გადაწყვეტილება ყოველგვარი ზეწოლის გარეშე (იხ. მე-19 თავი).

დაავადების განმეორების რისკის მართვა ოჯახებში

მრავალი ოჯახი ითხოვს გენეტიკურ კონსულტაციას, რათა დაადგინოს მათი შვილების მემკვიდრული დაავადების რისკი და შეიტყოს, თუ რა საშუალებები არსებობს ამჟამად გარკვეული გენეტიკური დაავადებების რისკის შესამცირებლად. ხშირად გენეტიკური ლაბორატორიული ტესტირება (კარიოტიპირება, ბიოქიმიური ანალიზი ან დნმ-ის ანალიზი) დაარწმუნებს გენეტიკური დაავადების ანამნეზის მქონე მშობლებს, რომ მათ *არა აქვთ* გენეტიკური დაავადების მქონე შვილის ყოლის მომატებული რისკი; სხვა შემთხვევებში ასეთი ტესტები ადგენს, რომ მეუღლეებს მომატებული რისკი *აქვთ*. გენეტიკური კონსულტაცია მოწოდებულია როგორც ტესტირებამდე, ასევე მის შემდეგ დაეხმაროს კონსულანტანდებს სწორი ინფორმაციის მიღებაში და, აქედან გამომდინარე, მიიღონ ადეკვატური გადაწყვეტილება ამგვარი ტესტირების ჩატარების თაობაზე და, ბოლოს, გაცნობიერონ და სწორად გამოიყენონ ამგვარი ტესტირების შედეგად მოპოვებული ინფორმაცია.

როდესაც ოჯახური ისტორია ან ლაბორატორიული ტესტირება მომავალ ორსულობაში მემკვიდრული დაავადების არსებობის მომატებულ რისკზე მიუთითებს, მაშინ, როგორც მე-17 თავში იყო აღწერილი, ერთ-ერთი მიდგომა, რაც შეიძლება ოჯახს შესთავაზონ, პრენატალური ტესტირებაა. თუმცა პრენატალური ტესტირება არ წარმოადგენს გენეტიკური პრობლემების რისკის გადაჭრის უნივერსალურ საშუალებას. არსებობს ისეთი დაავადებები, რომელთათვისაც პრენატალური დიაგნოსტიკა არ გამოიყენება, თანაც ბევრი მშობლისთვის მიუღებელია ორსულობის შეწყვეტა მაშინაც კი, როდესაც პრენატალური დიაგნოსტიკა დასაშვებია. ბლასტოცისტის ან ბლასტომერის ბიოფსიით პრეიმპლანტაციური დიაგნოსტიკა (იხ. მე-17 თავი) საშუალებას იძლევა, თავი ავარიდოთ ორსულობის შეწყვეტას, თუმცა ამ დროს საჭიროებს ინ ვიტრო განაყოფიერებას.

პრენატალური დიაგნოსტიკის გარდა ოჯახში დაავადების განმეორების მართვის ზომები გულისხმობს შემდეგს:

- გენეტიკურ ლაბორატორიულ ტესტებირებას მატარებლობაზე; ამ კვლევის შედეგად წყვილი, რომელსაც გენეტიკური დაავადების ოჯახური ისტორია აქვს, შეიძლება დარწმუნდეს, რომ მათ არა აქვთ, გენეტიკური დაავადების მქონე შვილის ყოლის მომატებული რისკი. სხვა შემთხვევებში, ასეთი ტესტები ადგენს, რომ მეუღლეებს აქვთ გაზრდილი რისკი. გენეტიკური კონსულტაცია მოწოდებულია ტესტირებამდე და მის შემდეგ, დაეხმაროს კონსულანდებს მიიღონ სწორი ინფორმაცია და აქედან გამომდინარე, მიიღონ ადექვატური გადაწყვეტილება ამგვარი ტესტირების ჩატარების თაობაზე და, ბოლოს, გაცნობიერონ და სწორად გამოიყენონ ამგვარი ტესტირების შედეგად მოპოვებული ინფორმაცია.
- თუ მშობლებს არ სურთ მეტი შვილის ყოლა ან საერთოდ არ უნდათ იყოლიონ შვილი, მათ შეუძლიათ აირჩიონ **კონტრაცეფცია** ან **სტერილიზაცია**; ამისათვის მათ შესაძლოა დასჭირდეთ ინფორმაცია საჭირო პროცედურებზე ან სათანადო ექიმთან მიმართვის თაობაზე.
- იმ წყვილისთვის, რომელსაც სურს ჰყავდეს ერთი ან რამდენიმე ბავშვი, შეიძლება მისაღები იყოს ბავშვის **შვილად აყვანა**.
- **ხელოვნური განაყოფიერება** მიზანშეწონილია, თუ მამას აქვს აუტოსომურ-დომინანტური ან X-შეჭიდული დეფექტის მქონე გენი ან მემკვიდრული ქრომოსომული დარღვევა; მაგრამ ეს მეთოდი არ არის ნაჩვენები იმ შემთხვევაში, თუ დეფექტის მატარებელი დედაა. ხელოვნური განაყოფიერება გამართლებულია, თუ ორივე მშობელი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევის მატარებელია. თუ დედას აქვს აუტოსომურ-დომინანტური დეფექტი ან არის X-შეჭიდული დაავადების მატარებელი, მაშინ მართებული იქნება **დონორის კვერცხუჯრედის** in vitro განაყოფიერება. ნებისმიერ შემთხვევაში, გენეტიკური კონსულტაცია და დონორი სპერმატოზოიდის ან კვერცხუჯრედის შესაბამისი გენეტიკური ტესტირება აღნიშნული პროცესის განუყოფელ ნაწილს შეადგენს.

თუ მშობლები ორსულობის შეწყვეტას გადაწყვეტენ, გენეტიკური კონსულტაციის სამსახურის შესაბამისი მოვალეობაა წყვილისთვის სათანადო ინფორმაციის მიწოდება და მათი გადაწყვეტილების მხარდაჭერა; ორსულობის შეწყვეტიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში კი აუცილებელია მონიტორინგი დამატებითი შეხვედრების ან სატელეფონო საუბრების სახით.

ფსიქოლოგიური ასპექტები

პაციენტები და მათი ოჯახის ის წევრები, რომელთაც აქვთ გენეტიკური დაავადების რისკი ან დაავადებულნი არიან რომელიმე გენეტიკური პათოლოგიით, გარკვეული ემოციური ან სოციალური სტრესის ქვეშ იმყოფებიან. თუმცა ეს არაგენეტიკური დაავადებებისთვისაც არის დამახასიათებელი. ზოგიერთმა შესაძლოა მიიღოს მძიმე ფსიქოლოგიური სტრესი, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს დაავადების განეორების შიშით, დანაშაულის ან გაკიცხვის შეგრძნებით და რეპროდუქციულ საკითხებთან დაკავშირებით გადაწყვეტილების მიღების აუცილებლობით. ბევრს შესწევს საკმარისი ძალა, მარტო გაუმკლავდეს ამგვარ პრობლემებს; მათ ურჩევნიათ შეიტყონ არასასიამოვნო ამბები, ვიდრე არაფერი იცოდნენ; ისინი თვითონ იღებენ გადაწყვეტილებებს ზუსტი და სრული ინფორმაციის საფუძველზე. სხვებს მეტი თანადგომა სჭირდებათ და ზოგჯერ ფსიქოთერაპევტსაც კი მიმართავენ. გენეტიკური კონსულტაციის ფსიქოლოგიური ასპექტები სცილდება ამ წიგნის ფარგლებს, თუმცა ამ თავის ბოლოში დართულ ლიტერატურის სიაში მითითებულია რამდენიმე წყარო, სადაც კარგად არის გაშუქებული ეს მნიშვნელოვანი სფერო (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

გენეტიკოსი კონსულტანტები ხშირად აგზავნიან გენეტიკური დაავადების ან თანდაყოლილი მანკის მქონე პაციენტს და მის ოჯახს **მხარდამჭერ ჯგუფებში**. ამგვარი

ორგანიზაციები შეიძლება ორიენტირებული იყოს ერთ დაავადებაზე ან დაავადებათა ჯგუფზე და ეხმარებოდნენ ადამიანებს, გაუზიარონ ერთმანეთს თავიანთი გამოცდილება, შეიცნონ დაავადებით გამოწვეული ყოველდღიური პრობლემები, გაიგონ სიახლეები დაავადების მკურნალობის ან პრევენციის შესახებ და მხარი დაუჭირონ ამ დაავადების კვლევას. მრავალ მხარდამჭერ ორგანიზაციას ინტერნეტ გვერდები და ელექტრონული ფორუმებიც აქვს, რომელთა მეშვეობით პაციენტები და მათი ოჯახები იღებენ ინფორმაციას, რჩევებს, ემოციურ მხარდაჭერას და პასუხებს მათ მიერ დასმულ შეკითხვებზე. მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში ფუნქციონირებს მსგავსი, სპეციფიკური დაავადებისადმი მიმართული, აქტიური თვითდახმარების ორგანიზაციები.

დაავადების განმეორების რისკის განსაზღვრა

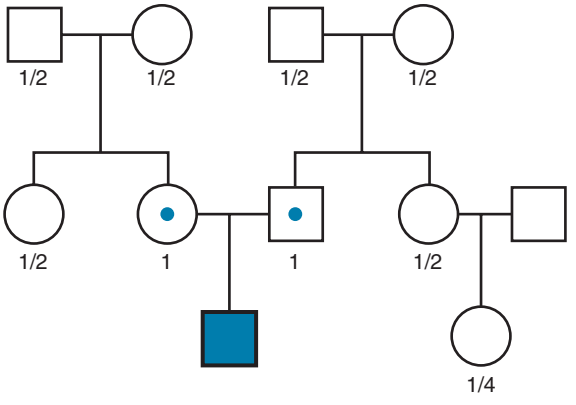
გენეტიკური კონსულტაციის ერთ-ერთ მთავარი საზრუნავია დაავადების რეციდივის (განმეორების) რისკის შეფასება. იდეალურ შემთხვევაში, ის ეყრდნობა შესასწავლი დაავადების გენეტიკური ბუნების ცოდნას და საკონსულტაციო ოჯახის გენეალოგიურ მონაცემებს. ხშირად ოჯახის წევრი, რომლისთვისაც განსაზღვრავენ გენეტიკური დაავადების რისკს, არის პრობანდის ნათესავი, მაგალითად, დაავადებული ბავშვის და-ძმა ან დაავადებული ზრდასრული ადამიანის შვილი. ზოგიერთ ოჯახში, განსაკუთრებით, ეს ეხება აუტოსომურ-დომინანტურ ან X-შეჭიდულ ნიშნებს, შესაძლოა აუცილებელი გახდეს რისკის შეფასება უფრო შორეული ნათესავებისთვისაც.

გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება

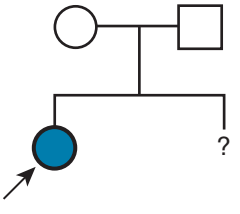
გენეტიკური კონსულტაციის მიზანია ინფორმაცია მიაწოდოს და დაეხმაროს ოჯახებს, რომელთაც ჰყავთ თანდაყოლილი დეფექტის ან გენეტიკური დაავადების მქონე ოჯახის წევრი ან არიან ასეთი რისკის ქვეშ. გენეტიკური კონსულტაცია ეხმარება ოჯახებს ან ინდივიდებს, რომ:

- გააცნობიერონ სამედიცინო ფაქტები, დიაგნოზის ჩათვლით, დაავადების შესაძლო მიმდინარეობა და მართვის შესაძლებლობები.
- გაიგონ, თუ როგორია მემკვიდრეობითობის ფაქტორის როლი დაავადების განვითარების და რეციდივის შემთხვევაში პაციენტებისათვის და მათი ოჯახის წევრებისათვის.
- გაიგონ დაავადების განმეორების რისკის მართვის შესაძლებლობები.
- განსაზღვრონ, თუ როგორია მემკვიდრული დაავადების ან რისკის მატარებლობის გავლენა ადამიანის ღირსებაზე, რწმენაზე, მიზნებსა და ურთიერთობებზე.
- თავად აირჩიონ მოქმედების სტრატეგია, რომელიც უკეთ მიესადაგება მათი რისკის მაჩვენებლებს, ოჯახის მიზნებს და მათ ეთიკურ თუ რელიგიურ ნორმებს.
- შეიმუშაონ დაავადებასთან ან მის რისკთან შეგუების ოპტიმალური ვარიანტი, გაუწიონ ოჯახის წევრებს გენეტიკური კონსულტაცია და, საჭიროების შემთხვევაში, მიავლინონ ისინი შესაბამის სპეციალისტებთან, სოციალური სამსახურის მუშაკებთან, აგრეთვე ოჯახებისა და პაციენტების მხარდამჭერ ჯგუფებში.

როდესაც ცნობილია დაავადების მონოგენური მემკვიდრული ბუნება, მისი განმეორების რისკი კონკრეტული ოჯახის წევრებისთვის, ჩვეულებრივ, გამოითვლება კლასიკურ მენდელისეულ პრინციპებზე დაყრდნობით (სურ. 16-1; აგრეთვე იხ. მე-7 თავი). მეორე მხრივ, რისკის გამოთვლა რთულდება დაქვეითებული პენეტრანტობის და ვარიაბელური ექსპრესიის დროს ან, თუ დაავადება გამოწვეულია ახალი მუტაციით, როგორც ეს ხშირად ხდება X-შეჭიდული და აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების შემთხვევაში. ლაბორატორიული ტესტები ორაზროვანი პასუხებით კიდევ უფრო ართულებს მდგომარეობას. ასეთ პირობებში დასაშვებია მენდელისეული რისკის მნიშვნელობის მოდიფიცირება საგვარტომოსთვის **პირობითი ალბათობის** გამოყენებით (იხ. ქვემოთ), რაც ითვალისწინებს ოჯახის შესახებ ინფორმაციას, რომელმაც შესაძლოა გაზარდოს ან შეამციროს მენდელისეული რისკი, რაც საფუძვლად უდევს დაავადებას.



სურ. 16-1 აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების ისტორიის მქონე ოჯახის საგვარტომო. საგვარტომოში თითოეული ინდივიდის სიმბოლოს ქვეშ მითითებულია ნიშნის მატარებლობის ალბათობა.



სურ. 16-2 ემპირიული რისკის შეფასება გენეტიკურ კონსულტაციისათვის. ოჯახში, რომელსაც არ ჰქონია დაავადების შემთხვევა, დაიბადა მულტიფაქტორული ან ქრომოსომული დარღვევის მატარებელი ბავშვი. როგორია დაავადების რეციდივის რისკი? თუ ბავშვს აქვს სპინა ბიფიდა, მომდევნო ბავშვისთვის ემპირიული რისკი დაახლოებით 4%-ია (იხ. მე-8 თავი). თუ ბავშვს აქვს დაუნის სინდრომი, მაშინ რეციდივის ემპირიული რისკი დაახლოებით 1%-ია, თუ კარიოტიპი 21-ე ქრომოსომის ტრისომიაა, თუმცა შეიძლება ეს მაჩვენებელი გაცილებით მაღალიც იყოს, თუ ერთ-ერთი მშობელი 21-ე ქრომოსომის რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელია (იხ. მე-6 თავი).

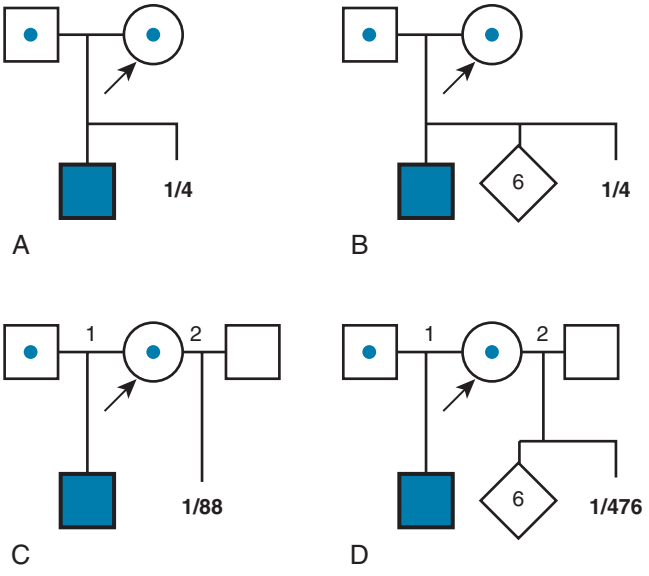
მონოგენური დაავადებებისაგან განსხვავებით, ქრომოსომული დარღვევების და კომპლექსური ნიშან-თვისებების მემკვიდრეობის განმსაზღვრელი მექანიზმების უმეტესობა არ არის ცნობილი და რეციდივის რისკის გამოთვლები ადრინდელ გამოცდილებას ეყრდნობა (სურ. 16-2). რისკის შეფასების მიმართ ასეთი მიდგომა გამართლებულია იმ შემთხვევაში, თუ ოჯახებში დაავადების რეციდივის სიხშირის შესახებ მონაცემები სრულია და, ამასთან, თუ ფენოტიპიც არ არის ჰეტეროგენული; მაგრამ, თუ კონკრეტულ ფენოტიპს არა აქვს დადგენილი რისკი ან გამოწვეულია სხვადასხვა სიხშირის და ძლიერ განსხვავებული რისკის მატარებელი მრავალგვარი მიზეზით, რეციდივის რისკის შეფასება დიდ სიფრთხილეს მოითხოვს. მომდევნო ქვეთავში განხილულია რეციდივის რისკის შეფასება ზოგიერთი ტიპური, მარტივი და გართულებული კლინიკური შემთხვევის დროს.

რისკის შეფასება მენდელის კანონების მიხედვით, როდესაც გენოტიპები ზუსტადაა ცნობილი

რისკის შეფასება ყველაზე ადვილია ისეთ ოჯახებში, სადაც ცნობილია ოჯახის თითოეული წევრის გენოტიპი ან შესაძლებელია მათი გამოთვლა. მაგალითად, თუ ცნობილია, რომ მამაკაციც და ქალიც აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების ჰეტეროზიგოტული მატარებლები არიან, მაშინ რისკი იმისა, რომ ამ წყვილის რომელიმე შვილი იქნება დაავადებული, ანუ ალბათობა იმისა, რომ ყოველი ნაყოფი მიიღებს ორ მუტანტურ ალელს, ერთი მეოთხედი იქნება (სურ. 16-3A). მაშინაც კი, როდესაც წყვილს ჰყავს ერთი დაავადებული შვილი და მის შემდეგ მიმდევრობით შეძენილი 6 ჯანმრთელი შვილი (სურ. 16-3B), მერვე, მეცხრე ან მეათე ორსულობის შემთხვევაშიც, დაავადებული ბავშვის დაბადების რისკი მაინც ერთი მეოთხედი იქნება.

რისკის შეფასება პირობითი ალბათობით, თუ დასაშვებია ალტერნატიული გენოტიპების არსებობა

ზემოთ აღწერილი მარტივი სიტუაციებისაგან განსხვავებით, ზოგჯერ ისეც ხდება, რომ შესაბამისი ინდივიდების გენოტიპები ზუსტად არ არის ცნობილი; იმის მიხედვით, არის თუ არა კონსულტანდი დაავადების გამომწვევი გენის მატარებელი, რეციდივის რისკი მნიშვნელოვნად განსხვავებული იქნება. მაგალითად, ალბათობა, რომ ქალს, რომლის შესახებ მისი პირველი ქორწინებიდან შევიტყვეთ, რომ არის კისტური ფიბროზის (CF) ნიშნის მატარებელი, შეიძლება შეეძინოს დაავადებული შვილი, დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა მისი მეორე ქმარი აღნიშნული დაავადების ალელის მატარებელი (სურ. 16-3C). ალბათობა იმისა, რომ ამ ქალის პარტნიორი დაავადების გამომწვევი ალელის მატარებელი იქნება, დამოკიდებულია მის ეთნიკურ წარმომავლობაზე (იხ. მე-9 თავი). ზოგადად, არალათინურ-ამერიკული წარმომავლობის თეთრკანიან მოსახლეობაში ეს ალბათობა 1/22-ის ტოლია. ამრიგად, ალბათობა იმისა, რომ დადგენილი მატარებლის და მისი სისხლით არამონათესავე პარტნიორის პირველი შვილი იყოს დაავადებული, უდრის ამ ორი ალბათობის ერთობლიობას, ანუ 1/22x1/4=1/88 (დაახლოებით 1,1%).



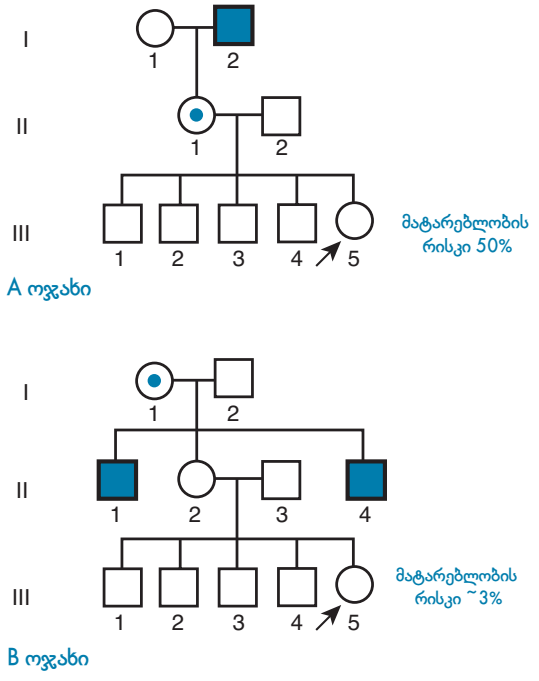
სურ. 16-3 საგვარტომო ნუსხები, რომლებიც ასახავს აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრულობას რეციდივის განსხვავებული რისკის მაჩვენებლებით. **A** და **B** მშობლების გენოტიპები ცნობილია. **C**. კონსულტანდის მეორე პარტნიორისთვის გენოტიპს გამოთვლიან პოპულაციაში მატარებელთა სიხშირის მიხედვით. **D**. სავარაუდო გენოტიპი მოდიფიკაციას განიცდის დამატებითი გენეალოგიური ინფორმაციის მოპოვების კვალდაკვალ. ისრებით მითითებულია კონსულტანდი. რიცხვები გამოხატავს რეციდივის რისკს კონსულტანდის მომდევნო ორსულობისთვის.

რა თქმა უნდა, თუ ქმარი ნამდვილად არის მატარებელი, მაშინ ორი მატარებელი მშობლისგან გაჩენილი ბავშვის რისკი, CF ალელის მიმართ იყოს ჰომოზიგოტი ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტი, არის 1/4. თუ ქმარი არ არის მატარებელი, მაშინ დაავადებული ბავშვის ყოლის ალბათობა 0 იქნება. დავუშვათ, ვერ ხერხდება ქმრის მატარებლობის დადგენა პირდაპირი გზით. ამ შემთხვევაში, თუ გავითვალისწინებთ მამაკაცის ეთნიკურ წარმომავლობას და იმ ფაქტს, რომ მისი ოჯახის ანამნეზში არ არის CF შემთხვევები, იმის ალბათობა, რომ იგი იქნება მატარებელი, 1/22-ია; თუმცა, ფაქტობრივად, ადამიანი ან არის ან არ არის მატარებელი. მე-16-3D) სურათის მიხედვით, რაც უფრო დიდია მოსალოდნელობა იმისა, რომ მამაკაცი (რომელიც შეიძლება იყოს ან არ იყოს მუტანტური გენის მატარებელი) გადასცემს მუტანტურ ალელს თავის შვილს და ეს მაინც არ ხდება, მით უფრო მცირდება იმის ალბათობა, რომ იგი არის მატარებელი. ამრიგად, თუ საკონსულტაციოდ მოვა წყვილი, რომელსაც ჰყავს ექვსი შვილი და მათგან ერთი არის დაავადებული (სურ. 16-3D), ინტუიციურად უნდა ვივარაუდოთ, რომ ალბათობა ქმრის მიერ ნიშნის მატარებლობაზე 1/22-ზე ნაკლები იქნება. თუ გამოთვლა ეყრდნობა მხოლოდ მატარებლობის პოპულაციური სიხშირის მონაცემებს, ამ შემთხვევაში ვიყენებთ პირობით ალბათობას (რომელიც აგრეთვე ცნობილია, როგორც **ბეისის ანალიზი** და ემყარება 1763 წელს გამოქვეყნებულ ბეისის ალბათობის თეორემას); ჩვენს ხელთ არსებულ

ინფორმაციაზე დაყრდნობით, უნდა ითქვას, რომ ეს მეთოდი უფრო სარწმუნოა, ვიდრე საგვარტომოს ფენოტიპური ინფორმაცია, რათა შეფასდეს ორი ან მეტი ალტერნატული გენოტიპური შესაძლებლობის ფარდობითი ალბათობა და განისაზღვროს რისკი. მე-16-3D სურათის მიხედვით, იმის ალბათობა, რომ მეორე ქმარი იქნება მატარებელი, არის 1/119-ის ტოლი, ხოლო ალბათობა, რომ წყვილს ეყოლება CF-ით დაავადებული შვილი, იქნება 1/476 ნაცვლად 1/88-ისა, როგორც ეს გამოთვლილი იყო მე-16-3C შემთხვევისათვის. შემდგომ ქვეთავში მოგვყავს ბეისის ანალიზის რამდენიმე მაგალითი გენეალოგიურ გამოკვლევაში რისკის შეფასებისათვის.

პირობითი ალბათობა

იმისთვის, რომ განვსაზღვროთ ბეისის ანალიზის მნიშვნელობა, განვიხილოთ მე-16-4 სურათზე გამოსახული საგვარტომოები. A ოჯახში დედა II-1 არის X-შეჭიდული A ჰემოფილიის **ობლიგატური მატარებელი**, რადგან მას ჰყავდა დაავადებული მამა. ალბათობა, რომ დედა გადასცემს თავის შვილს A ჰემოფილიის მუტანტური VIII ფაქტორის (F8) ალელს, 1/2-ია, ხოლო ის გარემოება, რომ მას უკვე ჰყავს ოთხი ჯანმრთელი შვილი არ ამცირებს რისკს. მაშასადამე, ალბათობა, რომ კონსულტანდი (III-5) მუტანტური F8 ალელის მატარებელია, 1/2-ს უტოლდება, გამომდინარე იმ ფაქტიდან, რომ დედა არის ზუსტად დადგენილი მატარებელის ქალიშვილი.



სურ. 16-4 მოდიფიცირებული რისკის შეფასება გენეტიკური კონსულტაციისას. ორი კონსულტანდი სხვადასხვა ოჯახიდან ატარებს A ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვის ყოლის რისკს. A ოჯახში, კონსულტანდის დედა არის ობლიგატური ჰეტეროზიგოტი; B ოჯახში კონსულტანდის დედა შესაძლოა იყოს ან არ იყოს მატარებელი. ბეისის ანალიზის გამოყენება მატარებლობის რისკს მხოლოდ 3%-მდე ამცირებს კონსულტანდისთვის B ოჯახში, მაგრამ არა A ოჯახში. მოდიფიცირებული რისკის მიზეზების გასარკვევად იხილეთ ტექსტი.

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, B ოჯახში კონსულტანდის დედა (II-2 ინდივიდი) შეიძლება იყოს ან არ იყოს მატარებელი, რაც დამოკიდებულია იმაზე, მიიღო თუ არა მან მუტანტური ალელი I-1 დედისგან. თუ III-5 არის ერთადერთი შვილი დედისათვის, მაშინ III-5-ის ალბათობა, იყოს ნიშნის მატარებელი, იქნება 1/2 (დედის მატარებლობის რისკი) x 1/2 (დედისგან მუტანტური ალელის მიღების რისკი) = 1/4. თუ ჩვენ არ შეგვიძლია პირდაპირ შევამოწმოთ III-5 მუტანტური ალელის მატარებლობაზე, დაზუსტებით ვერ ვიტყვით, არის თუ არა იგი მატარებელი. თუმცა ის ფაქტი, რომ III-5-ს ჰყავს ოთხი ჯანმრთელი ძმა, მნიშვნელოვანია, რადგან ალბათობა იმისა, რომ II-2-ის ყოველი ვაჟიშვილი იყოს ჯანმრთელი, არის 1/2, თუ დავუშვებთ, რომ II-2 არის მატარებელი; ხოლო თუ II-2 არ არის მატარებელი, მაშინ დადასტურებით შეგვიძლია ვთქვათ, რომ მისი არც ერთი ვაჟი არ იქნება დაავადებული (ალბათობა = 1). მაშასადამე, ყოველი ვაჟის გაჩენისას ხდება II-2-ის სტატუსის შემოწმება მატარებლობაზე, რაც გულისხმობს, რომ მას აქვს 50%-იანი რისკი, ეყოლოს დაავადებული ვაჟიშვილი. ფაქტობრივად, ოთხი ჯანმრთელი ვაჟის ყოლა შესაძლოა იმაზე მიუთითებდეს, რომ მათი დედა არ არის მატარებელი. ბეისის ანალიზი უშვებს, რომ გავითვალისწინოთ ამ სახის არაპირდაპირი ინფორმაციაც, რათა დავადგინოთ, არის თუ არა II-2 მატარებელი; ეს კი გარკვეული ხარისხით ცვლის კონსულტანდის რისკის მაჩვენებელს – იყოს მატარებელი და ჰყავდეს დაავადებული შვილი. სინამდვილეში, როგორც მომდევნო ქვეთავში გაჩვენებთ, მისი მატარებლობის რისკი 50%-ზე გაცილებით დაბალია.

შესაძლო ვარიანტების განსაზღვრა

იმისთვის, რომ რისკის შესაფასებლად გამოვიდეთ მოცემული სიტუაციიდან, ვიყენებთ ბეისის ალბათობის გამოთვლის მეთოდს. პირველად ჩამოვწერთ *ყველა* შესაძლო ალტერნატიულ გენოტიპს, რომელიც შეიძლება შეგვხვდეს საგვარტომოს მიხედვით შერჩეული სათანადო ინდივიდებში (სურ. 16-5). ამ შემთხვევაში, მივიღებთ სამ შესაძლო ვარიანტს, რომელთაგან თითოეული ასახავს ალტერნატული გენოტიპების კომბინაციებს:

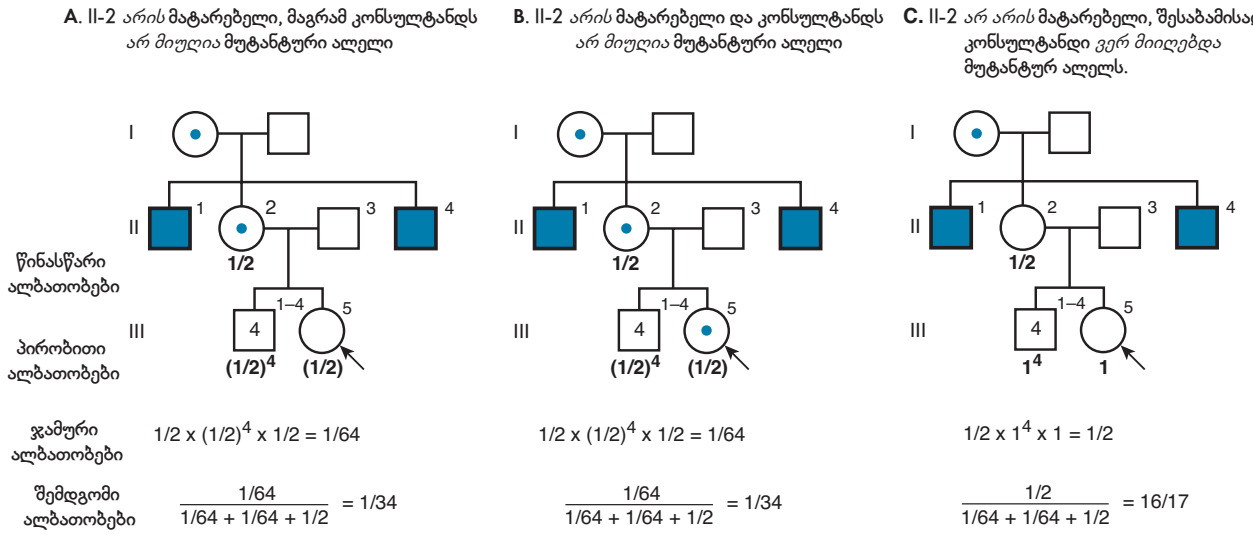
A. II-2 არის მატარებელი, ხოლო კონსულტანდი არ არის მატარებელი.

B. II-2 და კონსულტანდი, ორივე მატარებელია.

C. II-2 არ არის მატარებელი, რაც გულისხმობს, რომ კონსულტანდიც არ არის მატარებელი, რადგან ამ შემთხვევაში არ არსებობს მუტანტური ალელი.

რატომ არ შეიძლება დავუშვათ, რომ კონსულტანდი მატარებელია, თუნდაც II-2 არ იყოს მატარებელი? ჩვენ არ განვიხილეთ ეს ვარიანტი, რადგან ამ შემთხვევაში ერთ ოჯახში ერთ გენში ორი მუტაცია უნდა მომხდარიყო: ერთი, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღო პრობანდმა და მეორე, ახალი მუტაცია თვით კონსულტანდში. ასეთი ვარიანტი იმდენად იშვიათია, რომ მისი გამორიცხვა თავისუფლად შეიძლება.

თავდაპირველად შევადგენთ საგვარტომო ნუსხის სამ შესაძლო ვარიანტს (იხ. სურ. 16-5) და გამოვთვლით II-2 ინდივიდის ალბათობას მატარებლობაზე. ეს იქნება **წინასწარ ნავარაუდევი ალბათობა**, რადგან ის, უბრალოდ,



სურ. 16-5 პირობითი ალბათობა, რომელიც გამოიყენება მატარებლობის რისკის შესაფასებლად კონსულტანდისთვის ჰემოფილიის მატარებელ ოჯახში, სადაც მატარებლობის წინასწარი ალბათობა განისაზღვრება მენდელისეული მემკვიდრეობის საფუძველზე იმ პირის გენოტიპის მიხედვით, რომელიც საგვარტომოს დასაწყისშია გამოსახული. გენეტიკურ კანონზომიერებებზე დამყარებული რისკის ამგვარი შეფასებები კიდევ შეიძლება შეიცვალოს ოჯახის ანამნეზიდან მიღებული ინფორმაციის, მატარებლების გამოვლენის, ტესტირების ან მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდების გათვალისწინებით, რომლებიც გამოიყენება დაავადებული ვაჟის მუტაციის პირდაპირი მეთოდით გამოვლენისთვის და ბეისის მეთოდის გამოყენებით. **A-C** სამი ურთიერთგამომრიცხავი სიტუაცია, რითაც შეიძლება აიხსნას საგვარტომო.

დამოკიდებულია ალბათობაზე, რომ მან მემკვიდრეობით მიიღო მუტანტური ალელი დადგენილი მატარებელი დედისგან (I-1) და ამასთან, თუ დავეყრდნობით მის რეპროდუქციულ ისტორიას, ალელს არ განუცდია მოდიფიკაცია.

შემდეგ ჩამოვწერთ ყველა იმ შესაძლო ალბათობას, რომლის მიხედვით ინდივიდები, III-1-დან III-4-ის ჩათვლით, ჯანმრთელნი იქნებიან სამივე შესაძლო ვარიანტის პირობებში. ეს ალბათობები განსხვავდება ერთმანეთისგან და დამოკიდებულია იმაზე, არის თუ არა II-2 მატარებელი. თუ იგი მატარებელია (A და B სიტუაციები), მაშინ ალბათობა, რომ ინდივიდები III-1-დან III-4-ის ჩათვლით ჯანმრთელები იქნებიან, უდრის ალბათობას, რომ არც ერთ მათგანს მემკვიდრეობით არ მიუღია მუტანტური F8 ალელი II-2-ისგან, რისი ალბათობაც 1/2-ია ყოველი ვაჟიშვილისთვის და $(1/2)^4$ – ოთხივესთვის. მიუხედავად იმისა, რომ C ვარიანტში II-2 არ არის მატარებელი, იმის ალბათობა, რომ მისი ოთხივე ვაჟი ჯანმრთელი იქნება, 1-ის ტოლია, რადგან II-2-ს არა აქვს მუტანტური F8 ალელი, რომელსაც ის გადასცემდა თავის შვილებს. მათ **პირობით ალბათობებს** უწოდებენ, რადგან მათი მნიშვნელობა დამოკიდებულია პირობაზე, არის თუ არა II-2 მატარებელი.

ანალოგიურად განისაზღვრება იმის ალბათობა, რომ კონსულტანდი (III-5) მატარებელია. A სიტუაციაში მას არა აქვს მიღებული მუტანტური ალელი მატარებელი დედისაგან, რისი ალბათობაც არის 1/2. B სიტუაციაში მან მემკვიდრეობით მიიღო მუტანტური ალელი (ალბათობა = 1/2). C სიტუაციაში დედა არ არის მატარებელი, ამიტომ III-5-სთვის შანსი იმისა, რომ თვითონაც არ იქნება მატარებელი – 100%-ია. გავამრავლოთ ერთმანეთზე წინასწარი და პირობითი ალბათობები, რათა მივიღოთ **საერთო ალბათობები** თითოეული სიტუაციისათვის – A, B და C -სთვის.

ბოლოს, განვსაზღვრავთ, ერთად აღებული, საერთო ალბათობის რა წილია წარმოდგენილი სამივე სიტუაციის დროს – მას ეწოდება შემდგომი ალბათობა. რადგან III-5 კონსულტანდია, რომელსაც სურს იცოდეს თავისი მატარებლობის რისკი, ჩვენ გვჭირდება B სიტუაციის შემდგომი ალბათობის დაანგარიშება, რომელიც უდრის:

$$\frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = 1/34 = \sim 3\%$$

თუ გვსურს II-2-ისათვის განვსაზღვროთ ალბათობა, არის თუ არა იგი მატარებელი, უნდა შევკრიბოთ A და B სიტუაციების შემდგომი ალბათობები, სადაც იგი არის მატარებელი, რათა განვსაზღვროთ მატარებლობის ალბათობა, რომელიც ტოლია 1/17 = ~6%. II-2-ისგან B ოჯახში დაბადებული ყოველი მომდევნო ჯანმრთელი შვილისთვის ალბათობა იმისა, რომ III-5 იქნება მატარებელი, ნულის ტოლია, რადგან საერთო ალბათობა და, შესაბამისად, შემდგომი ალბათობაც, რომ II-2 იქნება მატარებელი, შეიცვლება. ასევე, თუ III-5-ს ჰყავს ჯანმრთელი ვაჟიშვილები, მისი მატარებლობის რისკიც, ბეისის გამოთვლებით, კლებულობს; თუმცა თუ II-2-ს ჰყავს დაავადებული შვილი, მაშინ ისიც თავისთავად გამოდის მატარებელი და III-5-ისთვის რისკი გახდება 1/2. ამის მსგავსად, თუ III-5-ს ჰყავს დაავადებული შვილი, მაშინ ისიც იქნება მატარებელი და ბეისის ანალიზის ჩატარება აღარ იქნება საჭირო.

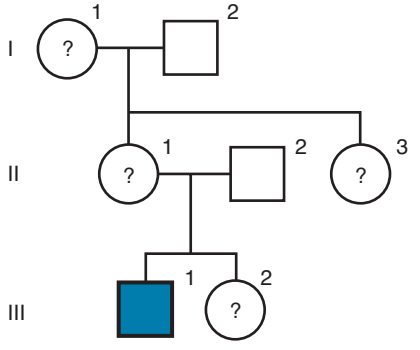
ბეისის ანალიზი უბრალო სტატისტიკურ მანევრს წაადგავს, თუმცა ის საშუალებას აძლევს გენეტიკოს კონსულტანტებს რიცხვებით გამოსახონ ის, რაც ინტუიციის დონეზე გამომდინარეობს საგვარტომოს ანალიზიდან:

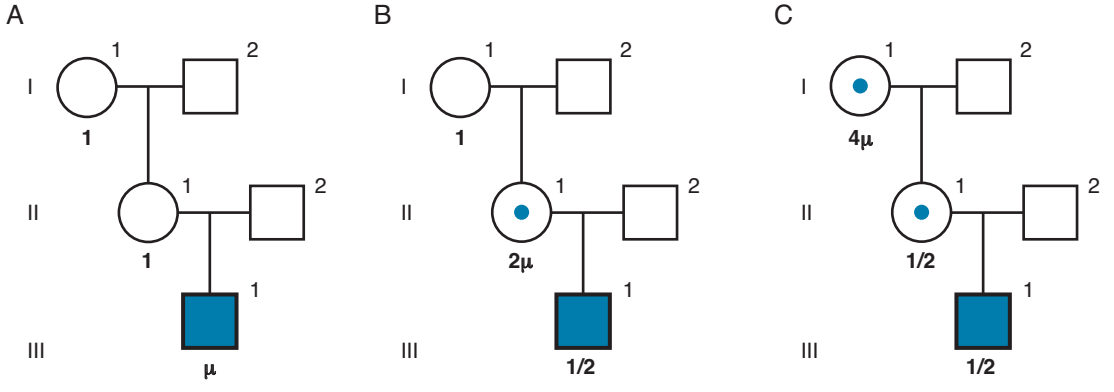
ის ფაქტი, რომ კონსულტანდს ჰყავს ოთხი ჯანმრთელი ძმა, განამტკიცებს მოსაზრებას, რომ მისი დედა არ არის მატარებელი. მას შემდეგ, რაც ანალიზი დასრულდება, ჩვენ შევძლებთ გამოვიყენოთ III-5-ის მატარებლობის საბოლოო რისკის მაჩვენებელი გენეტიკური კონსულტაციისათვის. იმის ალბათობა, რომ პირველ შვილს ექნება A ჰემოფილია, არის 1/34 x 1/4, ანუ 1%-ზე ნაკლები. ეს რისკი გაცილებით დაბალია წინასწარ ნავარაუდევ ალბათობაზე, რომელიც გამოთვლილი იყო მისი ძმების გენეტიკური მონაცემების გაუთვალისწინებლად.

პირობითი ალბათობა X-შეჭიდული ლეტალური დაავადებებისთვის

რადგან ნებისმიერი მძიმე ფორმის X-შეჭიდული დაავადება ვლინდება ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში, ასეთი დაავადების იზოლირებული შემთხვევა (ოჯახური ანამნეზის არარსებობის პირობებში) შეიძლება ასახავდეს ახალწარმოშობილ გენურ მუტაციას (როდესაც დედა არ არის მატარებელი) ან მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით მიღების ფაქტს ჯანმრთელი მატარებელი დედისგან (თუ უგულვებელვყოფთ დედაში მუტაციის მოზაიციზმის უმნიშვნელო, მაგრამ მაინც რეალურ შესაძლებლობას) (იხ. მე-7 თავი). რეციდივის რისკის გამოთვლისათვის უნდა ვიცოდეთ, როგორია იმის ალბათობა, რომ დედა იქნება მატარებელი. ბეისის მეთოდის გამოყენება შეიძლება X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების შესაფასებლად, როგორიცაა, მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) და ორნიტინ ტრანსკარბამილაზას მძიმე დეფიციტი.

განვიხილოთ ისეთი ოჯახური შემთხვევა, როდესაც არსებობს DMD-ის განვითარების რისკი (სურ. 16-6). კონსულტანდს, III-2-ს, სურს იცოდეს თავისი მატარებლობის რისკი. არსებობს სამი შესაძლო ვარიანტი, სადაც ოჯახს ექნება რისკის ერთმანეთისგან ძლიერ განსხვავებული მაჩვენებლები:





სურ. 16-6 პირობითი ალბათობა, რომელიც გამოიყენება მატარებელობის რისკის დასადგენად ქალებში, რომელთა ოჯახებში არის X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადება, სადაც მატარებლობის წინასწარი გამოთვლის ალბათობა უნდა გამოითვალოს იმის გათვალისწინებით, რომ მატარებლობის სიხშირე არ იცვლება თაობიდან თაობაში და, რომ მუტაციათა სიხშირე ერთნაირია მამაკაცებში და ქალებში. ზემოთ, X-შეჭიდული გენეტიკურად ლეტალური დაავადების მატარებელი ოჯახის საგვარტომო. ქვემოთ, სამი ურთიერთგამომრიცხავი სიტუაცია, რითაც შეიძლება აიხსნას საგვარტომო. **A**. პრობანდი ატარებს ახალ მუტაციას. **B**. პრობანდის დედა ატარებს ახალ მუტაციას. **C**. პრობანდის დედამ მიიღო მუტაცია მისი მატარებელი დედისაგან ანუ პრობანდის ბებიისაგან.

A. III-1-ის მდგომარეობა შეიძლება ახალი მუტაციის შედეგი იყოს. ამ შემთხვევაში მის დას და დეიდას არ ექნებათ დაავადების მატარებლობის მაღალი რისკი.

B. ვაჟიშვილის დედა, II-1, არის მატარებელი, მაგრამ დედის მდგომარეობა ახალი მუტაციის შედეგია. ამ შემთხვევაში მის დას, (III-2)-ს, აქვს მატარებლობის 1/2-იანი რისკი, თუმცა დეიდა არ იქნება მატარებელი, რადგან ბებია, I-1, არ არის მატარებელი.

C. ვაჟიშვილის დედა მატარებელია, რომელმაც მიიღო მუტანტური ალელი თავისი მატარებელი დედისგან (I-1-სგან). ამ შემთხვევაში ყველა მდედრობითი სქესის ნათესავს ექნება მატარებლობის 1/2-იანი ან 1/4-იანი რისკი.

როგორ უნდა გამოვიყენოთ პირობითი ალბათობა მატარებლობის რისკის დასადგენად ოჯახში III-1-ის მდედრობითი სქესის ნათესავებისთვის? თუ ისე გამოვთვლით, როგორც ეს გავაკეთეთ ჰემოფილიის შემთხვევაში, (იხ. სურ. 16-4), მაშინ როგორი უნდა იყოს წინასწარ ნავარაუდევი ალბათობა, რომ I-1 ინდივიდი იქნება მატარებელი? ჰემოფილიით დაავადებული ოჯახისგან განსხვავებით, ამ შემთხვევაში ჩვენ არ გაგვაჩნია ინფორმაცია საგვარტომოს შესახებ, საიდანაც გამოვითვლიდით წინასწარ ალბათობებს. თუმცა შეგვიძლია გავაკეთოთ ზოგიერთი მარტივი დაშვება, რათა განვსაზღვროთ წინასწარი ალბათობა (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი):

წინასწარი ალბათობა, რომ პოპულაციაში მდედრობითი სქესის ინდივიდი X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მატარებელი იქნება

დავუშვათ, რომ *H* არის X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მდედრობითი სქესის მატარებლების პოპულაციური სიხშირე, ანუ *H* არის კონსტანტა თაობიდან თაობაში.

დავუშვათ, მუტაციის სიხშირე მოცემულ X-შეჭიდულ ლოკუსში ნებისმიერი გამეტისთვის = μ. დავუშვათ, რომ μ ერთნაირია მამაკაცებსა და ქალებში. მუტაციის სიხშირე μ არის მცირე მნიშვნელობის რიცხვი, რომელიც მერყეობს 10^{-4}-დან 10^{-6}-მდე ინტერვალში (იხ. მე-9 თავი).

მაშინ არსებობს სამი ურთიერთგამომრიცხავი ვარიანტი იმისა, რომ მდედრობითი სქესის ნებისმიერი ადამიანი იქნება მატარებელი:

1. მან მემკვიდრეობით მიიღო მუტანტური ალელი მატარებელი დედისგან = 1/2× *H*.

ან

2. მას აქვს ახალწარმოშობილი მუტანტური ალელი დედისგან მიღებულ X ქრომოსომაში = μ.

ან

3. მას აქვს ახალწარმოშობილი მუტანტური ალელი მამისგან მიღებულ X ქრომოსომაში = μ.

იმის ალბათობა, რომ ქალი იქნება მატარებელი, უდრის ჯამს, რისთვისაც უნდა შეიკრიბოს დედისგან მემკვიდრეობით მიღებული მუტაციის ალბათობა და დედისგან ან მამისგან მიღებული ახალი მუტაციის მიღების ალბათობები.

$$H = (1/2 \times H) + \mu + \mu = H/2 + 2\mu$$

H-ის განსაზღვრის დროს ალბათობა, რომ პოპულაციიდან შემთხვევით შერჩეული ქალი იქნება კონკრეტული X-შეჭიდული დაავადების მატარებელი = 4μ. გაითვალისწინეთ, რომ 4μ-ის ნახევარი, 2μ, არის ალბათობა, რომ მისი მატარებლობა განპირობებულია მემკვიდრული ფაქტორებით, დანარჩენი 2μ კი – ახალი მუტაციით განპირობებული მატარებლობაა.

იმის ალბათობა, რომ პოპულაციაში შემთხვევით შერჩეული ქალი არ იქნება მატარებელი, არის 1 – 4μ ≈ 1 (რადგან μ ძალიან მცირე რიცხვია).

ახლა შეგვიძლია გამოვიყენოთ 4μ-ის მნიშვნელობა, როგორც წინასწარი ალბათობა, რომ ქალი არის X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მატარებელი (იხ. სურ. 16-6). II-1-ის მატარებლობის ალბათობის გამოანგარიშებისთვის მხედველობაში არ ვიღებთ II-3 და III-2-ის მდედრობითი სქესის ნათესავებს, რადგან არ გაგვაჩნია ინფორმაცია მათ შესახებ (როგორიცაა ფენოტიპი, ლაბორატორიული ტესტირება ან რეპროდუქციული ისტორია), რის საფუძველზეც განვსაზღვრავდით, არის თუ არა II-1 მატარებელი.

- A შემთხვევაში, III-1 ატარებს ახალწარმოშობილ მუტაციას μ ალბათობით. არც დედა და არც მისი ბებია არ არიან მუტაციის მატარებლები. ალბათობა თითოეულისთვის არის 1 – 4μ ≈ 1. ჯამური ალბათობა კი ტოლია μ × 1 × 1 = μ.
- B შემთხვევაში, I-1 მატარებელი არ არის; მაშასადამე, II-1-ს უნდა ჰქონდეს დედისეული ან მამისეული ახლად წარმოშობილი მუტაცია და არ უნდა იყოს მატარებელი, რადგან B შემთხვევაში ჩვენ ხაზგასმით აღვნიშნავთ, რომ I-1 არ არის მატარებელი. იმის ალბათობა, რომ ქალი იქნება ახალი მუტაციის მატარებელი, არის μ + μ = 2μ (და არა 4μ), მაშასადამე, ჯამური ალბათობა იქნება 2μ × 1/2 = μ.
- C შემთხვევაში, I-1 და II-1 ინდივიდები არიან მატარებლები. როგორც ეს ახსნილი იყო ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში, იმის ალბათობა, რომ I-1 იქნება მატარებელი, ტოლია 4μ წინასწარი ალბათობისა. იმისათვის, რომ II-2 იყოს მატარებელი, მას (ქალს) მიღებული უნდა ჰქონდეს მუტანტური ალელი თავისი დედისგან, რომლისთვისაც ალბათობაც არის 1/2. გარდა ამისა, შანსი, რომ II-1-მა გადასცეს მუტანტური ალელი მის დაავადებულ შვილს, აგრეთვე 1/2-ია. მაშასადამე, ჯამური ალბათობა იქნება 4μ × 1/2 × 1/2 = μ.

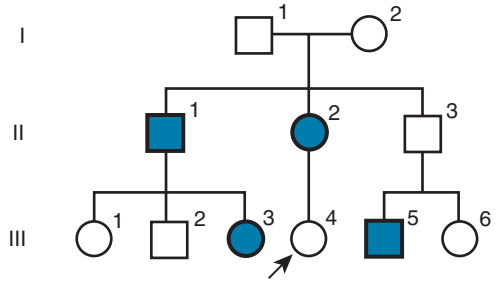
ახლა უკვე ადვილია შემდგომი ალბათობების გამოთვლა, რომელიც 1/3-ს შეადგენს ყოველი A, B და C შემთხვევისათვის. დაავადებული ვაჟისთვის ალბათობა, რომ იგი არის ახალი მუტაციის მატარებელი (A შემთხვევა), 1/3-ის ტოლია, მაშინ, როდესაც მისი დედა მატარებელია, როგორც ეს განხილულია B და C შემთხვევაში; შესაბამისად, დედის შანსი, იყოს მატარებელი, არის 1/3 + 1/3 = 2/3. ბებია, I-1, არის მატარებელი მხოლოდ C შემთხვევაში და, მაშასადამე, მისი შანსი, იყოს მატარებელი, 1/3-ს უდრის.

ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, შეგვიძლია გამოვთვალოთ მატარებლობის რისკი მდედრობითი სქესის II-3 და III-2 ნათესავებისათვის. III-2-სთვის რისკი, რომ იქნება მატარებელი, არის 1/2 x [შანსი იმისა, რომ II-1 არის მატარებელი] = 1/2 x 2/3 = 1/3. II-3-ისთვის რისკი, რომ იქნება მატარებელი, არის 1/2 x [შანსი იმისა, რომ I-1 არის მატარებელი] = 1/2 x 1/3 = 1/6. ყველა გამოთვლის დროს, სიმარტივისათვის, უგულებელვყოფთ სასქესო უჯრედების მოზაიციზმის მცირე, მაგრამ ძალზე რეალურ შესაძლებლობას (იხ. მე-7 თავი). თუმცა გენეტიკური კონსულტაციის დროს მოზაიციზმის შესაძლებლობის გამორიცხვა არ შეიძლება.

დაავადებები არასრული პენეტრანტობით

იმისათვის, რომ შევაფასოთ არასრული პენეტრანტობის მქონე დაავადებათა განმეორების რისკი, აუცილებელია გავითვალისწინოთ ალბათობა იმისა, რომ ნორმალური ადამიანი შესაძლოა მუტანტური გენის მატარებელი იყოს. მე-16-7 სურათზე ნაჩვენებია გაპობილი **ხელის მტევნის** ნიშნის მემკვიდრეობა ოჯახში. ეს არის არასრული პენეტრანტობის მქონე აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელიც განხილული იყო მე-7 თავში. პენეტრანტობის განსაზღვრა შესაძლებელია ორი მეთოდით: საგვარტომოს მონაცემებზე დაყრდნობით, თუ ის საკმარისად მოცულობითია ან ლიტერატურაში აღწერილი საგვარტომოების ანალიზის საფუძველზე. ჩვენს მაგალითში გვაქვს 70%-იანი მაჩვენებელი. ეს ნიშნავს, რომ დეფორმირებული ხელის მტევნის გამომწვევი მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ადამიანისათვის შანსი იმისა, რომ ფენოტიპურად არ გამოავლენს ნიშანს, 30%-ის ტოლია. საგვარტომოზე გამოსახულია რამდენიმე ოჯახის წევრი, რომლებიც ატარებენ მუტანტურ გენს, მაგრამ არ ამჟღავნებენ ნიშანს (ანუ ისინი, რომლებშიც დეფექტი არ არის პენეტრანტული): I-1 ან I-2 (იმ შემთხვევაში, თუ ვუშვებთ, რომ საქმე არ გვაქვს სომატურ ან გერმინაციულ მოზაიციზმთან) და II-3. სხვა ჯანმრთელი ოჯახის წევრები შესაძლოა ატარებდნენ ან არ ატარებდნენ მუტანტურ გენს.

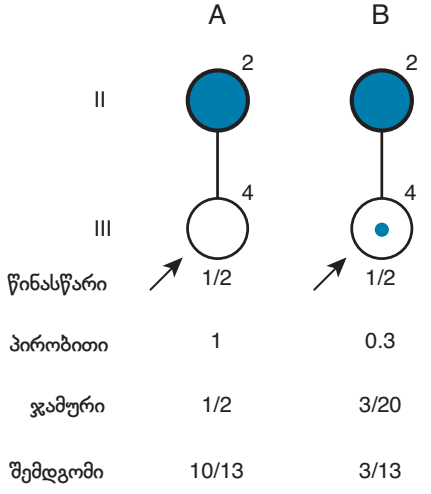
თუ ჩვენთვის ცნობილი დაავადებული ჰეტეროზიგოტი ინდივიდის ქალიშვილი, III-4, კონსულტანდია, მას შეიძლება მიღებული არ ჰქონდეს მუტანტური გენი დაავადებული დედისგან ან შეიძლება მიიღო ეს გენი, მაგრამ ფენოტიპურად არ მჟღავნდება, რადგან ამ დაავადების პენეტრანტობა არასრულია. არსებობს ორი შესაძლებლობა (სურ. 16-8). A შემთხვევაში III-4 არ არის მატარებელი და წინასწარი ალბათობა 1/2-ის ტოლია. თუკი ის არ არის მუტანტური ალელის მატარებელი, ბუნებრივია, მას არ ექნება სათანადო ფენოტიპი და მისი ჯამური ალბათობაც 1/2 იქნება. B შემთხვევაში III-4 არის მატარებელი, რისი წინასწარი ალბათობაც ასევე 1/2-ია. ამ შემთხვევაში ჩვენ უნდა ვისარგებლოთ პირობითი ალბათობით და დავუშვათ, რომ ის არის მატარებელი, მაგრამ არ ავლენს ფენოტიპს, რისი ალბათობაც 1 იქნება. პენეტრანტობა = 1 – 0,7 = 0,3; ასე რომ, B შემთხვევაში ჯამური ალბათობა იქნება 1/2 x 0,3 = 0,15. მაშასადამე, შემდგომი ალბათობა, რომ III-4 არის მატარებელი, ფენოტიპის ექსპრესიის გარეშე, იქნება 3/13 = ~23%.



სურ. 16-7 გაპობილი ხელის მტევნის დეფორმაციის მატარებელი ოჯახის საგვარტომო. ზოგიერთი ინდივიდი არაპენეტრანტულია.

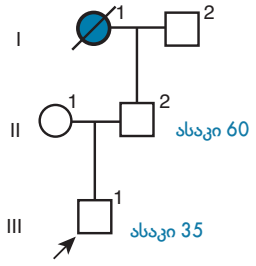
დაავადებები, რომლებიც გვიანდელ ასაკში ვლინდება

ბევრი აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებისთვის დამახასიათებელია გვიანდელ ასაკში გამოვლენა და ხშირად ეს ასაკი მათ რეპროდუქციულ ასაკს სცილდება. ამიტომ გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას ხშირად ისმის კითხვა, არის თუ არა აუტოსომურ-დომინანტური დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ მყოფი რეპროდუქციული ასაკის ადამიანი კონკრეტული გენის მატარებელი. ასეთი დაავადების ერთ-ერთი მაგალითია **პარკინსონის დაავადების** (PD) იშვიათი ოჯახური ფორმა, რომელიც აუტოსომურ-დომინანტურად მემკვიდრეობს.



სურ. 16-8 მატარებლობის რისკის პირობითი ალბათობის გამოთვლა სურ. 16-7-ზე წარმოდგენილ კონსულტანდში. არსებობს ორი შესაძლო ვარიანტი: იგი არ არის (A) ან არის (B) მატარებელი. იმის გამო, რომ კონსულტანდში არ ვლინდება ფენოტიპი, მისი მატარებლობის რისკიც შემცირებულია წინასწარი ალბათობის 1/2-დან (50%) 3/13-მდე (23%).

განვიხილოთ დომინანტური PD-ის საგვარტომო ნუსხა მე-16-9 სურათზე, სადაც კონსულტანდი არის უსიმპტომო 35 წლის მამაკაცი, რომელსაც სურს გაიგოს, აქვს თუ არა მას PD-ს რისკი. წინასწარი რისკი იმისა, რომ ამ მამაკაცს PD გენი მიღებული აქვს დაავადებული ბებიისაგან, არის 1/4. თუ გავითვალისწინებთ, რომ დაავადების ამ იშვი-



სურ. 16-9 ასაკდამოკიდებული რისკის მაჩვენებლები პარკინსონის დომინანტური დაავადების გენეტიკური კონსულტაციისას. ის ფაქტი, რომ კონსულტანდის მამა უსიმპტომოა 60 წლის ასაკში, კონსულტანდის გენის მატარებლობის საბოლოო რისკს 12,5%-მდე ამცირებს. ის, რომ თავად კონსულტანდი უსიმპტომოა, უმნიშვნელოდ ამცირებს რისკს, ვინაიდან ამ დაავადების განმაპირობებელი მუტანტური ალელის მატარებელ ავადმყოფთა უმეტესობა 35 წლის ასაკში უსიმპტომოა.

ათი ფორმის მქონე ადამიანთა მხოლოდ 5% ავლენს სიმპტომებს ამ ასაკში, სავარაუდოდ, კონსულტანდიც არ გამოავლენს დაავადების ნიშნებს იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მას მემკვიდრეობით მიღებული აქვს მუტანტური ალელი. ამ საგვარტომოში უფრო ყურადსაღებია ის ფაქტი, რომ კონსულტანდის 60 წლის მამა (II-2) ასევე უსიმპტომოა; ეს ის ასაკია, როდესაც აღნიშნული ფორმის PD-ის მქონე ადამიანთა ორ მესამედს უკვე უვითარდება სიმპტომები, ერთ მესამედს კი – არა.

როგორც მე-16-10 სურათზე ჩანს, არსებობს სამი შესაძლო ვარიანტი:

- კონსულტანდის მამას არ მიუღია მუტანტური ალელი და, შესაბამისად, ის არ არის დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ.
- კონსულტანდის მამამ მიიღო მუტანტური ალელი და უსიმპტომოა 60 წლის ასაკში, მაგრამ კონსულტანდს მუტანტური ალელი არ მიუღია.
- კონსულტანდის მამამ მიიღო მუტანტური ალელი, მაგრამ უსიმპტომოა. კონსულტანდმა მიიღო ალელი მამისგან და უსიმპტომოა 35 წლის ასაკში.

იმის ალბათობა, რომ მამა მუტანტური ალელის მატარებელი იქნება (B და C ვარიანტები), 25%-ის ტოლია; იმის ალბათობა, რომ კონსულტანდს ჰქონდეს მუტანტური ალელი (მხოლოდ C ვარიანტი) არის 12%. გენეტიკური კონსულტაციისას რეციდივის რისკის შეფასება საჭიროებს ზუსტ, ხანგრძლივ კონტროლს. თუ, მაგალითად, კონსულტანდს ან მის მამას დაეწყებათ PD-ის სიმპტომების განვითარება, მათი რისკის მაჩვენებლებიც მკვეთრად შეიცვლება.

დაავადების რეციდივის ემპირიული რისკი

კონსულტაცია კომპლექსური დაავადებების შემთხვევაში

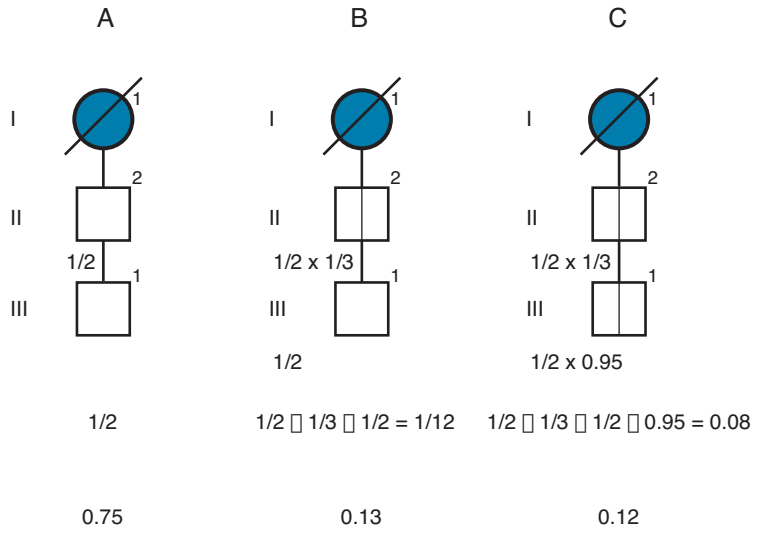
გენეტიკოს კონსულტანტებს საქმე აქვთ მრავალ დარღვევასთან, რომლებიც მხოლოდ ერთი გენით არ არის გამოწვეული. მათ ხშირად უწევთ კომპლექსური დაავადებების რისკის შეფასება, რომელთაც ძლიერი გენეტიკური კომპონენტი გააჩნიათ და ახასიათებთ ოჯახური აგრეგაცია; ასეთი დაავადებებია გაპობილი ტუჩი და სასა, გულის თანდაყოლილი მანკი, ზურგის ტვინის თიაქარი, ფსიქიკური დაავადებები და გულის იშემიური დაავადება (იხ. მე-8 თავი). ასეთ შემთხვევებში დაავადების განმეორების რისკი დაავადებული ინდივიდების პირველი რიგის ნათესავებში შეიძლება მომატებული იყოს პოპულაციურ სიხშირესთან შედარებით. თუმცა ამ დაავადებათა უმეტესობისთვის ჩვენ არ ვიცით, რომელი გენეტიკური ვარიანტები იწვევენ მათ ანდა როგორ მოქმედებენ ისინი ერთმანეთთან ან გარემოსთან, რათა დაავადება გამოიწვიონ.

მას შემდეგ, რაც მოხდება ადამიანის გენომის პროექტის შედეგად მიღებული ინფორმაციის მისადაგება კომპლექსური დაავადებების პრობლემებთან, ექიმებს, გენეტიკოს კონსულტანტებს და სხვა დარგის სამედიცინო პერსონალს უფრო მეტი საჭირო ინფორმაცია ექნებათ იმისათვის, რომ დასვან ზუსტი მოლეკულური დიაგნოზი, სწორად შეაფასონ რისკი და რაციონალური პრევენციული და თერაპიული ზომები მიიღონ. მანამდე კი გენეტიკოსები უნდა დაეყრდნონ **ემპირიულად მიღებული რისკის მაჩვენებლებს**, რომ პასუხი გასცენ პაციენტებს და მათ ნათესავებს დაავადების რისკის და მისი მართვის შესახებ. დაავადების განმეორების რისკის შეფასება ხდება ემპირიულად – შეისწავლიან დაავადებული ოჯახების მაქსიმალურ რაოდენობას და აღრიცხავენ დაავადების ხელმეორედ გამოვლენის სიხშირეს. აღწერილი განსაზღვრული რეციდივის სიხშირეს **განმეორების ემპირიულ რისკს** უწოდებენ. დროთა განმავლობაში, კვლევების განვითარებასთან ერთად, რისკის გამოთვლა აღარ მოხდება ემპირიულ რისკებზე დაყრდნობით, არამედ ჩანაცვლდება რისკის ინდივიდუალური შეფასებით, რაც ადამიანის გენოტიპის და მასზე მოქმედი გარემო ფაქტორების ცოდნას დაეყრდნობა.

კიდევ ერთი სფერო, სადაც დაავადების განმეორების ემპირიულ რისკებს იყენებენ, ქრომოსომული ანომალიებია (იხ. მე-6 თავი). როდესაც წყვილიდან ერთ-ერთი ქრომოსომულ ან გენომურ ანომალიას ატარებს, მაგალითად, ბალანსირებულ ტრანსლოკაციას ან ქრომოსომულ ინვერსიას, ცოცხლადშობილი, ქრომოსომულად არაბალანსირებული ბავშვის ყოლის რისკი დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე. ეს ფაქტორებია:

- მიზეზი, რის გამოც მოხდა წყვილში ქრომოსომების შესწავლა. ჰყავდა თუ არა წყვილს ადრე ცოცხლადშობილი შვილი ქრომოსომული ანომალიით, რა შემთხვევაშიც აბსოლუტურად შესაძლებელია ქრომოსომული ანომალიის მქონე ცოცხლადშობილი შთამომავლობის ყოლა, თუ ქრომოსომული ან გენომური კვლევის მიზეზს უნაყოფობა ან განმეორებითი შეწყვეტილი ორსულობები წარმოადგენდა.
- რომელი ქრომოსომები და ქრომოსომის რა ნაწილებია დაზიანებული, აგრეთვე იმ უბნების ზომა, რომლებიც შეიძლება პოტენციურად ტრისომიული ან მონოსომიური იყოს ჩანასახში.
- რომელი მშობელია დაბალანსებული ტრანსლოკაციის ან ინვერსიის მატარებელი, დედა თუ მამა.

ყველა ეს ფაქტორი გათვალისწინებული უნდა იყოს დაავადების განმეორების ემპირიული რისკის შეფასებისას იმ წყვილში, სადაც ერთ-ერთი არის დაბალანსებული



სურ. 16-10 სამი სცენარი, რომლებიც სურ. 16-9-ზე გამოსახული პარკინსონის დაავადების საგვარტომოს ეხება. II-2 ინდივიდი არის არაპენეტრანტული მატარებელი (სიმბოლო ვერტიკალური ხაზით) B და C სცენარებში. III-1 ინდივიდი არაპენეტრანტული მატარებელია C სცენარში.

ტრანსლოკაციის ან, სავარაუდოდ, "ნორმალური" გენომური ასლის რიცხვის ვარიანტის მატარებელი.

განმეორების ემპირიულ რისკებს იმ შემთხვევაშიც იყენებენ, თუ ორივე მშობელი ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების მატარებელია, მაგრამ ჰყავთ, მაგალითად, შვილი 21-ე ტრისომიით. ამ შემთხვევაში მნიშვნელოვანია დედის ასაკის გათვალისწინება; 30 წელზე ახალგაზრდა ქალისთვის 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის განმეორების რისკი არის დაახლოებით 5:1000, ხოლო სხვა ნებისმიერი ქრომოსომული ანომალიის განმეორების რისკი – 10:1000, მაშინ, როდესაც ქრომოსომული ანომალიის ზოგადპოპულაციური რისკი შეადგენს დაახლოებით 1.6:1000 ცოცხლადშობილზე. თუმცა 30 წელს გადაცილებული ქალებისთვის ასაკით განპირობებული რისკი უმთავრესი ფაქტორია და ის ფაქტი, რომ მათ უკვე ჰყავთ შვილი 21-ე ტრისომიით, ნაკლებად განსაზღვრავს განმეორების რისკს.

გენეტიკოს კონსულტანტებს სიფრთხილე მართებთ კონკრეტული ოჯახების მიმართ ემპირიული რისკის გამოყენების დროს. პირველი: ემპირიული მონაცემები, ჩვეულებრივ, გასაშუალოებულია მაშინ, როდესაც უეჭველია, რომ ერთ ჯგუფში გაერთიანებულ ჰეტეროგენულ დაავადებებს მემკვიდრულობის განსხვავებული მექანიზმები აქვთ. ნებისმიერ ოჯახში განმეორების ჭეშმარიტი რისკი შესაძლოა საშუალოზე მაღალი ან დაბალი იყოს; მეორე: ემპირიული რისკის შეფასებისას სარგებლობენ ოჯახური ანამნეზით, რათა გამოითვალონ მომავალში დაავადების განვითარების ალბათობა. თუ დაავადების გამომწვევი ბიოლოგიური მიზეზები დროთა განმავლობაში იცვლება, წარსულის მონაცემებზე დაყრდნობა მომავალი რისკის გამოსათვლელად სარწმუნო არ იქნება.

მაგალითად, ნერვული მილის დეფექტების (ზურგის ტვინის თიაქარი და ანენცეფალია) სიხშირე არის დაახლოებით 3,3 1000 ცოცხლადშობილზე აშშ-ის თეთრკანიან პოპულაციაში. მაგრამ თუ წყვილს ჰყავს ნერვული მილის დეფექტის მქონე შვილი, განმეორების რისკი შემდეგი ორსულობისთვის იქნება 40:1000 (რაც 13-ჯერ მაღალია; იხ. ცხრილი 8-9). ნერვული მილის დეფექტის მქონე ინდივიდის მეორე რიგის ნათესავისთვის, კერძოდ, ძმისშვილის ან დისშვილისთვის (გოგონასთვის ან ვაჟისთვის) ასეთი დეფექტის ალბათობა არის 1,7%. ასე რომ, როგორც უკვე ვნახეთ მე-8 თავში, ნერვული მილის დეფექტები მულტიფაქტორული მემკვიდრეობისათვის დამახასიათებელ მრავალ თვისებას ავლენენ. თუმცა განმეორების ეს ემპირიული რისკები ფოლიუმის მჟავის ფართომასშტაბურ გამოყენებამდე იყო გამოთვლილი. ჩასახვამდე და ორსულობის დასაწყისში ფოლატების მიღებამ მნიშვნელოვნად შეამცირა რისკის მაჩვენებლები (იხ. მე-8 თავი). ეს იმის გამო კი არ მოხდა, რომ ოჯახებში ალელური ვარიანტები შეიცვალა, არამედ იმიტომ, რომ შეიცვალა უმნიშვნელოვანესი გარემო ფაქტორი.

და ბოლოს, მნიშვნელოვანია ხაზი გაესვას იმ ფაქტს, რომ ემპირიული მონაცემები მიღებულია ცალკეული პოპულაციების შესწავლის შედეგად, ამიტომაც ერთი პოპულაციიდან, სოციოეკონომიკური კლასიდან ან ტერიტორიულად ერთად დასახლებული ჯგუფიდან მიღებული მონაცემები შეიძლება ზუსტი არ იყოს სხვა წარმომავლობის ინდივიდისთვის. მიუხედავად ამისა, ამგვარი მონაცემები მაინც სასარგებლოა, როცა პაციენტები გენეტიკოსი კონსულტანტებისგან კომპლექსური მემკვიდრეობის დაავადებათა განმეორების რისკის ზედმიწევნით შეფასებას მოითხოვენ.

გენეტიკური კონსულტაცია ახლონათესაური ქორწინების შემთხვევაში

სისხლით მონათესავე წყვილები ზოგჯერ შვილების გაჩენამდე გენეტიკურ კონსულტაციას საჭიროებენ, რადგან მათ შთამომავლობაში თანდაყოლილი დეფექტების რისკი ძალიან მაღალია. ისეთ ოჯახებში, სადაც არ არის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების შემთხვევები, ახლონათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებული ბავშვებისათვის დაავადების რისკის შესაფასებლად ემპირიული რისკის მონაცემებს ვიყენებთ – პოპულაციაში დეიდაშვილების, ბიძაშვილების ან ბიძაშვილ-მამიდაშვილის ქორწინების შედეგად დაბადებული თანდაყოლილი დეფექ-

ტის მქონე ბავშვების სიხშირეს ადარებენ არანათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებულ ბავშვების შესაბამის მაჩვენებლებს (ცხრილი 16-3).

ცხრილი 16-3 თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირე არა-მონათესავე და პირველი რიგის ბიძაშვილთა წყვილების შვილებში

	თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირე მონათესავე წყვილის პირველ შვილში (1000 შემთხვევაზე)	ნებისმიერი თან-დაყოლილი დეფექ-ტის რეციდივის სიხშირე მონათესავე წყვილის მომდევნო შვილებში (1000 შემთხვევაზე)
პირველი რიგის ბიძაშვილების ქორწინება	36	68
არანათესაური ქორწინება	15	30

Data from Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study, *Am J Med Genet* 82:424-428, 1999.

ეს შედეგები ინფორმაციას გვაწვდის ემპირიული რისკის მაჩვენებლებზე პირველი რიგის ბიძაშვილების კონსულტაციის დროს. მიუხედავად იმისა, რომ ანომალიის მქონე შვილის ყოლის ფარდობითი რისკი შედარებით მაღალია მონათესავე მშობლებში, ეს მაინც მცირე სიდიდეა: პირველი რიგის ბიძაშვილებისთვის ნებისმიერი ანომალიის ზოგადი რისკი ორჯერ მეტია ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელზე, რაც 1000 ახალშობილზე 15-20 შემთხვევას შეადგენს, მიუხედავად იმისა, არის თუ არა ახლონათესაური ქორწინება. გაზრდილი რისკი მხოლოდ მონოგენურ აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებებს არ ეხება, არამედ ის კომპლექსურ მემკვიდრულ დაავადებებზეც ვრცელდება. თუმცა ნებისმიერი წყვილი (მიუხედავად იმისა, ახლონათესაურია თუ არა ქორწინება), რომელსაც ჰყავს თანდაყოლილი დეფექტის მქონე შვილი, ატარებს გაზრდილ რისკს, რომ შემდგომი ორსულობის შედეგად დაავადებული ბავშვი ეყოლება.

რისკის ამგვარი მაჩვენებლები შესაძლოა ცოტათი გადაჭარბებულიც კი იყოს, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ეს მონაცემები მიღებულია ისეთი საზოგადოებებიდან, სადაც ბიძაშვილებს შორის ქორწინება გავრცელებული და წახალისებულია. ეს არის საზოგადოებები, სადაც ნათესაობის დონე (ინბრიდინგის კოეფიციენტი) პირველი რიგის ბიძაშვილებს შორის თეორიულ დონეზე (1/16) მეტია, რაც გამოწვეულია სხვა დამატებითი კავშირებით (იხ. მე-9 თავი). უფრო მეტიც, ეს საზოგადოებები ხელს უწყობენ ქორწინებებს ერთი და იმავე კლანის წარმომადგენლებს შორისაც, რაც იწვევს პოპულაციის სტრატიფიკაციას, ეს კი თავისთავად ზრდის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების სიხშირეს იმაზე მეტად, ვიდრე ეს მოსალოდნელია მხოლოდ მუტანტურ ალელთა სიხშირეზე დაყრდნობით (იხ. მე-9 თავი).

მოლეკულური და გენომზე დამყარებული დიაგნოსტირება

ბოლო რამდენიმე წელიწადში მუტაციის გამოვლენის მეთოდების განვითარებასთან და სრულყოფასთან ერთად დაიხვეწა რისკის შეფასება, მატარებელთა გამოვლენა და პრენატალური დიაგნოსტიკა. ხშირად კონკრეტული მუტაციის არსებობის ან არარსებობის დადგენა 100%-იანი სიზუსტით შეიძლება. ამჟამად შესაძლებელია 3000-ზე მეტი დაავადების გამომწვევი გენის პირდაპირი დეტექცია, რომლებიც 4000-ზე მეტ გენეტიკურ დაავადებას იწვევენ. გასათვალისწინებელია, რომ ჩვენი ცოდნა მემკვიდრული დაავადებების გამომწვევი გენების შესახებ მუდმივად იზრდება, ხოლო დნმ-ის სექვენირების ფასი სწრაფად კლებულობს, ამიტომ პაციენტის ან მისი ოჯახის წევრების გენომურ დნმ-ში მუტაციის პირდაპირი დეტექცია მოლეკულური დიაგნოზის დასადგენად უკვე სტანდარტულად ხორციელდება მრავალი დაავადებისთვის. ანალიზისთვის დნმ-ის ნიმუშის მიღება შეიძლება როგორც მარტივად ხელმისაწვდომი ქსოვილებიდან, მაგალითად, როგორიც არის ლოყის ანაფხეკი და სისხლი, ასევე ინვაზიური მეთოდით მიღებული ქსოვილებიდან, როგორიცაა ქორიონული ხაოს ნიმუში ან ამნიოცენტეზი (იხ. მე-17 თავი).

შესასწავლი მუტაციის ბუნებიდან გამომდინარე, მუტაციის გამოვლენა ყველაზე ხშირად ორი განსხვავებული მეთოდიდან ერთ-ერთით ხორციელდება. როდესაც მუტაცია წარმოადგენს ერთი ნუკლეოტიდის ვარიანტს, მცირე ზომის ინსერციას ან დელეციას, უფრო ხელსაყრელია მაკოდირებელი უბნებისა და უშუალოდ ეგზონების მოსაზღვრე სპლაის საიტებისგან შემდგარი, პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) შედეგად მიღებული პროდუქტების კომპლექსური სექვენირება. თუმცა, როდესაც მუტაცია წარმოადგენს ერთი ან რამდენიმე ეგზონის მომცველ დიდი ზომის დელეციას, იმის გამო, რომ PCR-ის პრაიმერები დელეცირებული უბნის შესაბამისია, PCR-ის შედეგად მიღებული პროდუქტების სექვენირება ძალზე პრობლემურია. სექვენირება, უბრალოდ, არ მოხდება, თუ დელეცია მამაკაცის X-შეჭიდულ გენშია ან, უარეს შემთხვევაში, სექვენირების პასუხი არასწორი იქნება, რადგან ის მხოლოდ ჰომოლოგიური აუტოსომის გენის სხვა ასლის თანამიმდევრობას მოგვცემს. დუპლიკაციების აღმოჩენა კიდევ უფრო რთულია, რადგან შედეგად შეიძლება მივიღოთ სრულიად ნორმალური თანამიმდევრობა, გარდა იმ შემთხვევებისა, თუ ამპლიფიკაციისთვის გამოყენებული პრაიმერები ამოიცნობენ დუპლიცირებული სეგმენტების გადაბმის ადგილს. დელეცია/დუპლიკაციების გამოსავლენად გამოიყენება სხვაგვარი მეთოდები, რომელთაც შეუძლიათ ნახონ დელეციის ან დუპლიკაციის არსებობა დელეცირებული ან დუპლიცირებული უბნის ასლის რიცხვის რაოდენობრივი გაზომვით.

გენეტიკური დაავადებების უმეტესობაში პათოგენური მუტაციების უმრავლესობას წარმოადგენს ერთი ნუკლეოტიდის ან მცირე ზომის ინსერცია/დელეციის მუტაციები, რომელთა ნახვა ადვილად არის შესაძლებელი სექვენირებით. ერთ-ერთ მთავარ გამონაკლისს წარმოადგენს დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD), რომლის დროს

შემთხვევათა მცირე ნაწილი, დაახლოებით 34%, გამოწვეულია წერტილოვანი მუტაციებით ან მცირე ზომის ინსერცია-დელეციებით, მაშინ, როდესაც დიდი ზომის დელეციები და ინსერციები განაპირობებს DMD-ს შემთხვევათა 60%-ს და 6%-ს შესაბამისად DMD-ს მქონე პაციენტში. ამ პაციენტებში უფრო მართებული იქნება თავდაპირველად გამოვლინდეს დელეციების ან დუპლიკაციების არსებობა, რისთვისაც ჯერ უნდა გაიზომოს დნმ-ის სეგმენტების ასლის რაოდენობა მთლიანი გენის გასწვრივ, ხოლო ნორმალური პასუხის შემთხვევაში ჩატარდეს სექვენირება.

გენის პანელები და "კლინიკური მთლიანი ეგზომები"

ბევრი მემკვიდრული დაავადების დროს (მათ შორის, ბადურის მემკვიდრული დეგენერაცია, სიყრუე, ძუძუს და საკვერცხის მემკვიდრული კიბო, თანდაყოლილი მიოპათია, მიტოქონდრიული დაავადებები, ოჯახური გულმკერდის აორტის ანევრიზმის სინდრომი და ჰიპერტროფიული ან დილატაციური კარდიომიოპათიები) აღინიშნება მნიშვნელოვანი ლოკუსური ჰეტეროგენურობა ანუ სხვადასხვა ოჯახში ამ დაავადებებს მრავალი გენის მუტაცია იწვევს. როდესაც ინდივიდს აღენიშნება ზემოთ ჩამოთვლილიდან რომელიმე ჰეტეროგენური დაავადება, რომლისთვისაც არ არის ცნობილი კონკრეტული გამომწვევი გენი ან მუტაცია, დნმ-ის სექვენირების უახლესი მეთოდებით შესაძლებელია ერთდროულად და ნაკლებ ფასად 10-დან 100-ზე მეტი გენის დიდი პანელების ანალიზი.

როდესაც გარკვეული ფენოტიპის მქონე პაციენტში შესაბამისი გენების დიდი პანელითაც კი ვერ ხერხდება პათოგენური მუტაციის ნახვა, დიაგნოსტიკის მიზნით დაავადების გამომწვევი მუტაციების აღმოჩენა შესაძლებელია ყოველი გენის მაკოდირებელი ეგზონების ანალიზით (ანუ მთლიანი ეგზომის სექვენირებით) ან მთლიანი გენომის სექვენირებით (იხ. მე-4 თავი). მაგალითად, წარმატებული აღმოჩნდა აშშ-ში და კანადაში განხორციელებული მთლიანი ეგზომის სექვენირების ორი პროექტი. აშშ-ში 2013 წელს ჩატარებულ კვლევაში თავდაპირველად უცნობი ნევროლოგიური დაავადების მქონე 250 პაციენტს ჩაუტარდა მთლიანი ეგზომის სექვენირება, რის შედეგადაც 62 ადამიანს (დაახლოებით 25%) დაუსვეს დიაგნოზი. საინტერესოა, რომ დიაგნოზირებული პაციენტებიდან ოთხს ერთდროულად ორი დაავადება აღმოაჩნდა, რამაც კლინიკური დიაგნოზის დასმა გაართულა, რადგან პაციენტის ფენოტიპი არც ერთ ცნობილ დაავადებას არ ჰგავდა. მეორე კვლევა, რომელიც 2014 წელს კანადაში FORGE კონსორციუმის მიერ ჩატარდა, 264 სხვადასხვა მემკვიდრული დაავადების მქონე 1300 პაციენტის მთლიანი ეგზომის სექვენირებას მოიცავდა, რომელთათვისაც არ იყო ცნობილი დაავადების გამომწვევი გენი. პაციენტთა 60%-ში დაავადების გამომწვევი მუტაცია აღმოჩნდა; ამ გენების სულ მცირე ნახევარზე მეტი ადრე აღწერილი არ ყოფილა, როგორც ადამიანის დაავადების გამომწვევი. ორივე კვლევის ძალზე საინტერესო შედეგი იყო ის, რომ პაციენტების უმეტესობას აღმოაჩნდა დე ნოვო დაავადების გამომწვევი მუტაციები ისეთ გენებში, რომლებზეც ადრე არც ეჭვობდნენ, რომ დაავადებების გამომწვევი იყო. ამ დე ნოვო მუტაციების პოვნა ძალიან რთულია გენების აღმოჩენის სტანდარტული მეთოდებით, მაგალითად, შეჭიდულობის ან ასოციაციური ანალიზით (იხ. მე-10 თავი) და ამიტომაც გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება განსაკუთრებულ პრობლემას წარმოადგენს.

ვარიანტის ინტერპრეტაცია და "უცნობი მნიშვნელობის ვარიანტები"

გენის დიდი პანელების გამოყენების, ასევე მთლიანი ეგზომის და მთლიანი გენომის სექვენირების დროს თანამიმდევრობის ინტერპრეტაციასთან და რისკის შეფასებასთან დაკავშირებულ საგანგებო სირთულეებს ვაწყდებით. შესწავლილი გენების რაოდენობის ზრდასთან ერთად იზრდება რაოდენობრივი სხვაობაც ინდივიდის თანამიმდევრობასა და რეფერენს თანამიმდევრობას შორის; შესაბამისად, მრავალი აქამდე უცნობი ვარიანტი აღმოჩნდება, რომელთა პათოგენური მნიშვნელობა ჯერ არაა გარკვეული. ასეთ ვარიანტებს ეწოდებათ "უცნობი მნიშვნელობის ვარიანტები" (variants of unknown significance - VUSs). ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისენს მუტაციებისთვის, რომლებიც კოდირებულ ცილაში ერთი ამინომჟავის მეორეთი ჩანაცვლებას იწვევენ.

ვარიანტების ინტერპრეტაცია სირთულეს წარმოადგენს ყველა პროფესიონალი გენეტიკოსისთვის, რომლებიც მოლეკულურ-დიაგნოსტიკური მომსახურების უზრუნველყოფაში არიან ჩართულები. ამერიკის სამედიცინო გენეტიკის და გენომიკის საზოგადოების მიერ მოწოდებულია რეკომენდაცია, რომ ვარიანტები დაიყოს ხუთ ძირითად ჯგუფად, ჭეშმარიტად პათოგენური ვარიანტიდან ჭეშმარიტად კეთილთვისებიან ვარიანტამდე (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). სამედიცინო დაწესებულებასთან და პაციენტთან მხოლოდ მაღალი ალბათობით დაავადების გამომწვევი ვარიანტები განიხილება. დავის საგანს წარმოადგენს, ყველა VUS-ის ჩანაწერი ლაბორატორიის მონაცემთა ბაზაში უნდა შეინახონ თუ არა, რათა შემდგომში, ინფორმაციის განახლებასთან ერთად, შესაძლებელი იყოს ვარიანტის ახალი კლასიფიკაცია როგორც კეთილთვისებიანის ან პათოგენურის. ამრიგად, რისკის გამოთვლა და გენეტიკური კონსულტაცია ამ კონტექსტში უწყვეტი და მრავალჯერადი პროცესია, რაც მუდმივად მოითხოვს ახალი ინფორმაციის შეფასებას და, გარემოებებიდან გამომდინარე, ამ ინფორმაციის სამედიცინო პერსონალისთვის და პაციენტისთვის მიწოდებას.

მეორე მნიშვნელოვან ასპექტს, თუ როგორ უნდა გამოვიყენოთ ოჯახებისთვის მოლეკულური და გენომზე დაფუძნებული დიაგნოსტიკური ტესტირება, წარმოადგენს ტესტისთვის საუკეთესო კანდიდატ(ებ)ის შერჩევა. თუ კონსულტანდი ამავდროულად დაავადებული პრობანდიც არის, მაშინ მისი მოლეკულური ტესტირება გამართლებულია. თუმცა, თუ კონსულტანდი გარკვეული რისკის მქონე ჯანმრთელი ინდივიდია, რომელსაც ჰყავს დაავადებული ნათესავი, მაშინ, თუ ტექნიკურად შესაძლებელია, აჯობებს არა კონსულტანდის, არამედ დაავადებული ინდივიდის ტესტირება. ასეთი მიდგომა მართებულია იმიტომ, რომ კონსულტანდის უარყოფითი პასუხი მუტაციაზე ე. წ. **არაინფორმაციული უარყოფითი** პასუხია; ანუ ჩვენ არ

გენის ვარიანტის კლინიკური მნიშვნელობის შეფასება

ამერიკის გენეტიკის და გენომიკის საზოგადოების მიერ მოწოდებულია რეკომენდაცია რომ გენის სექვენირების დროს აღმოჩენილი ყველა ვარიანტი (სამიზნე, მთლიანი ეგზომის თუ მთლიანი გენომის სექვენირება) კლასიფიცირდეს ხუთბალიანი სისტემით; ესენია: პათოგენური, სავარაუდოდ პათოგენური, გაურკვეველი მნიშვნელობის, სავარაუდოდ კეთილთვისებიანი და კეთილთვისებიანი ვარიანტები. მოლეკულური დიაგნოსტიკის, ადამიანის გენომიკის და ბიოინფორმატიკის სპეციალისტების მიერ შემუშავებულია მთელი რიგი კრიტერიუმებისა, რომელთა მიხედვითაც მუტაცია შეიძლება ამ ხუთი კატეგორიიდან რომელიმეს მივაკუთვნოთ. შემთხვევათა უმეტესობაში მოწოდებული კრიტერიუმებიდან არც ერთი არ არის აბსოლუტურად ზუსტი და ამიტომ საჭიროა ყველა კრიტერიუმის ერთობლივად განხილვა იმისათვის, რომ სრულად შევაფასოთ, თუ რამდენად შესაძლებელია რომელიმე ვარიანტი პათოგენურად მივიჩნიოთ. ამ კრიტერიუმებში შედის:

- **პოპულაციური სიხშირე** – თუ ვარიანტი ხშირად გვხვდება ნორმალური ინდივიდების მნიშვნელოვან წილში (პოპულაციის >2%), მაშინ ნაკლებად სავარაუდოა, რომ დაავადების გამომწვევი იგი იქნება. თუმცა ვარიანტის სიხშირე სრულიად არ ნიშნავს იმას, რომ ის კეთილთვისებიანია. აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობები ან დაქვეითებული პენეტრანტობის მქონე დარღვევები შეიძლება დაავადების გამომწვევი ვარიანტის შედეგი იყოს, რომელიც გასაოცრად ხშირად გვხვდება ჯანმრთელ ინდივიდებში, რადგან მატარებელთა უმეტესობა ასიმპტომურია და, პირიქით, გენების დიდი პანელის სექვენირების და მთლიანი ეგზომის ან მთლიანი გენომის სექვენირების დროს აღმოჩენილი ვარიანტების უმეტესობა (>98%) იშვიათია (გვხვდება პოპულაციის 1%-ში ან ნაკლებში). ასე რომ, იშვიათი ვარიანტი სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ იგი დაავადების გამომწვევია!
- **ინ სილიკო (In silico) კომპიუტერული მოდელირება და მისი ანალიზი** - არსებობს მრავალი კომპიუტერული პროგრამა, რომელიც მისენს ვარიანტის პათოგენურობის შესაფასებლად შეიქმნა. ეს პროგრამები განსაზღვრავს, ახასიათებს თუ არა ამინომჟავას გარკვეულ პოზიციაში ძლიერი კონსერვაცია სხვა სახეობის ორთოლოგიურ ცილებში და რამდენადაა შესაძლებელი, რომ კონკრეტული ამინომჟავის ჩანაცვლება დამაზიანებლად არ იმოქმედებს. ამგვარი მეთოდები ზუსტი არ არის და, როგორც წესი, ვარიანტის კლინიკური კატეგორიზაციისათვის მათ იზოლირებულად არასოდეს იყენებენ. სხვა ტიპის ვრიანტების პათიგენურობის დასადგენად (როგორიცაა, მაგალითად, პოტენციური სპლაის-საიტის ვარიანტები ან არამაკოდირებელი თანამიმდევრობის ვარიანტებიც კი) გარკვეული ბიოინფორმატიკული მეთოდები იქმნება.
- **ფუნქციური მონაცემები** - თუ ცალკეული ვარიანტი ინ ვიტრო ბიოქიმიურ აქტივობაზე, კულტურაში გამოყვანილი უჯრედების ფუნქციობაზე ან მოდელელირებული ორგანიზმის ჯანმრთელობაზე მოქმედებს, მაშინ ნაკლებ სავარაუდოა, რომ იგი კეთილთვისებიანი იყოს. თუმცა შესაძლებელია ამ კრიტერიუმების მიხედვით გარკვეული ვარიანტი კეთილთვისებიანი აღმოჩნდეს და მაინც გამოიწვიოს დაავადება, რაც შესაძლოა გამოწვეული იყოს ადამიანის ხანგრძლივი ცხოვრების გამო, გარემო ფაქტორების ან მოდელირებულ ორგანიზმში ისეთი კომპენსატორული გენების არსებობით, რომლებიც ადამიანებში არ გვხვდება.
- **სეგრეგაციის მონაცემები** - თუ კონკრეტული ვარიანტი დაავადებასთან ერთად ერთ ან მეტ ოჯახში თანამემკვიდრეობს ან, პირიქით, თუ ოჯახში აღინიშნება დაავადება, მაგრამ ვარიანტი არ გამოვლინდა, მაშინ მისი პათოგენურობა მეტნაკლებად სავარაუდოა. რა თქმა უნდა, როდესაც დაავადებულია მხოლოდ რამდენიმე ინდივიდი, ალბათობა იმისა, რომ ვარიანტიც და დაავადებაც ერთდროულად გამოვლინდეს, უფრო მეტია; არ არსებობს ზუსტი რეკომენდაციები, რამდენ ინდივიდში უნდა მოხდეს ვარიანტის და დაავადების თანაარსებობა, თუმცა ზოგადად მიღებულია, რომ ეს რიცხვი 5-დან 10-მდე უნდა იყოს. ამ ოჯახის ისეთი დაავადებული წევრების იდენტიფიკაცია, რომლებიც ვარიანტის მატარებლები არ არიან, იმის ძლიერი მტკიცებულება იქნებოდა, რომ ვარიანტი პათოგენური არ არის. თუმცა ვარიანტის მატარებელი ჯანმრთელი ინდივიდების არსებობა ნაკლებად დამაჯერებელია, თუ ცნობილია, რომ დაავადებას დაქვეითებული პენეტრანტობა ახასიათებს.
- **დე ნოვო (De novo) მუტაციები** - ბავშვებში სერიოზული დარღვევების გამოვლენა, მაკოდირებელ ეგზონში იმ ახალ მუტაციასთან ერთად, რომლებსაც არც ერთი მშობელი არ ატარებს (ე.წ. დე ნოვო მუტაცია) დამატებით მტკიცებულებად გამოდგება იმისა, რომ ვარიანტი შეიძლება პათოგენური აღმოჩნდეს. თუმცა, როგორც ჩვენთვის ცნობილია, ყველა ბავშვის გენების მაკოდირებელ უბნებში 1-2 ახალი მუტაცია ხდება (მე-4თავი). ამიტომაც, თუკი ჩვენ სახეზე გვაქვს ე.წ. დე ნოვო მუტაცია, ეს იმას არ ნიშნავს რომ ეს მუტაცია აუცილებლად პათოგენური იქნება.
- **ვარიანტის დახასიათება** - ვარიანტი შეიძლება წარმოადგენდეს სინონიმურ ცვლილებას, მისენს მუტაციას, ნონსენს მუტაციას, წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების მუტაციას ნაადრევი სტოპ-კოდონის წარმოქმნით ან ძლიერი კონსერვაციის სპლაის-საიტის მუტაციას. ამგვარი ცვლილების გავლენა გენის ფუნქციაზე სავარაუდოა, თუმცა განმსაზღვრელი არ არის. მაგალითად, შეიძლება ვიფიქროთ, რომ სინონიმური ცვლილება, რომელიც არ ცვლის ამინომჟავის კოდონს, არაპათოგენურია, თუმცა მას შეიძლება საზიანო გავლენა ჰქონდეს ნორმალური სპლაისინგის პროცესზე და პათოგენური იყოს (იხ. მაგალითები მე-12 თავში) და, პირიქით, შეიძლება ვთვლიდეთ, რომ ნაადრევი ტერმინაცია ან წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების მუტაციები ყოველთვის პათოგენურია, თუმცა ხანდახან გენის 3′ ბოლოში მომხდარი ამგვარი მუტაცია ტრუნქირებულ/შემოკლებულ ცილას წარმოქმნის, რომელსაც ფუნქციონირების უნარი შენარჩუნებული აქვს და ამიტომაც ამგვარი ცვლილება არაპათოგენურია.
- **ადრე ნანახი ვარიანტები** - ვარიანტი, რომელიც მრავალჯერაა ნანახი დაავადებულ ადამიანებში და რეგისტრირებულია მსგავსი დაავადების მქონე პაციენტების მონაცემთა ბაზაში, მნიშვნელოვნად ზრდის ვარიანტის პათოგენობის ალბათობას. მაშინაც კი, როდესაც მისენს ვარიანტი ახალია, ანუ ადრე არასოდეს ყოფილა აღწერილი, და თუ მისი მდებარეობა ცილაში იგივეა, რაც აქამდე აღწერილი სხვა პათოგენური მისენს მუტაციის მდებარეობა, მისი პათოგენობის ალბათობა საკმაოდ მაღალია.

ვიცით, იყო თუ არა ტესტი უარყოფითი, რადგან: (1) ტესტმა ვერ მოიცვა ის გენი ან მუტაცია, რომელიც პასუხისმგებელია თავად პრობანდის დაავადებაზე, ან (2) კონსულტანდს სინამდვილეში მემკვიდრეობით არ მიუღია ის ვარიანტი, რომელიც შეიძლებოდა აღმოგვეჩინა, თუ ოჯახის დაავადებულ პრობანდს დაავადების გამომწვევი ვარიანტი ექნებოდა. მას შემდეგ, რაც პრობანდში კონკრეტული დაავადების გამომწვევ მუტაციას ან მუტაციებს ნახავენ, ოჯახის სხვა წევრებში გენის სრული სექვენირების ჩატარება საჭირო აღარ არის. ოჯახის წევრების დნმ-ის შესწავლა შესაძლებელია უფრო იაფი ტესტირებით, რომელიც მხოლოდ ოჯახში არსებული გარკვეული მუტაციის არსებობას ან არარსებობას დაადასტურებს. თუ ასეთი ტესტირების შედეგად ოჯახის წევრის ანალიზი უარყოფითია, მაშინ ვიტყვით, რომ ტესტი "ჭეშმარიტად" უარყოფითია, რაც, დაავადებული ნათესავის არსებობის მიუხედავად, დაავადების განვითარების მაღალ რისკს გამორიცხავს.

ძირითადი ლიტერატურა

Buckingham L: Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications, ed 2, Philadelphia, 2011, F.A. Davis and Co.Harper PS: *Practical genetic counseling*, ed 7, London, 2010, Hodder Arnold.

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, ed 4, Oxford, 2011, Oxford University Press.

Uhlmann WR, Schuette JL, Yashar B: *A guide to genetic counseling*, New York, 2009, Wiley-Blackwell.

Young ID: *Introduction to risk calculation in genetic counseling*, ed 3, New York, 2007, Oxford University Press.

სპეციალური ლიტერატურა

Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, et al: FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-year national rare-disease gene-discovery project, *Am J Hum Genet* 94:809–817, 2014.

Biesecker LG, Green RC: Diagnostic clinical genome and exome sequencing, *N Engl J Med* 370:2418–2425, 2014.

Brock JA, Allen VM, Keiser K, et al: Family history screening: use of the three generation pedigree in clinical practice, *J Obstet Gynaecol Can* 32:663–672, 2010.

Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH: The family history—more important than ever, *N Engl J Med* 351:2333–2336, 2004.

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al: ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007, *Genet Med* 10:294–300, 2008.

Sheridan E, Wright J, Small N, et al: Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study, *Lancet* 382:1350–1359, 2013.

Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al: Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders, *N Engl J Med* 369:1502–1511, 2013.

Zhang VW, Wang J: Determination of the clinical significance of an unclassified variant, *Methods Mol Biol* 837:337–348, 2012.

სავარჯიშოები

1. თქვენთან საკონსულტაციოდ მოვიდა წყვილი, დოროთი და სტივენი, რომელთაც გიამბეს შემდეგი ისტორია: დოროთის პაპას დედის მხრიდან, ბრიუსს, ჰქონდა თანდაყოლილი ქათმის სიბრმავე, ეს დაავადება აღენიშნებოდა აგრეთვე ბრიუსის ბიძას დედის მხრიდან, არტურს; სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ოჯახის ანამნეზში გამოკვეთილია X-შეჭიდული მემკვიდრეობა. (არსებობს აუტოსომურ-დომინანტური ფორმაც) გაურკვეველია, აქვს თუ არა ეს დაავადება ბრიუსის დედას. დოროთის და სტივენს ჰყავთ სამი ჯანმრთელი შვილი: ქალიშვილი, ელსი და ორი ვაჟი, ზაკი და პეტერი. ელსი უახლოეს მომავალში შვილების გაჩენას აპირებს. დოროთის კი ვერ გადაუწყვეტია, გააფრთხილოს თუ არა ელსი, რომ იგი შესაძლოა თვალის მძიმე დაავადების მატარებელი იყოს. შეადგინეთ ოჯახის საგვარტომო ნუსხა და უპასუხეთ შემდეგ შეკითხვებს:
   ა. როგორია იმის ალბათობა, რომ ელსი ჰეტეროზიგოტია?
   ბ. ოფთალმოლოგმა უფრო დეტალურად შეისწავლა ოჯახის ანამნეზი და საგვარტომო ნუსხის საფუძველზე დაასკვნა, რომ დაავადება არის არა X-შეჭიდული, არამედ აუტოსომურ-დომინანტური. არ არის მტკიცებულება იმის შესახებ, ჰქონდა თუ არა დოროთის დედას, როუზ-მერის, ეს დაავადება. ამ მონაცემების მიხედვით, როგორია იმის ალბათობა, რომ ელსი ჰეტეროზიგოტია?

2. გარდაცვლილი ბიჭი, ნათანი, ოჯახის ერთადერთი წევრი იყო, რომელსაც დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) ჰქონდა. მას დარჩა ორი და – ნორმა (რომელსაც ჰყავს ქალიშვილი, ოლივი) და ნენსი (ამ უკანასკნელს ჰყავს ქალიშვილი, ოდეტი). ნათანის დედას, მოლის, ჰყავს ორი და – მოდი და მართა. მართას ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი და ორი ქალიშვილი, ნორა და ნელი. მოდს ჰყავს ერთი ქალიშვილი – ნაომი. გამოკვლევა მატარებლობაზე ოჯახის არც ერთ წევრს არ ჩატარებია, რადგან დაავადებული ბიჭის მუტაცია უცნობი რჩება.
   ა. შეადგინეთ ოჯახის საგვარტომო ნუსხა და ამ თავში მოყვანილი ინფორმაციის გამოყენებით ყველა ზემოთ ნახსენები ქალისთვის დაიანგარიშეთ შემდგომი რისკები.
   ბ. პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის დნმ-ის ანალიზის მეთოდს მხოლოდ იმ შემთხვევაში მიმართავენ, თუ ქალისთვის რისკი, რომ DMD-ით დაავადებული ბავშვი ეყოლება, 2%-ზე მეტია. ზემოთ დასახელებული ქალებიდან რომლებს არ ჩაუტარდებათ დნმ-ის ანალიზი?

3. 1984 წელს, უელსის ერთ-ერთ სოფელში ქალმა ზედიზედ 13 ვაჟი და ბოლოს ერთი გოგონა გააჩინა. როგორია იმის ალბათობა, რომ ზედიზედ 13 ორსულობიდან ყველა ვაჟი დაიბადება. როგორია ალბათობა იმისა, რომ ზედიზედ 13 ორსულობიდან ყველა ნაყოფი ერთი და იგივე სქესის იქნება? როგორია ალბათობა იმისა, რომ 13 ვაჟის დაბადების შემდეგ მე-14 ბავშვიც ვაჟი იქნება?

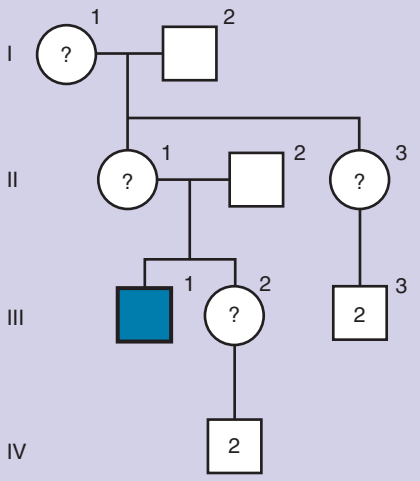
4. დავუშვათ, რომ H არის A ჰემოფილიის მატარებლების სიხშირე პოპულაციაში. A ჰემოფილიის სიხშირე მამაკაცებში (I) უდრის დაავადების არამატარებელი დედის F8 გენში ახალი მუტაციის წარმოშობის ალბათობას (μ) პლიუს ალბათობა იმისა, რომ იგი მემკვიდრეობით იყო მიღებული მატარებელი დედისგან, როგორც უკვე არსებული მუტაცია (1/2 x H). ამრიგად, I = μ + 1/2 X H. H არის მატარებლის ალბათობა, მიიღოს მუტაცია დაავადებული მამისგან (I x f) პლიუს მამისეული ახალწარმოშობილი მუტაციის ალბათობა (μ), პლიუს ახალი მუტაციის მიღების ალბათობა დედისგან (μ) და პლიუს მისი მიღების ალბათობა მატარებელი დედისგან (1/2 x H). ამ ოთხი ალბათობის ჯამი მოგვცემს: H = (I x f) + μ + μ + (1/2) .
   ა. თუ A ჰემოფილიას აქვს შემგუებლობა (f), რომელიც უდრის დაახლოებით 0,07-ს, ეს ნიშნავს, რომ ჰემოფილიით დაავადებულებს ჰყავთ იმდენივე შთამომავალი, რამდენიც საკონტროლო ინდივიდებს. როგორი იქნება დაავადებული მამაკაცების სიხშირე? მატარებელი ქალების სიხშირე? თუ ქალს ჰყავს ვაჟი, რომელსაც აქვს A ჰემოფილიის არაოჯახური (იზოლირებული) ფორმა, როგორი იქნება მისი მატარებლობის რისკი? როგორია იმის ალბათობა, რომ მისი მეორე ვაჟი დაავადებული იქნება A ჰემოფილიით?
   ბ. DMD-სთვის f=0. როგორია დაავადებული მამაკაცების სიხშირე პოპულაციაში? მატარებელი ქალების სიხშირე?
   გ. მიიჩნევენ, რომ ფერების განურჩევლობას აქვს ნორმალური შემგუებლობა (f=1). როგორია მატარებელი ქალების სიხშირე, თუ ფერების განურჩევლობით დაავადებული მამაკაცების სიხშირე 8%-ია?

5. აირასაც და მარჯისაც, კისტური ფიბროზით (ჩF) დაავადებული და-ძმა ჰყავთ.
   ა. როგორია მათთვის წინასწარი რისკი, რომ ამ დაავადების მატარებლები არიან?
   ბ. როგორია იმის რისკი, რომ მათი პირველი ორსულობის ნაყოფი დაავადებული იქნება?
   გ. მათ უკვე ჰყავთ სამი ჯანმრთელი შვილი და სურთ გაიგონ, როგორია ალბათობა, რომ მომდევნო შვილი დაავადებული იქნება. გამოიყენეთ ბეისის ანალიზი და იმის გათვალისწინებით, რომ მათ უკვე ჰყავთ სამი ჯანმრთელი შვილი, გამოთვალეთ დაავადების რისკი მეოთხე შვილისთვის.

6. გენეტიკურ კონსულტაციაზე მოვიდა მიოტონური დისტროფიით დაავადებული 30 წლის ქალი. მის 14 წლის ვაჟს დაავადების სიმპტომები არ აღენიშნება, მაგრამ ქალს სურს შეიტყოს, განუვითარდება თუ არა მის შვილს მოგვიანებით ეს აუტოსომურ-დომინანტური დაავადება. ამ მუტანტური გენის მატარებელი ინდივიდების ნახევარი უსიმპტომოა 14 წლის ასაკამდე. როგორია ალბათობა, რომ ბიჭს საბოლოოდ მაინც განუვითარდება მიოტონური დისტროფია? უნდა ჩაუტარდეს თუ არა ბავშვს მიოტონური დისტროფიის გენის განმეორებათა თანამიმდევრობების ანალიზი?

7. თქვენს კლინიკაში მოვიდა წყვილი 7 თვის ვაჟთან ერთად, რომელიც დაბადებიდან ზომიერად ჩამორჩებოდა განვითარებაში. ცოლ-ქმარს სურვილი აქვს, კიდევ იყოლიოს შვილები და აინტერესებს, არის თუ არა ეს დარღვევა გენეტიკური.
   ა. არის თუ არა ეს შესაძლებელი და, თუ არის, მემკვიდრეობის რომელი ტიპი ან ტიპები მიესადაგება ამ შემთხვევას?
   ბ. ოჯახის ანამნეზის დეტალურად შესწავლის შედეგად გაირკვა, რომ ორივე მშობელი წარმოშობით ჩრდილო იტალიის ერთი პატარა სოფლიდანაა. რა მნიშვნელობა ექნება ამ ფაქტს შემთხვევის შეფასებისას?
   გ. თქვენ ამის შემდეგ შეიტყვეთ, რომ დედას ჰყავს ორი და და ხუთი ძმა. ორივე დას ჰყავს გონებრივად უნარშეზღუდული შვილები. როგორი გავლენა ექნება ამ ფაქტს შემთხვევის შეფასებაზე?

8. თქვენ მოხსენებით გამოდიხართ ნეიროფიბრომატოზით დაავადებულთა ასოციაციის კრებაზე. 32 წლის ქალი, რომელიც მძიმედ არის დაავადებული, აცხადებს, რომ იგი რისკის მატარებელი არ არის და დაავადებას თავის შვილებს ვერ გადასცემს, რადგან მისი მშობლები ჯანმრთელები არიან, ხოლო მისი ნეიროფიბრომატოზის მიზეზი ახალი მუტაციაა. შეაფასეთ ეს შემთხვევა.
9. სურათზე ნაჩვენებია ოჯახი სურათიდან 16-6. აქვე მოცემულია დამატებითი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ კონსულტანდს, III-2, ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი. არსებობს შვიდი შესაძლო სცენარი ამ საგვარტომო ნუსხის ასახსნელად. ჩამოთვალეთ ყველა სცენარი და გამოიყენეთ ეს ინფორმაცია III-2 ინდივიდისთვის მატარებლობის რისკის გამოსათვლელად.



ოჯახი, რომელიც გამოსახულია სურ. 19-6-ზე, მაგრამ აქ დაემატა ინფორმაცია: საგვარტომოში არიან ჯანმრთელი მამაკაცები, რომელთა გათვალისწინება საჭიროა საგვარტომოში ქალების მატარებლობის რისკის მოდიფიკაციისათვის.

10. მატარებლობის რისკის გამოთვლის ალტერენატული მეთოდი III-2-თვის (იხ. მე-9 სავარჯიშოში მოყვანილი საგვარტომო ნუსხა) საგვარტომო ნუსხის რამდენიმე ნაწილად დაყოფას და გამოთვლების საფეხურებრივად ჩატარებას გულისხმობს; ეს მეთოდი ცნობილია, როგორც მოდელური კონსულტანდის მეთოდი. ნაცვლად იმისა, რომ საგვარტომოს შვიდივე წევრისთვის ჯამური ალბათობები გამოვთვალოთ იმ მიზნით, რომ განვსაზღვროთ შემდგომი ალბათობა III-2-ისთვის, რომ იგი არის მატარებელი, ჩვენ არ ვითვალისწინებთ III-2-ის და მისი ორი შვილის მონაცემებს, ვიყენებთ II-1 ინდივიდს როგორც მოდელურ კონსულტანდს და გამოვითვლით II-1-ის მატარებლობის რისკს III-2-ის მიერ მოწოდებული პირობითი ინფორმაციის გამოყენების გარეშე. შემდეგ, როდესაც უკვე გვეცოდინება II-1-ის მატარებლობის რისკი, დავადგენთ წინასწარი გამოთვლის ალბათობას, რომ III-2 არის მატარებელი, შემდეგ კი გამოვითვლით რისკს იმ პირობით, რომ მას ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი. შეადარეთ III-2-ის მატარებლობის რისკს, რომელიც გამოთვლილია მოდელური კონსულტანდის მეთოდით და მე-16-3 ცხრილში გამოყენებული კომპლექსური მეთოდით. როგორია მატარებლობის რისკი II-1-თვის? როგორ ხდება მოდელური კონსულტანდის მეთოდით გამოთვლილი რისკის მაჩვენებლის შედარება მე-16-3 ცხრილში მოცემული, კომპლექსური მეთოდით გამოთვლილი რისკის მაჩვენებელთან?

თავი 17

პრენატალური დიაგნოსტიკა და სკრინინგი

პრენატალური დიაგნოსტიკის და სკრინინგის მიზანს წარმოადგენს ორსული ქალების და წყვილების ინფორმირება ნაყოფის თანდაყოლილი დეფექტების ან გენეტიკური დაავადების რისკების შესახებ და ამ რისკების მართვის შესახებ მათი ინფორმირებული არჩევანის უზრუნველყოფა. ზოგიერთი წყვილი, რომელსაც სპეციფიკური თანდაყოლილი დეფექტის მქონე შვილის ყოლის მაღალი რისკი აქვს, შვილების გაჩენისგან თავის შეკავებას ირჩევს. პრენატალური დიაგნოსტიკა მათ საშუალებას აძლევს, ორსულობის მიმდინარეობისას იცოდნენ, ექნება თუ არა ნაყოფს დარღვევა, რაც შესაძლოა ტესტირებით დადასტურდეს. მძიმე გენეტიკური დაავადების რისკის მქონე მრავალი ქალი ან წყვილი იღებს გადაწყვეტილებას, დაორსულდეს და ჯანმრთელი შვილები იყოლიოს პრენატალური დიაგნოსტიკის არსებობის და საჭიროების შემთხვევაში ორსულობის შეწყვეტის შესაძლებლობის გამო. ზოგჯერ პრენატალური ტესტირება ამცირებს შფოთვას, ეს განსაკუთრებით მაღალი რისკის მქონე ჯგუფებს ეხება. სხვა შემთხვევაში პრენატალური დიაგნოსტიკა ექიმებს საშუალებას აძლევს დაგეგმოს გენეტიკური დარღვევის ან თანდაყოლილი დეფექტის მქონე ნაყოფის პრენატალური მკურნალობა. თუ პრენატალური მკურნალობა შესაძლებელი არ არის, ორსულობის დროს დასმული დიაგნოზი დაეხმარება მშობლებს და ექიმებს ფსიქოლოგიურად მოემზადონ დაავადებული ბავშვის გაჩენისთვის, დაგეგმონ ორსულობის და მშობიარობის მართვა და ახალშობილის სათანადო მოვლა.

ტერმინი **პრენატალური დიაგნოსტიკა** ტრადიციულად ისეთი ნაყოფის ტესტირებისას გამოიყენება, რომელიც უკვე ცნობილია, რომ გენეტიკური დაავადების მაღალი რისკის ქვეშ არის და მისი მიზანია, განსაზღვროს, არის თუ არა ნაყოფი დაავადებული ამა თუ იმ დაავადებით. როგორც წესი, დაავადების მაღალი რისკი წინასწარ არის ცნობილი, თუკი წყვილს უკვე ჰყავს უფროსი დაავადებული შვილი, არსებობს დაავადების ოჯახური ისტორია, მშობლები რეცესიული დაავადების მატარებლები არიან ან **პრენატალური სკრინინგის** ტესტი (რომელსაც ამავე თავში, ქვემოთ განვიხილავთ) გაზრდილ რისკზე მიუთითებს. ხშირად (მაგრამ არა ყოველთვის) პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის საჭიროა **ინვაზიური პროცედურების** ჩატარება, როგორიცაა **ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღება** (**CVS**) ან ამნიოცენტეზი (ორივე მეთოდს ამავე თავში, ქვემოთ განვიხილავთ), რაც ანალიზისთვის ფეტალური უჯრედების ან ამნიონური სითხის აღებას მოითხოვს. პრენატალური დიაგნოზი უნდა იყოს მაქსიმალურად ზუსტი და დადებითი ან უარყოფითი პასუხი უნდა ასახავდეს, არის თუ არა ნაყოფი ამ კონკრეტული დაავადებით დაავადებული.

მეორე მხრივ, **პრენატალური სკრინინგი** ტრადიციულად ზოგიერთი ფართოდ გავრცელებული თანდაყოლილი დეფექტის გამოსავლენად გამოიყენება, როგორიცაა, მაგალითად, ქრომოსომული ანეუპლოიდიები, ნერვული მილის დეფექტები და სხვა სტრუქტურული ანომალიები იმ ორსულებში, რომელთაც თანდაყოლილი დეფექტის ან გენეტიკური დაავადების მქონე შვილის ყოლის მაღალი რისკი არ აქვთ. სკრინინგ-ტესტები გავრცელებული თანდაყოლილი დეფექტების გამო შეიმუშავეს, რომლებიც ყველაზე ხშირად ისეთ ორსულებში გვხვდება, რომელთაც არაფერი იციან რაიმე რისკის შესახებ და ამიტომაც მშობლებისთვის პრენატალური დიაგნოსტიკა არ შეუთავაზებიათ. როგორც წესი, სკრინინგ-ტესტები **არაინვაზიურია** და საჭიროებს ორსული ქალის სისხლის ნიმუშს ან გამოსახულების მიღებას ულტრასონოგრაფიული ან მაგნიტურ-რეზონანსული (MRI) კვლევით. ჩვეულებრივ, სკრინინგ-ტესტები იაფია და საკმაოდ დაბალი რისკის შემცველი, რის გამოც შესაძლებელია ყველა ორსული ქალის ტესტირება, მათი რისკის მიუხედავად.

პრენატალური დიაგნოსტიკის საბოლოო მიზანია წყვილების ინფორმირება მათ შთამომავლობაში თანდაყოლილი დეფექტების ან გენეტიკური დარღვევების რისკის შესახებ და ამ რისკის მართვასთან დაკავშირებით ინფორმირებული არჩევანის უზრუნველყოფა. საპირისპიროდ, პრენატალური სკრინინგის მიზანს წარმოადგენს ისეთი ორსულების აღმოჩენა, რომელთაც პრენატალურ დიაგნოსტიკურ ტესტირებას შესთავაზებენ. სკრინინგის ტესტი არ იძლევა "კი ან არა" დიაგნოსტიკურ პასუხს ანომალიის არსებობის შესახებ. უფრო სწორად, სკრინინგის შედეგად მიღებული თანდაყოლილი დეფექტის არსებობის რისკი შეესაბამება სათანადო ასაკის საკონტროლო ჯგუფის რისკს. სკრინინგის დადებითი პასუხის შემთხვევაში აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა (მაგ., ცრუ-უარყოფითი და ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე). როგორც წესი, სკრინინგ-ტესტის შედეგად მიღებული ცრუ-უარყოფითი პასუხების სიხშირე უფრო მეტია, ვიდრე დიაგნოსტიკური ტესტირების დროს მიღებული ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე (რაც 5%-ზე ნაკლებია).

ასე რომ, განსხვავება პრენატალურ დიაგნოსტიკურ ტესტირებასა და პრენატალურ სკრინინგს შორის ემყარება შემდეგს:

- იყო თუ არა ცნობილი ორსულობის დროს კონკრეტული დაავადების რისკის შესახებ
- რა წარმოადგენდა ტესტირების მიზანს: კონკრეტული დაავადების ზუსტი დიაგნოზის მიღება თუ რისკის შეფასება ზოგადპოპულაციურ რისკთან შედარებით
- როგორი იყო ტესტი – ინვაზიური თუ არაინვაზიური

ამჟამად, იმის გამო, რომ ინვაზიური პროცედურები უფრო უსაფრთხო გახდა და ტექნოლოგიები დაიხვეწა, დიაგნოსტიკისა და სკრინინგის გამიჯვნის საჭიროება ნაკლებად არსებობს. დღეისათვის სკრინინგ-ტესტის სახით უკვე ყველა ორსულ ქალს სთავაზობენ CVS-ს და ამნიოცენტეზს ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზებთან (CMA) ერთად (იხ. მე-5 თავი), არა მარტო გავრცელებული ქრომოსომული ანეუპლოიდიების, არამედ სხვა სახის გენომური დისბალანსის დასადგენად, მიუხედავად რისკის შეფასებისა, რაც ოჯახურ თუ პირად ისტორიას ან არაინვაზიური სკრინინგის ტესტის შედეგებს ემყარება. პრენატალური დიაგნოსტიკის შესაძლებლობები სულ უფრო იზრდება და მოიცავს არა მარტო სპეციფიკურ დარღვევებს, რომლებიც ნაყოფს ემუქრება, არამედ ასლის რიცხვის ანომალიების აღმოჩენას CMA-ით და მომავალში ჩანასახის მთლიანი გენომის სექვენირებასაც.

ამ თავის მიზანია სკრინინგის და დიაგნოსტიკის სხვადასხვა მიდგომების, მეთოდების და ჩვენებების განხილვა, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება მედიცინის ამ საკმაოდ სწრაფად განვითარებად და ცვალებად სფეროში. თუმცა მკითხველს ვაფრთხილებთ, რომ ნაყოფის და მისი გენომის კვლევის მეთოდების ტექნოლოგიური განვითარების გამო, პრენატალური სკრინინგის და დიაგნოსტიკის სტანდარტები მუდმივად იცვლება.

პრენატალური დიაგნოსტიკის მეთოდები

ინვაზიური ტესტირება

ამნიოცენტეზი

ინვაზიური ტესტირება ნაყოფის ქსოვილების მისაღებად ქორიონული ხაოს ნიმუშის აღებას (CVS) და ამნიოცენტეზს იყენებს.

ამნიოცენტეზი ეწოდება პროცედურას, რომლის დროსაც ამნიონის გარსში შეჰყავთ ნემსი და შპრიცის საშუალებით, ტრანსაბდომინალურად, იღებენ ამნიონური სითხის ნიმუშს (სურ. 17–1ა). ამნიონური სითხე შეიცავს ნაყოფის უჯრედებს, რომელთა კულტივაცია ხდება სადიაგნოსტიკო ტესტირების მიზნით. ამნიოცენტეზამდე ორსულს, როგორც წესი, უტარდება ულტრასონოგრაფიული სკანირება, რის საფუძველზეც აფასებენ ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობას, ადგენენ მუცლადყოფნის ასაკს (სხვადასხვა ბიომეტრული პარამეტრის განსაზღვრის გზით, მაგ., ნაყოფის თავის და მუცლის გარშემოწერილობის და ბარძაყის სიგრძის მიხედვით), ნაყოფების რაოდენობას, ამნიონური სითხის მოცულობას, ნაყოფის ანატომიურ აგებულებას და ნაყოფისა და პლაცენტის პოზიციას, ოპტიმალური საინექციო უბნის შესარჩევად. ამნიოცენტეზი ტარდება ამბულატორიულად, ორსულობის მე-16–20 კვირას, რომელსაც ბოლო მენსტრუაციული ციკლის პირველი დღიდან აითვლიან.

ცხრილი. 17-1 ალფა-ფეტოპროტეინის დონის მატების მიზეზები ამნიონურ სითხეში, გარდა ნერვული მილის დეფექტებისა

- ნაყოფის სისხლის დაბინძურება
- ნაყოფის სიკვდილი
- ორსულობა ტყუპი ნაყოფით
- ნაყოფის ანომალიები, მათ შორის, ვენტრალური კედლის დეფექტები, თანდაყოლილი ნეფროზის მინიმუმ ერთი ფორმა და სხვა იშვიათი პრობლემები
- ამნიონურ სითხეში AFP-ის ნორმალური შემცველობის დაუდგენელი მიზეზებით გამოწვეული ცვალებადობა
- ცრუ-დადებითი ზრდა, გამოწვეული ორსულობის ასაკის არასწორი შეფასებით

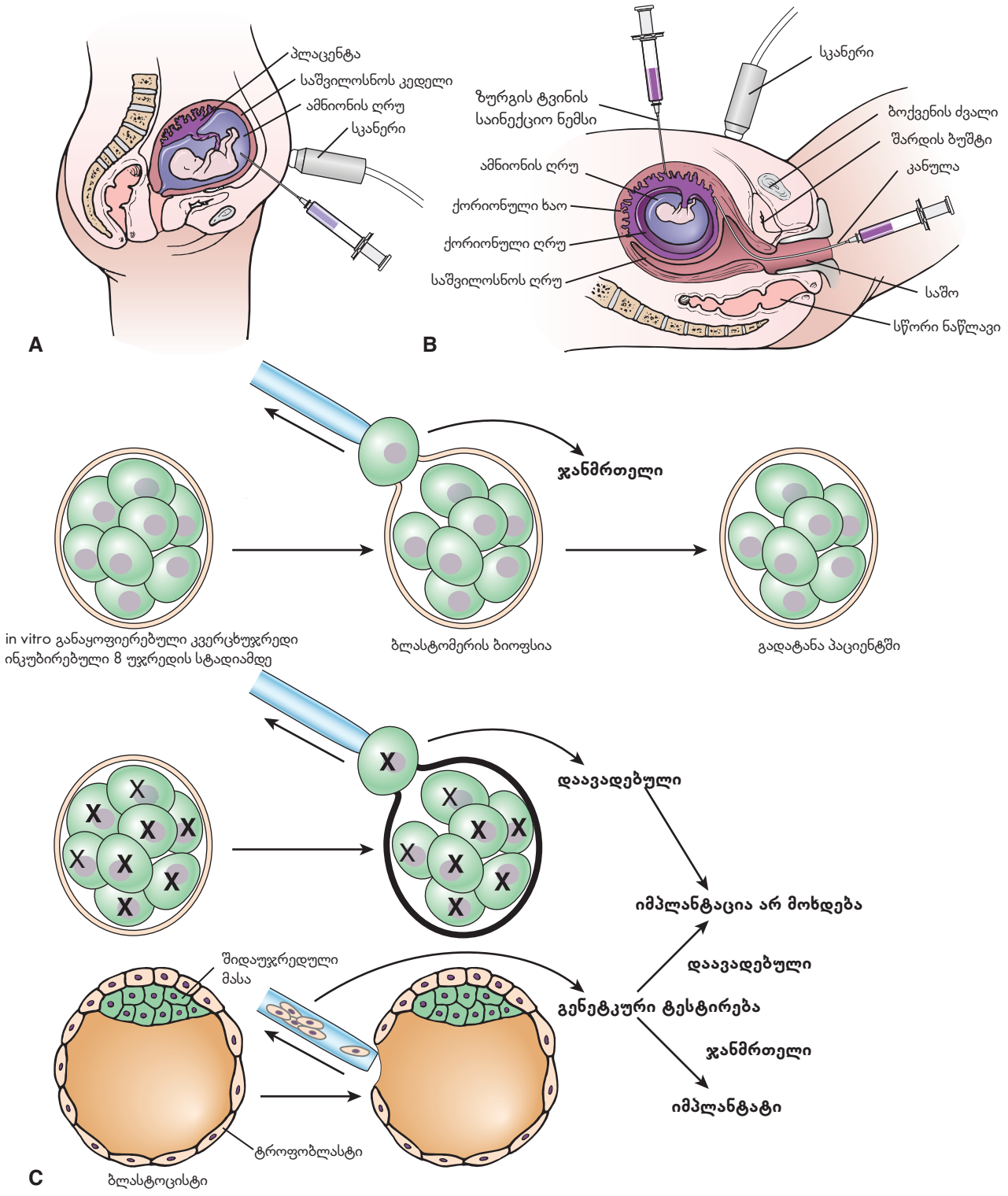
შენიშვნა: ამნიონური სითხის AFP-ის გაზრდილი დონის გამომწვევი ზოგიერთი მიზეზი შეძლება ულტრასონოგრაფიულმა გამოკვლევამ დაადასტუროს.
AFP, ალფა-ფეტოპროტეინი

ამნიონური სითხე, ნაყოფის ქრომოსომული და გენომური ანალიზის გარდა, შეიძლება **ალფა-ფეტოპროტეინის** (**AFP**) კონცენტრაციის განსასაზღვრად გამოიყენონ **ნერვული მილის ღია დეფექტის** გამოსავლენად (იხ. მე-8 და მე-14 თავები). ალფა-ფეტოპროტეინი, იგივე ნაყოფის გლი კოპროტეინი, ძირითადად ღვიძლში გამომუშავდება, გადადის ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში და თირკმელების გავლით ამნიონურ სითხეში ხვდება. ალფა-ფეტოპროტეინი დედის სისხლის ნაკადში მოხვედრამდე გაივლის პლაცენტას, სანაყოფე გარსებს და დედისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევის სისტემას. ამდენად, ის შეიძლება განისაზღვროს ამნიონურ სითხეში ((amniotic fluid AFP - AFAFP) ან დედის შრატში (maternal serum AFP - MSAFP). ორივე ანალიზი მეტად სასარგებლოა როგორც ნერვული მილის ღია დეფექტის რისკის შესაფასებლად, ასევე სხვა მიზეზების გამოც (განხილვა იხილეთ ქვემოთ).

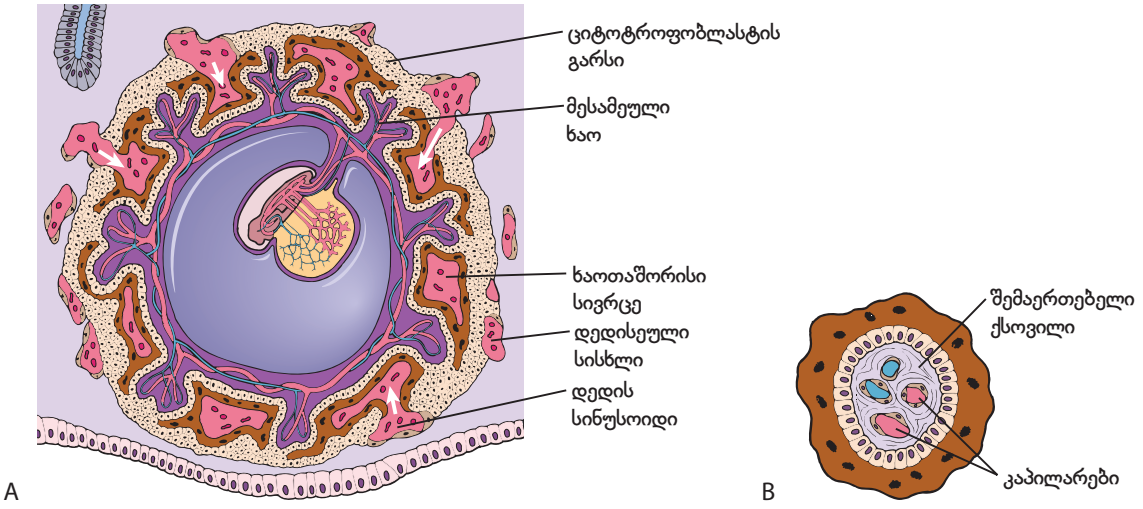
ალფა-ფეტოპროტეინის კონცენტრაცია შედარებით მარტივი და იაფი იმუნოანალიზის მეთოდით იზომება, რომლის გამოყენება ამნიონური სითხის ნებისმიერ ნიმუშში შეიძლება, მიუხედავად ამნიოცენტეზის სპეციფიკური ჩვენებებისა. ამნიონური სითხის AFP-ის (AFAFP) მოცულობის შესაფასებლად ხდება მისი დონის შედარება ნორმალურ ზღვრულ მაჩვენებელთან, რომელიც დადგენილია ორსულობის ყოველი ასაკისათვის. თუ AFAFP-ის დონე მომატებულია, უნდა გაირკვეს, ნერვული მილის ღია დეფექტის შემთხვევის გარდა, ამის გამომწვევი სხვა მიზეზი თუ არსებობს. ამნიონურ სითხეში ალფა-ფეტოპროტეინის უკიდურესად მაღალი კონცენტრაციის გამომწვევი პოტენციური ფაქტორების ჩამონათვალი მოცემულია მე-17-1 ცხრილში. თუ AFAFP-ის ანალიზი გამოიყენება ულტრასონოგრაფიულ სკანირებასთან ერთად, ორსულობის მე-18-19 კვირას სპინა ბიფიდას (spina bifida) მქონე ნაყოფების დაახლოებით 99% და ანენცეფალიის დეფექტის მატარებელი პრაქტიკულად ყველა ნაყოფი ვლინდება.

რა მიზნითაც არ უნდა ტარდებოდეს ამნიოცენტეზი, AFP-ს კონცენტრაცია ამნიონურ სითხეში და ამნიონური სითხის უჯრედების კარიოტიპები უნდა შემოწმდეს ნერვული მილის ღია დეფექტის (NTD) არსებობაზე, ასევე ქრომოსომულ და სხვა გენომურ ანომალიებზე, შესაბამისად. სხვა ტესტები მხოლოდ სპეციფიკური ჩვენებების დროს ტარდება.

გართულებები: ორსულობის მე-16-20 კვირას ჩატარებული შუატრიმესტრული ამნიოცენტეზის მთავარ გართუ-



სურ. 17-1 **A.** ამნიოცენტეზი. ამნიონის ღრუში შედიან ნემსით ტრანსაბდომინალურად და იღებენ ამნიონურ სითხეს (ჩვეულებრივ, დაახლოებით, 20 მლ-ს) დიაგნოსტიკისათვის (მაგ., ქრომოსომების შესწავლისთვის, ფერმენტების შეფასების ან დნმ-ის ანალიზისთვის). ულტრასონოგრაფია რუტინულად ტარდება პროცედურის წინ ან პროცედურის დროს. **B.** ქორიონული ხაოს ნიმუში (CVS). ნაჩვენებია ორი ალტერნატიული მიდგომა: ტრანსცერვიკალური: (დრეკადი კანულის მეშვეობით) და ტრანსაბდომინალური (ზურგის ტვინის საინექციო ნემსის მეშვეობით). მეთოდის წარმატება და უსაფრთხოება ორივე მეთოდის დროს ემყარება ულტრაბგერითი გამოსახულების გამოყენებას. **C.** პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა (PGD). კვერცხუჯრედებს იღებენ და იყენებენ in vitro განაყოფიერებისთვის. ბლასტომერის ბიოფსიისთვის განაყოფიერებული ემბრიონები ინკუნბაციაში 3 დღის მანძილზე იმყოფებიან, ვიდრე 8-16 უჯრედის სტადიას მიაღწევენ; შემდეგ იღებენ ერთ ბლასტომერს, რომელზეც ტარდება გენეტიკური ანალიზი ქრომოსომულ ანომალიაზე ან ერთეული გენის დარღვევებზე. ამ სურათზე ემბრიონი არის დაავადებული ("X") და ტესტირების შემდეგ არ მოხდება მისი იმპლანტაცია. ბლასტოცისტის ბიოფსიის დროს ხდება დაახლოებით ხუთი ტროფექტოდერმული უჯრედის აღება და ტესტირება (ეს ის უჯრედებია, რომლებიც შემდგომში დასაბამს მისცემენ პლაცენტას და არა ემბრიონს). დედის საშვილოსნოში გადაიტანენ მხოლოდ იმ ემბრიონებს, რომლებიც არ არის დაავადებული.



სურ. 17-2 მესამეული ქორიონული ხაოს და პლაცენტის განვითარება. A. იმპლანტირებული 21 დღის ემბრიონის და პლაცენტის განივკვეთი. **B**. მესამეული ხაოს განივკვეთი, სადაც ნაჩვენებია სისხლის მიმოქცევის სისტემის ჩამოყალიბება მეზენქიმურ ცენტრალურ მასაში, ციტოტროფობლასტი და სინციტიოტროფობლასტი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

ლებას წარმოადგენს ნაყოფის დაკარგვის რისკი (1:300-1:500), რაც დაახლოებით 1-2%-ით მეტია, ვიდრე ზოგადი მაჩვენებელი ორსულობის ამ ეტაპზე. სხვა გართულებები – ამნიონური სითხის გაჟონვა, ინფექციის შეჭრა და ნემსით ნაყოფის დაზიანება იშვიათია. ადრეული ამნიოცენტეზი, რომელიც ორსულობის მე-10-14 კვირაზე ტარდებოდა, აღარ არის რეკომენდებული, რადგან ამ დროს მატულობს სანაყოფე სითხის გაჟონვის რისკი, აგრეთვე სამჯერაა მომატებული სპონტანური აბორტის რისკი, ხოლო ტერფის დეფორმაციის (ტერფმრუდობის) რისკი 6-7-ჯერ არის გაზრდილი პოპულაციურ რისკთან (0.1-0.3%) შედარებით. ამჟამად ადრეული ამნიოცენტეზი ჩანაცვლებულია ქორიონული ხაოს ნიმუშის გამოკვლევით (იხ. ქვემოთ).

ქორიონული ხაოს ნიმუშების გამოკვლევა

ქორიონული ხაოს ნიმუშების (CVS) გამოკვლევა გულისხმობს ქორიონის ხაოს უბნიდან ქსოვილების ბიოფსიას ტრანსცერვიკალურად ან ტრანსაბდომინალურად. ჩვეულებრივ, ის ორსულობის მე-10-დან მე-13 კვირამდე ტარდება (სურ. 17-1ბ). ქორიონული ხაოები წარმოიქმნება ტროფობლასტისგან, ბლასტოცისტის ექსტრაემბრიონული ნაწილისგან (სურ. 17-2), და წარმოადგენს ჩანასახის მზა ქსოვილს ბიოფსიისათვის. ისევე, როგორც ამნიოცენტეზის დროს, კვლევას წინ უძღვის ულტრასონოგრაფიული სკანირება, ნიმუშის ასაღებად საუკეთესო ადგილის განსაზღვრის მიზნით.

შუატრიმესტრულ ამნიოცენტეზთან შედარებით, CVS-ის დიდი უპირატესობა ის არის, რომ მისი შედეგები ხელმისაწვდომია ორსულობის ადრეულ ვადებში, ნაყოფის დიაგნოზი ცნობილი ხდება უკვე პირველ ტრიმესტრში და, სათანადო არჩევანის შემთხვევაში, შესაძლებელია ორსულობის შეწყვეტა. თუმცა ამ ეტაპზე, ამნიოცენტეზისგან განსხვავებით, AFAFP-ის ანალიზი ვერ ხერხდება. ასე რომ, ნერვული მილის ღია დეფექტის (NTD) რისკი სხვა მეთოდით უნდა განისაზღვროს, მათ შორის დედის შრატში ალფა-ფეტოპროტეინის (MSAFP) სკრინინგით, ამნიოცენტეზით AFAFP-ის ანალიზისთვის და ულტრასონოგრაფიით.

ქრომოსომული ანალიზის ხარისხი აქ ისეთივეა, როგორც ამნიოცენტეზის შემთხვევაში (სიზუსტის მაჩვენებელი 99%-ზე მაღალია). თუმცა, CVS-ის სინჯების თითქმის 1% გაურკვეველ შედეგს იძლევა, რაც ქრომოსომული მოზაიციზმითაა გამოწვეული (იგულისხმება როგორც ჭეშმარიტი, ასევე ფსევდომოზაიციზმი; იხ. ქვემოთ); ამგვარ სიტუაციებში, შემდგომი ამნიოცენტეზი რეკომენდებულია იმის დასადგენად, აქვს თუ არა ნაყოფს ქრომოსომული ანომალია.

გართულებები: ქორიონული ხაოს ნიმუშის კვლევის დიდი გამოცდილების მქონე პრენატალური დიაგნოსტიკის ცენტრებში ნაყოფის დაკარგვის სიხშირე მხოლოდ ოდნავ აღემატება ზოგადპოპულაციურ რისკს, რომელიც ნებისმიერი ორსულობისთვის ჩასახვიდან 7-12 კვირაზე 2-5%-ია, ხოლო ამნიოცენტეზის შემთხვევაში რისკი 1:300-1:500 შეადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ თავდაპირველი მონაცემების მიხედვით CVS-ის შემდეგ აღინიშნებოდა თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირის ზრდა, განსაკუთრებით კი კიდურების დეფექტებისა, ამგვარი ზრდა არ დადასტურდა CVS-ს პროცედურების მრავალ სერიაში, რომლებსაც ორსულობის მე-10 კვირიდან გამოცდილი ექიმი ატარებდა.

პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზი

პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზი (**PGD**) გულისხმობს ტესტირებას **in virto განაყოფიერების** (**IVF**) დროს იმ ემბრიონების ამოსარჩევად და საშვილოსნოში გადასატანად, რომელთაც არა აქვთ სპეციფიკური გენეტიკური დაავადება (იხ. სურ. 17-1C). ეს ტექნოლოგია შემუშავდა, როგორც ორსულობის შეწყვეტის ალტერნატიული ვარიანტი იმ წყვილებისათვის, რომელთა შთამომავლებსაც სპეციფიკური გენეტიკური დარღვევა ან ანეუპლოიდია ემუქრებოდათ, ხოლო ამ მეთოდმა მათ ორსულობის გაგრძელების საშუალება მისცა.

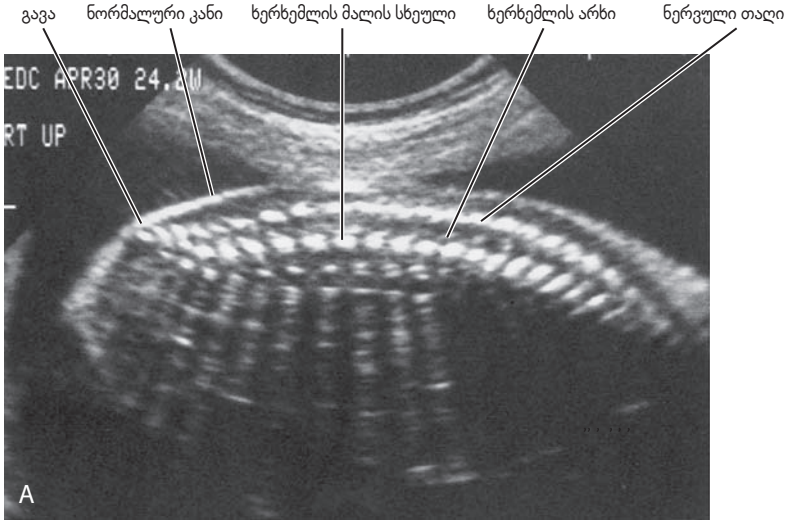
ორი ყველაზე ფართოდ გავრცელებული მიდგომაა ერთეული **ბლასტომერის** ბიოფსია და **ბლასტოცისტის** ბიოფსია. ბლასტომერის ბიოფსიის დროს IVF-დან სამი დღის შემდეგ 8-16 უჯრედისგან შემდგარ ემბრიონს მოაცილებენ ერთ უჯრედს. ბლასტოცისტის ბიოფსიის დროს განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედს 5-6 დღე კულტურაში ზრდიან ბლასტოცისტის განვითარებამდე (იხ. სურ. 17-1C) და ტროფექტოდერმიდან იღებენ დაახლოებით 5 უჯრედს (მაგრამ არა შიდაუჯრედულ მასას, რომელიც საკუთრივ ემბრიონად უნდა განვითარდეს; იხ. მე-14 თავი). რიგი ერთეული გენის დარღვევების დიაგნოზის დასმა შესაძლებელი გახდა პოლიმერაზური ჯაჭვური რეაქციის (PCR) შედეგად; აგრეთვე შესაძლებელია ქრომოსომული ანომალიების გამოვლენა ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციის ან CMA-ს გამოყენებით (იხ. მე-4 და მე-5 თავები). საშვილოსნოში გადაიტანენ იმ ემბრიონებს, რომლებიც არ შეიცავს საკვლევ გენეტიკურ ანომალიას ზუსტად ისე, როგორც რუტინული IVF-ის შემდეგ ხდება, დაზიანებულ ემბრიონებს კი ანადგურებენ. ამჟამად არსებული მონაცემები ადასტურებს, რომ ემბრიონზე ჩატარებულ ბიოფსიას არანაირი უარყოფითი ზეგავლენა არა აქვს მის განვითარებაზე.

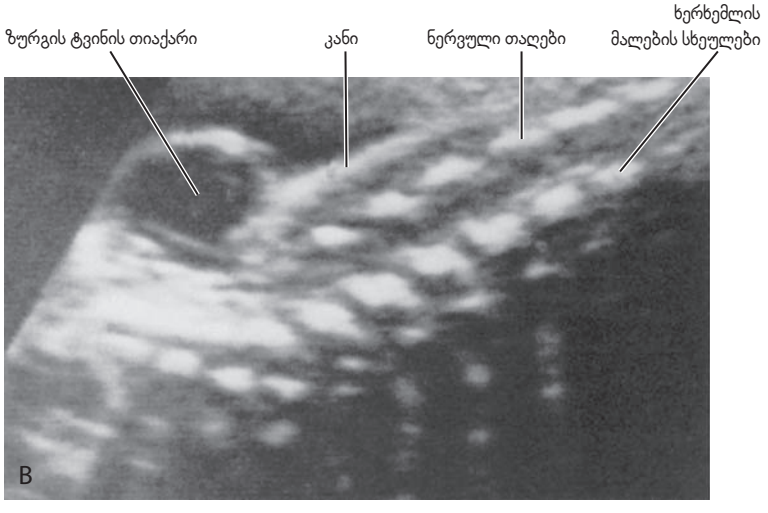
მიუხედავად იმისა, რომ მთელ მსოფლიოში ბლასტომერის ბიოფსიით ჩატარებულია ათასობით PGD, იგი დაკავშირებულია გარკვეულ წინააღმდეგობებთან. პირველი, ერთი უჯრედის მოლეკულური ანალიზი ტექნიკურად რთული შესასრულებელია; შესრულების სიზუსტე განსხვავებულია - ცრუ-დადებითი პასუხების რაოდენობა დაახლოებით 6%-ს შეადგენს, ცრუ-უარყოფითისა კი 1%-ს, რაც გაცილებით მაღალი მაჩვენებელია, ვიდრე CVS-ს ან ამნიოცენტეზის დროს აღებული მასალის შემთხვევაში. ბლასტოცისტის ბიოფსიის მეთოდი შედარებით ახალია და მისი საშუალებით მეტი უჯრედული მასალის მიღება და, შესაბამისად, კვლევის უფრო ზუსტად ჩატარებაა შესაძლებელი; თუმცა კვლევები ჯერ კიდევ ინტენსიურად მიმდინარეობს. მეორე, მიუხედავად იმისა, რომ PGD-ის შექმნის ერთ-ერთი მიზანი ორსულობის შეწყვეტასთან დაკავშირებული ეთიკური, რელიგიური და ფსიქოლოგიური სირთულეების თავიდან აცილება იყო, პროცედურა კვლავ რჩება ეთიკური დავის საგნად მათთვის, ვისაც მიაჩნია, რომ დაზიანებული ემბრიონების განადგურება აბორტის ტოლფასია.

არაინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკა

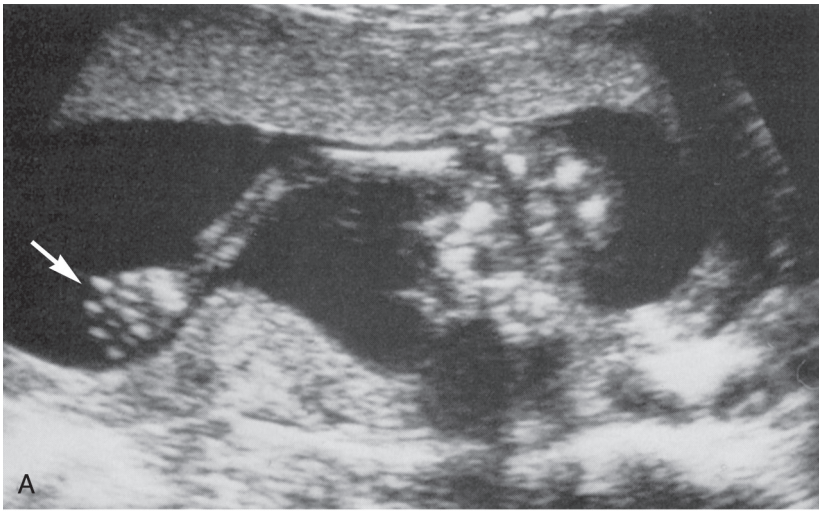
ანომალიების ულტრასონოგრაფიული პრენატალური დიაგნოსტიკა

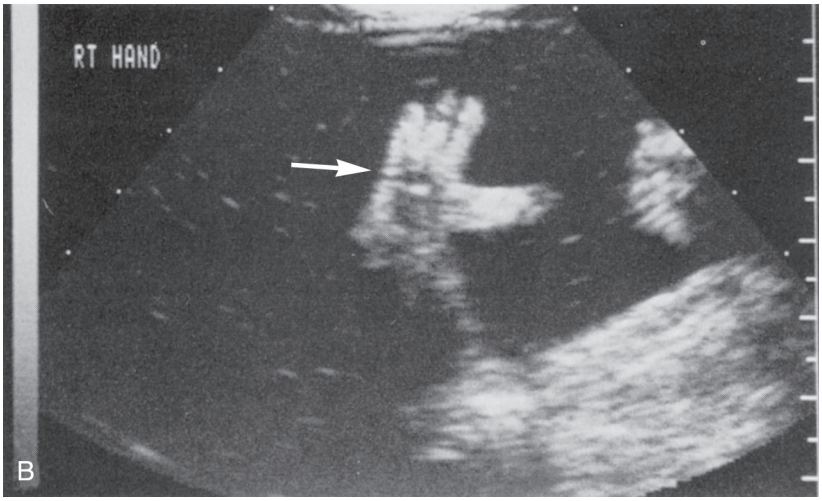
მაღალმგრძნობიარე და სათანადო დროს ჩატარებული სკანირება ფართოდ გამოიყენება ნაყოფის ასაკის, მრა-





სურ. 17-3 **ხერხემლის არხის და ნერვული მილის ულტრასონოგრამები. A.** ნორმალური ჩანასახი ორსულობის 24-ე კვირას; სიგრძივი შუა ხედი, მარცხნივ გამოსახულია გავის ძვალი, მარჯვნივ – გულმკერდის ხერხემლის განყოფილება. ყურადღება მიაქციეთ თეთრი ფერის ექოსიგნალების ორ პარალელურ სვეტს, რომლებიც შეესაბამება ნერვულ თაღებს. აგრეთვე ნაჩვენებია ხერხემლის მალების სხეულების და ინტაქტური კანის ექოსიგნალები. **B.** ნერვული მილის დეფექტის მქონე ნაყოფი, რომელსაც აქვს აშკარად გამოხატული ზურგის ტვინის თიაქარი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*





სურ. 17-4 ხელის მტევნის ულტრასონოგრამები (*ნაჩვენებია ისრით*). **A**. ნორმალური ნაყოფი. **B**. ჰოლტ-ორამის სინდრომიანი ნაყოფი, რომელსაც აქვს აუტოსომურ-დომინანტური დეფექტი გულის თანდაყოლილი მანკებით (ხშირად წინაგულების ძგიდის დეფექტით) და კიდურების მრავალგვარი ანომალიით, რომლებიც გამოწვეულია მუტაციებით TBX5 ტრანსკრიფციის ფაქტორის გენში. ყურადღება მიაქციეთ, რომ ნაყოფს აქვს მხოლოდ სამი თითი და ცერი. ცერს აქვს ანომალიური ფორმა (დიდი ზომის და სქელია) და მდებარეობა. *იხ.წყაროები დამტკიცებულებები.*

ცხრილი. 17-2 ფეტალური ანომალიების მაგალითები, რომელთა დიაგნოსტიკა ან გამორიცხვა შესაძლებელია პრენატალური ულტრასონოგრაფიით

ერთეული გენის დარღვევები
- ჰოლოპროზენცეფალია
- თირკმლის პოლიკისტური დაავადება ახალშობილებში
- მეკელ-გრუბერის სინდრომი (აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, რომელსაც თან ახლავს თავის ტვინის თიაქარი, პოლიდაქტილია და პოლიკისტური თირკმელები)
- ფრინსის სინდრომი (აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება, რომელსაც თან ახლავს სახის, დიაფრაგმის, კიდურების, შარდ-სასქესო სისტემის და ცენტრალური ნერვული სისტემის ანომალიები)

დაავადებები, რომლებიც მიჩნეულია მულტიფაქტორულად
- გაპობილი ტუჩი და სახის სხვა სიმახინჯეები
- ტერფმრუდობა
- გულის თანდაყოლილი მანკები
- ნერვული მილის დეფექტები

ანომალიები, რომლებიც სინდრომზე მიუთითებს
- ანომალიური გენიტალიები
- კისტური ჰიგრომა
- პოლიდაქტილია
- ჩანასახის თიაქარი
- სხივის ძვლის დეფექტები

ცხრილი. 17-3 ქრომოსომული დარღვევების სიჭარბე ნაყოფებში, რომელთაც სონოგრაფიული გამოკვლევით იზოლირებული და მრავლობითი ანომალიები დაუდგინდათ

ანომალია	ნაყოფები ანომალიური კარიოტიპით (%)	
	იზოლირებული დარღვევა	მრავლობითი დარღვევები
ვენტრიკულომეგალია	2	17
ქოროიდული წნულის კისტები	1	48
კისტური ჰიგრომა	52	71
კეფის შეშუპება	19	45
დიაფრაგმის თიაქარი	2	49
გულის მანკები	16	66
თორმეტგოჯა ნაწლავის ატრეზია	38	64
ჭიპის თიაქარი	8	46
თირკმლის ანომალიები	3	24

Modified from Snijders RJM, Nicolaides KH: Ultrasound markers for fetal chromosomal defects, New York, 1996, Parthenon.

ვალნაყოფიანი ორსულობების და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის შესაფასებლად. მრავალწლიანი დაკვირვების შედეგად დადასტურდა, რომ ულტრასონოგრაფია ნაყოფისთვის ან დედისთვის მავნე არ არის. ულტრასონოგრაფიის სპეციალისტების მიერ ამჟამად გამოყენებული აღჭურვილობა და მეთოდიკა საშუალებას გვაძლევს რუტინული ულტასონოგრაფიით ბევრი მანკი გამოვავლინოთ (სურ. 17-3 და 17-4). მას შემდეგ, რაც რუტინული ულტრაბგერითი გამოკვლევით აღმოჩნდება მანკი ან მასზე ეჭვს მიიტანენ, შეიძლება დაინიშნოს დეტალური სამი და ოთხგანზომილებიანი (როგორც ეს ხდება ნაყოფის ექოკარდიოგრაფიის დროს) ულტრაბგერითი კვლევა. ულტრაბგერის გარჩევადობის გაუმჯობესებასთან ერთად უკვე პირველი ტრიმესტრის ბოლოს შესაძლებელია ნაყოფის სულ უფრო მეტი სტრუქტურული ანომალიის ნახვა (ცხრილი 17-2; იხ. სურ. 17-3).

ნაყოფის მთელი რიგი ანომალიები, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია ულტრაბგერითი გამოკვლევით, დაკავშირებულია ქრომოსომულ ანეუპლოიდიასთან, მათ შორის არის ტრისომია 21, ტრისომია 18, ტრისომია 13, 45, X და მრავალი სხვა ანომალიური კარიოტიპი (ცხრილი 17-3). ამგვარი ანომალიების იზოლირებულად ნახვა ქრომოსომულად ნორმალურ ნაყოფშიც შეიძლება. მე-17-3 ცხრილში შედარებულია ქრომოსომული დეფექტების სიხშირე ნაყოფში, როდესაც ულტრაბგერითი გამოკვლევით აღმოჩენილი ერთი რომელიმე ანომალია იზოლირებული გამოვლენაა და როდესაც ის მრავლობითი ანომალიებიდან ერთ-ერთია. ქრომოსომული ანომალიების მქონე ნაყოფის ალბათობა მკვეთრად იზრდება, როდესაც ულტრაბგერითი გამოკვლევით გამოვლენილი დარღვევა მრავალი ანომალიიდან მხოლოდ ერთია.

ცხრილი. 17-4 ჩვენებები ნაყოფის ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევისათვის*

დედისეული ჩვენებები (გულის თანდაყოლილი დაავადების რისკი, %)
• ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი (3-5%)
• ფენილკეტონურია (15%)
• ტერატოგენის ზემოქმედება
• ტალიდომიდი (10%, თუ ზეგავლენა მოხდა ჩასახვიდან 20-36 დღის შემდეგ)
• ფენიტოინი (2-3%)
• ალკოჰოლი (25% ნაყოფის ალკოჰოლური სინდრომისშემთხვევაში)
• დედის გულის თანდაყოლილი მანკი (პათოლოგიათა უმეტესობის 5-10%)
ნაყოფის ჩვენებები
• ზოგადი ანომალიები ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევის შედეგად
• არითმია
• ქრომოსომული დარღვევები
• კისრის შესქელება
• ნაყოფის არაიმუნური წყალმანკი
ოჯახური ჩვენებები
• მენდელისეული სინდრომები
• მამის გულის თანდაყოლილი მანკი (2-5%)
• თანდაყოლილი გულის მანკით დაავადებული ბავშვი ოჯახში (2-4%, ზოგიერთი დარღვევის შემთხვევაში უფრო მაღალი მაჩვენებელი).

ეს არასრული სიაა, ხოლო ჩვენებები სხვადასხვა ცენტრში სხვადასხვაა.

თუ გამოკვლევა აჩვენებს, რომ ნაყოფი ნორმალურია, პასუხი დამაიმედებელი იქნება, ხოლო ანომალიის არსებობის შემთხვევაში წყვილს შესაძლებლობა აქვს, მიიღოს გადაწყვეტილება ორსულობის გაგრძელების და მშობიარობის მართვის ან ორსულობის შეწყვეტის შესახებ. თუ ულტრასონოგრაფიული ან მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალია დადგინდა, საჭიროა დაიგეგმოს კონსულტაცია და შემდგომი კვლევა კლინიკური გენეტიკის ან პერინატალური განყოფილების სპეციალისტებთან.

ერთეული გენის დარღვევების დიაგნოსტიკა პრენატალური ულტრასონოგრაფიით

ზოგი ერთეული გენის დარღვევის დროს, რომელთა დიაგნოსტიკა შესაძლებელია დნმ-ის ანალიზით, მაგრამ არ მოიპოვება სისხლის ან ქსოვილის ნიმუშები დნმ-ის ან ბიოქიმიური კვლევებისთვის, ულტრასონოგრაფია შეიძლება სასარგებლო იყოს პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის. მაგალითად, 17-4B სურათზე ნაჩვენებია ულტრაბგერითი კვლევისას გამოვლენილი ნაყოფის ანომალიური ხელის მტევანი ორსულობისას **ჰოლტ-ორამის სინდრომის** 50%-იანი რისკით. ეს არის აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, რომელსაც ახასიათებს გულის თანდაყოლილი დაავადება ხელის მტევნის ანომალიებთან ერთად.

ულტრასონოგრაფიული კვლევა იმ შემთხვევაშიც საჭიროა, როდესაც გენეტიკური დაავადების რისკი გაურკვეველია და დნმ-ზე დაფუძნებული ზუსტი ტესტის გაკეთება არ არის შესაძლებელი.

მულტიფაქტორული დაავადებების დიაგნოსტიკა პრენატალური ულტრასონოგრაფიით

ზოგი იზოლირებული ანომალია, რომელიც შეიძლება განმეორდეს ოჯახებში და რომელსაც, სავარაუდოდ, მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა ახასიათებს, შესაძლოა ულტრასონოგრაფიითაც გამოვლინდეს (იხ. ცხრილი 17-2); ასეთია, მაგალითად ნერვული მილის მანკები (იხ. სურ. 17-3). ბევრ ცენტრში შესაძლებელია ნაყოფის ექოკარდიოგრაფიული კვლევის ჩატარება გულის თანდაყოლილი მანკის რისკის მქონე ორსულობების დეტალურად შეფასების მიზნით (ცხრილი 17-4).

ნაყოფის სქესის განსაზღვრა

ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა ფეხმძიმობის მე-14 კვირიდან შეიძლება ნაყოფის სქესის განსაზღვრისთვის გამოვიყენოთ. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ზოგი x-შეჭიდული რეცესიული დარღვევის (მაგ., ჰემოფილიის) პრენატალური დიაგნოსტიკის დროს მაღალი რისკის მქონე ქალებში. წყვილმა შეიძლება უარი თქვას ინვაზიურ ტესტირებაზე, თუ ულტრასონოგრაფიული კვლევით მდედრობითი სქესის (და ამიტომაც დიდი ალბათობით ჯანმრთელი) ნაყოფი გამოვლინდა.

პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩვენებები ინვაზიური ტესტით

არსებობს საყოველთაოდ მიღებული ჩვენებები ინვაზიური პროცედურებით პრენატალური ტესტირების ჩასატარებლად (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). დედის ხანდაზმულობასთან ერთად გარკვეული ტრისომიების რისკის მატების გამო ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკის ყველაზე ხშირ ჩვენებას წარმოადგენს ტესტირება **დაუნის სინდრომზე** (ტრისომია 21) და ორ სხვა უფრო მძიმე აუტოსომურ ტრისომიაზე, ტრისომია 13 და ტრისომია 18 (იხ. მე-6 თავი). ამ მიზეზის გამო უწინ პრენატალური დიაგნოსტიკის ყველაზე ხშირი ჩვენება დედის ხანდაზმული ასაკი იყო. თუმცა თანამედროვე კლინიკური სახელმძღვანელოები **დედის ხანდაზმულ** ასაკს ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩატარების ერთადერთ მაჩვენებლად არ თვლიან, ამის ნაცვლად კი რეკომენდაციას უწევენ რისკის შეფასებას არაინვაზიური სკრინინგის ერთი ან მეტი მეთოდით, რომლებსაც ამავე თავში, ქვემოთ აღვწერთ.

ნაყოფის ქრომოსომული ანომალიების გარდა არსებობს 2000-ზე მეტი ერთეული გენის დარღვევა, რომელთა გენეტიკური ტესტირება შესაძლებელია. გენეტიკური კონსულტაციის დროს პრენატალური ტესტირება ამნიოცენტეზით ან CVS-ით შეიძლება შევთავაზოთ წყვილს, რომელსაც ამ დაავადებათაგან ერთ-ერთის განვითარების რისკი აქვს; თუმცა უკვე თითოეულ წყვილზეა დამოკიდებული, მიიღებენ თუ არა გადაწყვეტილებას ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩატარების შესახებ, იმის გათვალისწინებით, თუ რამდენად სარისკოდ მიაჩნიათ მათ ეს პროცედურა ნაყოფისთვის და რამდენად მძიმედ თვლიან არსებულ დაავადებას.

ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტიკის ტრადიციული კლინიკური მიდგომაა პაციენტისთვის ამ პროცედურების შეთავაზება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ნაყოფი სპეციფიკური დაავადების გაზრდილი რისკის ქვეშ არის, რაზეც შეიძლება მიუთითებდეს ოჯახური ისტორია, სკრინინგ-ტესტის დადებითი პასუხი ან სხვა სრულიად გამოკვეთილი რისკ-ფაქტორების არსებობა (მაგრამ არა მხოლოდ

პრენატალური დიაგნოსტიკის ძირითადი ჩვენებები ინვაზიური ტესტირების დროს

- წინა ორსულობის შედეგად დაბადებული ბავშვი დენოვო ქრომოსომული ანეუპლოიდიით ან სხვა გენომური დისბალანსით.
- მიუხედავად იმისა, რომ ქრომოსომული ანეუპლოიდიის მატარებელი ბავშვის მშობლებს შეიძლება ნორმალური ქრომოსომები ჰქონდეთ, ზოგჯერ ისინი მომდევნო ბავშვის დაბადების დროს მაინც ქრომოსომული ანომალიის რისკის ქვეშ არიან. მაგალითად, თუ 30 წლის ქალს დაუნის სინდრომიანი შვილი ჰყავს, მისთვის რომელიმე ქრომოსომული დარღვევის რეციდივის რისკი დაახლოებით 1/100-ია (შესაბამისი პოპულაციური რისკი 1/390-ის ტოლია). გაზრდილი რისკის ერთ-ერთი შესაძლო ახსნა მშობლის მოზაიციზმია, თუმცა უმეტეს შემთხვევებში ამის მექანიზმი არ არის ცნობილი.
- ერთ-ერთი მშობლის მიერ სტრუქტურული ქრომოსომული ან გენომური ანომალიის მატარებლობა

  ბავშვის მიერ ქრომოსომული ანომალიის მატარებლობის რისკი დამოკიდებულია ანომალიის ტიპზე და ზოგჯერ მშობლის წარმომავლობაზე. მაქსიმალური, 100%-იანი რისკი დაუნის სინდრომის მიმართ მხოლოდ იმ შემთხვევაში არსებობს, თუ რომელიმე მშობელი 21q21q რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელია (იხ. მე-6 თავი).
- ოჯახური ანამნეზი გენეტიკური დარღვევის შესახებ, რომლის დიაგნოსტიკა ან გამორიცხვა ბიოქიმიური ან დნმ-ის ანალიზით შეიძლება

  ამ ჯგუფის დარღვევათა უმეტესობა გამოწვეულია ერთეული გენის დარღვევებით, რომელთა განმეორების რისკი 25-50%-ია. შემთხვევები, სადაც მშობლებს მატარებლობის დიაგნოზი პოპულაციური სკრინინგ-ტესტით დაუსვეს და არა დაავადებული შვილის დაბადების შემდეგ, ასევე ამ კატეგორიას მიეკუთვნებიან. პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის განსაკუთრებით პრობლემურია მიტოქონდრიული დარღვევების გამოვლენა.
- X-შეჭიდული დაავადების ოჯახური ანამნეზი, რომლის მიმართ რაიმე სპეციფიკური პრენატალური სადიაგნოსტიკო ტესტი არ არსებობს

  თუკი არ არსებობს ალტერნატული მეთოდი, X-შეჭიდული დარღვევის მატარებელი ვაჟის მშობლებს მომდევნო ორსულობისას შეუძლიათ ნაყოფის სქესი განსაზღვრონ იმისათვის, რომ ორსულობის გაგრძელება ან შეწყვეტა გადაწყვიტონ, რადგან რეციდივის რისკი თითქმის 25%-ია. X-შეჭიდული დარღვევებისთვის, როგორიცაა, მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია ან ჰემოფილია A და B, რომელთა პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია დნმ-ის ანალიზით, თავდაპირველად განსაზღვრავენ ნაყოფის სქესს და შემდეგ დნმ-ის ანალიზს ატარებენ იმ შემთხვევაში, თუ ნაყოფი მამრობითი სქესისაა. ზემოაღნიშნული სიტუაციებიდან რომელიმესთვის შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს **პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა** (იხ. ტექსტი), რის საფუძველზეც საშვილოსნოში ხდება მხოლოდ იმ ემბრიონების იმპლანტაცია, რომლებსაც აღნიშნული დარღვევა არა აქვთ.
- ნერვული მილის დეფექტის (NTD) რისკი

  ნერვული მილის დეფექტის მქონე პაციენტების პირველი რიგის ნათესავები, (ზოგიერთ ცენტრებში კი მეორე რიგის ნათესავებიც) უნდა გამოიკვლიონ ამნიოცენტეზით ანალოგიური დეფექტის მატარებელი ბავშვის დაბადების გაზრდილი რისკის გამო (იხ. ცხრილი 8-9); ამჟამად შესაძლებელია ღია ნერვული მილის მრავალი დეფექტის გამოვლენა არაინვაზიური ტესტებით, რაზეც ქვემოთ ვისაუბრებთ.
- გაზრდილი რისკის განსაზღვრა დედის შრატის სკრინინგით, ულტრაბგერითი გამოკვლევით და არაუჯრედული დნმ-ის არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგ-ტესტით გენეტიკური ანალიზი და შემდგომი ტესტირება რეკომენდებულია, თუ დედის შრატის სკრინინგის და ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევის რუტინული მეთოდების საფუძველზე ნაყოფის ანომალიების არსებობას ვარაუდობენ.
- ინვაზიური ტესტირება ორსული ქალის ან წყვილის სურვილით

  მიუხედავად იმისა, რომ ინვაზიური კვლევა ერთ დროს მხოლოდ ხანდაზმულ ორსულებს უტარდებოდათ, სხვა რაიმე რისკის გარეშე, ზოგიერთი თანამედროვე პროფესიული გაიდლაინი მოგვიწოდებს, რომ ინვაზიური ტესტირება ყველა წყვილს უნდა შევთავაზოთ.

დედის ასაკი). კანადის მეან-გინეკოლოგთა საზოგადოების და პრენატალური დიაგნოსტიკის საერთაშორისო საზოგადოების 2011 წლის პრაქტიკული გაიდლაინებით მოწოდებულია, რომ ორსულობისას საკონტროლოდ ინვაზიური ტესტირება ჩატარდეს მხოლოდ დასაბუთებული გაზრდილი რისკის არსებობის შემთხვევაში. ამის საპირისპიროდ, მეან-გინეკოლოგთა ამერიკული კოლეგია(ACOG) რეკომენდაციას იძლევა, რომ ამნიოცენტეზი ან CVS ჩაუტარდეს ყველა ქალს, მიუხედავად ასაკისა და წინასწარი სკრინინგ-ტესტის პასუხისა, რომელიც გაზრდილ რისკზე მიუთითებს.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ინვაზიური პრენატალური დიაგნოსტირებით ვერ გამოვრიცხავთ ნაყოფის ყველა შესაძლო ანომალიას. ის ნაყოფის სპეციფიკური დაავადების არსებობის (ან შესაძლო არსებობის) განსაზღვრით შემოიფარგლება, ხოლო ამ მდგომარეობის გამოსავლენად კონკრეტული დიაგნოსტიკური ტესტირების მეთოდი გამოიყენება.

პრენატალური სკრინინგი

ტრადიციულად, პრენატალური სკრინინგი ეყრდნობა როგორც ულტრასონოგრაფიულ, ისე სხვადასხვა ცილისა და ჰორმონის (ე. წ. საანალიზო ნივთიერებების/ანალიტების) განსაზღვრას დედის შრატში, რომელთა დონეები იცვლება, როდესაც ჩანასახს ტრისომია ან ნერვული მილის დეფექტი აქვს. სულ ცოტა ხნის წინ პრენატალური სკრინინგის და სამეანო გენეტიკის სფერომ დიდ წარმატებას მიაღწია, როცა აღმოჩნდა, რომ დედის შრატი შეიცავს არა მხოლოდ ანალიზისათვის საჭირო ნივთიერებებს, არამედ არაუჯრედულ დნმ-საც, რომლის გარკვეული ნაწილიც ფეტალური წარმოშობისაა. ამ არაუჯრედული დნმ-ის სექვენირება თანამედროვე ტექნოლოგიების გამოყენებით (იხ. ქვემოთ, ამავე თავში) ტრადიციულ ანალიტიკურ სკრინინგთან შედარებით ტრისომიების გაცილებით მაღალი მგრძნობელობის და სიზუსტის არაინვაზიური სკრინინგის საშუალებას გვაძლევს.

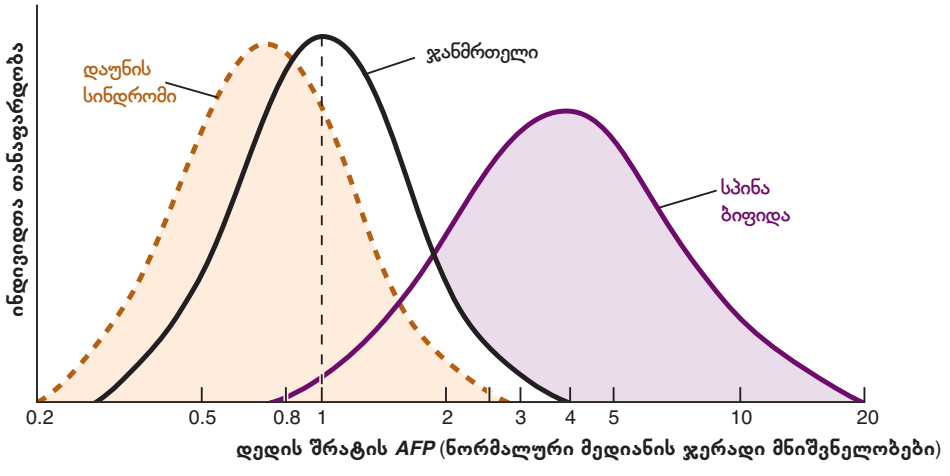
ნერვული მილის დეფექტების სკრინინგი

ზემოთ აღწერილი AFAFP ტესტი ნაჩვენებია იმ ორსულებისთვის, რომელთაც ღია NTD-ის დადგენილი მაღალი რისკის გამო ამნიოცენტეზი უნდა ჩაუტარდეთ. თუმცა, რადგან NTD-ის მქონე ახალშობილთა 95%-მდე ისეთ ოჯახებში იბადება, რომელთა ანამნეზში ამგვარი დარღვევა არ არის, სამედიცინო პრაქტიკაში შედარებით მარტივ სკრინინგ-ტესტს – არაინვაზიურ MSAFP ტესტს – იყენებენ, რომელიც პრენატალური დიაგნოსტიკის, პრევენციისა და მართვის მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს წარმოადგენს.

თუ ნაყოფს ღია NTD აქვს, დედის შრატში და ამნიონურ სითხეში AFP-ს კონცენტრაცია ნორმაზე მაღალია. ეს დაკვირვება საფუძვლად დაედო ღია NTD-ების დასადგენად MSAFP-ის გაზომვის, როგორც სკრინინგ-ტესტის, გამოყენებას ორსულობის მე-16 კვირაში. არსებობს მნიშვნელოვანი გადაფარვა MSAFP-ის კონცენტრაციათა ნორმალურ დიაპაზონს და ღია NTD-სათვის დამახასიათებელ კონცენტრაციებს შორის (იხ. სურ. 75-5). MSAFP-ის მომატებული დონე ორსულებში ვერ ჩაითვლება ღია NTD-ის სპეციფიკურ მახასიათებლად; იგი შეიძლება გამოიწვეული იყოს სხვა მრავალი მიზეზით, რომელთა დიფერენცირება ღია NTD-საგან შესაძლებელია ნაყოფის ულტრასონოგრაფიით (ცხრილი 17-5).

MSAFP აბსოლუტურად მგრძნობიარე არ არის, რადგან მისი შეფასება დამოკიდებულია სტატისტიკურად განსაზღვრულ მნიშვნელობებზე. თუ მომატებულ კონცენტრაციად მივიჩნევთ ნორმალური ორსულობის საშუალო კონცენტრაციაზე ორჯერ მეტ დონეს, ვნახავთ, რომ ღია NTD-ების მქონე ჩანასახების 20% გამოუვლენელი დარჩება. თუ ტესტის მგრძნობელობას გავაუმჯობესებთ ნორმალური დიაპაზონის დაწევით, მაშინ ეს მეთოდის სპეციფიკურობის შემცირების ხარჯზე მოხდება, რაც ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირეს გაზრდის.

MSAFP-ის ანალიზისა და დეტალური დიაგნოსტიკური ულტრასონოგრაფიის კომბინირებული გამოყენება (განხილვა იხ. ქვემოთ) სიზუსტით უახლოვდება ღია NTD-



სურ. 17-5 დედის შრატის ალფა-ფეტოპროტეინის (**AFP**-ის) კონცენტრაცია, გამოხატული მედიანის ჯერადი მნიშვნელობებით ნორმალურ ნაყოფებში, ნერვული მილის დეფექტების მქონე და დაუნის სინდრომიან ნაყოფებში. *იხ.წყაროები დამტკიცებულებები.*

ცხრილი. 17-5 დედის შრატის α-ფეტოპროტეინის კონცენტრაციის ზრდის მიზეზები

ორსულობის ასაკი გამოთვლილზე უფრო მაღალია	გავა-კუდუსუნის ტერატომები
სპინა ბიფიდა	თირკმლის ანომალიები
ანენცეფალია	შარდის შეკავება
კანის თანდაყოლილი დეფექტები	პოლიკისტური თირკმელი
პილონიდური კისტები	თირკმლის უქონლობა
მუცლის ფარის დეფექტები	თანდაყოლილი ნეფროზი
კუჭ-ნაწლავის დეფექტები	არასრული ოსტეოგენეზი
გაუვალობა	მცირე წონა დაბადებისას
ღვიძლის ნეკროზი	ოლიგოჰიდრამნიოზი
კლოაკის ექსტროფია	მრავლობითი ორსულობა
კისტური ჰიგრომა	დედის მცირე წონა

From Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al: Williams obstetrics, ed 20, Stamford, CT, 1997, Appleton & Lange, p 972.

ების გამოსავლენად AFAFP -სა და ულტრასონოგრაფიის სიზუსტეს. ამდენად, NTD-ების მქონე პაციენტთა პირველ და მეორე რიგის ან უფრო შორეულ ნათესავებს ამნიოცენტეზის ნაცვლად შეიძლება ჩაუტარდეთ MSAFP-ის ანალიზი (მე-16კვირაზე), შემდეგ კი დეტალური ულტრაბგერითი გამოკვლევა (მე-18 კვირაზე).

დაუნის სინდრომის და სხვა ანეუპლოიდიების სკრინინგი

ძირითადი აუტოსომური ტრისომიებით დაავადებული ბავშვების 70%-ზე მეტი ისეთი დედებისგან იბადება, რომელთაც არა აქვთ რაიმე ცნობილი რისკის ფაქტორი, დედის ხანდაზმულობის ჩათვლით (იხ. სურ. 6-1). ამ პრობლემის გადაჭრის პერსპექტივა წარმოშვა მოულოდნელმა აღმოჩენამ, როდესაც მეორე ტრიმესტრში NTD-ის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული სკრინინგ-ტესტის შედეგად MSAFP-ის კონცენტრაცია დაქვეითებული იყო მრავალ ორსულში, რომელთა ნაყოფებს მოგვიანებით აუტოსომური ტრისომია, კერძოდ კი მე-18 და 21-ე ქრომოსომების ტრისომია აღმოაჩნდათ. ცალკე აღებულ MSAFP-ის კონცენტრაციას მეტისმეტად დიდი გადაფარვა ახასიათებს ნორმალურ ორსულობასა და დაუნის სინდრომიან ორსულობას შორის, რაც საეჭვოს ხდის სკრინინგისთვის მის ვარგისიანობას (იხ. სურ. 15-5). თუმცა დღეისათვის შექმნილია დედის შრატის ცილების მარკერების კომპლექტი, რომელსაც განსაზღვრულ ულტრასონოგრაფიულ მაჩვენებლებთან ერთად სკრინინგისათვის აუცილებელი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა აქვს. ტესტების ეს კომპლექტები რეკომენდებულია არაინვაზიური სკრინინგისთვის – თუმცა არა საბოლოო დიაგნოსტიკისთვის – ორსულობის პირველ და მეორე ტრიმესტრებში, განურჩევლად დედის ასაკისა.

პირველი ტრიმესტრის სკრინინგი

პირველი ტრიმესტრის სკრინინგი ორსულობის მე-11-13 კვირაზე ტარდება და ემყარება დედის შრატში გარკვეული ნივთიერებების დონის რაოდენობრივ გაზომვას მაღალი სიზუსტის ულტრასონოგრაფიულ კვლევასთან ერთად. ნივთიერებები, რომლებიც დედის შრატში იზომება, არის **ორსულობასთან დაკავშირებული პლაზმური ცილა A** (**PAPP-A**) და ჰორმონი **ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი** (hCG), ამ დროს ზომავენ ან სრულ hCG-ს ან მის თავისუფალ β-სუბერთეულს. PAPP-A ყველა ტრისომიის დროს დაქვეითებულია; hCG (ან თავისუფალი β-hCG) კი მომატებულია 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის დროს, ხოლო სხვა ტრისომიების შემთხვევაში დაქვეითებულია (ცხრილი 17-6). საანალიზო ნივთიერებების გაზომვა **კისრის ნაოჭის** (**nuchal translucency - NT**) ულტრასონოგრაფიულ კვლევასთან ერთად ხდება, რომელიც განისაზღვრება კისრის მალების დორსალურ მხარეს არაექოგენური ზონის სისქის გაზომვით კანსა და რბილ ქსოვილებს შორის და გამოწვეულია ჩანასახის კისრის კანქვეშა შეშუპებით. NT-ის მომატება ხშირად გვხვდება 21-ე, მე-13 და მე-18 ტრისომიების და 45,X-იან ჩანასახებში (სურ. 17-6). NT-ის მაჩვენებელი ჩანასახის ასაკის მიხედვით ცვალებადობს და ამიტომაც გესტაციური ასაკის გათვალისწინებით უნდა განისაზღვროს.

მეორე ტრიმესტრის სკრინინგი

მეორე ტრიმესტრის სკრინინგი, ჩვეულებრივ, ტარდება hCG-ის და შემდეგი სამი საანალიზო ნივთიერების ერთობლივი გაზომვით: MSAFP-ს, **არაკონიუგირებული ესტრიოლის** და **A ინჰიბინის**. ტესტების ამ ნაკრებს ოთხმაგი სკრინი ეწოდება. ამ ნივთიერებათა შემცველობა ნორმაზე დაბალია ყველა ტრისომიაში, გარდა თავისუფალი hCG-ისა, რომელიც 21-ე ტრისომიისას მომატებულია, მაგრამ სხვა ტრისომიების დროს დაქვეითებულია, და A ინჰიბინისა, რომელიც 21-ე ტრისომიის დროს მომატებულია, თუმცა სხვა ტრისომიებზე მნიშვნელოვნად არ ზემოქმედებს (იხ. ცხრილი 15-5). ამ გასაანალიზებელი ნივთიერებების დონეებზე შეიძლება მრავალმა ფაქტორმა იმოქმედოს, მათ შორის, რასამ, მოწევამ, IVF ორსულობამ და დედის დიაბეტმა. როგორც წესი, ლაბორატორიებიც ამ ცვლადებს ეყრდნობიან. არაკონიუგირებული ესტრიოლის უკიდურესად დაბალი დონე შეიძლება მიუთითებდეს იშვიათ გენეტიკურ დაავადებებზე, მაგალითად, სტეროიდ სულფატაზას დეფიციტზე ან სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომზე.

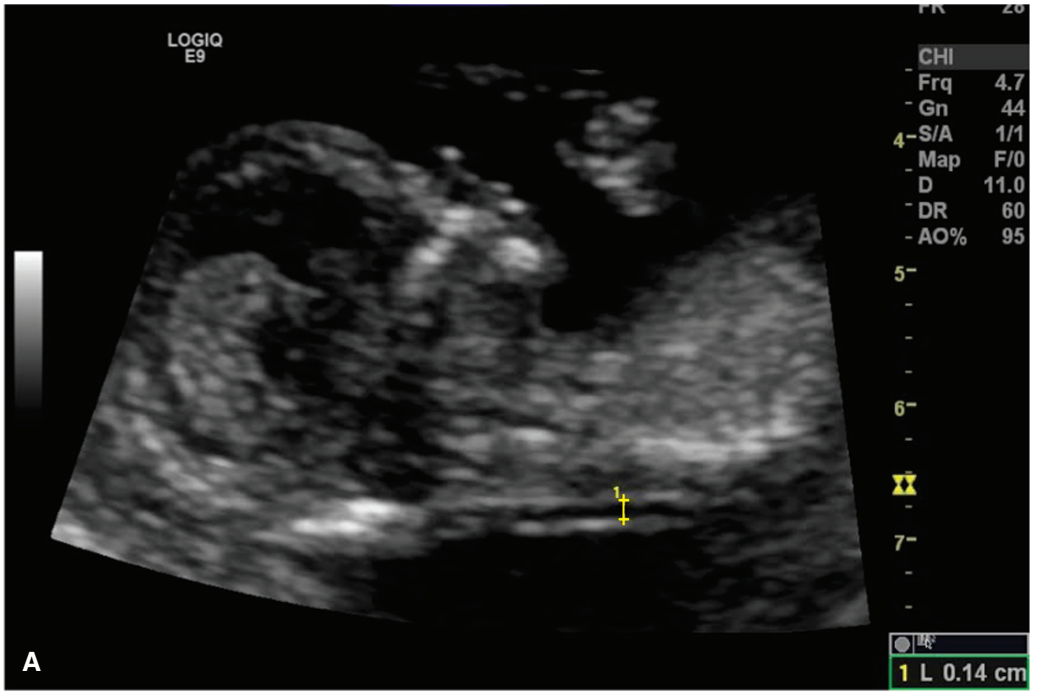
არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი არაუჯრედული ფეტალური დნმ-ის ანალიზით

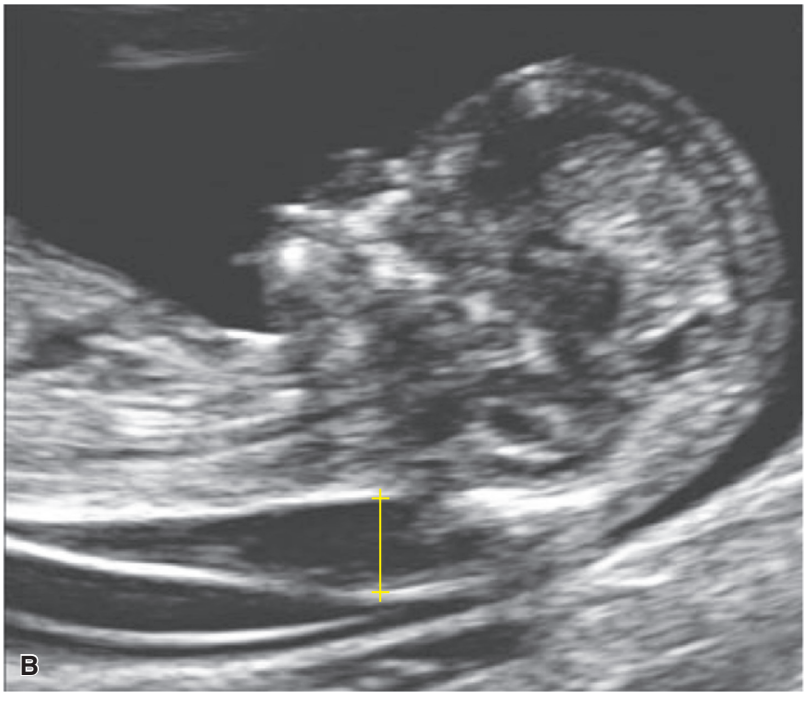
უკანასკნელ წლებში პრენატალური სკრინინგისა და სამეანო გენეტიკის სფეროში დიდი წინსვლა მოხდა, რაც გენომიკის სფეროს ბიოლოგიური და ტექნოლოგიური მიღწევების გაერთიანებამ გამოიწვია. შედეგად შეიქმნა პრენატალური სკრინინგის ახალი ტექნოლოგია, რომელსაც არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი (NIPS) ან არაინვაზიური პრენატალური ტესტირება (NIPT) ეწოდება. ბიოლოგიური მიღწევა იმას გულისხმობს, რომ გესტაციის მე-7 კვირაზე ორსული ქალის შრატი შეიცავს ფეტალურ დნმ-ს, რომელიც უჯრედის ბირთვის შემადგენლობაში კი არ შედის, არამედ თავისუფლად დაცურავს დედის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში. დედის სისხლში მოცირკულირე არაუჯრედული დნმ-ის დაახლოებით 2-10% პლაცენტის ტროფობლასტებიდან წარმოიქმნება და, შესაბამისად, ფეტალური წარმოშობისაა. მიუხედავად იმისა, რომ ეს **არაუჯრედული ფეტალური დნმ** შერეულია დედის დნმ-

ცხრილი. 17-6 პარამეტრების ზრდა და დაქვეითება, რომლებიც გამოყენებულია პირველი და მეორე ტრიმესტრის სკრინინგ-ტესტებში

	პირველი ტრიმესტრის კვლევა			მეორე ტრიმესტრის კვლევა			
	კეფის ნახევრადგამჭვირვალობა	PAPP-A	თავისუფალი β-hCG	uE_3	AFP	hCG	ინჰიბინი A
ტრისომია 21	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑
ტრისომია 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	—
ტრისომია 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	—
ნერვული მილის დეფექტი	—	—	—	—	↑↑	—	—

AFP, ალფა-ფეტოპროტეინი; β-hCG, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის β სუბერთეული; PAPP-A, ორსულობასთან დაკავშირებული პლაზმური ცილა A; uE_3, არაკონიუგირებული ესტრიოლი.





სურ. 17-6 კისრის ნაოჭის ზომები ორსულობის მე-11 კვირაში. კისრის ნაოჭი წარმოადგენს მუქ არა-ექოგენურ კანქვეშა ზონას ნაყოფის ულტრასონოგრა-ფიულ "საგიტალურ ჭრილში" და აღნიშნულია ორი "+" ნიშნით, რომლებიც ერთმანეთთან ყვითელი ხაზით არის დაკავშირებული. კისრის ნაოჭის საშუალო მაჩ-ვენებელი არის 1.2 მმ ორსულობის მე-11 კვირაზე (95 პერცენტილი 2 მმ-მდე) და 1.5 მმ ორსულობის მე-14 კვირაზე (95 პერცენტილი 2.6 მმ-მდე). ა, 1.2 მმ ზომის კისრის ნაოჭის ნორმალურ 11 კვირის ნაყოფში, რაც ამ ასაკის ნაყოფისათვის საშუალო მაჩვენებელია. ბ, მომატებული – 5.9 მმ სიდიდის – კისრის ნაოჭი რაც ნორმალური მაჩვენებლიდან თითქმის 20 სტანდარ-ტული გადახრაა და დაუნის სინდრომის მკვეთრად გაზრდილ რისკს უკავშირდება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

თან, იგი ნაყოფის გენომის ნიმუშს წარმოადგენს, რომელიც ინვაზიური პროცედურის გამოყენების გარეშე ანალიზის ჩასატარებლად გამოდგება. ტექნოლოგიურ მიღწევას კი წარმოადგენს მაღალი გამოსავლიანობის სექვენირების მეთოდები, რომლებიც მილიონობით ინდივიდუალური დნმ-ის მოლეკულის ნარევის სექვენირების საშუალებას იძლევა.

NIPS ორსულთა არაინვაზიური სკრინინგის ძალიან ზუსტი მეთოდია, რომლის საშუალებით შესაძლებელია გავრცელებული აუტოსომური და სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიების აღმოჩენა, ხოლო 21-ე ტრისომიის შემთხვევაში მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა 99%-ს უახლოვდება. დედის შრატის უჯრედგარე ფეტალური დნმ გამოიყენება Rh ლოკუსში ნაყოფის გენოტიპირებისთვის (იხ. მე-9 თავი) და სქესის განსაზღვრის მიზნითაც. უჯრედგარე დნმ-ის შესწავლის მეთოდების შემდგომ დახვეწასთან ერთად მომავალში არაინვაზიური ტესტირება მრავალი სხვა გენეტიკური დარღვევების (მათ შორის, ერთეული გენის დარღვევების) კლინიკური მართვისთვის იქნება ხელმისაწვდომი.

ამჟამად, ანეუპლოიდიების გამოვლენის მიზნით, სხვადასხვა პროვაიდერები დედის შრატის უჯრედგარე დნმ-ის სხვადასხვა მეთოდით სექვენირებას გვთავაზობენ. ქვემოთ მოტანილია ამ კონცეფციის საილუსტრაციოდ შექმნილი ერთი მაგალითი. სრული უჯრედგარე დნმ შემდგომი თაობის სექვენირებას ექვემდებარება და დნმ-ის მილიონობით მოლეკულიდან თითოეულის კარტირება ხდება მათი კონკრეტული ქრომოსომული წარმოშობის მიხედვით (სურ. 17-7). თითოეულ ქრომოსომასთან კარტირებული მოლეკულების რაოდენობა განისაზღვრება ისე, რომ არ ვიცით, რომელი ფრაგმენტია ნაყოფის და რომელი – დედის. რადგანაც 21-ე ქრომოსომა მთლიანი გენომის დნმ-ის დაახლოებით 1.5%-ს შეადგენს, თუ ნაყოფს და დედას ნორმალური 21-ე ქრომოსომის ორ-ორი ასლი ექნებათ, მაშინ ფრაგმენტების დაახლოებით 1.5% განლაგდება 21-ე ქრომოსომაზე, მაგრამ თუ ნაყოფს 21-ე ქრომოსომის ტრისომია აქვს, 21-ე ქრომოსომაზე განლაგდება თანამიმდევრობათა მოსალოდნელზე მეტი რაოდენობა. შესაბამისად, გვექნება თანამიმდევრობათა მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი მატება თანამიმდევრობათა იმ რაოდენობასთან შედარებით, რომელიც კარტირებულია შესაბამის რეფერენს ქრომოსომაზე ან ქრომოსომათა სრულ ნაკრებზე, რომელიც არ შეიცავს 21-ე ქრომოსომას. მსგავსი გამოთვლა შეიძლება გამოვიყენოთ სხვა გავრცელებული აუტოსომური ტრისომიებისა და სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიების დროს.

მიუხედავად იმისა, რომ NIPS საგრძნობლად აუმჯობესებს ნაყოფის ტრისომიების, კერძოდ, ტრისომია 21-ის და სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიების, მიმართ მგრძნობელობას და სპეციფიკურობას, იგი მხოლოდ სკრინინგ-ტესტია და არა დიაგნოსტიკური ტესტი. NIPS-ის გამოყენებით შეიძლება ასევე დედის შრატში ქრომოსომის თანამიმდევრობების გამოვლენა ნაყოფის სქესის განსაზღვრის მიზნით; ტესტის ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი პასუხების სიხშირე 1-2%-ის დიაპაზონში მერყეობს.

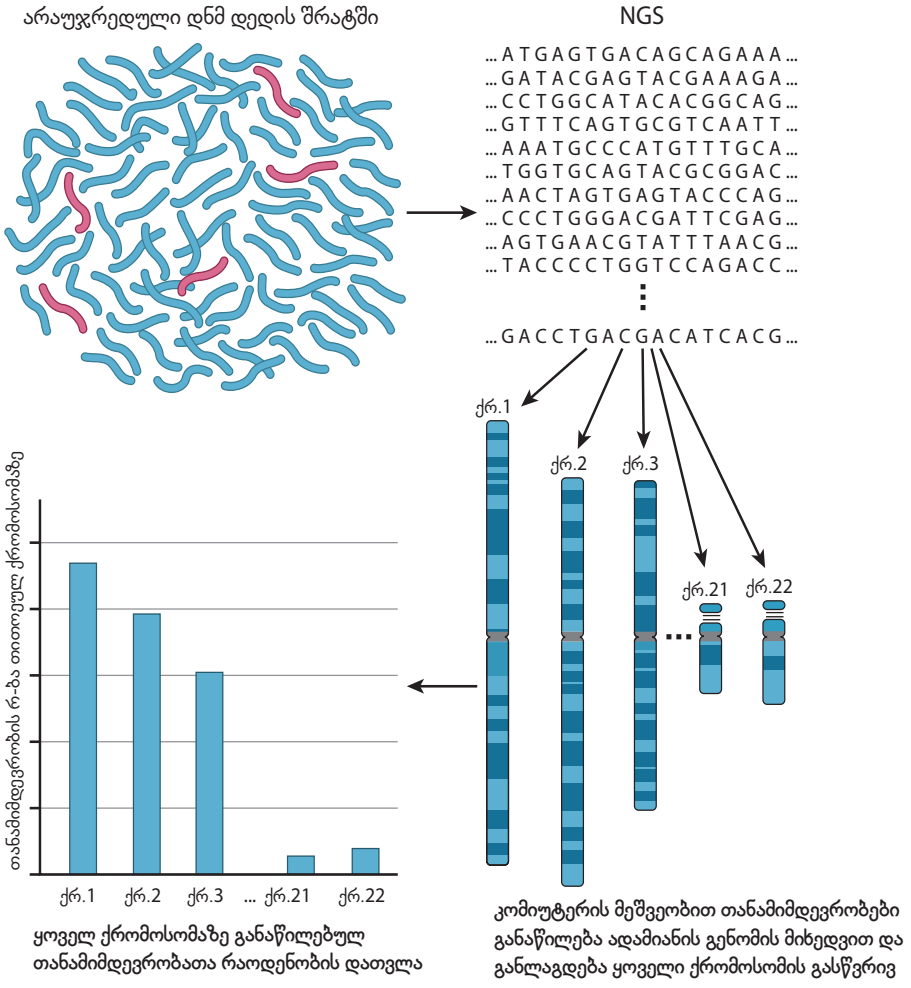
ინტეგრირებული სკრინინგის სტრატეგიები

პირველი ტრიმესტრის და მეორე ტრიმესტრის სტანდარტული სკრინინგის დროს, ულტრასონოგრაფიით და დედის შრატში გასაანალიზებული ნივთიერებების განსაზღვრით, ცრუ-დადებითი პასუხების რაოდენობა 5% შეადგენს, რასაც გავლენა აქვს პირველი და მეორე ტრიმესტრის სკრინინგის მგრძნობელობაზე, როგორც ასახულია 17-7 ცხრილში. ამ პარამეტრებზე დაყრდნობით შემუშავდა სტრატეგია, რომელიც ითვალისწინებს პირველი და მეორე ტრიმესტრის ტესტირების შედეგების გაერთიანებას და ზრდის იმის შესაძლებლობას, რომ გამოვავლინოთ ორსულობები აუტოსომური ტრისომიებით, განსაკუთრებით კი ტრისომია 21-ით (სურ. 17-8). ამ სტრატეგიებს ის უპირატესობა აქვთ, რომ წყვილებს, რომელთაც პირველი ტრიმესტრის ტესტირების მონაცემების საფუძველზე აღენიშნებათ რისკის მნიშვნელოვანი მატება, შეუძლიათ აირჩიონ ადრეული ინვაზიური ტესტირების ჩატარება CVS-ის მეშვეობით და არ დაელოდონ მეორე ტრიმესტრის სკრინინგს და ამნიოცენტეზს. თუმცა ყველაზე ფართოდ აღიარებული სტრატეგიაა პირველი და მეორე ტრიმესტრის თანამიმდევრული სკრინინგის შედეგად მიღებული რისკების შეჯამება (იხ. სურ. 17-8). ასეთი ეტაპობრივი, თანამიმდევრული სტრატეგიის გამოყენებით წყვილი შეიძლება მივიჩნიოთ, როგორც "სკრინინგ დადებითი" დაუნის სინდრომის მიმართ, თუ ულტრაბგერითი კვლევით დადასტურებულია ნაყოფის ასაკი და მაღალი რისკი. წყვილს, რომელსაც შრატის სკრინინგ ტესტით გაზრდილი რისკი აღენიშნა, სთავაზობენ NIPS-ს ან პრენატალურ ქრომოსომულ ანალიზს (იხ. სურ. 17-8). NIPS-ის გარეშე ამ სტრატეგიით შესაძლებელია დაუნის სინდრომის ყველა შემთხვევის 95%-ის დადგენა, სადაც ცრუ-დადებითი პასუხების რაოდენობა დაახლოებით 5%-ია. თუ დავამატებთ NIPS-ს, მაშინ მგრძნობელობა 21-ე ტრისომიის მიმართ გაიზრდება 99%-მდე, ხოლო ცრუ-დადებითი პასუხების რაოდენობა 1%-მდე შემცირდება. სხვა ტრისომიების მგრძნობელობა 90-დან 95%-მდე მერყეობს, თუმცა ცრუ-

ცხრილი. 17-7 21-ე ტრისომიის მგრძნობელობა და ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე პრენატალური სკრინინგ-ტესტის სხვადასხვა მეთოდით

სკრინინგ-ტესტი	მგრძნობელობა	ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე
პირველი ტრიმესტრის სამმაგი სკრინინგი	≈85%	5%
მეორე ტრიმესტრის ოთხმაგი სკრინინგი	≈81%	5%
პირველი და მეორე ტრიმესტრების კომბინაცია	≈95%	5%
არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი	>99%	<1%

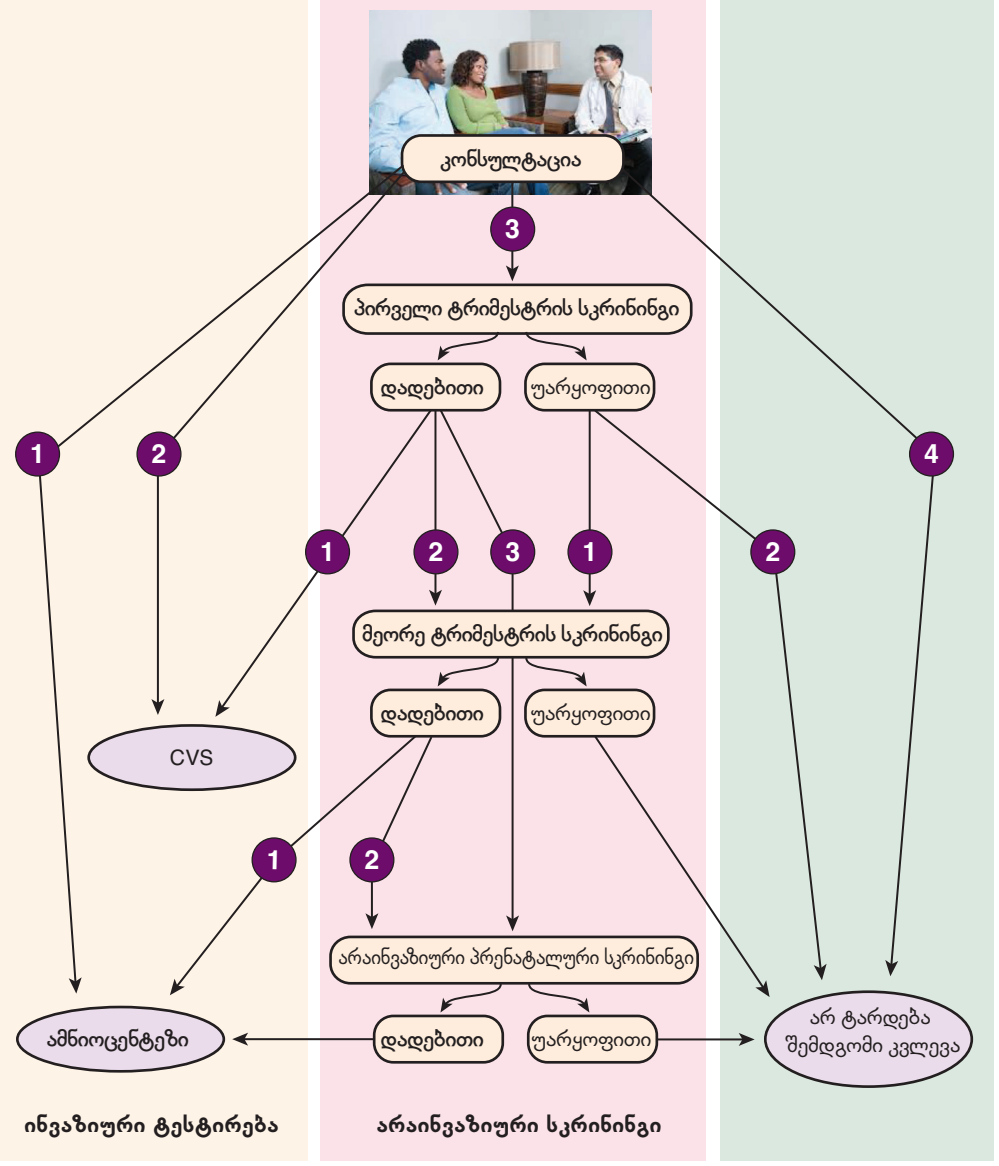
Modified from Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al: First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome, N Engl J Med 353:2001-2011, 2005; and Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening, N Engl J Med 370:799-808, 2014.



სურ. 17-7 ტრისომიების არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგის (NIPS) **სქემატური დიაგრამა** დედის შრატის არაუჯრედული დნმ-ის შემდეგი თაობის სექვენირებით. დედის შრატში ნაყოფის არაუჯრედული დნმ ნაჩვენებია წითელი ფერით, ხოლო დედის არაუჯრედული დნმ ლურჯი ფერისაა. სექვენირდება დნმ-ის მილიონობით მოლეკულა, შემდეგ კი მათი კომპიუტერული განლაგება ადამიანის გენომის თითოეული ქრომოსომის მიხედვით. მე-13, მე-18, 21-ე და X ქრომოსომების გასწვრივ განლაგებული დნმ-ის მოლეკულების რაოდენობის მცირედი მატებაც კი ამ ქრომოსომების ტრისომიის მომატებულ რისკზე მიუთითებს.

დადებითი პასუხების რაოდენობა მნიშვნელოვნად დაბალია და შეადგენს 1%-ს. მიუხედავად იმისა, რომ NIPS შედარებით ახალი მეთოდია და უფრო დიდ მონაცემთა ბაზას საჭიროებს, მისი მგრძნობელობის და ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირის საწყისი მაჩვენებლები, როგორც ჩანს, სკრინინგის გაუმჯობესებულ პარამეტრებს გულისხმობს ამჟამად ხელმისაწვდომ დედის შრატის სტანდარტულ გასაანალიზებელ სკრინინგთან შედარებით. თუ ამგვარი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა დამტკიცდა, მომავალში მოსალოდნელია, რომ ანეუპლოიდიების დასადგენად NIPS ჩაანაცვლებს შრატის სკრინინგს; MSAFP კი კვლავ დარჩება NTD-ის გამოსაკვლევად.

როგორც ყველა სხვა სამედიცინო სკრინინგ-ტესტის დროს, მნიშვნელოვანია წყვილების ინფორმირება იმის შესახებ, რომ თანდაყოლილი დეფექტების სკრინინგ-ტესტი, რომელიც ეფუძნება დედის შრატის ანალიზს, ულტრაბგერით სკანირებას და NIPS-ს, კვლევის საშუალებაა და არა საბოლოო დიაგნოსტიკური ტესტი. მათ იმის თაობაზეც უნდა ჩაუტარდეთ კონსულტაცია, რომ სკრინინგ-ტესტები მხოლოდ ფართოდ გავრცელებულ ქრომოსომულ ტრისომიებს და სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიებს, ასევე მოზაიციზმს ან ერთეული გენის დეფექტებს გამოავლენს, ხოლო სხვა ქრომოსომული ანომალიებისთვის ნაკლებად საიმედოა. უფრო მეტიც, ნაყოფში ნერვული მილის ღია დეფექტების გამოვლენა მხოლოდ მეორე ტრიმესტრის ოთხმაგი სკრინინგის მეშვეობით (MSAFP) არის შესაძლებელი. და ბოლოს, ქალებს, რომელთა სკრინინგ-ტესტის "უარყოფითად" ითვლება, უნდა განემარტოთ, რომ დაუნის სინდრომით, სხვა ანეუპლოიდიით ან NTD-ით ბავშვის ყოლის რისკი მნიშვნელოვნად არის შემცირებული, თუმცა ნულს არ უდრის.



სურ. 17-8 პრენატალური სკრინინგის გადაწყვეტილების სქემა, რომელსაც ექიმი და პაციენტები იყენებენ იმისათვის, რომ სკრინინგის და დიაგნოსტიკური კვლევების საფუძველზე მიიღონ გადაწყვეტილება ინვაზიური ტესტირების თაობაზე. სქემაზე ნაჩვენებია სხვადასხვა ალტერნატიული გზების გამოყენების შესაძლებლობებიც.

ლაბორატორიული კვლევები

ციტოგენეტიკა პრენატალურ დიაგნოსტიკაში

ამნიოცენტეზით ან CVS-ით მიღებული ნაყოფის უჯრედები გამოიყენება როგორც კარიოტიპირების, ისე ბიოქიმიური ან დნმ-ის ანალიზისათვის. PGD, რომელიც ერთი უჯრედის კვლევის მეთოდია, მხოლოდ შეზღუდული რაოდენობით დნმ-ის ანალიზისთვის გამოიყენება და არა ბიოქიმიური კვლევებისთვის. კულტივირებული ამნიონური სითხის უჯრედებისგან ან ქორიონის ხაოსგან მიღებული ქრომოსომების მომზადებას და ანალიზს 7-10 დღე სჭირდება, თუმცა ქორიონის ხაოს უჯრედების კარიოტიპირება მოკლევადიანი ინკუბაციის შემდეგაც შეიძლება; მოკლევადიანი ინკუბაცია ხაოიანი ციტოტროფობლასტის ქსოვილის სწრაფ მეტაფაზურ ანალიზს იყენებს, შედეგს მალე იძლევა, მაგრამ შედარებით უხარისხო პრეპარატებს გვაწვდის; პრეპარატებში ბენდების გარჩევადობა დეტალური ანალიზისათვის არაადეკვატურია ისევე, როგორც მოზაიციზმის უფრო მაღალი დონე. ზოგიერთი ლაბორატორია ორივე მეთოდს იყენებს, მაგრამ თუ არჩევანი ერთ მეთოდზე უნდა შეჩერდეს, დღეისათვის მეზენქიმური უჯრედების გრძელვადიან კულტივირებას ამჯობინებენ.

ფლუორესცენტული in situ ჰიბრიდიზაციით (FISH) (იხ. მე-4 და მე-5 თავები) შესაძლებელია დაკვირვება ნაყოფის უჯრედების ინტერფაზულ ბირთვებზე ქრომოსომების ყველაზე გავრცელებული ანეუპლოიდიების (მე-13, მე-18,

21-ე, X- და Y) გამოსავლენად ამნიოცენტეზის ან CVS-ის ჩატარებისთანავე. პრენატალური ციტოგენეტიკური შეფასების ეს მეთოდი 1-2 დღეს საჭიროებს და მას იმ შემთხვევაში მიმართავენ, როდესაც საჭიროა ნაყოფის სწრაფი შემოწმება ანეუპლოიდიაზე.

გარკვეულ გარემოებებში პრენატალური დიაგნოსტიკის დროს CMA (იხ. მე-5 თავი) კარიოტიპირებას ჩაანაცვლებს. ასლის რიცხვის ვარიანტების (CNVs) აღმოჩენა, ქრომოსომული მუტაციების ჩათვლით, როგორიც არის დუპლიკაციები, ტრიპლიკაციები და დელეციები (იხ. მე-4 თავი), გაცილებით მაღალი გარჩევადობით არის შესაძლებელი CMA-ის საშუალებით, ვიდრე მაღალრეზოლუციური კარიოტიპირებით. როგორც ACOG, ისე კანადის მეან-გინეკოლოგთა კოლეგია გვირჩევს, რომ ულტრასონოგრაფიით გამოვლენილი ნაყოფის ანომალიის დროს პირველი რიგის კვლევა უნდა იყოს CMA და არა კარიოტიპირება. თუმცა ACOG ასევე იძლევა რეკომენდაციას, რომ ყველა ქალს, რომელიც ინვაზიურ ტესტირებას იტარებს, უნდა შესთავაზონ CMA, მიუხედავად იმისა, ულტრასონოგრაფიული კვლევის დროს რაიმე სტრუქტურული ანომალია გამოვლინდა თუ არა. განსხვავება, როდესაც CMA პირველი რიგის კვლევას წარმოადგენს ანომალიის შემთხვევაში და როდესაც ამ კვლევას უბრალოდ სთავაზობენ ქალს ინვაზიური ტესტირების ჩატარების დროს, იმაში მდგომარეობს, რომ CMA-ის გამოყენებით გენომის მაღალრეზოლუციური კვლევის დროს ნანახია მრავალი CNV, რომელთა კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ უცნობია. CMA ტესტების ცრუ-დადებითი პასუხების რაოდენობა უფრო ნაკლები იქნება ანომალიის მქონე ნაყოფში, ვიდრე ჯანმრთელ ნაყოფში, რადგან ალბათობა იმისა, რომ CNV-ს რაიმე კლინიკური მნიშვნელობა ექნება, უფრო მაღალია ანომალიის არსებობის დროს. დროთა განმავლობაში დაგროვდება გამოცდილება და ცოდნა ადამიანის გენომში ასლის რიცხვის ვარიანტების შესახებ (იხ. მე-4 თავი) და, შესაბამისად, სულ უფრო მეტი CNV-ს კლინიკური მნიშვნელობა გახდება ცნობილი, ხოლო გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტების რაოდენობა სულ უფრო შემცირდება; ამის შედეგად კი CMA ნაყოფის კარიოტიპირებას თითქმის ყველა სახის ჩვენების შემთხვევაში ჩაანაცვლებს.

ულტრასონოგრაფიის შემდგომი ქრომოსომული ანალიზი

იმის გამო, რომ ულტრასონოგრაფიული კვლევით გამოვლენილი ზოგიერთი თანდაყოლილი დეფექტი ქრომოსომულ ანომალიებს უკავშირდება, ულტრასონოგრაფიით ასეთი ანომალიების აღმოჩენის შემდეგ რეკომენდებულია ჩატარდეს CMA ამნიონური სითხის უჯრედებზე, ქორიონული ხაოს უჯრედებზე ან, უფრო იშვიათად, ნაყოფის სისხლის უჯრედებზე, რომელთაც ჭიპლარის არტერიის პუნქციით (**ქონდოცენტეზი**) იღებენ. ქრომოსომული ანომალიები უფრო ხშირად მრავლობითი მანკების არსებობისას გვხვდება, ვიდრე იზოლირებული მანკების დროს (იხ. ცხრილი 17-3). ნაყოფის კარიოტიპირება ხშირად ადასტურებს აუტოსომიურ ტრისომიებს (21-ე, მე-18 და მე-13), 45,X-ს (ტერნერის სინდრომს) და დაუბალანსებელ სტრუქტურულ ანომალიებს. კისტური ჰიგრომის არსებობა 45,X კარიოტიპზე მიანიშნებს, თუმცა შესაძლოა დაუნის სინდრომი ან მე-18 ქრომოსომის ტრისომიის გამოვლინებაც იყოს, ისევე, როგორც ნაყოფის ნორმალური კარიოტიპისა. ამრიგად, სწორი დიაგნოზის დასმისთვის რეკომენდებულია სრული ქრომოსომული გამოკვლევის ჩატარება.

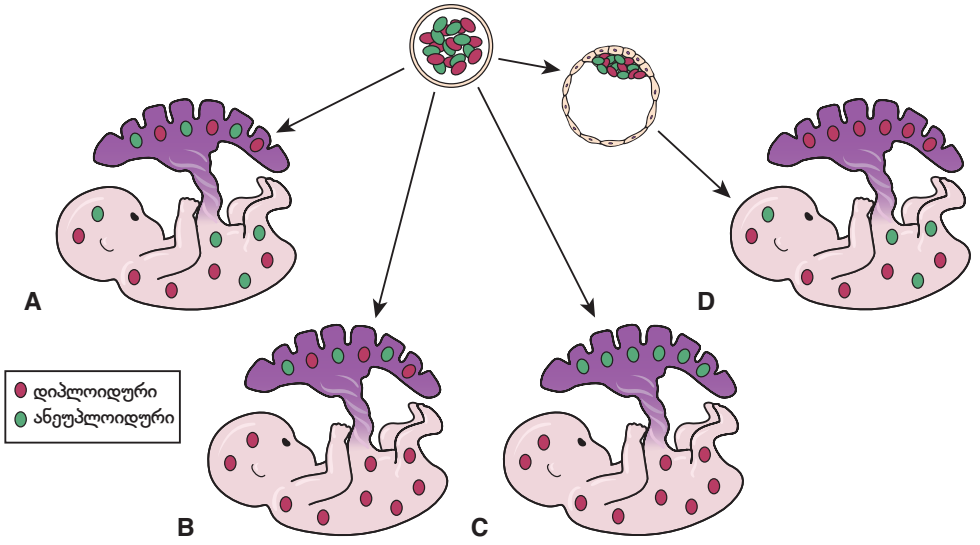
პრენატალური ქრომოსომული ანალიზის პრობლემები

მოზაიციზმი. მოზაიციზმი ინდივიდში ან ქსოვილის ნიმუშში უჯრედების ორი ან მეტი ხაზის არსებობას ასახავს (იხ. მე-7 თავი). ინვაზიური პრენატალური კვლევის დროს, კერძოდ, CVS-ს შემთხვევაში, საკვლევ მასალას იღებენ არა თავად ნაყოფიდან, არამედ პლაცენტის ექსტრაემბრიონული ქსოვილიდან. აქედან გამომდინარე, კულტივირებულ ფეტალურ უჯრედებში ნანახი მოზაიციზმის ინტერპრეტაცია შეიძლება რთული აღმოჩნდეს. პრენატალურმა გენეტიკოსმა უნდა განსაზღვროს, არის თუ არა საკუთრივ ნაყოფი ჭეშმარიტად მოზაიკური და ნებისმიერი ტიპის აშკარად გამოხატული მოზაიციზმის კლინიკური მნიშვნელობა გაარკვიოს.

ციტოგენეტიკოსები ამნიონურ სითხეში ან ქორიონის ხაოს ნიმუშების უჯრედულ კულტურებში მოზაიციზმის სამ დონეს განასხვავებენ:

1. მოზაიციზმს, რომელიც ვლინდება რამდენიმე სხვადასხვა პირველადი უჯრედული კულტურის მრავლობით კოლონიაში, **ჭეშმარიტი მოზაიციზმი** ეწოდება. პოსტნატალური გამოკვლევებით დასტურდება, რომ ჭეშმარიტი მოზაიციზმი კულტურაში დაკავშირებულია ნაყოფის ჭეშმარიტი მოზაიციზმის მაღალ რისკთან. მიუხედავად ამისა, ასეთი დარღვევის ალბათობა მაინც განსხვავებულია სხვადასხვა სიტუაციაში; მაგალითად, ძალზე იშვიათად დასტურდება ქრომოსომათა სტრუქტურული აბერაციების მოზაიციზმი.
2. რთულია ისეთი მოზაიციზმის ინტერპრეტაცია, რომელიც მოიცავს მხოლოდ ერთეული საწყისი კულტურის რამდენიმე უჯრედს ან უჯრედთა კოლონიებს. თუმცა ზოგადად ითვლება, რომ ის **ფსევდმოზაიციზმს** ასახავს, რომელიც კულტურაში წარმოიშვა.
3. როდესაც აშკარად გამოხატული მოზაიციზმი მხოლოდ ერთი უჯრედით შემოიფარგლება, ის განიხილება, როგორც ფსევდომოზაიციზმი და, როგორც წესი, შეიძლება უგულებელვყოთ.

დედის უჯრედებით დაბინძურებით შეიძლება აიხსნას აშკარად გამოხატული მოზაიციზმის ზოგიერთი შემთხვევა, სადაც წარმოდგენილია როგორც XX, ისე XY უჯრედული ხაზები. ეს უფრო დამახასიათებელია გრძელვადიანი CVS-ს კულტურებისთვის, ვიდრე ამნიონური სითხის უჯრედული კულტურებისთვის, რაც ქორიონულ ხაოებსა და დედის ქსოვილს შორის მჭიდრო კონტაქტის შედეგია (იხ. სურ. 17-2). დედის უჯრედებით დაბინძურების რისკის მინიმუმამდე დასაყვანად ქორიონული ხაოს ნიმუშში არსებული ნებისმიერი ნაშალი მასალა ყურადღებით უნდა შემოწმდეს და მოცილდეს, მიუხედავად იმისა, რომ ქორიონული ხაოების ყველაზე ფრთხილი შემოწმებაც კი ბოლომდე ვერ ასუფთავებს ნიმუშს ყველა დედისეული უჯრედისაგან. როცა დედის უჯრედებით დაბინძურების ეჭვი არსებობს, მაგრამ ეს ვერ დასტურდება (მაგ., პოლიმორფიზმების გამოყენებით გენოტიპირების დროს), რეკომენდებულია განმეორებითი ქრომოსომული ანალიზის ჩატარება ამნიოცენტეზით.



სურ. 17-9 მოზაიციზმის სხვადასხვა ტიპი, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკით. **A.** გენერალიზებული მოზაიციზმი, მოიცავს ნაყოფს და პლაცენტას. **B**. შემოსაზღვრული პლაცენტური მოზაიციზმი ნორმალური (წითელი) და ანომალიური (მწვანე) უჯრედული ხაზებით. **C**. შემოსაზღვრული პლაცენტური მოზაიციზმი მხოლოდ ანომალიური უჯრედული ხაზით. **D**. მხოლოდ ემბრიონის მოზაიციზმი. *იხ.წყაროები დამტკიცებულებები.*

10-11 კვირის ორსულთა 1-2%-ში CVS კვლევის დროს ვლინდება შეუსაბამობა კარიოტიპებს შორის ციტოტროფობლასტში, ხაოს სტრომასა და ნაყოფში. მოზაიციზმი ზოგჯერ გვხვდება პლაცენტაში, მაგრამ არ არის ნაყოფში. ასეთ მდგომარეობას **შეზღუდულ პლაცენტურ მოზაიციზმს** უწოდებენ (სურ. 17-9). დროდადრო პლაცენტური მოზაიციზმი ნორმალურ და ტრისომიულ უჯრედულ ხაზებთან ერთად გამოვლინდება. ასეთ შემთხვევაში ცოცხლადშობილ ბავშვს ან ნაყოფს აქვს არამოზაიკური მე-13 ან მე-18 ტრისომია; ასეთი სურათის შემთხვევაში დასაშვებია, რომ როდესაც ზიგოტა ტრისომიულია, ნორმალური პლაცენტური უჯრედული ხაზი, რომელიც ციტოტროფობლასტის წინამორბედ უჯრედში დამატებითი ქრომოსომის პოსტზიგოტური დაკარგვით ყალიბდება, ტრისომიულ ნაყოფს მუცლადყოფნის პერიოდში გადარჩენის შანსს ანიჭებს.

ნებისმიერი ქრომოსომის შემოსაზღვრული პლაცენტური მოზაიციზმი (განსაკუთრებით კი მე-7, მე-11, მე-14 ან მე-15 ქრომოსომების ტრისომიის შემთხვევაში) გვაფიქრებინებს, რომ ნაყოფის დიპლოიდურობა შეიძლება გამოწვეული იყოს **ტრისომიურობის დაკარგვით.** ეს ტერმინი გულისხმობს ზედმეტი ქრომოსომის პოსტზიგოტურად დაკარგვას, რაც, ალბათ, ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობას განაპირობებს. თუ ნაყოფს შენარჩუნებული აქვს ერთ-ერთი მშობლისგან მიღებული ქრომოსომის ორი ასლი, შედეგად მიიღება **უნიპარენტალური დისომია** (იხ. მე-5 თავი). იმის გამო, რომ აღნიშნულ ქრომოსომაზე ზოგიერთი გენი იმპრინტირებულია, ამ ქრომოსომის უნიპარენტალური დისომია უნდა გამოირიცხოს; მაგალითად, დედისგან მიღებული მე-15 ქრომოსომის ორი ასლი იწვევს პრადერ-ვილის სინდრომს, ხოლო მამისგან მიღებული ორი ასლი – ანგელმანის სინდრომს (იხ. მე-5 თავი).

CMA-ის შეუძლია გამოავლინოს ზოგიერთი, მაგრამ არა ყველა ტიპის მოზაიციზმი. კარიოტიპირებისგან განსხვავებით, როცა შეისწავლება ინდივიდუალური უჯრედები, CMA-ს დროს გამოიყენება უჯრედული კულტურიდან ან ქსოვილიდან გამოყოფილი დნმ; შესაბამისად, CMA-ს მგრძნობელობა მოზაიციზმის გამოვლენის მიმართ უფრო დაბალია. მოზაიციზმი, რომლის დროსაც უჯრედების 10% ანეუპლოიდურია, რთული სანახავია CMA-ით, ისევე, როგორც ასლის რიცხვის ცვლილება მაშინ, როდესაც 50 უჯრედის კარიოტიპირებით კვლევისას 10%-იანი მოზაიციზმის დადგენის სიზუსტე 99%-ს მაინც შეადგენს. CMA-ს მგრძნობელობა კიდევ უფრო დაბალია ქრომოსომის მხოლოდ ერთი სეგმენტის ასლის რიცხვის ცვლილების მოზაიციზმის აღმოსაჩენად, თუ ის საკვლევი უჯრედების სულ მცირე 20-25%-ს არ შეადგენს.

აშკარად გამოხატული მოზაიციზმის დადასტურება და ინტერპრეტაცია გენეტიკური კონსულტაციის ერთ-ერთი ურთულესი საკითხია პრენატალურ დიაგნოსტიკაში, რადგან დღეისთვის საკმარისად არ მოგვეპოვება მოზაიციზმის საკვლევი კლინიკური მასალა; მოზაიციზმი კი მრავალვარი შეიძლება იყოს. შემდგომი კვლევები (მაგ., ამნიოცენტეზი, რომელიც მოსდევს CVS-ს, ან კორდოცენტეზი რომელიც მოსდევს ამნიოცენტეზს) და სამედიცინო ლიტერატურა გვეხმარება დიაგნოზის დასმაში, თუმცა ინტერპრეტაცია ხშირად მაინც ბუნდოვანი რჩება. სიტუაციაში გასარკვევად ულტრასონოგრაფიულმა სკანირებამ შეიძლება ჩვენს დასკვნას დამაჯერებლობას შემატოს, თუ ემბრიონის ზრდა-განვითარება ნორმალურად მიმდინარეობს და თანდაყოლილი ანომალიები არ ჩანს.

აუცილებელია მშობლების წინასწარი ინფორმირება ნაყოფის შესაძლო მოზაიციზმის და ამგვარი შედეგის არცთუ ზუსტი ინტერპრეტაციის შესახებ. დაბადების შემ-

დეგ ყველანაირად უნდა ვეცადოთ გადავამოწმოთ ნებისმიერი ქრომოსომული ანომალია, რაზეც ეჭვიც გაჩნდა პრენატალური გამოკვლევის საფუძველზე. ორსულობის შეწყვეტის შემთხვევაში საჭიროა შემოწმდეს ნაყოფის ქსოვილები. მოზაიციზმის არსებობის ან არარსებობის დადასტურება დაგვეხმარება მკურნალობის მართვის პროცესში, აგრეთვე სპეციფიკური წყვილისათვის ან ოჯახის სხვა წევრებისთვის გენეტიკური კონსულტაციის გაწევის დროს.

უჯრედული კულტურის ზრდის შეფერხება. თუ წყვილს შესაძლებლობა აქვს ნაყოფის ანომალიის გამოვლენის შემდეგ ორსულობის შეწყვეტის საკითხი განიხილოს, მათ რაც შეიძლება მალე უნდა მიიღონ ინფორმაცია ნაყოფის ქრომოსომული ნაკრების შესახებ; იმის გამო, რომ პრენატალური დიაგნოსტიკა ყოველთვის დროშია შეზღუდული, უჯრედული კულტურის ზრდის შეფერხების პრობლემაც არსებობს. საბედნიეროდ, კულტურის წარუმატებელი ზრდის მაჩვენებელი დაბალია. თუ CVS კულტურა ცუდად იზრდება, შეიძლება გავიმეოროთ ქრომოსომული ანალიზი ამნიოცენტეზით. თუ ამნიონური სითხის უჯრედული კულტურაც არ იზრდება, მაშინ ორსულს, ნაყოფის ასაკის მიხედვით, სთავაზობენ კიდევ ერთხელ გაიმეოროს ერთ-ერთი პროცედურა – ამნიოცენტეზი ან კორდოცენტეზი.

მოულოდნელი დარღვევები. ზოგჯერ პრენატალური ქრომოსომული ანალიზი, რომელიც ტარდება წინასწარ ნავარაუდევი ანეუპლოიდიის აღმოჩენის მიზნით, სხვა უჩვეულო ქრომოსომულ დარღვევას გამოავლენს ხოლმე: მაგალითად, იშვიათ ქრომოსომულ რეარანჟირებას ან მარკერულ ქრომოსომას (იხ. მე-5 თავი). ასეთ შემთხვევაში, ვინაიდან ნაყოფის ამ დარღვევათა მნიშვნელობა არ შეიძლება შეფასდეს, ვიდრე მშობლების კარიოტიპები ცნობილი არ გახდება, საჭიროა მშობლების კარიოტიპირება იმის დასადგენად, ნაყოფში ნანახი ანომალია დე ნოვო მუტაციაა თუ მემკვიდრული. დაუბალანსებელმა ან დე ნოვო სტრუქტურულმა რეარანჟირებამ შეიძლება ნაყოფის სერიოზული ანომალიები გამოიწვიოს (იხ. მე-6 თავი). თუ ერთი მშობელი სტრუქტურული რეარანჟირების მატარებელია, რაც ნაყოფში დაუბალანსებელი ფორმით ჩანს, შედეგი ემბრიონისთვის შეიძლება სერიოზული იყოს. მეორე მხრივ, თუ ასეთი დარღვევა ფენოტიპურად ჯანმრთელ ერთ-ერთ მშობელს გამოუვლინდება, ეს შესაძლოა უვნებელი ცვლილება იყოს რაიმე საზიანო შედეგის გარეშე. ამ შემთხვევებიდან გამონაკლისია უნიპარენტალური დისომიის შესაძლებლობა გენომის იმ უბანში, რომელიც იმპრინტირებულ გენებს შეიცავს. ამ სიტუაციაში მემკვიდრეობითმა დაბალანსებულმა რეარანჟირებამ შეიძლება ნაყოფის სერიოზული ანომალიები გამოიწვიოს. ასეთი შესაძლებლობა გამოირიცხება, თუ მშობელს, რომელიც ნაყოფს აღნიშნულ დაბალანსებულ დარღვევას გადასცემს, თავად ეს მუტაცია მიღებული აქვს მისივე სქესის მშობლისაგან.

მეტაბოლურ დაავადებათა ბიოქიმიური ანალიზი

მიუხედავად იმისა, რომ ნებისმიერი დარღვევის, რომლის გენეტიკური საფუძველი ცნობილია, ასევე მასზე პასუხისმგებელი გამოვლენილი მუტაცი(ებ)ის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია პრენატალურად დნმ-ის ანალიზით, 100-ზე მეტი მეტაბოლური დარღვევის დიაგნოსტიკაც შეიძლება ქორიონული ხაოს ქსოვილის ან კულტივირებული ამნიონური სითხის უჯრედების ბიოქიმიური ანალიზით; რამდენიმე იშვიათი დაავადების იდენტიფიკაცია აგრეთვე შესაძლებელია ამნიონური სითხის ნივთიერების პირდაპირი ანალიზით. მეტაბოლური დარღვევების უმეტესობა ზოგადად პოპულაციაში იშვიათია, თუმცა მათ რეციდივის მაღალი რისკი აქვთ (ჩვეულებრივ, 25% და-ძმებში, რადგან ბევრი მათგანი რეცესიულია). ამ დაავადებების იშვიათობის გამო, პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ლაბორატორიული ტესტირების შედეგები; სასურველია, წყვილებმა სპეციალიზებულ ცენტრებს მიმართონ. თუ არსებობს ამის საშუალება, კულტივირებული ქსოვილის კვლევის ნაცვლად უმჯობესია ჩატარდეს უშუალოდ ქორიონული ხაოს ქსოვილის ბიოქიმიური ანალიზი, რაც თავიდან აგვაცილებს შედეგების არასწორ ინტერპრეტაციას დედისეული უჯრედებით კულტურის დაბინძურების გამო. სასურველია ჩატარდეს პრობანდის კულტივირებული უჯრედის ხაზის გამოკვლევა იმისთვის, რომ ლაბორატორიულად დადასტურდეს პრობანდში ბიოქიმიური დარღვევის არსებობა მანამდე, ვიდრე ჩატარდებოდეს რისკის ქვეშ მყოფი ორსულის CVS-ის ან ამნიონური სითხის უჯრედების ანალიზი.

რასაკვირველია, მრავალი მეტაბოლური დარღვევის დიაგნოსტიკა ვერ ხერხდება ქორიონული ხაოს ან კულტივირებული ამნიონური სითხის უჯრედების ფერმენტული ანალიზით, რადგან ფერმენტი არ ექსპრესირებს ამ ქსოვილებში ან არ არსებობს სარწმუნო *in vitro* ბიოქიმიური კვლევის მეთოდი. ასეთი დაავადებებისთვის მოწოდებულია დნმ-ის სექვენირების ჩატარება პათოგენური მუტაციების აღმოსაჩენად. მიუხედავად ამისა, ზოგჯერ ბიოქიმიურ ტესტებს ერთი მნიშვნელოვანი უპირატესობა აქვს დნმ-ის ანალიზთან შედარებით: მართალია, დნმ-ის ანალიზით შესაძლებელია მუტაციის ზუსტი გამოვლენა, მაგრამ ეს ეხება კონკრეტულ მუტაციას და არაფერს გვამცნობს იმავე ლოკუსის სხვა ალელებზე. ბიოქიმიური ტესტირებისას კი ვლინდება ისეთი მუტანტური ალელით გამოწვეული ანომალიები, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ცილის ფუნქციონირებაზე. ეს უპირატესობა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი დარღვევების მიმართ, რომლებიც ალელების მაღალი ჰეტეროგენურობით ან ახალი მუტაციების მაღალი შემცველობით ხასიათდება. ამასთან, ბიოქიმიური ტესტირება შესაძლოა პრენატალური დიაგნოსტიკის ერთადერთ მეთოდს წარმოადგენდეს, თუ ოჯახში დაავადების გამომწვევი მუტაცია განსაზღვრული არ არის ან უცნობია.

ნაყოფის დნმ და ნაყოფის გენომის ანალიზი

იმის გათვალისწინებით, რომ სულ უფრო მეტი მემკვიდრული დაავადების სპეციფიკური საფუძველი დადგენილია (იხ. მე-12 თავი), ბევრი დარღვევა, რომელთა პრენატალური გამოვლენა წინათ სხვანაირად ვერ ხერხდებოდა, ახლა შეიძლება ნაყოფის დნმ-ის ანალიზით ამოვიცნოთ. პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ნებისმიერი მეთოდი გამოდგება, რომელიც მუტაციის პირდაპირი სკრინინგისთვის გამოიყენება, ალელ-სპეციფიკური ან გენ-სპეციფიკური ტესტებიდან მთლიანი ეგზომის ან მთლიანი გენომის სექვენირებამდე. 2015 წლის დასაწყისის მონაცემებით გენეტიკური ტესტირების რეესტრები 5000-ზე მეტი გენეტიკური დაავადების პრენატალური ტესტირების შესაძლებლობას გვთავაზობენ, რომელთაც 3500-ზე მეტი გენი იწვევს. დიაგნოზის სარწმუნოობა 100%-ს უახლოვდება, როდესაც მუტაციის პირდაპირი გამოვლენა შესაძლებელია, თუმცა ტესტირება პასუხს ვერ გამოავლენს, თუ პაციენტის დაავადება გამოწვეულია სხვა მუტაციით და არა იმით, რომელსაც ვეძებდით.

ჯერ კიდევ მრავალი დაავადების დიაგნოსტიკა ვერ ხერხდება პრენატალურად, თუმცა ეს სია ყოველთვიურად იზრდება და სულ უფრო მეტი გენეტიკური დაავადების პრენატალური დიაგნოსტირებაა შესაძლებელი ბიოქიმიური ან დნმ-ის ანალიზის საშუალებით. ზოგადად სამედიცინო გენეტიკოსების მიერ კლინიკურ პრაქტიკაში შეტანილი წვლილი ის არის, რომ არ ჩამორჩნენ ამ სწრაფ ცვლილებებს და ინფორმაციის გადაცემას პრენატალური ტესტირების არსებული შესაძლებლობების შესახებ.

ვარიაბელური ექსპრესიულობის მქონე დაავადებების შემთხვევაში დნმ-ის პრენატალური დიაგნოსტიკის ანალიზით შეიძლება ვერ განვსაზღვროთ დაავადების ზუსტი კლინიკური გამოვლინება. მაგალითად, პირველი ტიპის ნეირფიბრომატოზის (შემთხვევა34) დროს სპეციფიკურ მუტაციას შეიძლება ოჯახის ერთ წევრში მძიმე კლინიკური გამოვლინება ჰქონდეს, ხოლო მეორე წევრში – მსუბუქი. **მიტოქონდრიული დარღვევები** (იხ. მე-7 და მე-12 თავები), რომლებიც მიტოქონდრიული დნმ-ში არსებული მუტაციების შედეგია, განსაკუთრებით რთულია პრენატალური კონსულტაციისთვის, რადგან მუტაციები თითქმის ყოველთვის ჰეტეროპლაზმურია და ძნელია წინასწარ განსაზღვრო, დეფექტური მიტოქონდრიული გენომის რომელ ნაწილს მიიღებს ნაყოფი მემკვიდრეობით. მიუხედავად იმისა, რომ გაურკვეველია იმ ჰეტეროპლაზმურობის ხარისხი, რომელიც ნაყოფს შეიძლება დედისგან გადაეცეს, CVS-ით ან ამნიოცენტეზით მოპოვებული ნაყოფის ნიმუშის დნმ-ის ანალიზი, სავარაუდოდ, ნაყოფის ჰეტეროპლაზმურობის მთლიან სურათს ასახავს და, ამდენად, ის უნდა იყოს ნაყოფში პათოგენური მიტოქონდრიული მუტაციების სანდო ინდიკატორი.

მიუხედავად იმისა, რომ **ნაყოფის დნმ-ის მთლიანი ეგზომის** ან **მთლიანი გენომის სექვენირება** ჯერჯერობით კვლევის რუტინულ მეთოდს არ წარმოადგენს, ამჟამად ამ კვლევების ჩატარება ტექნიკურად უკვე შესაძლებელია. მსჯელობენ იმის შესახებ, ნაყოფის დნმ-ის მთლიანი გენომის ანალიზი ეგზომის ან გენომის სექვენირებით პრენატალური სკრინინგ-ტესტი უნდა იყოს თუ არა (იხ. მსჯელობა ზემოთ NIPS-ის შესახებ). ნაყოფის მთლიანი გენომის ანალიზის დროს მნიშვნელოვანია ეთიკური საკითხების გათვალისწინებაც, რაც გულისხმობს მოზრდილთა დაავადებების პრესიმპტომურ დიაგნოსტიკას, განსაკუთრებით კი იმ დაავადებებისა, რომელთა მკურნალობა არ არსებობს, სტიგმატიზაციას, მშობლისა და შვილის ურთიერთობის დარღვევას და უდიდესი რაოდენობის ჯერ კიდევ **დაუზუსტებელი მნიშვნელობის ვარიანტების** ინტერპრეტაციის შეუძლებლობას. მომავალ წლებში პრენატალური გენეტიკის და დიაგნოსტიკის სფეროში მრავალი ცვლილება მოხდება, სადაც აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული მნიშვნელოვანი ეთიკური და პოლიტიკური საკითხები.

პრენატალური დიაგნოსტიკის და სკრინინგის გენეტიკური კონსულტაცია

გენეტიკოს-კონსულტანტების უმეტესობის პრაქტიკული საქმიანობა პრენატალურ დიაგნოსტიკას უკავშირდება. პრენატალური დიაგნოსტიკის პროგრამაში მონაწილე კვალიფიციურმა პერსონალმა (ექიმი, ექთანი და გენეტიკოს-კონსულტანტი) უნდა მოიპოვოს ოჯახის ზუსტი ანამნეზი და დაადგინოს, ოჯახის ისტორიიდან ან ეთნიკური კუთვნილებიდან გამომდინარე, ხომ არ არსებობს სხვა გენეტიკური პრობლემების საფრთხე, რომელზეც ადრე ეჭვი არ ჰქონიათ.

ეთნიკური კუთვნილება, ოჯახის ანამნეზის მიუხედავად, შეიძლება პრენატალურ დიაგნოსტიკამდე მშობლების მატარებლობის ტესტების ჩატარების აუცილებლობაზე მიგვანიშნებდეს. მაგალითად, ნებისმიერი მიზეზის გამო მოსული წყვილისათვის უნდა განვიხილოთ აუტოსომურ-რეცესიულ დარღვევებზე მატარებლობის შემოწმების მიზანშეწონილობა მათი ეთნიკური კუთვნილების გათვალისწინებით. ასეთი დარღვევებია: თალასემია – ხმელთაშუაზღვისპირეთის და აზიის მოსახლეობაში; ნამგლი–სებრუჯრედოვანი ანემია – აფრიკელებში ან აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებში და სხვადასხვა დაავადების არსებობა აშკენაზის ებრაელების წყვილის ნაყოფში. თუმცა იმის გამო, რომ სულ უფრო რთულდება პაციენტის ერთი რომელიმე ეთნიკური ჯგუფისთვის მიკუთვნება, უკვე ფართოდ გამოიყენება მატარებელთა სკრინინგის უნივერსალური პანელები, რომლებიც მრავალ გენეტიკურ დაავადებას მოიცავს.

სხვადასხვა ტესტების არსებობასთან დაკავშირებული პრობლემები (მათ შორის, სკრინინგის და დიაგნოსტიკურ ტესტებს შორის განსხვავება), სხვადასხვა ოჯახში ტესტირების ბევრი განსხვავებული ჩვენება, ტესტის შედეგების ინტერპრეტაციის დეტალები, პირადი, ეთიკური, რელიგიური და სოციალური საკითხები, რომლებიც გავლენას ახდენს რეპროდუქციული გადაწყვეტილების მიღებაზე – ეს ყველაფერი კონსულტანტების მიერ პრენატალური დიაგნოსტიკის მომსახურების მიწოდებას ართულებს. მშობლებს, რომელთაც ნებისმიერი მიზეზის გამო სურთ ჩაიტარონ პრენატალური დიაგნოსტიკა, ინფორმაცია სჭირდებათ საკუთარი მდგომარეობის შესახებ, რაც პრენატალური გამოკვლევის ჩატარების ან მასზე უარის

თქმის წინაპირობა იქნება. პრენატალური დიაგნოსტიკის კანდიდატთა გენეტიკურმა კონსულტაციამ, ჩვეულებრივ, უნდა შეაფასოს:

- ნაყოფის დაზიანების რისკი
- სპეციფიკური პრობლემის ბუნება და შესაძლო შედეგები
- გამოსაყენებელი პროცედურების რისკი და შეზღუდვები
- დროის ხანგრძლივობა შედეგების გაცემამდე
- განმეორებითი პროცედურის შესაძლო აუცილებლობა წარუმატებელი გამოკვლევის შემთხვევაში

ამასთან, წყვილს ინფორმაცია უნდა მიეწოდოს იმის თაობაზე, რომ შედეგების ინტერპრეტაცია ზოგჯერ რთულია, შეიძლება საჭირო გახდეს შემდგომი ტესტირება და კონსულტაცია და ამ შემთხვევაშიც კი შესაძლოა შედეგები ზუსტი არ იყოს.

ორსულობის არჩევითი შეწყვეტა

უმრავლეს შემთხვევებში პრენატალური დიაგნოსტიკის მონაცემები ნორმალურია და მშობლებს იმედი აქვთ, რომ მათი პატარა ჯანმრთელი იქნება; მაგრამ, სამწუხაროდ, ზოგჯერ ნაყოფს შეიძლება სერიოზული გენეტიკური დეფექტი აღმოაჩნდეს. რადგან დარღვევების უმეტესობისათვის არ არსებობს ეფექტური პრენატალური თერაპია (იხ. მე-13 თავი), მშობლებმა შეიძლება ორსულობის ხელოვნური შეწყვეტა აირჩიონ. დღეისათვის აბორტის საკითხი ერთ-ერთი ყველაზე მწვავე საკამათო თემაა. ზოგიერთ ქვეყანაში მოქმედებს აბორტის იურიდიული შეზღუდვის კანონი. მიუხედავად ამისა, ხელოვნური აბორტების სიხშირე მაინც მაღალია. პრენატალური დიაგნოზის საფუძველზე გაკეთებული აბორტის შემთხვევებზე ძალიან მცირე წილი მოდის აბორტების საერთო რიცხვიდან. ორსულობის შეწყვეტის ლეგალური ნებართვის გარეშე პრენატალურ დიაგნოსტიკას არ ექნებოდა განვითარების პერსპექტივა და ვერ ჩამოყალიბდებოდა ისეთი მნიშვნელობის სამედიცინო მიმართულებად, როგორიც დღეს არის.

ზოგიერთი ორსული, რომელიც არ აპირებს ორსულობის შეწყვეტას, პრენატალურ დიაგნოსტიკას იმისთვის მიმართავს, რომ სათანადო დიაგნოზის შემთხვევაში დამშვიდდეს ან მოემზადოს გენეტიკური დარღვევის მქონე ბავშვის დაბადებისთვის. ეს ინფორმაცია მათ ფსიქოლოგიური მომზადებისთვისაც გამოადგებათ და მშობიარობის პროცესის და ახალშობილის მართვისთვისაც.

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დონეზე პრენატალურმა დიაგნოსტიკამ, ხელოვნური აბორტის არჩევანის უფლებასთან ერთად, მნიშვნელოვნად შეამცირა ზოგიერთი სერიოზული დარღვევის, კერძოდ, β - თალასემიის (იხ. მე-11 თავი) და თეი-საქსის დაავადების (იხ. მე-12 თავი) სიხშირე გარკვეულ პოპულაციურ ჯგუფებში. თუმცა ორაზროვანია აშშ-ში მიღებული შედეგები დაუნის სინდრომის სიხშირის შემცირებასთან დაკავშირებით, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს პრენატალური სკრინინგით, დიაგნოზით და ორსულობით არჩევითი შეწყვეტით. ზოგიერთი მონაცემი მიუთითებს, რომ 2005 წლამდე ბოლო 15-20 წლის პერიოდში დაუნის სინდრომის სიხშირე გაიზარდა 24%-ით, ზოგი კი მის 15%-იან შემცირებაზე მიუთითებს. ეს მონაცემები უნდა განვიხილოთ იმის გათვალისწინებით, რომ უკანასკნელ წლებში დაუნის სინდრომთან დაკავშირებული ორსულობების რაოდენობამ 34%-ით მოიმატა, რაც გამოწვეულია ასაკოვანი დედების ზოგადი სიხშირის ზრდით. ამასთან სხვადასხვა საზოგადოებებში მკვეთრად განსხვავდება დაუნის სინდრომის ნაყოფის მქონე წყვილების მიერ მიღებული გადაწყვეტილება ორსულობის შეწყვეტასთან დაკავშირებით. მაგალითად, თუ აშშ-ში დაუნის სინდრომის შემთხვევაში წყვილების დაახლოებით 2/3 ირჩევს ორსულობის შეწყვეტას, გაერთიანებულ სამეფოში ეს მაჩვენებელი 90%-ს უტოლდება.

პრენატალური დიაგნოზის მნიშვნელობა

პრენატალური დიაგნოსტიკის საკითხი უნდა გადაწყვიტოს არა მოსახლეობამ, არამედ უშუალოდ ოჯახმა. სერიოზული ანომალიის მქონე ბავშვის გაჩენის რისკის წინაშე მდგომმა მშობლებმა შეიძლება ბავშვის გაჩენა გადაწყვიტონ, თუ ეცოდინებათ, რომ შეუძლიათ წინასწარ დაადგინონ, აქვს თუ არა ნაყოფს ანომალია და, შესაბამისად, მიიღონ ინფორმირებული გადაწყვეტილება, გააგრძელონ თუ არა ორსულობა.

პრენატალური დიაგნოსტიკით ანომალიის გამოვლენის შემთხვევაში, როდესაც ორსულობის შეწყვეტა არასასურველი შედეგის თავიდან აცილების ერთადერთი გამოსავალია, მშობლების არჩევანი სერიოზული მსჯელობის საგანი უნდა იყოს. რაც მთავარია, მშობლებმა უნდა გააცნობიერონ, რომ პრენატალური დიაგნოსტიკა მათ არ ავალდებულებს ორსულობის შეწყვეტას ანომალიის გამოვლენის შემთხვევაში. პრენატალური დიაგნოსტიკის მიზანია დაადგინოს, აქვს თუ არა ნაყოფს რაიმე დარღვევა. დეფექტიანი ნაყოფის დიაგნოსტიკა მშობლებს იმის შესაძლებლობას მაინც მისცემს, რომ ემოციურად და სამედიცინო თვალსაზრისით მოემზადონ დაავადებუული ახალშობილის მართვისთვის.

და ბოლოს, უნდა ითქვას, რომ ნაყოფის და მისი გენომის კვლევის მეთოდები სწრაფად ვითარდება ტექნოლოგიურ წინსვლებთან ერთად. ასევე, სხვადასხვა ქვეყნის სახელმწიფო სტრუქტურებში მუდმივი განსჯის საგანს წარმოადგენს სოციალური და ეთიკური ნორმები და პრენატალური დიაგნოსტიკის სამთავრობო პოლიტიკა. შესაბამისად, მომავალში შეიცვლება და დაიხვეწება პრენატალური სკრინინგის და დიაგნოსტიკის სტანდარტები.

ლიტერატურა

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: Chromosome abnormalities and genetic counseling, ed 4, New York, 2011, Oxford University Press.

Milunsky A, Milunsky J: Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment, ed 6, Chichester, West Sussex, England, 2010, Wiley-Blackwell.

სპეციალური ლიტერატურა

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis, Obstet Gynecol 122:1374–1377, 2009.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy, Obstet Gynecol 120:1532–1534, 2012.

Bianchi D: From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges, Nat Med 18:1041–1051, 2012.

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening, N Engl J Med 370(9):799–808, 2014.

Bodurtha J, Strauss JF: Genomics and perinatal care, N Engl J Med 366:64–73, 2012.
Chitayat D, Langlois S, Wilson RD, et al: Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies, J Obstet Gynaecol Can 33:736–750, 2011.
Dugoff L: Application of genomic technology in prenatal diagnosis, N Engl J Med 367:2249–2251, 2012.
Duncan A, Langlois S, SOGC Genetics Committee, et al: Use of array genomic hybridization technology in prenatal diagnosis in Canada, J Obstet Gynaecol Can 33:1256–1259, 2011.
Fan HC, Gu W, Wang J, et al: Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome, Nature 487:320–324, 2012.
Gregg A, Gross SJ, Best RG, et al: ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, Genet Med 15:395–398, 2013.
Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al: First-trimester and second-trimester screening, or both, for Down's Syndrome, N Engl J Med 353:2001–2011, 2005.
McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, et al: Blastocyst trophectoderm biopsy and preimplantation genetic diagnosis for familial monogenic disorders and chromosomal translocations, Prenat Diagn 28:434–442, 2008.
Norwitz ER, Levy B: Noninvasive prenatal testing: the future is now, Rev Obstet Gynecol 6:48–62, 2013.
Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, et al: Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample, N Engl J Med 367:2226–2232, 2012.
Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis, N Engl J Med 367:2175–2184, 2012.

სავარჯიშოები

1. დააწყვილეთ ტერმინები ქვემოთ მოყვანილ შესაბამის განსაზღვრებებთან.
   ა) Rh იმუნოგლობულინი
   ბ) ორსულობის მე-10 კვირა
   გ) ქორდოცენტეზი
   დ) მოზაიციზმი
   ე) ორსულობის მე-16 კვირა
   ვ) α-ფეტოპროტეინი დედის შრატში
   ზ) ანეუპლოიდია
   თ) კისტური ჰიგრომა
   ი) ქორიონული ხაო
   ლ) ამნიონური სითხე
   _____ ნაყოფის სისხლის აღების მეთოდი კარიოტიპირებისათვის
   _____ ჩვეული ვადა ამნიოცენტეზისათვის
   _____ მომატებული დონე, რაც მიუთითებს ნაყოფის ნერვული მილის დეფექტზე
   _____ შეიცავს ნაყოფის უჯრედებს, რომლებიც კულტურაში მრავლდებიან
   _____ პრენატალური დიაგნოსტიკის მთავარი ციტოგენეტიკური პრობლემა
   _____ ულტრასონოგრაფიის დიაგნოზი მიანიშნებს სავარაუდო ტერნერის სინდრომზე
   _____ რისკი იზრდება დედის ასაკთან ერთად
   _____ ჩვეული ვადა CVS-ისთვის
   _____ მიღებულია ექსტრაემბრიონული ქსოვილიდან
   _____ იყენებენ Rh-უარყოფითი ქალების იმუნიზაციისაგან დასაცავად

2. წყვილს ჰყავს დაუნის სინდრომით დაავადებული ბავშვი, რომელსაც დედისგან მემკვიდრეობით აქვს მიღებული 21,q21,q ტრანსლოკაცია. დაეხმარება თუ არა პრენატალური დიაგნოსტიკა წყვილის მომდევნო ორსულობის შემთხვევაში? ახსენით.

3. ქორიონუული ხაოს ნიმუშიდან კულტივირებულ უჯრედებში იკვეთება ორი უჯრედული ხაზი: 46,XX და 46,XX. ნიშნავს თუ არა ეს, რომ ნაყოფი აუცილებლად ანომალიურია? ახსენით.

4. რომელ ორი სახის ინფორმაციას აჩვენებს (თუმცა ვერ დაამტკიცებს) ნაყოფის შესახებ მეორე ტრიმესტრში დედის შრატში აღმოჩენილი α-ფეტოპროტეინი, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი და არაკონიუგირებული ესტრიოლი?

5. წყვილმა მოითხოვა გენეტიკურ კონსულტაცია, რადგან პირველი ორსულობის პირველ ტრიმესტრში სპონტანური აბორტის შემთხვევა ჰქონდათ.
   ა. როგორია აბორტის წილი პირველ ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტის საერთო რაოდენობაში?
   ბ. რომელი გენეტიკური ანომალია გვხვდება ყველაზე ხშირად ასეთ დროს?
   გ. სხვა ჩვენებების არარსებობის შემთხვევაში უნდა შესთავაზონ თუ არა წყვილს მომდევნო ორსულობისას პრენატალური დიაგნოსტიკა?

6. ახალგაზრდა ქალმა პირველი ორსულობის დროს კონსულტაციისთვის მიმართა გენეტიკოსს. მის გარდაცვლილ ძმას ჰქონდა დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD). ქალის გარდაცვლილი ძმა იყო მისი ოჯახის ერთადერთი DMD-ის მქონე წევრი. ქალს ჩატარებული აქვს ბიოქიმიური ანალიზი, რომელმაც გამოავლინა კრეატინ კინაზას მომატებული დონე, რაც მიუთითებს, რომ იგი არის დაავადების მატარებელი.
   სამწუხაროდ, ქალის ძმას არ ჩატარებია დნმ-ის რაიმე გამოკვლევა, რომ ენახათ, თუ რა სახის მუტაციას ატარებდა იგი DMD გენში. მოლეკულური ანალიზის შედეგად ქალს დაუდგინდა ჰეტეროზიგოტურობა მიკროსატელიტური მარკერის მიხედვით (A1/A2), რომელიც მტკიცედ არის შეჭიდული DMD გენთან. ქალის ნათესავებიდან მხოლოდ მისი დედ-მამის გამოკვლევა მოხერხდა.
   ა. შესაძლებელია თუ არა დადგინდეს ქალის მუტაციის ფაზა მხოლოდ მისი მშობლების ანალიზებზე დაყრდნობით?
   ბ. შეიძლება თუ არა ამ ინფორმაციის გამოყენება ქალის ორსულობის სადიაგნოსტიკოდ?
   გ. კიდევ რა სახის მოლეკულური გამოკვლევა შეიძლება ჩაუტარდეს ნაყოფს?

7. განიხილეთ ქვემოთ მოყვანილი დიაგნოსტიკური პროცედურების დადებითი და უარყოფითი მხარეები და ჩამოთვალეთ დაავადებათა ტიპები, რომელთა დროსაც ნაჩვენებია (ან არ არის ნაჩვენები) შემდეგი პროცედურების ჩატარება: ამნიოცენტეზი, CVS, დედის შრატის სკრინინგი ორსულობის პირველ სემესტრში, მეორე ტრიმესტრის სკრინინგი, არაუჯრედული ფეტალური დნმ-ის არაინვაზიური სკრინინგი (არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი [NIPS]).

8. დავუშვათ, 35 წლამდე ორსულ ქალებში დაუნის სინდრომის სიხშირე არის 1/600. გაითვალისწინეთ დაავადების პრენატალური გამოვლენისათვის საჭირო შემდეგი ორი სტრატეგია:
   - ყველა ორსულ ქალს 35 წლამდე სთავაზეობენ CVS-ს ან ამნიოცენტეზს.
   - ყველა ორსულმა ქალმა უნდა გაიაროს სკრინინგი შემდეგი თანამიმდევრობით: ყველა ქალი მონაწილეობს პირველი ტრიმესტრის სკრინინგში, სადაც მოწმდება: ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმის ცილა A (PAPP-A), ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (hCG) და კისრის ნაოჭი. მგრძნობელობა არის 84%, ხოლო ცრუდადებითი პასუხის სიხშირე - 5%. დადებითი პასუხის მქონე ყველა ქალი იკეთებს CVS-ს. უარყოფითი პასუხის მქონე ქალებს ხელმეორედ უტარებენ სკრინინგს მეორე ტრიმესტრში დედის შრატის ოთხმაგი სკრინინგით, რომლის მგრძნობელობა არის 81% და ცრუდადებითი პასუხის სიხშირე - 5%. დადებითი პასუხის შემთხვევაში ყველა ქალს სთავაზობენ და ყველა იტარებს ამნიოცენტეზს.

   დავუშვათ, 35 წლამდე ასაკის 600,000 ქალი არის ორსულად. მაშინ:
   ა. რამდენი CVS-ის პროცედურის ან ამნიოცენტეზის ჩატარება იქნება საჭირო ამ ორი სტრატეგიის გათვალისწინებით?
   ბ. დაავადებული ნაყოფების თეორიულად მოსალოდნელი საერთო რაოდენობის რა წილის გამოვლენა მოხდება ამ ორი სტრატეგიის გამოყენებით? რომელი ნაწილის გამოვლენა ვერ მოხდება?
   გ. რამდენი CVS-ის პროცედურის ან ამნიოცენტეზის ჩატარება იქნება საჭირო, რათა ამ ორი სტრატეგიის მეშვეობით დაუნის სინდრომიანი ნაყოფის გამოვლენა მოხდეს?

თავი 18

გენომიკის გამოყენება მედიცინაში და პერსონალიზებული სამედიცინო მომსახურება

ბოლო რამდენიმე თავი თანამედროვე გენომიკის სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების სხვადასხვა ასპექტის გაცნობას მიეძღვნა. მე-15 თავში აღვწერეთ ახალი, მძლავრი გენომური ტექნოლოგიები, როგორიცაა სიმსივნეში არსებული მუტაციების იდენტიფიცირება და მათი რნმ ექსპრესიის პროფილის შესწავლა, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება სიმსივნის მქონე ინდივიდუალური პაციენტების პროგნოზის განსასაზღვრად და შესაბამისი მიზანმიმართული თერაპიის ასარჩევად. მე-16 თავში კი განვიხილეთ, თუ როგორ აფართოებს თანამედროვე გენომური მიდგომები ჩვენს შესაძლებლობებს, რისკის შეფასებისა და გენეტიკური კონსულტაციის თვალსაზრისით, იმ პაციენტებში, რომელთა ოჯახებში მემკვიდრული დაავადებებია. მე-17 თავი დაეთმო პრენატალურ გენეტიკასა და პრენატალური დიაგნოსტიკის მიღწევებს, რაც შესაძლებელი გახდა გენომიკის დამსახურებით.

და ბოლოს, ამ თავში გენომიკის სხვა გამოყენებას აღმოვაჩენთ ინდივიდუალური ჯანმრთელობის დაცვის თვალსაზრისით: ასიმპტომური ინდივიდების სკრინინგს დაავადების რისკებსა და განწყობაზე მათში ან მათი ოჯახის წევრებში და ამ ინფორმაციის გამოყენებას ჯანმრთელობის დაცვის გასაუმჯობესებლად. თავდაპირველად აღვწერთ პოპულაციის სკრინინგს და წარმოვადგენთ გენეტიკური სკრინინგის ერთ-ერთ ყველაზე დანერგილ და მეტად წარმატებულ ფორმას - დარღვევების აღმოჩენას ახალშობილებში, რომელთაც პრევენციის შესაძლებლობის მქონე დაავადების მაღალი რისკი აქვთ. შემდგომ წარმოვადგენთ **ფარმაკოგენომიკის** რამდენიმე ძირითად კონცეფციას და მის გამოყენებას, ასევე გაგაცნობთ, როგორ შეიძლება მედიკამენტური თერაპიის ინდივიდუალური ვარიაციების ცოდნის გამოყენება თერაპიული ეფექტურობის გაზრდისა და გვერდითი მოვლენების შემცირებისათვის. საბოლოოდ განვიხილავთ პაციენტების სკრინინგს გენეტიკურ განწყობაზე მათი გენომური თანმიმდევრობის საფუძველზე და გადავხედავთ გენეტიკური ეპიდემიოლოგიის რამდენიმე კონცეფციასა და მეთოდს, რომლებიც ფართოდ გამოიყენება გენეტიკურ განწყობაზე სკრინინგის შესაფასებლად.

გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციებში

გენეტიკური სკრინინგი პოპულაციური კველევის მეთოდია, რომელიც მიზნად ისახავს გენეტიკური დაავადების მიმართ გაზრდილი მიმღებლობის მქონე პირების გამოვლენას. სკრინინგი პოპულაციის დონეზე არ უნდა აგვერიოს ოჯახური ისტორიის საფუძველზე შერჩეული პირების ტესტირებაში დაავადების არსებობის ან მუტაციის მატარებლობის გამოსავლენად, რასაც მე-16 თავში გავეცანით. მიუხედავად იმისა, რომ ოჯახური ისტორია ძალიან სასარგებლო იარაღია (სურათი 18-1), იდენტური ტყუპის გარდა ოჯახის არცერთი წევრი არ ფლობს ოჯახის სხვა წევრის გენების იდენტურ ვარიანტებს. შესაბამისად, ოჯახური ისტორია მხოლოდ არაპირდაპირი საშუალებაა იმ წვლილის შესაფასებლად, რომელიც საკვლევი პირის გენეტიკური ვარიანტების კომბინაციას შეაქვს დაავადების ჩამოყალიბებაში. ოჯახური ისტორია მიმღებლობისთვისაც არამგრძნობიარე ინდიკატორია, რადგან ის დამოკიდებულია პაციენტის ნათესავებში აშკარად გამოხატულ დაავადებაზე.

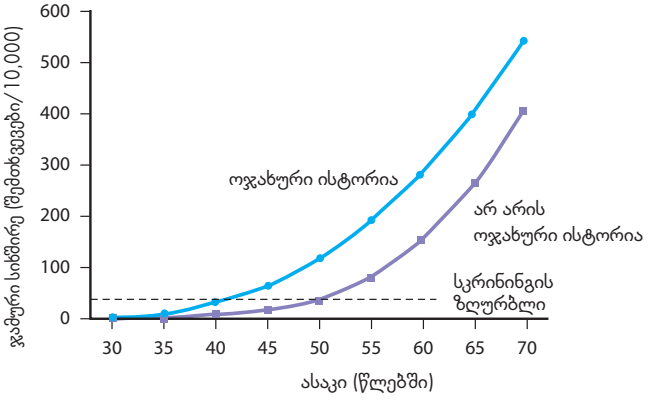
მიმდინარე პერიოდის გამოწვევაა პოპულაციების სკრინინგი ჯანმრთელობასთან ან დაავადებასთან დაკავშირებული ვარიანტების არსებობაზე ოჯახური ისტორიისაგან და კლინიკური სტატუსისაგან დამოუკიდებლად, ასევე ამ ინფორმაციის გამოყენება რისკის შესაფასებლად, რაც ინდივიდუალური პაციენტის ან მისი ოჯახის ჯანმრთელობის დაცვის გასაუმჯობესებლად შეგვიძლია გამოვიყენოთ.

პოპულაციური სკრინინგის მიზანია განსაზღვრული პოპულაციის ყველა წევრის გამოკვლევა, განურჩევლად ოჯახური ანამნეზისა. ამ ინფორმაციის გამოყენებისათვის აუცილებელია ვაჩვენოთ, რომ გენეტიკური რისკ-ფაქტორები კონკრეტულ პაციენტში რეალური რისკის სარწმუნო ინდიკატორებია, და, თუ ეს მართლაც სარწმუნოა, რამდენად სასარგებლოა ეს ინფორმაცია ჯანმრთელობის დაცვის მართვისათვის. გენეტიკური სკრინინგი საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის მნიშვნელოვანი ღონისძიებაა და ის სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას იძენს, რადგან უფრო მეტი და უკეთესი სკრინინგული ტესტი ხდება ხელმისაწვდომი დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის გამოსავლენად.

ახალშობილთა სკრინინგი

პოპულაციური სკრინინგის ყველაზე კარგად ცნობილი მცდელობები გენეტიკაში სახელმწიფოს მიერ მხარდაჭერილი და დაფინანსებული პროგრამებია, რომლებიც მიზნად ისახავს პრესიმპტომურ ახალშობილებში ისეთი დაავადებების გამოვლენას, რომელთა ადრეული მკურნალობით შესაძლებელია მათი პრევენცია ან, სულ მცირე, დაავადებით გამოწვეული შედეგების შემსუბუქება (ცხრილი 18-1). ახალშობილთა სკრინინგის შემთხვევაში,

სურათი 18-1 მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის ჯამური სიხშირის (10,000 ინდივიდზე) ასაკზე დამოკიდებულება ინდივიდებში დაავადების ოჯახური ისტორიით და მის გარეშე.



ცხრილი 18-1 ზოგიერთი დაავადება, რომლის დროსაც ახალშობილთა სკრინინგი გამოიყენება

დაავადება	სიხშირე (100,000 ახალშობილზე)*
თანდაყოლილი სიყრუე	200
ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება	47
ჰიპოთირეოზი	28
ფენილკეტონურია	3
თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია	2
მწვავე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი	2
გალაქტოზემია	2
ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის დაავადება	≤1
ჰომოცისტინურია	≤1
ბიოტინიდაზას დეფიციტი	≤1

* მიახლოებითი სიდიდეები აშშ-სათვის

როგორც წესი, დაავადების არსებობა უშუალოდ გენოტიპის გამოკვლევის საფუძველზე არ ფასდება. ამის ნაცვლად, უმეტეს შემთხვევაში ხდება ასიმპტომურ ახალშობილთა სისხლში სხვადასხვა ნივთიერების ანომალიური დონის სკრინინგი. ამ მეტაბოლიტების დონეების დარღვევები ბიძგს აძლევს შემდგომ გამოკვლევებს დაავადების დადასტურების ან გამორიცხვის მიზნით. დაავადების განმსაზღვრელი გენოტიპის გამოვლენისათვის ასეთი ბიოქიმიური კვლევების გამოყენების პარადიგმიდან გამონაკლისია სმენის დარღვევის სკრინინგული პროგრამები, რომელთა შემთხვევაში საკუთრივ ფენოტიპია სკრინინგისა და სამედიცინო ჩარევის სამიზნე (იხ. ქვემოთ).

ახალშობილთა სკრინინგული პროგრამების ფარგლებში გენეტიკურ სკრინინგთან დაკავშირებული მრავალი ზოგადი საკითხია ხაზგასმული. ყოველი კონკრეტული მდგომარეობისათვის ახალშობილთა სკრინინგის მიზანშეწონილობა დაფუძნებულია კრიტერიუმების სტანდარტულ ნაკრებზე, რაკლინიკურ მართებულობას და კლინიკურ სარგებლიანობას გულისხმობს (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). ახალშობილთა სკრინინგული ტესტების შექმნის პრინციპია ცრუ-ნეგატიური შედეგების დაბალი დონის შენარჩუნება, რათა არ გაიპაროს ჭეშმარიტად პოზიტიური შემთხვევები, მაგრამ, ამავე დროს, ტესტი არ უნდა იყოს იმდენად არასპეციფიკური, რომ ცრუ-პოზიტიური შედეგების დონე დაუშვებლად მაღალი გახდეს. ცრუ-პოზიტიური შედეგები მშობლების უსარგებლო მღელვარებას იწვევს და ხარჯებსაც ზრდის, რადგან საჭირო ხდება ფაქტობრივად ჯანმრთელი ბავშვების ხელმეორედ გამოძახება განმეორებითი ტესტის ჩასატარებლად. მეორე უკიდურესობა კი ის არის, რომ ცრუ-ნეგატიური შედეგები სკრინინგული პროგრამის მიზანს ეჭვქვეშ აყენებს. სკრინინგის კლინიკურ სარგებლიანობაზე დისკუსიებში კრიტერიუმი, რომლის მიხედვითაც საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის ინფრასტრუქტურა შეესაბამება სკრინინგის შედეგად გამოვლენილ დაავადებულ ბავშვებზე მზრუნველობას, ხშირად დაუმსახურებლად უყურადღებოდ რჩება, თუმცა ეს აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული მაშინ, როდესაც წყდება საკითხი რომელიმე კონკრეტული სამედიცინო მდგომარეობის სკრინინგის დანერგვასთან დაკავშირებით.

ტიპური მდგომარეობა, რომელიც ყველა ზემოჩამოთვლილ კრიტერიუმს აკმაყოფილებს, არის **ფენილკეტონურია** (იხ. მე-12 თავი). უკვე ათწლეულებია, ამერიკის შეერთებული შტატების ყველა შტატში, კანადის ყველა პროვინციაში და თითქმის ყველა განვითარებულ ქვეყანაში ახალშობილთა სკრინინგი ფენილკეტონურიაზე და ფენილალანინემიის სხვა ფორმებზე დაბადებისთანავე ტარდება სპეციალურ ფილტრზე დაწვეთებულ სისხლში ფენილალანინის მომატებული შემცველობის განსაზღვრის მეთოდით. სკრინინგის დადებითი პასუხის შემთხვევაში, რაც დიაგნოზს საბოლოოდ ადასტურებს, ახალშობილს ფენილალანინით შეზღუდული დიეტა ენიშნება გონებრივი უნარშეზღუდულობის შეუქცევადი პროცესის თავიდან ასაცილებლად.

ახალშობილთა სკრინინგის ეფექტური პროგრამის ზოგადი კრიტერიუმები

ანალიზური დასაბუთებულობა

- ხელმისაწვდომია სწრაფი და ეკონომიური ლაბორატორიული ტესტი, რომელიც სათანადო მეტაბოლიტს გამოავლენს

კლინიკური დასაბუთებულობა

- ლაბორატორიული ტესტი მაღალმგრძნობიარეა (არ არის ცრუ უარყოფითი შედეგები) და საკმარისად სპეციფიკურია (ცრუ დადებითი შედეგების დაბალი მაჩვენებლით). მაღალია დადებითი პროგნოზული ღირებულება.

კლინიკური გამოსადეგობა

- მკურნალობა ხელმისაწვდომია
- დაავადების სიმპტომების გამოჩენამდე დაწყებული დროული მკურნალობით შესაძლებელია დაავადების შემსუბუქება ან დაავადების მძიმე ფორმის თავიდან აცილება
- რუტინული დაკვირვება და ფიზიკური გასინჯვა ვერ გამოავლენს დარღვევას ახალშობილებში – საჭიროა მათი ტესტირება

- დაავადება ხშირი და საკმაოდ სერიოზულია იმისათვის, რომ გაამართლოს სკრინინგის ხარჯები, ანუ სკრინინგი ხარჯთეფექტურია
- საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის სისტემის ინფრასტრუქტურა სათანადო სიმაღლეზეა იმისათვის, რომ შეატყობინოს ახალშობილის მშობლებს და მკურნალ ექიმებს სკრინინგის ტესტის შედეგები, დაადასტუროს სკრინინგ-ტესტის შედეგები და პაციენტი ეფექტური მკურნალობით და კონსულტაციით უზრუნველყოს.

კიდევ ორი დაავადება, რომლებიც სკრინინგის ერთგვარ სამიზნეს წარმოადგენს, არის **თანდაყოლილი სიყრუე** და **თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზი**. სიყრუეზე ახალშობილთა სკრინინგის ჩატარება დანერგილია აშშ-ის 37 შტატში და კანადის 3 პროვინციაში. თანდაყოლილი სიყრუის შემთხვევათა თითქმის ნახევარი ერთეული გენის დეფექტებითაა გამოწვეული (შემთხვევა 13). ახალშობილებს, რომელთაც სკრინინგის შედეგად სმენის დაქვეითება გამოუვლინდებათ, ადრეული ასაკიდანვე ასწავლიან "ნიშნების ენას", უზრუნველყოფენ კოხლეარული იმპლანტებით და სხვა საკომუნიკაციო დამხმარე საშუალებებით ცხოვრების ადრეულ ეტაპზე, ამით მათი გრძელვადიანი პერიოდის ენობრივი და ინტელექტუალური უნარები იმაზე მეტად უმჯობესდება, ვიდრე ეს შესაძლებელი იქნებოდა დარღვევის უფრო მოგვიანებით აღმოჩენის შემთხვევაში. სკრინინგი თანდაყოლილ ჰიპოთირეოზზე, დარღვევაზე, რომლის გენეტიკური საფუძველი ცნობილია შემთხვევათა მხოლოდ 10-15%-ში, მაგრამ იოლად ექვემდებარება მკურნალობას, საყოველთაოა ამერიკის შეერთებულ შტატებსა და კანადაში და ბევრ სხვა ქვეყანაშიც სავალდებულოა. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია, თუ ის ადრეული ბავშვობის ასაკიდანვე იწყება, სრულიად აარიდებს ბავშვს მძიმე და შეუქცევად გონებრივ უნარშეზღუდულობას, რასაც თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზი იწვევს. ამრიგად, ორივე დაავადება – ჰიპოთირეოზი და სიყრუე – სრულიად აკმაყოფილებს ახალშობილთა სკრინინგის კრიტერიუმებს.

რიგი სხვა დარღვევებისა, როგორიცაა გალაქტოზემია, ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება (შემთხვევა 42). ბიოტინიდაზას დეფიციტი (იხ. მე-12 თავი), მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი და თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია (იხ. მე-6 თავი) ნეონატალური სკრინინგის პროგრამების ნაწილია აშშ-ს ბევრ შტატში ან მათ უმეტესობაში, მაგრამ არა ყველგან. საკითხი, თუ რომელი დაავადება უნდა იყოს ახალშობილთა სკრინინგის სამიზნე, აშშ-ს სხვადასხვა შტატში განსხვავებულად განიხილება, თუმცა ბევრმა შტატმა ჯანმრთელობისა და ადამიანთა მომსახურების დეპარტამენტის სამდივნოს მიერ შემუშავებულ რეკომენდაციებზე დაყრდნობით სკრინინგი 32 დარღვევისაგან შემდგარ ჯგუფში დანერგა.

ახალშობილთა სკრინინგის სტანდარტები ძალიან განსხვავებულია მთელ მსოფლიოში. იმ დარღვევების ჩამონათვალი, რომლებიც სკრინინგის სამიზნეს უნდა წარმოადგენდეს, განსხვავებულია კანადის სხვადასხვა პროვინციაში და ამ საკითხზე ეროვნული შეთანხმება არ არსებობს. 2014 წლის მონაცემებით გაერთიანებული სამეფოს ყველა იურისდიქციაში ახალშობილთა სკრინინგის ეროვნული პროგრამები ხუთ დაავადებას მოიცავს. გამონაკლისია ჩრდილოეთ ირლანდია, სადაც უკვე შვიდი დარღვევის ტესტირება ხდება; გაერთიანებულ სამეფოში სკრინინგის პროგრამებში დამატებით 3 დარღვევის ჩართვა განიხილება.

ტანდემური მასსპექტროსკოპია

მრავალი წლის განმავლობაში ახალშობილთა სკრინინგი უმეტესად მოცემული მდგომარეობისათვის სპეციფიკური ტესტით ტარდებოდა. მაგალითად, ფენილკეტონურიის სკრინინგი ეფუძნებოდა მიკრობულ ან ქიმიურ ანალიზს ფენილალანინის დონის მომატებაზე (იხ. წინა ქვეთავი). სიტუაცია რადიკალურად შეიცვალა ახალი ტექნოლოგიის– **ტანდემური მასსპექტრომეტრიის (TMS-ის)** – გამოყენების დანერგვასთან ერთად. ამ მეთოდით შესაძლებელია, ერთი მხრივ, ახალშობილის სისხლის წვეთის ზუსტი და სწრაფი გამოკვლევა ფენილალანინის მომატებულ შემცველობაზე მინიმალური ცრუ-პოზიტიური გამოსავლიანობით ტესტირების ძველ, ტრადიციულ მეთოდებთან შედარებით. მეორე მხრივ, ამ ანალიზით შეიძლება რამდენიმე ათეული სხვა ბიოქიმიური დარღვევის ერთდროული გამოვლენაც, რომელთაგან ზოგიერთის აღმოჩენა ადრე ინდივიდუალური ტესტებით ხდებოდა (ცხრილი 18-2); ასეთებია, მაგალითად ჰომოცისტინურია (იხ. მე-12 თავი) ან ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის სინდრომი. მიუხედავად ამისა, TMS ვერ ჩაანაცვლებს სპეციფიკურ ტესტურ მეთოდებს სხვა დაავადებებისათვის, რომლებიც დღეისათვის ჩართულია ახალშობილთა სკრინინგ-პროგრამებში. ასეთებია გალაქტოზემია, ბიოტინიდაზას დეფიციტი, თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია და ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება.

TMS მოსახერხებელია აგრეთვე ახალშობილის ზოგიერთი ისეთი დაავადების სკრინინგისათვის, რომელიც სათანადო კრიტერიუმებს პასუხობს, მაგრამ ახალშობილთა სკრინინგის შესაბამისი სახელმწიფო პროგრამა აქამდე არ არსებობდა. მაგალითად, **საშუალო ჯაჭვიანი აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზას** (MCAD) **დეფიციტ** ცხიმოვანი მჟავას ჟანგვითი პროცესის დარღვევაა, რომელიც, ჩვეულებრივ, ასიმპტომურია და კლინიკურად ვლინდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ავადმყოფი კატაბოლურ მდგომარეობაში აღმოჩნდება. MCAD-ის დეფიციტის დაბადებისთანავე გამოვლენამ შესაძლოა სიცოცხლე შეუნარჩუნოს ახალშობილს, რადგან ამ დარღვევის გამო ახალშობილები და ბავშვები ადრეულ ასაკში სიცოცხლისათვის საშიში ჰიპოგლიკემიის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან, რასაც სხვა თანმხლები დაავადების (მაგალითად, ვირუსული ინფექციის) მიერ გამოწვეული კატაბოლური სტრესი იწვევს. MCAD-ის დეფიციტის მქონე იმ ბავშვების თითქმის 25%, რომელთაც არა აქვთ დასმული დიაგნოზი, ჰიპოგლიკემიის პირველივე ეპიზოდის დროს იღუპება. დროული მკურნალობის შემთხვევაში შესაძლებელია მეტაბოლური დარღვევის წარმატებით მართვა. MCAD-ის დეფიციტის შემთხვევაში სკრინინგის მთავარი მიზანია მეტაბოლური დეკომპენსაციის საშიშროების გამო

ცხრილი 18-2 დარღვევები, რომლებიც ტანდემური მასსპექტრომეტრიით გამოვლინდება

A. ამინომჟავური დარღვევები
- კლასიკური ფენილკეტონურია (PKU)
- ფენილკეტონურიის ვარიანტი (PKU)
- გუანოზინ ტრიფოსფატ ციკლოჰიდროლაზა 1-ის (GTPCH) დეფიციტი (ბიოპტერინის დეფიციტი)
- 6-პირუვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინ სინთაზას (PTPS) დეფიციტი (ბიოპტერინის დეფიციტი)
- დიჰიდროპტერიდინ რედუქტაზას (DHPR) დეფიციტი (ბიოპტერინის დეფიციტი)
- პტერინ-4α-კარბინოლამინ დეჰიდრატაზას (PCD) დეფიციტი (ბიოპტერინის დეფიციტი)
- არგინინემია/ არგინაზას დეფიციტი
- არგინინოსუქცინის მჟავას ლიაზას დეფიციტი (ASAL დეფიციტი)
- ციტრულინემია, ტიპი I/არგინინოსუქცინის მჟავას სინთეტაზას დეფიციტი (ASASდეფიციტი)
- ციტრულინემია, ტიპი II (ციტრინის დეფიციტი)
- ქოროიდისა და ბადურას რგოლოვანი ატროფია
- ჰომოციტრულინურია, ჰიპერორნითინემია, ჰიპერაზოტემია (HHH)
- ჰომოცისტინურია/ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას დეფიციტი (CBS-დეფიციტი)
- მეთიონინ ადენოზილტრანსფერაზას დეფიციტი (MAT-დეფიციტი)
- ნეკერჩხლის სიროფისებრი შარდის დაავადება (MSUD)
- პროლინემია
- თიროზინემია, ტიპები I, II, III და გარდამავალი
- ორნითინ ტრანსკარბამილაზას დეფიციტი (OTC დეფიციტი)
- რემეთილირების დეფექტები (MTHFR, MTR, MTRR, Cbl D v1, Cbl G დეფიციტები)

B. ორგანული მჟავების დარღვევები
- 2-მეთილ-3-ჰიდროქსიბუტირილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი
- 2-მეთილბუტირილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი
- 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-CoA ლიაზას დეფიციტი (HMG CoA ლიაზას დეფიციტი)
- 3-მეთილკროტონილ-CoA კარბოქსილაზას დეფიციტი (3MCC დეფიციტი)
- 3-მეთილგლუტაკონური აციდურია (MGA), ტიპი I (3-მეთილგლუტაკონილ-CoA ჰიდრატაზას დეფიციტი)
- ბეტა-კეტოთიოლაზას დეფიციტი (BKT)
- ეთილმალონური ენცეფალოპათია (EE)
- გლუტარული აციდემია ტიპი-1 (GA-1)
- იზობუტირილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი
- იზოვალერიანის აციდემია(IVA)
- მალონური აციდურია
- მეთილმალონური აციდემია, მუტ -
- მეთილმალონური აციდემია, მუტ 0
- მეთილმალონური აციდემია (Cbl A, B)
- მეთილმალონური აციდემია (Cbl C, D)
- მრავლობითი კარბოქსილაზას დეფიციტი (MCD)
- პროპიონული აციდემია (PA)

C. ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვისდარღვევები
- კარნიტინის ტრანსპორტერის დეფიციტი
- კარნიტინ-აცილკარნიტინის ტრანსლოკაზას დეფიციტი (CAT დეფიციტი)
- კარნიტინ პალმიტინმჟავა ტრანსფერაზას დეფიციტი - ტიპი 1 (CPT-1 დეფიციტი)
- კარნიტინ პალმიტინმჟავა ტრანსფერაზას დეფიციტი - ტიპი 2 (CPT-2 დეფიციტი)
- გრძელჯაჭვიანი ჰიდროქსიაცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი (LCHAD დეფიციტი)
- საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი (MCAD დეფიციტი)
- საშუალო/მოკლე ჯაჭვიანი L-3-ჰიდროქსი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი (M/SCHAD დეფიციტი)
- მრავლობითი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი (MAD დეფიციტი)/გლუტარული აციდემია ტიპი-2 (GA-2)
- მოკლეჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი (SCAD-დეფიციტი)
- ტრიფუნქციური ცილის დეფიციტი (TFP დეფიციტი)
- ძალიან გრძელჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი (VLCAD დეფიციტი)
- ფორმიმინოგლუტამის მჟავას (FIGLU) დარღვევა

Cbl, კობალამინი; MTHFR, მეთილენ ტერაჰიდროფოლატ რედუქტაზა; MTR, 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატ-ჰომოცისტეინ მეთილტრანსფერაზა; MTRR, მეთიონინ სინთაზას რედუქტაზა.

მოდიფიცირებულია წყაროდან: California Newborn Screening Program, January 2012, http://www.cdph.ca.gov/programs/nbs/Documents/NBS-DisordersDetectable011312.pdf.

სიფრთხილისა და სიფხიზლისკენ მოუწოდოს დაავადებული ბავშვის მშობლებს და მათ ექიმებს, რადგან შეტევებს შორის პერიოდში ბავშვები პრაქტიკულად ჯანმრთელები არიან და არ საჭიროებენ ყოველდღიურ მკურნალობას. ერთადერთი, რასაც პაციენტებმა თავი უნდა აარიდონ, ხანგრძლივი შიმშილია.

გარდა იმისა, რომ TMS ბევრი ისეთი პათოლოგიის სწრაფ ტესტირებას უზრუნველყოფს, რომელთა მიმართ ახალშობილთა სკრინინგი უკვე არსებობს ან რომელთა დანერგვა ადვილად გასამართლებელია, TMS-ის საშუალებით სხვა თანდაყოლილი დარღვევების მქონე ახალშობილების გამოვლენაც ხდება, მაგალითად, მეთილმალონური აციდემიის შემთხვევაში, რაც ზოგადად გათვალისწინებული *არ არის* ხოლმე სკრინინგულ პროგრამებში დარღვევის იშვიათობის და პროგრესული ნევროლოგიური დარღვევების თავიდან ასაცილებელი ეფექტური თერაპიის უზრუნველყოფის სირთულის გამო. TMS გამოავლენს ისეთ ანომალიურ მეტაბოლიტებსაც, რომელთა მნიშვნელობა ჯანმრთელობისათვის ჯერჯერობით არ არის გარკვეული. მაგალითად, **მოკლე ჯაჭვიანი აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზას** (SCAD-ის) **დეფიციტი**, რომელიც ცხიმოვანი მჟავას დაჟანგვის დარღვევის კიდევ ერთი ფორმაა, უფრო ხშირად ასიმპტომურად მიმდინარეობს, თუმცა ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება სირთულეები შეექმნას ეპიზოდური ჰიპოგლიკემიის გამო. ამრიგად, TMS ტესტით SCAD-ის დეფიციტზე სკრინინგის დადებითი შედეგი არ წარმოადგენს სიცოცხლის მოგვიანებით ეტაპზე სიმპტომური SCAD-დეფიციტის განვითარების ცალსახა წინაპირობას. მიუხედავად იმისა, რომ TMS-ს მრავალი მეტაბოლური დარღვევის აღმოჩენა შეუძლია, რამდენად გადაწონის SCAD-დეფიციტის მსგავსი დარღვევების აღმოჩენის სარგებლიანობა მშობლების უსარგებლო შეშფოთებას, თუ ახალშობილთა უმრავლესობას, რომელთა ტესტის შედეგი დადებითია, არასოდეს განუვითარდება სიმპტომები? ასე რომ, TMS-ით გამოვლენილი ყველა დარღვევა ყოველთვის არ შეესაბამება ახალშობილთა სკრინინგის კრიტერიუმებს. საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის ზოგიერთი ექსპერტი ამტკიცებს, რომ მშობლებსა და ექიმებს ინფორმაცია უნდა მხოლოდ იმ მეტაბოლიტებზე უნდა მივაწოდოთ, რომლებიც მნიშვნელოვანია კლინიკური სარგებლიანობის თვალსაზრისით.

ფარმაკოგენომიკა

მედიცინის ერთ-ერთი სფერო, რომელიც დიდ ყურადღებას იპყრობს პერსონალიზებულ სამედიცინო მომსახურებაში გენომიკის პოტენციური გამოყენების თვალსაზრისით, არის **ფარმაკოგენომიკა** – სწავლება ინდივიდებს შორის მთავარი განსხვავების შესახებ, რაც პრეპარატებით მკურნალობაზე საპასუხოდ წარმოიქმნება. ამ განსხვავებებს საფუძვლად უდევს პრეპარატების მეტაბოლიზმზე, ეფექტურობასა და ტოქსიკურობაზე პასუხისმგებელი გენების ალელური ვარიაციები. პრეპარატებით მკურნალობის წარუმატებლობა და გვერდითი მოვლენები ყოველწლირად მხოლოდ აშშ-ში 2 მილიონზე მეტ პაციენტში გვხვდება და ამის შედეგია შენარჩუნებული ავადობა და სიკვდილიანობის დაახლოებით 100,000-ით გაზრდილი მაჩვენებელი. მოსალოდნელია, რომ ეფექტურობის, ტოქსიკურობის ან გვერდითი მოვლენების განმსაზღვრელი გენეტიკური პროფილის შემუშავებას პირდაპირი სარგებელი ექნება ექიმებისათვის იმ პრეპარატის შესარჩევად, რომელიც შედეგიანი იქნება პაციენტისათვის გვერდითი მოვლენების განვითარების რისკის გარეშე, ან იმ დოზის შესარჩევად, რომელიც ადეკვატურ თერაპიას უზრუნველყოფს და გართულებებს მინიმუმამდე შეამცირებს.

აშშ-ს საკვებისა და პრეპარატების ადმინისტრაციამ (FDA) აღიარა პრეპარატებით მკურნალობაზე ინდივიდუალური რეაქციის შემთხვევაში ფარმაკოგენეტიკური ვარიაციების მნიშვნელობა და ფარმაკოგენეტიკური ინფორმაცია

ცხრილი 18-3 გენი-მედიკამენტის კომბინაციები, რომელთათვისაც აშშ-ს კვებისა და მედიკამენტების ადმინისტრაციის მიერ შემუშავებულ ანოტაციაში მითითებულია ფარმაკოგენეტიკური ინფორმაცია

გენი	მედიკამენტ(ებ)ი
CYP2C19	კლოპიდოგრელი, ვორიკონაზოლი, ომეპრაზოლი, პანტოპრაზოლი, ეზომეპრაზოლი, დიაზეპამი, ნელფანავირი, რაბეპრაზოლი
CYP2C9	ცელეკოქსიბი, ვარფარინი
CYP2D6	ატომოქსეტინი, ვენლაფაქსინი, რისპერიდონი, საინჰალაციო ტიოტროპიუმ ბრომიდი, ტამოქსიფენი, ტიმოლოლ მალეატი, ფლუოქსეტინი, ცევიმელინი, ტოლტეროდინი, ტერბინაფინი, ტრამადოლი და აცეტამინოფენი, კლოზაპინი, არიპიპრაზოლი, მეტოპროლოლი, პროპრანოლოლი, კარვედილოლი, პროპაფენონი, თიორიდაზინი, პროტრიპტილინი, ტეტრაბენაზინი, კოდეინი
DPYD	კაპეციტაბინი, ფთორურაცილი
G6PD	რასბურიკაზა, დაპსონი, პრიმაქინი, ქლოროქინი
HLA-B*1502	კარბამაზეპინი
HLA-B*5701	აბაკავირი (შემთხვევა 1)
NAT	რიფამპინი, იზონიაზიდი და პირაზინამიდი, იზოსორბიდ დინიტრატი და ჰიდრალაზინ ჰიდროქლორიდი
TPMT	აზათიოპრინი, თიოგუანინი, მერკაპტოპურინი
UGT1A1	ირინოტეკანი, ნილოტინიბი
VKORC1	ვარფარინი

* მოცემულია მხოლოდ კონსტიტუციური ვარიანტები; ქიმიოთერაპია, რომელიც გამოყენებულია სომატური მუტაციებით დაზიანების დროს, მოცემული არ არის.

არაერთი მედიკამენტის ანოტაციის ფურცელზე დაიტანა (ცხრილი 18-3). თუმცა, ისევე, როგორც პერსონალიზებული მედიცინის სხვა ასპექტების შემთხვევაში, თუ ეს მიდგომა საყოველთაოდ მიღებული სამედიცინო მომსახურების ნაწილი უნდა გახდეს, აუცილებელია ამ ტიპის ტესტირების ხარჯთეფექტურობის დამტკიცება.

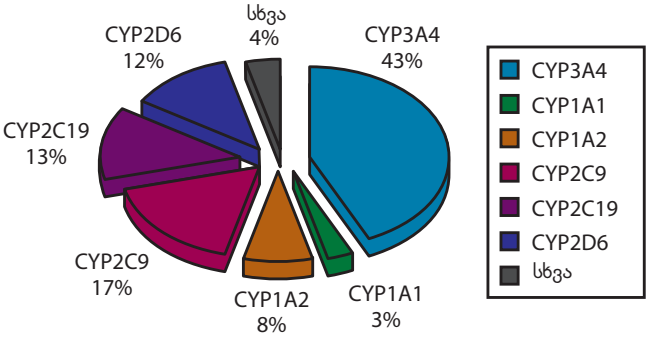
არსებობს ორი გზა, რომლითაც გენეტიკური ვარიაციები ზემოქმედებს პრეპარატებით თერაპიაზე. პირველი მიმართულება შეეხება **ფარმაკოკინეტიკურ** ცვალებადობებს, რაც გულისხმობს სხეულის მიერ წამლების აბსორბციის, ტრანსპორტის, მეტაბოლიზმის და წამლების ან მათი მეტაბოლიტების გამოყოფის სიჩქარეს. მეორე გზა არის ცვალებადობა, რომელიც გავლენას ახდენს წამლის **ფარმაკოდინამიკაზე**. ეს გულისხმობს სხვადასხვა ორგანიზმის განსხვავებულ რეაქციას პრეპარატზე. შესაბამისად, ყველაზე ფართო გაგებით ფარმაკოგენეტიკა მოიცავს გენეტიკურად განპირობებულ ყველა ვარიაციას იმ ასპექტებზე, თუ „როგორ ზემოქმედებს ორგანიზმი წამალზე“ და „როგორ ზემოქმედებს წამალი ორგანიზმზე“, ხოლო ფარმაკოგენომიკა მედიკამენტურ თერაპიაზე ზემოქმედი ყველა მნიშვნელოვანი გენეტიკური ვარიაციის ჯამს ეხება.

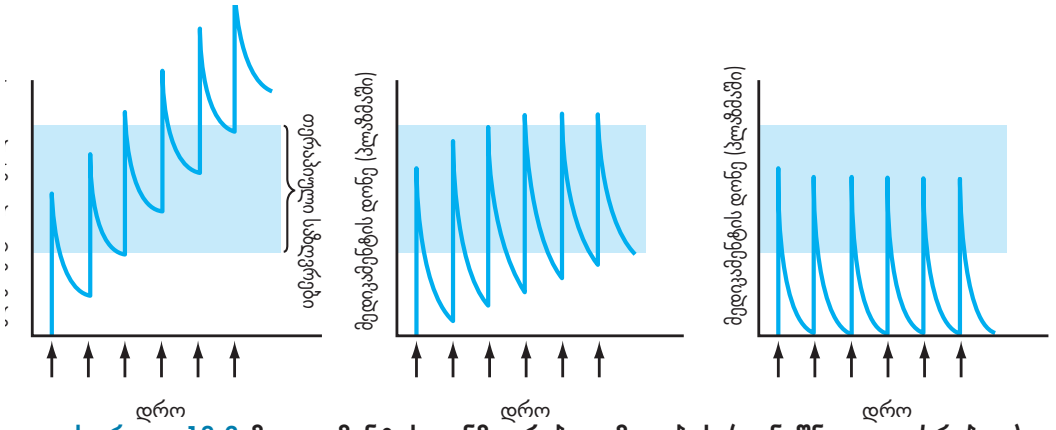
ფარმაკოკინეტიკური პასუხის ცვალებადობა

წამლის მეტაბოლიზმის ცვალებადობა: ციტოქრომ P-450

ადამიანის ციტოქრომ P-450-ის ცილები შეადგენს დიდ, 56 სხვადასხვა ფუნქციური ფერმენტის შემცველ ოჯახს, რომელთაგან თითოეული სხვადასხვა *CYP* გენითაა კოდირებული. ციტოქრომ P-450-ები 20 ოჯახადაა დაჯგუფებული ამინომჟავური თანამიმდევრობების ჰომოლოგიის საფუძველზე. ამ ოჯახებიდან სამი – *CYP1*, *CYP2* და *CYP3* – შეიცავს მრავალგვარ სუბსტრატზე მოქმედ და სხეულში გარედან შემოსული ნივთიერებების **(ქსენობიოტიკების)** მეტაბოლიზმში, მათ შორის, წამლების მეტაბოლიზმში, მონაწილე ფართო სპექტრის ფერმენტებს. ციტოქრომ P-450-ის ექვსი გენი (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* და *CYP3A4*) განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან სწორედ მათ მიერ კოდირებული ექვსი ფერმენტია პასუხისმგებელი ფართოდ გამოყენებული წამლების საერთო რაოდენობის 90%-ზე მეტის მეტაბოლიზმზე (სურ. 18-2).

სურათი 18-2 ციტოქრომ P-450 სისტემის თითოეული ფერმენტის წვლილი მედიკამენტების მეტაბოლიზმში.





სურათი 18-3 მედიკამენტის განმეორებით მიღების (აღნიშნულია ისრებით) შემდეგ მისი დონეები შრატში სამ ინდივიდში მედიკამენტების მეტაბოლიზმის განსხვავებული ფენოტიპური პროფილით. A. სუსტი მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდში მედიკამენტი ტოქსიკურ დონეებამდე გროვდება. B. ნორმალური (ინტენსიური) მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდი მუდმივ დონეს აღწევს მედიკამენტის თერაპიული დოზის ფარგლებში. C. ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდი ვერ ინარჩუნებს შრატში მედიკამენტის დონეს თერაპიული დოზის ფარგლებში.

მრავალი მედიკამენტისთვის ციტოქრომ P-450-ის ფუნქცია დეტოქსიკაციის პროცესის დაწყებაა, როდესაც რეაქციების სერიის შედეგად მედიკამენტები ნაკლებად აქტიური ხდება და მათი გამოყოფაც უფრო ადვილია. თუმცა ზოგიერთი წამალი თავისი არსით არააქტიური **პრომედიკამენტია**, რომლის აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნა ციტოქრომი P-450-ის მიერ წამლისთვის აუცილებელია თერაპიული ეფექტის შესაძენად.

მრავალი *CYP* გენი, რომელიც მნიშვნელოვანია მედიკამენტების მეტაბოლიზმისათვის (*CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* და *CYP3A4*-ის ჩათვლით), ძლიერ პოლიმორფულია და შეიცავს ალელებს, რომლებსაც შეუძლიათ გამოიწვიონ ფერმენტის აქტივობის არარსებობა, შემცირება ან გაზრდა, ამ გზით ზემოქმედება მოახდინონ მრავალი მედიკამენტის მეტაბოლიზმის აქტივობაზე და განაპირობონ რეალური ფუნქციური შედეგები, თუ როგორ უპასუხებს ინდივიდი მედიკამენტურ თერაპიას (იხ. ცხრილი 18-3). მაგალითად, *CYP2D6* 70-ზე მეტი მედიკამენტის მეტაბოლიზმში მონაწილე პირველადი ციტოქრომია. მას ათეულობით აქტივობის შემცირების, არარსებობის და გაზრდის გამომწვევი ალელი აქვს, რასაც შედეგად ნორმალური, დაქვეითებული ან ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმი მოსდევს (იხილეთ ქვემოთ მეტაბოლური აქტივობის ფენოტიპების ცხრილი). მისენს მუტაციები ამცირებს ამ ციტოქრომის აქტივობას; აქტივობის არმქონე ალელების წარმოქმნას იწვევს სპლაისინგი ან წაკითხვის ჩარჩოს გადანაცვლების (ფრეიმშიფტ) მუტაციები. ამის საპირისპიროდ, *CYP2D6*1XN* ალელი, ფაქტობრივად, ასლის რიცხვის ვარიაციის ალელების სერიაა, სადაც *CYP2D* გენი ერთ ქრომოსომაზე სამი, ოთხი ან მეტი ასლით არის წარმოდენილი. მოსალოდნელია, რომ ასლთა რიცხვის ეს პოლიმორფიზმები ფერმენტის დიდ რაოდენობას წარმოქმნის. არსებობს ათეულობით სხვა ალელი, რომელიც ცილის ფუნქციას არ ცვლის და ამის გამო „ველური ტიპის ალელად“ მიიჩნევა. ამ ოთხი კლასის ალელების სხვადასხვა კომბინაცია რაოდენობრივ განსხვავებას მეტაბოლურ აქტივობაში ქმნის და შედეგად გვაძლევს სამ ძირითად ფენოტიპს: ინდივიდები **ნორმალური** (ანუ „ინტენსიური“) მეტაბოლიზმით; **სუსტი** მეტაბოლიზმით და **ულტრასწრაფი** მეტაბოლიზმით (სურათი 18-3).

იმის მიხედვით, წამალი აქტიური მოქმედი ნივთიერებაა თუ პრომედიკამენტია, რომელიც ფარმაკოლოგიური ეფექტის შესაძენად ციტოქრომ P-450 ფერმენტის მიერ გააქტივებას საჭიროებს, სუსტი მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდებმა შესაძლოა პრეპარატის ტოქსიკური დონე დააგროვონ ან ვერ უზრუნველყონ მედიკამენტის თერაპიული ეფექტურობა პროწამლის გააქტივების არასათანადო დონის გამო. ამის საპირისპიროდ, ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე ინდივიდებს მაღალი რისკი აქვთ, რომ არასაკმარისი დოზით მიიღონ წამალი, რაც ვერ განაპირობებს სისხლში

მეტაბოლური აქტივობის ფენოტიპები, რომლებიც CYP2D6 ალელების სხვადასხვა კომბინაციიდან ვითარდება

		ალელი ერთ ქრომოსომაზე			
		ველური ტიპის	შემცირებული	არარსებული	გაზრდილი
ალელი მეორე ქრომოსომაზე	ველური ტიპის	ნორმალური			
	შემცირებული	ნორმალური	სუსტი		
	არარსებული	ნორმალური	სუსტი	სუსტი	
	გაზრდილი	ულტრასწრაფი	—	—	—

ცხრილი 18-4 სუსტი მეტაბოლური აქტივობის მქონე CYP2D6 და CYP2C19–ის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციურ ჯგუფში

	სუსტი მეტაბოლური აქტივობის მქონე ინდივიდების პოპულაციური სიხშირე (%)	
პოპულაციის ეთნიკური წარმომავლობა	CYP2D6	CYP2C19
სუბ-საჰარას აფრიკელები	3.4	4.0
ამერიკის მკვიდრი მოსახლეობა	0	2
აზიელები	0.5	15.7
თეთრკანიანები	7.2	2.9
შუა აღმოსავლეთ/ჩრდილოეთ აფრიკა	1.5	2.0
წყნარი ოკეანის კუნძულების მკვიდრნი	0	13.6

წყარო: Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment, J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

მედიკამენტის დონის თერაპიულ კონცენტრაციამდე მიღწევას, ან შესაძლებელია ისინი ზედოზირების მსხვერპლნი აღმოჩნდნენ პრომედიკამენტის აქტიურ მეტაბოლიტად სწრაფი გარდაქმნის გამო.

მაგალითად, კოდეინი სუსტი ნარკოტიკული პრეპერატია, რომლის ანალგეტიკური ეფექტი ძირითადად გამოწვეულია მისი უნარით – გარდაიქმნას მორფინად, 10-ჯერ უფრო ძლიერი ბიოაქტივობის ანალგეტიკად. ეს გარდაქმნა *CYP2D6* ფერმენტით ხორციელდება. ისეთ ინდივიდებს, რომლებსაც სუსტი მეტაბოლიზმი ახასიათებთ (ეს საკმაოდ ხშირია ზოგიერთ პოპულაციაში) და *CYP2D6* ლოკუსის ფუნქციადაკარგულ ალელებს ატარებენ, არ შეუძლიათ კოდეინის გარდაქმნა მორფინად, ამიტომ წამლის თერაპიული სარგებელი მათში მინიმალურია. მათგან განსხვავებით, ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის უნარის მქონე ინდივიდები კოდეინის დაბალი დოზების შემთხვევაშიც კი სწრაფ ინტოქსიკაციას განიცდიან. ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის ფენოტიპის არსებობის გამო კოდეინის ზედოზირებით ბავშვების სიკვდილის არაერთი შემთხვევაა ცნობილი.

გენეტიკური ვარიაციის მრავალ ფორმასთან ერთად (იხ. მე-9 თავი) ციტოქრომ P-450-ის ბევრი ალელის სიხშირეც განსხვავებულია სხვადასხვა პოპულაციაში (ცხრილი 18-4). მაგალითად, *CYP2D6*-ის მიმართ შენელებული მეტაბოლიზმის უნარის ფენოტიპი, რომელიც თეთრკანიანებში 14-დან 1 შემთხვევაში გვხვდება, იშვიათია აზიელებში და თითქმის არ გვხვდება ამერიკის და წყნარი ოკეანის კუნძულების მკვიდრ მოსახლეობაში. ამის მსგავსად, შენელებული მეტაბოლიზმის ალელები *CYP2C19* ლოკუსში გასაოცარ ეთნიკურ ცვალებადობას ავლენენ: შენელებული მეტაბოლიზმი ახასიათებს თეთრკანიანთა შორის 33-დან 1-ს, ხოლო აზიელებში ეს მაჩვენებელი თითქმის 6-დან 1-ია. სუსტი და ულტრასწრაფი მეტაბოლიზმის უნარის მქონე ინდივიდების სიხშირეში ასეთი ეთნიკური განსხვავებები მნიშვნელოვანია ეთნიკურად ჰეტეროგენურ პოპულაციებში პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის მიწოდების თვალსაზრისით.

ფარმაკოდინამიკური პასუხის ცვალებადობა

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია იშვიათი აუტომოსურ-დომინანტური დარღვევაა, რომელსაც შეიძლება მძიმე გვერდითი მოვლენები ჰქონდეს ბევრი ფართოდ გამოყენებული ანესთეზიის საინჰალაციო საშუალების (მაგ., ჰალოტანის) და დეპოლარიზაციის გამომწვევი მიორელაქსანტების (მაგ., სუქცინილქოლინის) მიმართ. ანესთეზიიდან ხანმოკლე პერიოდის შემდეგ პაციენტებს აღენიშნებათ სიცოცხლისათვის სახიფათო ცხელება, კუნთების გახანგრძლივებული შეკუმშვა და თანხმლები ჰიპერკატაბოლიზმი. დაავადების მთავარი ფიზიოლოგიური დარღვევაა კუნთის სარკოპლაზმაში იონიზებული კალციუმის დონის აწევა, რასაც მოსდევს კუნთების რიგიდულობა, სხეულის ტემპერატურის მატება, კუნთების სწრაფი რღვევა (რაბდომიოლიზისი) და სხვა დარღვევები. ეს მდგომარეობა ანესთეზიის დროს სიკვდილის შემთხვევათა ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი (თუ არა მთავარი) მიზეზია. ასეთ დარღვევათა სიხშირე 1/50,000-ია ზრდასრულებში, რომლებსაც ანესთეზია ჩაუტარდათ. გაურკვეველი მიზეზების გამო ბავშვებში ეს მაჩვენებელი 10-ჯერ მაღალია.

ავთვისებიანი ჰიპერთერმია ყველაზე ხშირად ასოცირდება *RYR1* გენის მუტაციებთან, რომელიც კალციუმის იონების შიდაუჯრედულ არხს კოდირებს, თუმცა ამ გენის მუტაციით აიხსნება ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის შემთხვევათა მხოლოდ ნახევარი. ამჟამად იდენტიფიცირებულია კიდევ, სულ მცირე, ხუთი სხვა ლოკუსი; ერთ-ერთი მათგანია *CACNL1A3* გენი, რომელიც დიჰიდროპირიდინ-მგრძნობიარე კალციუმის არხის α_1-სუბერთეულს კოდირებს. დღემდე გაურკვეველია, რატომ იწვევს კუნთებში აღმოჩენილი *RYR1-ის* ან *CACNL1A3*-ის მუტაციებით განპირობებული კალციუმის გადაადგილების დარღვევა კუნთების მგრძნობელობის გაზრდას ანესთეზიის საინჰალაციო საშუალებების და მიორელაქსანტების მიმართ, რაც ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის განვითარების წინაპირობაა.

ცხადია, აუცილებელია გამაფრთხილებელი ზომების მიღება, როდესაც რისკის ქვეშ მყოფ ადამიანებს ანესთეზია სჭირდებათ. გამაგრილებელი საბნები, მიორელაქსანტები და საგულე ანტიარითმიული საშუალებები თავიდან ააცილებს ან შეუმსუბუქებს პაციენტს მოულოდნელი შეტევით გამოწვეული პასუხის სიმწვავეს, ამ შემთხვევაში რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტებისათვის ალტერნატიული საანესთეზიო საშუალებების მიცემაც დასაშვებია.

მედიკამენტების გვერდითი მოვლენები

მედიკამენტების გვერდითი მოვლენების უმეტესობა (70-80%) წინასწარ განსაზღვრადი, არაიმუნოლოგიური ტოქსიკურობის შედეგია, როგორიცაა წამლის არასწორად მიღებით გამოწვეული ზედოზირება, თირკმლის ან ღვიძლის ფუნქციის გარღვევა ან სხვადასხვა მედიკამენტის ურთიერთქმედება. წამლის გვერდითი მოვლენების დანარჩენი ნაწილის წინასწარ განსაზღვრა უმეტესად შეუძლებელია; აქედან 25-50%-მდე წარმოადგენს ჭეშმარიტ, IgE-გაშუალებულ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციებს, ამაში შედის

სიცოცხლისათვის საშიში ანაფილაქსიაც დამახასიათებელი ხორხის უეცარი შეშუპებით, რასაც სასუნთქი გზების დახშობა მოსდევს, შესამჩნევი ჰიპოტენზიით და არითმიით.

მედიკამენტების გვერდითი მოვლენების დარჩენილი 50-75% გენეტიკურად განისაზღვრება, როგორც არაალერგიული იმუნური რეაქციები, რომლებიც კანისა და ლორწოვანი გარსების მასიური დაზიანებით გამოვლინდება. ამ დარღვევას **სტივენს-ჯონსონის სინდრომი** (SJS) ეწოდება და მისი უფრო სერიოზული, უკიდურესი ფორმაა **კანის ტოქსიკური ნეკროლიზი (TEN).** TEN იშვიათი, თუმცა ძალიან სერიოზული გვერდითი მოვლენაა, ის იწვევს კანის ვრცელი არეების გაშიშვლებას და მისი მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის წილი 30-40%-ს შეადგენს. არსებობს მჭიდრო კორელაცია განსაზღვრულ წამლებსა და ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA)კონკრეტულ ალელებს შორის (იხ. მე-4 და მე-8 თავები), რომლებიც SJS ან TEN-ს იწვევს. მაგალითად, ინდივიდებს, რომლებიც იღებენ რეტროვირუსულ მედიკამენტს, აბაკავირს (შემთხვევა 1), და ატარებენ *HLA-B*5701*ალელს, SJS ან TEN-ის განვითარების 50%-იანი რისკი აქვთ, ხოლო ინდივიდებს ამ ალელის გარეშე ამ მედიკამენტის პასუხად ასეთი რეაქცია არასოდეს უვითარდებათ. იმის გამო, რომ ევროპელების დაახლოებით 5% *HLA-B*5701* ალელს ატარებს, სერიოზული გვერდითი მოვლენების რისკი ამ ეთნიკური ჯგუფის აბაკავირით ნამკურნალებ პაციენტებში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. აზიურ პოპულაციებში ეს ალელი ნაკლები სიხშირით გვხვდება (1%-მდე) და კიდევ უფრო იშვიათია აფრიკულ მოსახლეობაში (<1%). შესაბამისად, ნებისმიერი პაციენტის შემთხვევაში აბაკავირის დანიშვნამდე სტანდარტული მომსახურების ნაწილია HLA-ტიპირება. ასეთივე სიტუაციაა კრუნჩხვების საწინააღმდეგო პრეპარატთან - კარბამაზეპინთან და *HLA-B*150* ალელთან დაკავშირებით. ეს უკანასკნელი განსაზღვრულ ჩინურ პოპულაციებში 10-20%-იანი სიხშირით გვხვდება (იხ. ცხრილი 18-3).

ფარმაკოგენომიკა, როგორც კომპლექსური ნიშანი

ამ თავში მოცემული ფარმაკოგენომიკის მაგალითები პირველ ყოვლისა მოიცავს ერთეული გენებისა და მედიკამენტურ მკურნალობაზე მათი ეფექტების ვარიაციებს. რეალურად კი მედიკამენტებზე საპასუხო რეაქციების უმეტესობა კომპლექსური ნიშან-თვისებაა. მედიკამენტის ეფექტი შესაძლოა იყოს პირდაპირი ან გაშუალებული უფრო აქტიური მეტაბოლიტებით, რომელთაგან თითოეული შემდგომ მეტაბოლიზმს განსხვავებული გზით განიცდის და განსხვავებულ სამიზნეებზე ზემოქმედებს. შესაბამისად, ერთზე მეტ ლოკუსში არსებული ალელური ვარიანტები შეიძლება სინერგიულად ან ანტაგონისტურად მოქმედებდეს მედიკამენტის ეფექტურობაზე გაძლიერების ან შემცირების მიზნით, ასევე ტოქსიკური გვერდითი მოვლენების გაზრდის მიზნით. მედიკამენტური თერაპიის მართვისათვის საჭირო ძალიან ზუსტი და პროგნოზული ინფორმაციის მოსაპოვებლად აუცილებელია დეტალური **ფარმაკოგენომური პროფილის** შედგენა, რომელიც ითვალისწინებს მრავლობით გენეტიკურ ვარიანტებს, ასევე გარემოს ეფექტებს, სხვა მედიკამენტების ჩათვლით, რათა შეფასდეს მათი ჯამური გავლენა მედიკამენტური თერაპიის გამოსავალზე. თუ ფარმაკოგენომური პროფილი საკმარისად ინფორმაციულია მედიკამენტებზე საპასუხო რეაქციების წინასწარ განსასაზღვრად, შესაძლებელი იქნებოდა მისი გამოყენება პრეპარატების დანიშვნამდე მათი შესაძლო ეფექტურობის ან გვერდითი მოვლენების წინასწარ სავარაუდოდ და იმ პაციენტთა ჯგუფის დასადგენად, რომელთაც უფრო აგრესიული თერაპია უნდა დაენიშნოთ და კონტროლი ესაჭიროებათ იმაში დასარწმუნებლად, რომ მედიკამენტმა თერაპიულ დონეს მიაღწია. საბოლოო მიზანი ის არის, რომ პაციენტმა საუკეთესო წამალი სათანადო დოზით მიიღოს და თავიდან აიცილოს პოტენციურად საშიში გვერდითი ეფექტები. მოსალოდნელია, რომ მომდევნო წლებში ფარმაკოგენომიკის მნიშვნელობა პერსონალიზებული, ზუსტი მედიცინის განვითარებაში სულ უფრო გაიზრდება.

დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის სკრინინგი

გენეტიკური ეპიდემიოლოგია

დავადებების რისკ-ფაქტორების ეპიდემიოლოგიური კვლევები დაფუძნებულია პოპულაციურ სკრინინგზე, რომელიც აფასებს დაავადების გავრცელებასა და სიხშირეს და განსაზღვრავს, ატარებენ თუ არა დაავადებული ინდივიდები რაიმე რისკ-ფაქტორს (მაგალითად, გენეტიკურს, გარემო ფაქტორებს, სოციალურს), რომელიც მათ ჯანმრთელი ინდივიდებისაგან განასხვავებს. **გენეტიკური ეპიდემიოლოგია** არკვევს, როგორია გენოტიპებისა და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედების დაავადების მიმღებლობის ზრდაზე ან კლებაზე. ეპიდემიოლოგიური კვლევები ზოგადად სამი განსხვავებული სტრატეგიით ტარდება: შემთხვევა-კონტროლის, ჯვარედინი და კოჰორტული დიზაინის მეთოდებით (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი).

გენეტიკურ ეპიდემიოლოგიაში გამოყენებული სტრატეგიები

- შემთხვევა-კონტროლი: შეარჩევენ დაავადებულ და ჯანმრთელ ინდივიდებს, განსაზღვრავენ და ერთმანეთს ადარებენ მათ გენოტიპებს და მათზე მოქმედ გარემო ფაქტორებს.
- ჯვარედინი კვლევა: პოპულაციაში შეარჩევენ შემთხვევით საკვლევ ნიმუშებს და დაყოფენ პაციენტების და ჯანმრთელების ჯგუფებად; განსაზღვრავენ და ერთმანეთს ადარებენ მათ გენოტიპებსა და მათზე მოქმედ გარემო ფაქტორებს.
- კოჰორტული ანალიზი: შეარჩევენ პოპულაციის ნიმუშს და ერთხანს აკვირდებიან, ვის განუვითარდება დაავადება და ვის – არა. შეისწავლიან და ერთმანეთს ადარებენ მათ გენოტიპებს და მათზე მოქმედ გარემო ფაქტორებს. კოჰორტული ჯგუფი შეიძლება შეირჩეს შემთხვევით ან მიზანმიმართულად - მსგავსი გენოტიპის ან გარემო პირობების გათვალისწინებით.

კოჰორტული და ჯვარედინი კვლევებით ხდება არა მხოლოდ ინფორმაციის მოპოვება სხვადასხვა გენოტიპით განპირობებული ფარდობითი რისკის შესახებ, არამედ ეს მეთოდები ინფორმაციასაც გვაწვდის დაავადების გავრცელებაზე და საკვლევი გენოტიპების სიხშირეზე (თუ საკვლევი ნიმუშების შერჩევა პოპულაციაში შემთხვევით ხასიათს ატარებს). შემთხვევით შერჩეული კოჰორტის კვლევა ყველაზე ზუსტი და სრულყოფილი მიდგომაა იმ ფენოტიპების მიმართ, რომლების გამოვლენას გარკვეული დრო სჭირდება. ასეთი კვლევა მათი აღმოჩენისა და შეფასების მეტ შანსს იძლევა, თუმცა ეს უფრო ძვირადღირებული მიდგომაა და მეტ დროსაც მოითხოვს. ჯვარედინი კვლევები სარწმუნოდ ვერ აღრიცხავს დაავადების სიხშირეს. ჯერ ერთი, თუ დაავადება სწრაფი ლეტალობით ხასიათდება, რისკ-ფაქტორის მატარებელი დადაავადებული ბევრი ინდივიდი სტატისტიკურად აღურიცხავი რჩება. მეორე ფაქტორი ის არის, რომ თუკი დაავადება ავლენს ასაკზე დამოკიდებულ პენეტრანტობას, ის პაციენტები, რომლებიც ატარებენ რისკ-ფაქტორს, ფაქტობრივად, არ ხვდებიან დაავადებულთა კატეგორიაში. მეორე მხრივ, შემთხვევა-კონტროლის კვლევები საშუალებას აძლევს მკვლევრებს, ეფექტურად გამოავლინონ განსაკუთრებით იშვიათი ფენოტიპის მქონე ადამიანები, რომელთა ჯვარედინი ან კოჰორტული ანალიზისთვის საჭირო იქნებოდა ძალიან დიდი საკვლევი ჯგუფის შესწავლა.თუმცა, გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა კვლევა ეფუძნება კონკრეტული დაავადების მქონე ინდივიდების სრულყოფილ გამოვლენას (მაგალითად, როგორც მოსახლეობის აღწერისას და ზედამხედველობის პროგრამებში ხდება) ან, თუ გამოყენებულია ნიმუშების შემთხვევითი შერჩევის სქემა, შემთხვევა-კონტროლის კვლევა ვერ მოიპოვებს ინფორმაციას პოპულაციაში დაავადების გავრცელების შესახებ.

დაავადების ასოციაცია

დაავადების ასოციაცია გენეტიკური ტერმინია, რომელიც აღწერს პოპულაციაში მიმღებლობის განმსაზღვრელ ან დამცველ გენოტიპებსა და დაავადებულ ფენოტიპს შორის ურთიერთობას (იხ. მე-10 თავი). მიმღებლობის ან დაცვის განმაპირობებელი გენოტიპი შესაძლებელია იყოს ალელი (ჰეტეროზიგოტურ ან ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში), ერთი ლოკუსის გენოტიპი, მეზობელ ლოკუსებში მდებარე ალელების შემცველი ჰაპლოტიპი ან მრავლობით არაშეჭიდულ ლოკუსებში არსებული გენოტიპების კომბინაციაც კი. დაავადების ასოციაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო არის თუ არა, ამის განსაზღვრა შესაძლებელია სტანდარტული სტატისტიკური ტესტებით, როგორიცაა ხი-კვადრატის ტესტი; გენოტიპისა და ფენოტიპის ასოციაციის სიძლიერეს კი განსაზღვრავს ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა და ფარდობითი რისკი, როგორც მე-10 თავშია განხილული. ამ კონცეფციებიდან ზოგიერთის ურთიერთკავშირის ასახვისათვის საუკეთესოა 2x2 ცხრილი.

კლინიკური დასაბუთებულობა და კლინიკური სარგებლიანობა

ჯანმრთელობის შენარჩუნებასა და დაავადების განვითარებაში გენეტიკური წვლილის განსაზღვრას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება დაავადების ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის გამოსაკვლევად და თერაპიული სამიზნის შესარჩევად. თუმცა სამედიცინო პრაქტიკაში ინდივიდთა შერჩევა დაავადების მიმართ გაზრდილი მიმღებლობის სკრინინგისათვის დამოკიდებულია ტესტის **კლინიკურ დასაბუთებულობასა** და **კლინიკურ სარგებლიანობაზე**. ეს მაჩვენებლები ასახავს, რამდენად მიუთითებს დაავადების განვითარების პოტენციალზე ტესტის დადებითი შედეგი და რამდენად სასარგებლოა ამ ინფორმაციის ფლობა.

ტესტის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა

		დაავადება	
გენოტიპი	დაავადებული	ჯანმრთელი	სულ
წინასწარგანწყობის გენოტიპის არსებობა	a*	b	a + b
წინასწარგანწყობის გენოტიპის არარსებობა	c	d	c + d
სულ	a + c	b + d	a + b + c + d = N

წინასწარგანწყობის გენოტიპის სიხშირე = (a + b)/N

დაავადების გავრცელება = (a + c)/N (ნიმუშების შემთხვევითი შერჩევისას ან სრული პოპულაციის გამოკვლევისას)

ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი:

$$= \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

$$RRR = \frac{\text{დაავადების გავრცელება წინასწარგანწყობის გენოტიპის მატარებლებში}}{\text{დაავადების გავრცელებაინდივიდებში წინასწარგანწყობის გენოტიპის გარეშე}}$$

მგრძნობელობა: დაავადების მქონე ინდივიდების წილი, რომელთაც აქვთ წინასწარგანწყობის გენოტიპი = a/(a +c)

სპეციფიკურობა: ჯანმრთელი ინდივიდების წილი, რომელთაც არა აქვთ წინასწარგანწყობის გენოტიპი = d/(b+d)

დადებითი პროგნოზული ღირებულება: წინასწარგანწყობის გენოტიპის მქონე ინდივიდების წილი, რომლებსაც აქვთ ან მოგვიანებით განუვითარდებათ კონკრეტული დაავადება = a/(a +b)

უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება: ინდივიდების წილი წინასწარგანწყობის გენოტიპის გარეშე, რომლებსაც არ აქვთ და არ განუვითარდებათ კონკრეტული დაავადება = d/(c +d)

* a, b, c და d-ს მნიშვნელობები მიღებულია პოპულაციის შემთხვევით შერჩეული ნიმუშებიდან, რომლებიც იყოფა წინასწარგანწყობის გენოტიპის მატარებელ და არამატარებელი ინდივიდებად და შემდგომში ხდება მათი ტესტირება დაავადების არსებობის გამოსავლენად (ხანგრძლივი დაკვირვებით ან მის გარეშე, რაც დამოკიდებულია კვლევის მეთოდზე - ჯვარედინიან კოჰორტული) (იხ. ქვემოთ).

კლინიკური დასაბუთებულობა

კლინიკური დასაბუთებულობა არის მაჩვენებელი, რომელიც ასახავს, რამდენად პროგნოზულია ტესტის შედეგი დაავადებისთვის. კლინიკური დასაბუთებულობა იზომება ორი მახასიათებლით – **დადებითი პროგნოზული ღირებულებით** და **უარყოფითი პროგნოზული ღირებულებით**. დადებითი პროგნოზული ღირებულება ტესტირების დადებითი შედეგის მქონე ინდივიდების

ჯგუფში დაავადების არსებობის ან განვითარების სიხშირეა. მენდელისეული დარღვევებისათვის გენოტიპის დადებითი პროგნოზული ღირებულება პენეტრანტობაა. და პირიქით, უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება არის ტესტირების უარყოფითი შედეგის მქონე ინდივიდების ჯგუფში დაავადების არარსებობისა და ამ მდგომარეობის შენარჩუნების სიხშირე. ინდივიდუალურ პაციენტთან მუშაობის დროს პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის პრაქტიკოსმა სპეციალისტმა იმაზე მეტი უნდა იცოდეს, ვიდრე მხოლოდ ასოციაციის არსებობა და მისი მასშტაბია (მაგალითად, ფარდობითი რისკი ან შანსების თანაფარდობა). მნიშვნელოვანია კლინიკური დასაბუთებულობის ცოდნაც (მაგალითად, რამდენად კარგად წინასწარმეტყველებს ტესტი დაავადების არსებობას ან არარსებობას).

დაავადების მიმღებლობის ტესტირება გენოტიპზე დაფუძნებული მეთოდით

გენოტიპის დადებითი პროგნოზული ღირებულება, რომელიც განაპირობებს გარკვეული დაავადების მიმღებლობას, დამოკიდებულია ამ დაავადების ფარდობით რისკზე, რომელსაც ერთი გენოტიპი სხვა გენოტიპის მიმართ განსაზღვრავს, და დაავადების გავრცელებაზე. მე-18-4 სურათზე გამოსახულია დადებითი პროგნოზული ღირებულების მნიშვნელობები გენოტიპების სიხშირეებისთვის, დაწყებული 0,5%-დან (იშვიათი) და დამთავრებული 50%-ით (გავრცელებული), რაც შეესაბამება ფარდობით რისკს, რომელიც დაბალი მაჩვენებლიდან (2-ჯერ გაზრდილი) მაღალ მაჩვენებლამდე (100-ჯერ გაზრდილი) ცვალებადობს, ხოლო დაავადების გავრცელება შედარებით იშვიათიდან (0,1%-დან) უფრო გავრცელებულ შემთხვევებამდე (5%-მდე) მერყეობს. როგორც სურათიდან ჩანს, დაავადების განვითარების პროგნოზის თვალსაზრისით ტესტის ღირებულება მნიშვნელოვნად იზრდება, თუ ის გავრცელებული დარღვევის მიმღებლობის გამომწვევ შედარებით იშვიათ გენოტიპს ეხება, რომელიც უფრო მაღალ ფარდობით რისკს განსაზღვრავს იმ ინდივიდების რისკთან შედარებით, რომელთაც ეს გენოტიპი არა აქვთ. აშკარაა საპირისპირო სურათიც: გავრცელებული გენოტიპის ტესტირება, რომელიც დაავადების მიმართ ზომიერ ფარდობით რისკს განსაზღვრავს, პროგნოზის თვალსაზრისით ნაკლებადღირებულია.

გთავაზობთ 2X2 ცხრილით სარგებლობის მაგალითს მიმღებლობის ალელების როლის შესაფასებლად ერთ-ერთი გავრცელებული დაავადების – კოლორექტული სიმსივნის – შემთხვევაში. ქვემოთ, ჩარჩოში, მოცემულია კოლორექტული სიმსივნის პოპულაციურ კვლევაზე დაფუძნებული მონაცემები სიმსივნის რისკის შესახებ, რომელიც განპირობებულია *APC* გენის პოლიმორფული ვარიანტით (იხ. მე-15 თავი) (შემთხვევა 15). ეს ვარიანტი იწვევს ცილის 1307-ე პოზიციაში იზოლეიცინის შეცვლას ლიზინით (Ile1307Lys). აშკენაზის ებრაელებში ამ ვარიანტის ალელური სიხშირე დაახლოებით 3,1%-ის ტოლია, რაც ნიშნავს, რომ 17-დან 1 ინდივიდი მოცემული ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტია (ხოლო 1000-დან ერთი – ჰომოზიგოტი). მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის სიხშირე აშკენაზის ებრაელებში 1%-ია. Ile1307Lys ვარიანტი, რომელიც საკმარისად ხშირად გვხვდება ჰეტეროზიგოტური ფორმით 17-დან 1 აშკენაზის ებრაელში,2,4-ჯერ ზრდის მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის განვითარების რისკს იმ ინდივიდებთან შედარებით, ვისაც ეს ალელი არა აქვს.თუმცა მცირე დადებითი პროგნოზული ღირებულება (≈2%) ნიშნავს, რომ ინდივიდს, რომლის პასუხი ამ ალელზე ტესტირებისას დადებითია, კოლორექტული სიმსივნის განვითარების მხოლოდ 2%-იანი რისკი აქვს. ეს რომ კოჰორტული კვლევა ყოფილიყო, რომელიც ყველა ინდივიდსშეაფასებდა, რომელთაც მომავალში განუვითარდებოდა კოლორექტული სიმსივნე, პენეტრანტობის მაჩვენებელი მხოლოდ 2% გამოვიდოდა.

APC გენის Ile1307Lys ალელი და მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე

	მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე		
ალელი	დაავადებული	ჯანმრთელი	სულ
Lys1307	7	310	317
Ile1307	38	4142	4180
სულ	45	4452	4497

- ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი = RRR

$$= \frac{\text{დაავადების გავრცელება წინასწარგანწყობის გენოტიპის მატარებლებში}}{\text{დაავადების გავრცელებაინდივიდებში წინასწარგანწყობის გენოტიპის გარეშე}}$$

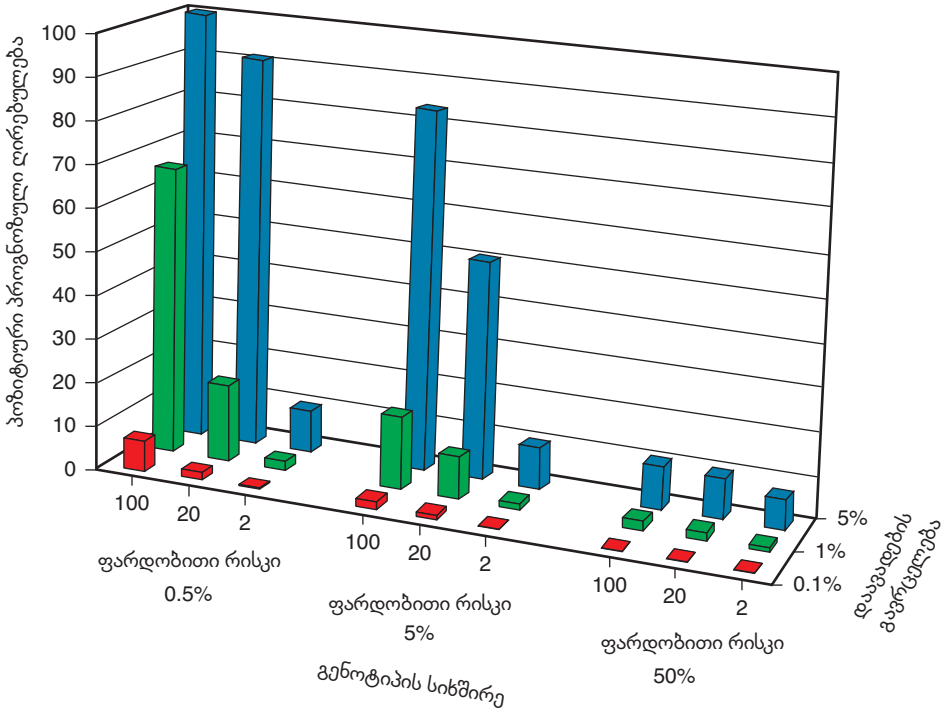
$$= \frac{7/317}{38/4180} = 2{,}4$$

- მგრძნობელობა: მსხვილი ნაწლავის სიმსივნიანი ინდივიდების წილი, რომელთაც აქვთ Lys1307 ალელი = 7/45 = 16%
- სპეციფიკურობა: მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის არმქონე ინდივიდების წილი, რომელთაც არ აქვთ Lys1307 ალელი = 4142/4452 = 93%
- დადებითი პროგნოზული ღირებულება: Lys1307ალელის მატარებელი ინდივიდების წილი, რომელთაც უვითარდებათ სწორი ნაწლავის სიმსივნე = 7/317 = 2%
- უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება: Lys 1307ალელის არამატარებელი ინდივიდების წილი, რომელთაც არ უვითარდებათ სწორი ნაწლავის სიმსივნე = 99%

წყარო: Woodage T, King SM, Wacholder S, et al: The APCI1307K allele and cancer risk in a community-based study of Ashkenazi Jews. Nat Genet 20:62-65, 1998.

კლინიკური სარგებლიანობა

ტესტის კლინიკური გამოსადეგობა უფრო რთული შესაფასებელია, ვიდრე კლინიკური დასაბუთებულობა, რადგან მას სხვადასხვა ადამიანისათვის განსხვავებული მნიშვნელობა აქვს. ყველაზე ვიწრო გაგებით, კლინიკური გამოსადეგობა აღნიშნავს ტესტის შედეგის სამედიცინო **ქმედუნარიანობას**,



სურათი 18-4 დადებითი პროგნოზული ღირებულების თეორიული გამოთვლები დაავადების მიმღებლობის განმაპირობებელი გენოტიპისათვის გენოტიპების სიხშირის, დაავადების გავრცელებისა და დაავადების განმაპირობებელი გენოტიპის ფარდობითი რისკის ჩვენებით.

ანუ იმას, რომ შედეგი შეცვლის ინდივიდის მიერ მიღებულ სამედიცინო მომსახურებას და საბოლოოდ გააუმჯობესებს გამოსავალს როგორც სამედიცინო, ასევე ეკონომიკური თვალსაზრისით. სპექტრის მეორე ბოლოში დგას კლინიკური გამოსადეგობა, როგორც *ნებისმიერი* ტიპის ინფორმაცია, რომლის ფლობაც შესაძლებელია კონკრეტულ პაციენტს ნებისმიერი მიზეზით აინტერესებდეს, თუნდაც უბრალოდ იმიტომ, რომ იცოდეს.

როგორ გადავთარგმნოთ დადებითი პროგნოზული ღირებულების 2%-იანი მაჩვენებელი კლინიკურ გამოსადეგობად სამედიცინო პრაქტიკის ენაზე პაციენტისთვის, რომლის ტესტის პასუხი დადებითია APC Ile1307Lys ალელზე?ერთი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ფაქტორია საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის ეკონომიურობა: არის თუ არა სკრინინგი **ხარჯთეფექტური**? გადაწონის თუ არა ტესტირების ხარჯებს ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესებასთან ერთად სამედიცინო ხარჯების შემცირება, უნარშეზღუდულობა და შრომის უნარის დაკარგვა? აშკენაზის ებრაელებში *APC*Ile1307Lys ალელის სკრინინგის მაგალითზე უფრო ხშირი სკრინინგი ან მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის სკრინინგის სხვა მიდგომების გამოყენება შეიძლება, ეფექტური აღმოჩნდეს. სკრინინგის მეთოდები (ფარული სისხლდენის გამო განავალში შერეული სისხლის ტესტირება ან განავალში დნმ-ის ტესტირება, სიგმოიდოსკოპია ან სრული კოლონოსკოპია) განსხვავებულია ხარჯების, მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის და უსაფრთხოების მხრივ. ამდენად, სკრინინგის რომელიმე რეჟიმის შერჩევა საკმაოდ მნიშვნელოვანია პაციენტის ჯანმრთელობისათვის და მთლიანად სამედიცინო მომსახურების ხარჯების თვალსაზრისით.

თვალსაჩინო კლინიკური დასაბუთებულობისა და ქმედუნარიანი კლინიკური გამოსადეგობის შემთხვევაშიც კი ყოველთვის მარტივი არ არის იმის დამტკიცება, რომ ტესტი ჯანმრთელობის დაცვას აუმჯობესებს. მაგალითად, თეთრკანიან მოსახლეობაში 200-250 ინდივიდიდან 1 ჰომოზიგოტია *HFE* გენში Cys282Tyr მუტაციის მიხედვით, რაც დაკავშირებულია **მემკვიდრულ ჰემოქრომატოზთან**– დაავადებასთან, რომელიც რკინის ჭარბ დაგროვებას იწვევს, რაც ფარულად, თანდათანობით აზიანებს ღვიძლს და ხელს უწყობს ციროზის განვითარებას **(შემთხვევა 20)**. მარტივი ჩარევით – რეგულარული ფლებოტომიით, რაც ორგანიზმში რკინის მარაგს ამცირებს – შესაძლებელია ციროზის პრევენცია. ამ დაავადებისადმი მიმღებლობის გენოტიპი საკმაოდ გავრცელებულია და Cys282Tyr-ის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდების 60-80%-ში ბიოქიმიური ანალიზი მიუთითებს ორგანიზმში რკინის ჭარბ დაგროვებაზე. აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილი და ხარჯთეფექტური იქნებოდა სკრინინგის ჩატარება ასიმპტომური ინდივიდების ამოცნობის მიზნით, რომლებიც შემდეგ დამატებით ტესტირებას გაივლიან და, თუ დიაგნოზი დადასტურდება, პაციენტს რეგულარულ ფლებოტომიას ჩაუტარებენ. თუმცა Cys282Tyr ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტური ინდივიდების უმრავლესობა (>90%; 95%-მდე) *კლინიკურად* ასიმპტომური რჩება, რაც კამათს იწვევს იმის თაობაზე, რომ ღვიძლის დაავადების თავიდან ასაცილებლად *HFE* გენის ტესტირების დადებითი პროგნოზული ღირებულება მემკვიდრული

ჰემოქრომატოზის შემთხვევაში ძალიან დაბალია პოპულაციური სკრინინგის დანერგვის გასამართლებლად. ყველაფრის მიუხედავად, ამ,უმეტესად ასიმპტომურ, ინდივიდთაგან ზოგიერთს ღვიძლის ბიოფსიის შედეგად ღვიძლის კლინიკურად ფარული ფიბროზის და ციროზის ნიშნები *აღმოაჩნდება* ხოლმე, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ Cys282Tyr-ჰომოზიგოტები შესაძლოა მართლაც ღვიძლის დაავადების განვითარების უფრო მაღალი რისკის მატარებლები იყვნენ, ვიდრე ამას უწინ ფიქრობდნენ. ამრიგად, ზოგიერთს მიაჩნია, რომ პოპულაციური სკრინინგი მაინც საჭიროა იმ ინდივიდების იდენტიფიკაციისთვის, რომლებიც რეგულარულ ფლებოტომიას საჭიროებენ. ასეთი პოპულაციური სკრინინგის კლინიკური გამოსადეგობის საკითხი ჯერ კიდევ დავის საგანია და მოითხოვს დამატებით კვლევებს დაავადების ბუნებრივი ისტორიის განსაზღვრისათვის, აგრეთვე იმის დასადგენად, არის თუ არა ღვიძლის ბიოფსიის დროს გამოვლენილი ფარული ფიბროზი და ციროზი მძიმე პროგრესული დაავადების საწყისი სტადია.

APOE ტესტირება **ალცჰაიმერის დაავადების** (AD) დროს (იხ. მე-12 თავი) **(შემთხვევა 4)** პერსონალიზებულ მედიცინაში გენეტიკური ტესტირების გამოყენებისას კლინიკური დასაბუთებულობისა და კლინიკური გამოსადეგობის ყურადღებით შეფასების მნიშვნელობის კარგი მაგალითია. როგორც მე-8 თავში განვიხილეთ, *APOE* გენის 4 ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომლებიც *APOE* გენის 4 ალელს არ ატარებენ, ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების 2-3-ჯერ გაზრდილი რისკი აქვთ. *APOE* 4/ 4 ჰომოზიგოტებს AD-ს განვითარების 8-ჯერ გაზრდილი რისკი აქვთ. *APOE* ტესტირების კლინიკური დასაბუთებულობისა და კლინიკური სარგებლიანობის ანალიზი, რომელიც უსიმპტომო და სიმპტომებიანი ინდივიდებისათვის გამოთვლილ დადებით-პროგნოზულ ღირებულებას მოიცავს, მოცემულია ქვემოთ (ცხრილი 18-5).

როგორც 65-74 წლამდე უსიმპტომო ადამიანებისათვის განსაზღვრული დადებითი პროგნოზული ღირებულების სიდიდეებიდან ჩანს, ერთეული ε4 ალელის მატარებლობა ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების ძლიერი წინაპირობა არ არის, მიუხედავად იმისა, რომ ასეთ ინდივიდებს 3-ჯერ აქვთ გაზრდილი რისკი დაავადების მიმართ იმ პირებთან შედარებით, რომელთაც ε4 ალელის არ აქვთ. შესაბამისად, ε4 ალელის მიმართ ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების უმეტესობას, რომელიც *APOE* ტესტირებით შეფასებულია, როგორც მაღალი რისკის მატარებელი, უმეტეს შემთხვევაში ალცჰაიმერის დაავადება არ განუვითარდება. ორი ε4 ალელის შემთხვევაშიც კი, რაც პოპულაციაში შემთხვევათა დაახლოებით 1,5%-ში გვხვდება და რაც რისკის 8-ჯერ გაზრდასთანაა დაკავშირებული ε4 ალელის გარეშე გენოტიპებთან შედარებით, ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების ალბათობა მაინც 1/4-ზე ნაკლებია. აქედან გამომდინარე, *APOE* ტესტირება ε4 ალელის არსებობაზე არ არის რეკომენდებული *ასიმპტომურ* ინდივიდებში, თუმცა ზოგიერთი პრაქტიკოსის მიერ გამოიყენება სიმპტომებისა და დემენციის ნიშნების მქონე ინდივიდების შესაფასებლად.

ასიმპტომური ინდივიდების *APOE* ლოკუსზე ტესტირების გამოსადეგობა ალცჰაიმერის დაავადების რისკის შესაფასებლად ასევე სადავოა. უპირველეს ყოვლისა, *APOE* ტესტირების შედეგად ალცჰაიმერის დაავადების გაზრდილი რისკის შესახებ მოპოვებული ინფორმაცია პრევენციის ან თერაპიის რაიმე ღონისძიებების გატარების შესაძლებლობას არ იძლევა. ამრიგად, კლინიკური გამოსადეგობის მკაცრი განსაზღვრებიდან გამომდინარე –ანუ ის, რომ შედეგი ქმედუნარიანი უნდა იყოს და სამედიცინო მართვის ცვლილებებამდე უნდა მიგვიყვანოს - აშკარაა, რომ ალცჰაიმერის დაავადების რისკის შესაფასებლად *APOE* ტესტირების ღირებულება დაბალია.

თუმცა არსებობს ასევე ტესტირების დადებითი და უარყოფითი შედეგები, რომლებიც ფსიქოლოგიური ან ეკონომიკური ხასიათისაა და უფრო რთული შესაფასებელია, ვიდრე წმინდა კლინიკური ფაქტორები. მაგალითად, ტესტის დადებითი შედეგი დაავადებისადმი მიმღებლობის განმაპირობებელ გენოტიპზე პაციენტებს საკუთარი რისკებთან დაკავშირებული ინფორმაციით უზრუნველყოფს, რაც შეიძლება მნიშვნელოვანი აღმოჩნდეს ცხოვრების წესის შესახებ გადაწყვეტილებები მიღებისას. მეორე მხრივ, მიიჩნევენ, რომ *APOE* ტესტირების შედეგად მიღებულმა ინფორმაციამ გაზრდილი რისკის შესახებ შესაძლოა შესამჩნევი ემოციური და ფსიქოლოგიური სტრესი გამოიწვიოს. თუმცა *APOE* გენოტიპის შესახებ ინფორმაციის მიღებასთან დაკავშირებული გავლენის საგულდაგულო კვლევებით გამოვლინდა, რომ

ცხრილი 18-5 ალცჰაიმერის დაავადების *APOE* პოპულაციური სკრინინგის და დიაგნოსტიკური ტესტირების კლინიკური დასაბუთებულობა და გამოსადეგობა

	პოპულაციური სკრინინგი	დიაგნოსტიკური ტესტირება
კლინიკური დასაბუთებულობა	65-74 წლის ასიმპტომური ინდივიდები	65-74 წლის ინდივიდები დემენციის სიმპტომებით
	AD-ს პოპულაციური პრევალენტობა = 3%	დემენციის მქონე პაციენტების თანაფარდობა AD-სთან = “60%
	PPV მოცემული ε2/ε4- ან ε3/ε4-თვის = 6%	PPV მოცემულიε2/ε4- ანε3/ε4-თვის = “75%
	PPV მოცემულიε4/ε4-თვის = 23%	PPV მოცემული ε4/ε4-თვის = 98%
კლინიკური გამოსადეგობა	დაავადების პრევენცია ვერ ხერხდება სამედიცინო ჩარევით	იზრდება ეჭვი სხვა, პოტენციურად განკურნებადი, დემენციის მიზეზის არსებობაზე
	ε4 ალელების მქონე ადამიანების უმეტესობას, რომელთაც სავარაუდოდ არ განუვითარდებათ AD, აქვთ ფსიქოლოგიურისტრესი	არასაჭირო ტესტირების შემცირება
	იმ ადამიანთა ცრუ დაიმედება, რომელთაც არ აქვთ ε4 ალელები	

დადებითი პროგნოზული ღირებულების (PPV) გამოთვლა ეყრდნობა ალცჰაიმერის დაავადების (AD) პოპულაციურ გავრცელებას, რაც დაახლოებით 3%-ია 65-74 წლის ინდივიდებში, ალელთა სიხშირე ε4 ალელის მიმართ თეთრკანიანებში შეესაბამება 10%-15%-ს, ფარდობითი რისკი დაახლოებით 3-ის ტოლია ერთი ε4 ალელისთვის და 20-ის ორი ε4 ალელისათვის.

სათანადოდ კონსულტირებულ პირებში ალცჰაიმერის დაავადების ოჯახური ისტორიით, რომელთაც სურდათ, სცოდნოდათ, იყვნენ თუ არა მომატებული რისკის ქვეშ, ზიანი მინიმალური იყო.

და ბოლოს, პაციენტები ε4 ალელებზე ტესტირების უარყოფითი შედეგით შესაძლოა მცდარად დაარწმუნონ, რომ მათ არ აქვთ ამ დარღვევის გაზრდილი რისკი, მიუხედავად დადებითი ოჯახური ისტორიისა და დემენციის სხვა რისკ-ფაქტორებისა. ყველა ამ ფაქტორის გათვალისწინებით, *APOE* ტესტირება უსიმპტომო ინდივიდებში ჯერაც არ არის რეკომენდებული, გენოტიპის დაავადებასთან ასეთი ძლიერი ასოციაციის პირობებშიც კი, დაბალი დადებითი პროგნოზული ღირებულების და არასაკმარისი კლინიკური გამოსადეგობის გამო და არა იმის გამო, რომ ასეთი ინფორმაცია ცალსახად საზიანოა.

როგორც მედიცინის ყველა სფეროში, პერსონალიზებული გენეტიკური მედიცინის თითოეული კომპონენტის სარგებლიანობა და ხარჯები ნათლად უნდა იყოს გამოკვეთილი, თუმცა, ამასთანავე, მუდმივად უნდა გადაფასდეს. ასეთი მუდმივი გადაფასების საჭიროება აშკარაა: წარმოიდგინეთ, როგორ შეიცვლება *APOE* ტესტირების მიმართ გამოთქმული რეკომენდაციები, ამ ტესტის დაბალი დადებითი პროგნოზული ღირებულების მიუხედავად, თუკი აღმოაჩენენ დაბალრისკიან და არც თუ ძვირ სამედიცინო ჩარევის საშუალებას, რომელიც დემენციის დაწყებას აღკვეთს ან მნიშვნელოვნად გადაავადებს.

ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი

ახალშობილებში გენეტიკური დაავადებების ან პაციენტებში გენეტიკური წინასწარგანწყობის სკრინინგისაგან განსხვავებით, მენდელისეული დარღვევების მატარებელთა სკრინინგის ძირითადი მიზანია, გამოავლინოს ის ინდივიდები, რომლებიც თვითონ ჯანმრთელები არიან, მაგრამ მნიშვნელოვანი (25%-იანიან უფრო მაღალი) რისკი აქვთ, რომ ეყოლებათ მძიმე აუტოსომურ-რეცესიული ან X-შეჭიდული დაავადების მქონე შვილები. ჰეტეროზიგოტების სკრინინგის პრინციპები ჩამოყალიბებულია თანმხლებ ჩარჩოში.

ჰეტეროზიგოტების სკრინინგის პროგრამების კრიტერიუმები

- მატარებელთა მაღალი სიხშირე, სპეციფიკურ პოპულაციაში მაინც
- იაფი და სარწმუნო ტესტის ჩატარების შესაძლებლობა ძალიან დაბალი ცრუ უარყოფითი და ცრუ დადებითი მაჩვენებლებით
- გენეტიკური კონსულტაციებზე წვდომა ჰეტეროზიგოტებად იდენტიფიცირებული წყვილებისათვის
- პრენატალური დიაგნოსტიკის შესაძლებლობა
- სკრინინგისათვის გამიზნული პოპულაციის მიერ პროგრამის აღიარება და მასში ნებაყოფლობით მონაწილეობა

მატარებლებისათვის საკმარისი სარგებლის უზრუნველსაყოფად ჰეტეროზიგოტების სკრინინგის თანამედროვე პროგრამები განსაკუთრებული ყურადღებით ეკიდება გარკვეული ეთნიკური ჯგუფების გამოკვლევებს, სადაც მუტანტური ალელები მაღალი სიხშირით გვხვდება. ამ თავში ზემოთ განხილული ახალშობილთა სკრინინგისაგან განსხვავებით, ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი ნებაყოფლობითია და იკვლევს იმ ინდივიდებს, რომლებიც თვითონ მიიჩნევენ თავს განსაკუთრებით მაღალი რისკის მატარებელი ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენლებად. ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი ინტენსიურად გამოიყენება ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში, რომელთა დროს მატარებლობის სიხშირე შედარებით მაღალია, ესენია: თეი-საქსის დაავადება (შემთხვევა 43) (მატარებელთა სკრინინგის პროტოტიპი) (იხ. მე-12 თავი), გოშეს დაავადება და კანავანის დაავადება აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში; ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება (შემთხვევა 42) ჩრდილოეთ ამერიკის აფრიკული წარმოშობის ამერიკელთა პოპულაციაში და β–თალასემია (შემთხვევა 44) მაღალი სიხშირის რეგიონებში, განსაკუთრებით, კვიპროსსა და სარდინიაში, ან პაკისტანელთა ახლონათესაური ქორწინების შედეგად შექმნილ ოჯახებში (იხ. მე-11 თავი).

კისტური ფიბროზის (შემთხვევა 12) მატარებლობაზე სკრინინგი მომსახურების სტანდარტად იქცა იმ წყვილებისათვის, რომლებიც ორსულობას გეგმავენ. როგორც მე-12 თავშია ვისაუბრეთ, *CFTR* გენში აღწერილია დაავადების გამომწვევი 1000-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაცია. მიუხედავად იმისა, რომ *CFTR* გენში დაავადების გამომწვევი მუტაციების დიდი ნაწილის აღმოჩენა 99%-ზე მეტი მგრძნობელობით შესაძლებელია მთელი გენის სექვენირებით, ჩასახვამდე მატარებლობის იდენტიფიცირების მსურველი ყველა წყვილისათვის მთელი გენის სექვენირების შეთავაზება პოპულაციის დონეზე ძალიან ძვირადღირებული იქნება, განსაკუთრებით იმ ინდივიდებში, რომელთა მუტაციის მატარებლობის წინასწარი ალბათობა დაბალია (ცხრილი 18-6). ამის ნაცვლად, შემუშავებულია სპეციფიკური მუტაციების პანელები სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში მხოლოდ ყველაზე გავრცელებული მუტაციების აღმოსაჩენად, რაც შედარებით იაფფასიანი მიდგომაა. ამ პანელების ზომა საკმაოდ დიდ ფარგლებში მერყეობს - ამერიკის სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის კოლეჯის მიერ შემოთავაზებული პანელიდან, რომელიც 23 ყველაზე გავრცელებულ მუტაციას შეიცავს იმ პოპულაციებიდან, სადაც დაავადების სიხშირე ყველაზე მაღალია (ასეთია, მაგალითად, არალათინური წარმოშობის თეთრკანიანები), უფრო დიდი ზომის პანელებამდე, რომლებიც 60-ზე მეტ სხვადასხვა მუტაციას მოიცავს, მათ შორის, ისეთი პოპულაციებისათვის დამახასიათებელ მუტაციებს, სადაც დაავადების სიხშირე შედარებით დაბალია (მაგალითად, აფრიკელები ან აზიელები) (იხ. ცხრილი 18-6). იმის გამო, რომ ეს ალელ-სპეციფიკური მეთოდები მხოლოდ ყველაზე გავრცელებული მუტაციების აღმოსაჩენადაა შემუშავებული, მათი მგრძნობელობა 100%-ზე ნაკლებია, მერყეობს 88-90%-ის ფარგლებში არალათინური წარმოშობის თეთრკანიანებისათვის და 64-72% შუალედში აფროამერიკელების შემთხვევაში. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ დეტალური სექვენირების ფასის კლების გამო ალელ-სპეციფიკური

ცხრილი 18-6 კისტური ფიბროზის მატარებელთა სიხშირე ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით სტანდარტული და გაფართოებული ალელ-სპეციფიკური პანელით ტესტირებაზე მატარებლობაზე ტესტის ჩატარებამდე და მისი უარყოფითი შედეგის შემდეგ

ეთნიკური ჯგუფი	კისტური ფიბროზის სიხშირე	მატარებლობის ალბათობა ტესტირების გარეშე	მატარებლობის ალბათობა ACMG პანელზე ტესტირებისას უარყოფითი შედეგის შემთხვევაში	მატარებლობის ალბათობა გაფართოებულ პანელზე ტესტირებისას უარყოფითი შედეგის შემთხვევაში
თეთრკანიანები	3200-დან 1	1/25	1/214	1/266
აფრო ამერიკელები	15300-დან 1	1/65	1/183	1/236
ლათინო ამერიკელები	9500-დან 1	1/46	1/162	1/282
აზიური წარმოშობის ამერიკელები	32100-დან 1	1/90	1/176	1/198
აშკენაზი ებრაელები	3300-დან 1	1/25	1/417	1/610

AMCG - ამერიკის სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის კოლეგია

ტექნოლოგიები 100%-ზე ნაკლები მგრძნობელობით ამ მეთოდმა ჩაანაცვლოს, მაგრამ უახლოეს მომავალში ალელ-სპეციფიკური მეთოდების ხარჯთეფექტურობა სარწმუნო არგუმენტად რჩება, რომ მათი გამოყენება გაგრძელდეს.

ალელ-სპეციფიკური გამოვლენის მეთოდების გაიაფებიდან გამომდინარე, სულ უფრო ნაკლებად სავალდებულო ხდება, რომ მატარებლობის სკრინინგი შემოიფარგლოს დაავადებასთან ასოცირებული და კონკრეტულ ეთნიკურ ჯგუფებში გავრცელებული მუტანტური ალელების მცირე რიცხვით. ახლა უკვე შესაძლებელია გაფართოებული სკრინინგის დანერგვა არა მხოლოდ ამათუ იმ ეთნიკურ ჯგუფში გავრცელებული დაავადებებისთვის, როგორიც არის კისტური ფიბროზი, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია ან თალასემია, არამედ დამატებით 100-ზე მეტი აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული დაავადების მატარებლობ სტატუსისათვის. ალელ-სპეციფიკური მეთოდების ნაცვლად სექვენირების ტექნოლოგიის გამოყენების შემთხვევაში აღარ იარსებებს არანაირი შეზღუდვა, თუ რომელი გენების და ამ გენებისრომელი მუტანტური ალელების აღმოჩენა იქნება თეორიულად შესაძლებელი. გამოვლინდება დაავადებებთან დაკავშირებული ცნობილი გენების იშვიათი მუტანტური ალელები, რაც გაზრდის მატარებლობის აღმოჩენის მეთოდების მგრძნობელობას. თუმცა, ამავე დროს, სექვენირებას შეუძლია, აღმოაჩინოს ვარიანტები, კერძოდ კი, მისენს ცვლილებები, რომელთა პათოგენურობაუცნობია დაავადების გამომწვევ გენებში, ასევე იმ გენებში, რომელთა როლი დაავადების განვითარებაში შეუსწავლელია (იხ. მე-16 თავი). თუ სექვენირებით აღმოჩენილი იშვიათი ვარიანტების კლინიკური დასაბუთებულობის შეფასება განსაკუთრებული ყურადღებით არ მოხდა, მატარებლობის ტესტის ცრუ-პოზიტიური შედეგები გაიზრდება.

მატარებელთა სკრინინგის გავლენა გენეტიკური დაავადებების სიხშირის დაქვეითებაზე შეიძლება შთამბეჭდავი იყოს. მატარებელთა სკრინინგი თეი-საქსის დაავადებაზე აშკენაზის ებრაელთა პოპულაციაში 1969 წლიდან რეგულარულად ტარდება. სკრინინგს საჭიროების შემთხვევაში მოსდევს პრენატალური დიაგნოსტიკა, რამაც ამ ეთნიკურ ჯგუფში თეი-საქსის დაავადების შემთხვევათა სიხშირე უკვე 65-85%-ით შეამცირა. ამის საპირისპიროდ, აშშ-ში ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მატარებელთა სკრინინგის ჩატარების მცდელობა აფრიკული წარმოშობის ამერიკელებს შორის ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა და დღემდე უმნიშვნელო გავლენა აქვს დაავადების სიხშირეზე. წარმატებული სკრინინგ-პროგრამა თეი-საქსის დაავადების მიმართ და შედარებით წარუმატებელი შედეგი ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის შემთხვევაში მიუთითებს პროგრამის ეფექტური მიმდინარეობისათვის იმ ღონისძიებების მნიშვნელობაზე, როგორებიც არის საზოგადოებისათვის კონსულტაციის გაწევა, საზოგადოების ჩართულობა და გენეტიკური კონსულტაციებისა და პრენატალური დიაგნოსტიკის ხელმისაწვდომობა.

პერსონალიზებული გენომური მედიცინა

ას წელზე მეტი გავიდა მას შემდეგ, რაც ბრიტანელმა ექიმმა და მკვლევარმა არჩიბალდ გეროდმა **ქიმიური ინდივიდუალიზმის** კონცეფცია წამოჭრა, რაც გულისხმობს ყოველივე იმას, რითაც თითოეული ჩვენგანი ერთმანეთისაგან განსხვავდება ინდივიდუალური გენეტიკური კონსტიტუციით განპირობებული ჯანმრთელობის სტატუსისა და სხვადასხვა დაავადებებისადმი მიმღებლობის მიხედვით, აი, რას წერდა გეროდი 1902 წელს:

> ...ფაქტორები, რომლებიც დაავადებათა მიმართ წინასწარგანწყობას ან იმუნიტეტს გვანიჭებს, თანდაყოლილია ჩვენი ნატიფი ქიმიური სტრუქტურისთვის და, უფრო მეტიც, მოლეკულური ჯგუფებისთვის, რომლებიც იმ ქრომოსომების შედგენაში მონაწილეობდა, საიდანაც ჩვენ წარმოვიშვით.

პერსონალიზებული გენომური მედიცინის მიზანია ინდივიდის ჯანმრთელობის შენარჩუნებისთვის ან დაავადების მკურნალობისათვის მნიშვნელოვანი გენეტიკური ვარიანტების შესახებ ცოდნის გამოყენება ისე, რომ ის სამედიცინო მომსახურების რუტინული ნაწილი გახდეს.

ახლა, გაროდის წინასწარმეტყველური გამონათქვამიდან ას წელზე მეტი ხნის შემდეგ, ადამიანის გენომიკის ერაში, ჩვენ უკვე გვაქვს ყველა საშუალება, შევაფასოთ

ინდივიდის გენოტიპი ყველა მნიშვნელოვან ლოკუსში მთლიანი გენომის სექვენირებით (WGS), ან უფრო ნაკლებად დეტალურად, მთლიანი ეგზომის სექვენირებით (WES), რათა დავახასიათოთ თითოეული ადამიანის უნიკალური "ქიმიური ინდივიდუალობის" გენეტიკური საფუძველი. დედის უჯრედგარე დნმ-ის გამოყენებით ნაყოფის ანეუპლოიდიაზე პრენატალური სკრინინგის გენომური მიდგომის (როგორც ეს აღწერილია მე-17 თავში) გარდა, შესწავლის პროცესშია მთლიანი გენომისა და მთლიანი ეგზომის სექვენირების ტექნოლოგიების გამოყენება ინვაზიური პროცედურებით მიღებული ნაყოფის დნმ-ის შესასწავლად, ასევე ახალშობილთა სკრინინგისათვის, ასიმპტომურ ზრდასრულთა სკრინინგისთვის სხვადასხვა დაავადებისადმი გაზრდილი წინასწარგანწყობის გამოსავლენად, ბავშვის ჩასახვამდე მასზე შესაძლო მოქმედი აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული დაავადებების მიმართ მშობელთა ჰეტეროზიგოტურობის ტესტირებისათვის და მედიკამენტური თერაპიისათვის მნიშვნელოვანი ფარმაკოგენეტიკური ვარიანტების აღმოსაჩენად.

გაერთიანებული სამეფოს ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახური 2017 წლისათვის 100,000 ადამიანის გენომის სექვენირებას გეგმავს იმ საბოლოო მიზნით, რომ მონაცემთა ბაზაში ჰქონდეს ქვეყანაში ყველა ინდივიდის გენომის თანამიმდევრობა პერსონალიზებული პრევენციისა და მკურნალობის გასავითარებლად. საავადმყოფოები, ფარმაცევტული კომპანიები და აშშ-ს ვეტერანთა საქმეების დეპარტამენტიც ასობით ათასი ინდივიდის გენომის სექვენირებას იწყებენ. მიუხედავად იმისა, რომ პირველადად ეს ინფორმაცია გამიზნული იყო დაავადების ხელშემწყობი გენეტიკური ვარიანტების შესახებ ინფორმაციის მოსაპოვებლად ან მედიკამენტების ახალი სამიზნეების აღმოსაჩენად, შესაძლებელი ხდება იმის გამოკვლევაც, თუ როგორ გამოვიყენოთ გენომის შესახებ ინფორმაცია პრევენციისა და მკურნალობის პერსონალიზებული სტრატეგიების შესამუშავებლად.

თუმცა მთლიანი გენომისა და მთლიანი ეგზომის სექვენირების პერსონალიზებული მედიცინისათვის გამოყენება არ არის თავისუფალი წინააღმდეგობებისაგან. ერთ-ერთი საკითხია ფასი. მიუხედავად იმისა, რომ სექვენირება ახლა გაცილებით იაფი ჯდება, ვიდრე მაშინ, როდესაც ადამიანის გენომის პროექტი შესრულდა, ასეთი თანამიმდევრობების ინტერპრეტაცია კვლავაც ძვირი ჯდება და ბევრ დროს მოითხოვს. მიუხედავად ინტერპრეტაციაზე დახარჯული დროისა და მასში ჩადებული ძალისხმევისა, ჯერ კიდევ უძლურები ვართ, სექვენირებით აღმოჩენილი ვარიანტების დიდ უმრავლესობას რაიმე კლინიკური ღირებულება მივანიჭოთ. გავრცელებულია მოსაზრება, რომ ადამიანები და მათი სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებლები უცნობი მნიშვნელობის ვარიანტების აღმოჩენისას (იხ. მე-16 თავი) დამატებით ძვირადღირებული და არასაჭირო ტესტების მოძიებას დაიწყებენ, რასაც მთელი მისი თანმხლები დანახარჯები და სამედიცინო ტესტთან ასოცირებული გართულებები მოჰყვება. არსებობს კიდევ ერთი პრობლემური საკითხი - მაშინაც კი, როდესაც ვარიანტი აღიარებულია, როგორც პათოგენური და მაღალპენეტრანტულია ოჯახებში, სადაც არაერთი დაავადებული ინდივიდია, პოპულაციური სკრინინგით აღმოჩენილი იმავე ვარიანტის რეალური პენეტრანტობა ინდივიდებში დაავადების ოჯახური ისტორიის გარეშე შეიძლება საგრძნობლად დაბალი იყოს.

პერსონალიზებული გენომური მედიცინა **ზუსტი მედიცინის** მხოლოდ ერთი კომპონენტია. ეს უკანასკნელი, ფართო გაგებით, მოითხოვს, რომ სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებელმა შეაჯეროს გენომური ინფორმაცია სხვა ტიპის ინფორმაციასთან, როგორიცაა ფიზიოლოგიური ან ბიოქიმიური მაჩვენებლები, განვითარების ისტორია, გარემოს ზემოქმედი ფაქტორები და საზოგადოებრივი გამოცდილება. საბოლოო მიზანი უფრო ზუსტი დიაგნოზის, კონსულტაციის, პრევენციული ჩარევის, მართვისა და თერაპიის უზრუნველყოფაა. მცდელობები უკვე დაწყებულია, მაგრამ კიდევ ბევრი შრომაა საჭირო, ვიდრე პერსონალიზებული გენომური მედიცინა მედიცინის ძირითადი კურსის ნაწილი გახდება.

ძირითადი ლიტერატურა

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—an updated primer, N Engl J Med 362:2001–2011, 2010.

Ginsburg G, Willard HF, editors: Genomic and personalized medicine, ed 2 (vols 1 & 2), New York, 2012, Elsevier. 1305 pp.

Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, et al: Pharmacogenomic testing: relevance in medical practice, Cleve Clin J Med 78:243–257, 2011.

Schrodi SJ, Mukherjee S, Shan Y, et al: Genetic-based prediction of disease traits: prediction is very difficult, especially about the future, Frontiers Genet 5:1–18, 2014.

სპეციალური ლიტერატურა

Amstutz U, Carleton BC: Pharmacogenetic testing: time for clinical guidelines, Pharmacol Therapeutics 89:924–927, 2011.

Bennett MJ: Newborn screening for metabolic diseases: saving children's lives and improving outcomes, Clin Biochem 47(9):693–694, 2014.

Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, et al: Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes, Am J Hum Genet 93:631–640, 2013.

Ferrell PB, McLeod HL: Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations, Pharmacogenomics 9:1543–1546, 2008.

Green RC, Roberts JS, Cupples LA, et al: Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease, N Engl J Med 361:245–254, 2009.

Kohane IS, Hsing M, Kong SW: Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome, Genet Med 14:399–404, 2012.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir, N Engl J Med 358:568–579, 2008.

McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS: Genomic medicine: a decade of successes, challenges and opportunities, Sci Transl Med 5:189sr4, 2013.

Topol EJ: Individualized medicine from prewomb to tomb, Cell 157:241–253, 2014.

Urban TJ, Goldstein DB: Pharmacogenetics at 50: genomic personalization comes of age, Sci Transl Med 6:220ps1, 2014.

სავარჯიშოები

1. 1,000,000 ევროპელისგან შემდგარი პოპულაციის ნიმუშში იდიოპათიური ცერებრული ვენური თრომბრგის წონასწორობის გათვალისწინებით?

   დაავადებულ ინდივიდთა შორის FVL-ის მიმართ ჰეტეროზიგოტური იყო 58 ადამიანი, ხოლო ჰომოზიგოტური – 3. შეადგინეთ 3 x 2 ცხრილი, რომელიც ასახავს ურთიერთდამოკიდებულებას ჰომოზიგოტურ FVL გენოტიპს, ჰეტეროზიგოტურ FVL გენოტიპსა და ქვედა კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზის ველური ტიპის გენოტიპს შორის.

   როგორია ღრმა ვენების თრომბოზის ფარდობითი რისკი FVL ჰეტეროზიგოტებში, რომლებიც იყენებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, ველური ტიპის გენოტიპის მქონეებთან შედარებით, რომლებიც ასევე იღებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს? როგორია რისკი FVL ჰომოზიგოტებში ველური ტიპის გენოტიპთან შედარებით? როგორია ორალური კონტრაცეპტივების მიღების პირობებში ღრმა ვენების თრომბოზზე ტესტირებისას FVL ალელებიდან ერთ-ერთზე ან ორივეზე დადებითი შედეგის მგრძნობელობა? და ბოლოს, როგორია დადებითი პროგნოზული ღირებულება FVL-ის მიმართ ჰომოზიგოტურობის დროს ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენებისას ღრმა ვენების თრომბოზის განვითარების თვალსაზრისით? ჰეტეროზიგოტურობის დროს?

2. 100,000 ევროპელი ქალისაგან შემდგარი პოპულაციის ნიმუშში, რომლებიც იღებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, ქვედა კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზი განუვითარდა 100-ს, რაც შეესაბამება დაავადების გავრცელების მოსალოდნელ სიხშირეს 1/1000. დავუშვათ, რომ ლეიდენის V ფაქტორის (FVL) ალელთა სიხშირეარის 2,5%.FVL-ის მიხედვით რამდენი ჰომოზიგოტი და რამდენი ჰეტეროზიგოტი იქნება მოცემულ 100,000-წევრიან პოპულაციაში ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის გათვალისწინებით?

   დაავადებულ ინდივიდთა შორის FVL-ის მიმართ ჰეტეროზიგოტური იყო 58 ადამიანი, ხოლო ჰომოზიგოტური – 3. შეადგინეთ 3 x 2 ცხრილი, რომელიც ასახავს ურთიერთდამოკიდებულებას ჰომოზიგოტურ FVL გენოტიპს, ჰეტეროზიგოტურ FVL გენოტიპსა და ქვედა კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზის ველური ტიპის გენოტიპს შორის.

   როგორია ღრმა ვენების თრომბოზის ფარდობითი რისკი FVL ჰეტეროზიგოტებში, რომლებიც იყენებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, ველური ტიპის გენოტიპის მქონეებთან შედარებით, რომლებიც ასევე იღებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს? როგორია რისკი FVL ჰომოზიგოტებში ველური ტიპის გენოტიპთან შედარებით? როგორია ორალური კონტრაცეპტივების მიღების პირობებში ღრმა ვენების თრომბოზზე ტესტირებისას FVL ალელებიდან ერთ-ერთზე ან ორივეზე დადებითი შედეგის მგრძნობელობა? და ბოლოს, როგორია დადებითი პროგნოზული ღირებულება FVL-ის მიმართ ჰომოზიგოტურობის დროს ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენებისას ღრმა ვენების თრომბოზის განვითარების თვალსაზრისით? ჰეტეროზიგოტურობის დროს?

3. რას მოიმოქმედებთ, თუ ფენილკეტონურიის სკრინინგის ტესტის პასუხი დადებითია?

4. ახალშობილთა სკრინინგი ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებაზე ტარდება ჰემოგლობინის ელექტროფორეზის მეშვეობით, რომელიც განაცალკევებს A და S ჰემოგლობინს და ამ გზით ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაციის მიმართ როგორც ჰომოზიგოტ, ასევე ჰეტეროზიგოტ ინდივიდებს აღმოაჩენს. რა არის ასეთი ტესტირების პოტენციური სასარგებლო შედეგი? როგორია საზიანო შედეგი?

5. კანის ტოქსიკური ნეკროლიზი (TEN) და სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS) ორი ერთმანეთთან დაკავშირებული სიცოცხლისათვის საშიში კანის რეაქციაა, რომელიც ჩინეთში დაახლოებით 100,000 ინდივიდიდან ერთში გვხვდება. ეს მდგომარეობები ძირითადად განპირობებულია ანტიეპილეფსიური წამლის, კარბამაზეპინის, გამოყენებით და სიკვდილიანობის მაღალი დონით ხასიათდება –შემთხვევათა 30-50% (TEN) და 5-15% (SJS). აღმოჩნდა, რომ ინდივიდები, რომლებსაც ეს მძიმე იმუნოლოგიური რეაქცია ჰქონდათ, კონკრეტულ დიდი ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის (MHC)კლასი 1-ის ალელს, *HLA B*1502-ს*,ატარებდნენ, რომელიც გავრცელებულია ჩინეთის მოსახლეობის 8,6%-ში. 145 პაციენტის რეტროსპექტული კოჰორტული გამოკვლევის დროს, რომლებიც იღებდნენ კარბამაზეპინს, 44 მათგანს განუვითარდა TEN ან SJS; მათგან ყველა *HLA B*1502*ალელის მატარებელი იყო. იმ ინდივიდთაგან, რომელთაც არ განუვითარდათ არანაირი რეაქცია წამლის მიღების შედეგად, მხოლოდ სამი იყო *HLA B*1502*-დადებითი. როგორია ამ ალელის მგრძნობელობა, სპეციფიკურობა და დადებითი პროგნოზული ღირებულება TEN-ის ან SJS-ის მიმართ იმ პაციენტებში, რომლებიც კარბამაზეპინს იღებენ?

6. 1997 წელს,კოლეჯის ახალგაზრდა სტუდენტი გოგონა უეცრად გარდაიცვალა გულის არითმიით მას შემდეგ, რაც შუაღამისას მისი კოლეჯის საერთო საცხოვრებელში დარეკილმა სახანძრო განგაშის სიგნალმა შეაშინა. რამდენიმე ხნით ადრე გოგონას კოლეჯის ექიმმა დაუნიშნა ორალური ანტიჰისტამინური პრეპარატი, ტერფენადინი, ჭინჭრის ციების სამკურნალოდ. მისმა მშობლებმა თქვეს, რომ გოგონა ყოველ დილას იღებდა წამალს საუზმესთან ერთად, რომელიც შედგებოდა გრეიპფრუტის წვენისაგან, ტოსტისაგან და კოფეინის შემცველი ყავისაგან. ერთადერთი წამალი, რომელსაც გოგონა ტერფენადინის გარდა იღებდა, იყო ორალური პრეპარატი იტრაკონაზოლი, რომელიც მას თავის მშობლიურ ქალაქში დერმატოგოლოგმა დაუნიშნა ფეხის ფრჩხილის სოკოს სამკურნალოდ. ტერფენადინი აშშ-ს ბაზრიდან 1998 წელს ამოიღეს.

   მოიძიეთ ლიტერატურა ტერფენადინთან ასოცირებული უეცარი კარდიული სიკვდილის შესახებ. გაითვალისწინეთ ის შესაძლო გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, რომელთა თანამოქმედებას შეეძლო ამ ახალგაზრდა ქალის სიკვდილის მიზეზი გამხდარიყო.

თავი 19

ეთიკური და სოციალური საკითხები გენეტიკაში და გენომიკაში

ადამიანის გენეტიკასა და გენომიკას დიდი გავლენა აქვს მედიცინის ყველა სფეროზე და ყველა ასაკობრივ ჯგუფზე. მათი მნიშვნელობა მომავალში მხოლოდ გაიზრდება ცოდნის გაღრმავებასთან, სექვენირების ტექნოლოგიის სიმძლავრის და ხელმისაწვდომობის გაუჯობესებასთან ერთად. ამასთანავე, პრაქტიკული მედიცინის არც ერთ მიმართულებაში არ წამოიჭრება ამდენი მწვავე საკითხი ეთიკური, სოციალური თუ სამართლებრივი თვალსაზრისით, რომელიც მედიცინის ყველა სფეროს და ფართო ასაკობრივ სპექტრს მოიცავს – ნაყოფის, ახალშობილების, ბავშვების, მომავალი მშობლებისა და ზრდასრულების ჩათვლით.

გენეტიკა და გენომიკა მრავალი კატეგორიის ინფორმაციას უყრის თავს – დაწყებული გენეალოგიიდან და პირადი მემკვიდრეობიდან, განკურნებადი და განუკურნებელი დაავადებების დიაგნოსტიკის, ოჯახური მემკვიდრეობის ფორმების გაშიფვრის ჩათვლით, და დამთავრებული იმ ფაქტორების ანალიზით, რომლებიც მომავალ თაობებს გადაეცემა ან შეიძლება გადაეცეს. ჩამოთვლილთაგან ზოგი საკითხი განხილული იყო წინა თავებში; სხვებზე კი ამ თავში ვისაუბრებთ. თუმცა, როგორც ვნახავთ, ყველა ეს ფაქტორი დაკავშირებულია ეთიკურ, სამართლებრივ, სოციალურ, პირად და პროცედურულ გამოწვევებთან. ეს მდგომარეობა მომდევნო წლებსა და ათწლეულებში უფრო ბანალური გახდება, რადგან გენომის თანამიმდევრობები (და გენომური და სამედიცინო ინფორმაციის მონაცემებით მდიდარი ლანდშაფტი) მსოფლიო მასშტაბით მილიონობით და ასეულ მილიონობით ადამიანისათვისაც კი ხელმისაწვდომი გახდება.

ახალი ინფორმაციისა და გენეტიკისა და გენომიკის შესაძლებლობების გამო წარმოშობილი ეთიკური და სოციალური საკითხები განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია რეპროდუქციასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილებების მიღებისას (მე-17 თავი). ამის მიზეზი კი ის არის, რომ არ არსებობს საზოგადოებრივი კონსენსუსი აბორტთან და დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებთან დამოკიდებულების შესახებ. ევგენიკის დამანგრეველი მემკვიდრეობა (რომელიც განხილულია ამავე თავში) ხელს უშლის განხილვებს რეპროდუქციული გენეტიკის შესახებ, რაც დღეს განსაკუთრებით აქტუალურია ნაყოფის გენომის თანამიმდევრობის შეფასების შესაძლებლობის გამო. და ბოლოს, კონფიდენციალობის საკითხებიც ძალიან მნიშვნელოვანია, ვინაიდან გენეტიკური და გენომიკური ინფორმაცია ყოველგვარი დემოგრაფიული ცნობების არარსებობის პირობებშიც კი იძლევა ინდივიდისა და მისი პირადი, სენსიტიური სამედიცინო ინფორმაციის იდენტიფიკაციის შესაძლებლობას. იმის გამო, რომ რომ ჩვენ დნმ-ის ვარიაციები საერთო გვაქვს ოჯახის წევრებთან და მთელ კაცობრიობასთან, საჭიროა კონფიდენციალობის საკითხების დაბალანსება იმ სარგებელთან, რომლიც მიღებაც შესაძლებელია პირადი გენეტიკური ინფორმაციის ოჯახის წევრებთან და, საერთოდ, საზოგადოებასთან გაზიარებით.

ამ თავში განვიხილავთ ზოგიერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ეთიკურ და სოციალურ პრობლემას, რომლებიც გენეტიკისა და გენომიკის მედიცინაში გამოყენების საფუძველზე წამოიჭრება. ეს პრობლემები უკავშირდება პრენატალურ დიაგნოსტიკას, პრესიმპტომურ ტესტირებას, ოჯახში რაიმე კონკრეტული გენეტიკური მდგომარეობის შესახებ ოჯახის წევრების ინფორმირების მოვალეობას, ასევე პროცედურულ გამოწვევებს, რომლებიც რაიმე კონკრეტული დანიშნულებით დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარების დროს სხვა დაავადებისადმი გაზრდილი რისკის განმსაზღვრელი გენეტიკური ვარიანტების შემთხვევით აღმოჩენისას წარმოიქმნება.

ბიოსამედიცინო ეთიკის პრინციპები

მედიცინაში ეთიკური საკითხების განხილვისას ხშირად იკვეთება ოთხი კარდინალური პრინციპი:

- **ინდივიდის თავისუფალი ნება**, ანუ ინდივიდის იმ უფლების დაცვა, რომ ის თავისუფლად აკონტროლებდეს თავის სამედიცინო მომსახურებას და სამედიცინო ინფორმაციას;
- **სარგებლიანობა**, კარგის კეთება;
- **ზიანის არიდება**, (ლათინურად primum non nocere – „უპირველეს ყოვლისა, არ ავნო“);
- **სამართლიანობა**, ყველა ინდივიდისადმი თანაბარი და სამართლიანი მოპყრობა.

რთული ეთიკური პრობლემები მაშინ ჩნდება, როდესაც ამ პრინციპებს შორის წინააღმდეგობა ჩნდება. ეთიკის სფეროში მომუშავეთა როლი, რომლებიც არეგულირებენ ურთიერთობას საზოგადოებას და სამედიცინო გენეტიკას შორის, იმით განისაზღვრება, რომ კარგად აწონ-დაწონონ და დააბალანსონ კონფლიქტური მოთხოვნები, რომელ-თაგან თითოეულს პრეტენზია აქვს სამართლიანობაზე, რადგანაც ერთ ან რამდენიმე ზემოაღნიშნულ კარდინალურ პრინციპს ეყრდნობა.

ცხრილი 19-1 სამედიცინო გენეტიკის ძირითადი ეთიკური და პროცედურული საკითხები

გენეტიკური ტესტირება
• პრენატალური დიაგნოსტიკა, განსაკუთრებით არაპათოლოგიური ნიშნების ან სქესის შემთხვევაში
• ზრდასრული ასაკის უსიმპტომო ინდივიდთა ტესტირება მოგვიანებით გამოვლენილი დაავადებების მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელ გენოტიპებზე
• უსიმპტომო ბავშვების ტესტირება ზრდასრული ასაკის დაავადებების მიმართ წინასწარგანწყობის განმსაზღვრელ გენოტიპებზე
• მეორადი შედეგები და ცალსახად მავნე მუტაციების „არცოდნის“ უფლება, რაც გამოიწვევს დაავადებებს, რომელთა შემსუბუქება ან პრევენცია შესაძლებელია რისკის ცოდნის შემთხვევაში.
გენეტიკური ინფორმაციის ხელშეუხებლობა
• გაფრთხილების ვალდებულება და უფლებამოსილება
გენეტიკური ინფორმაციის არასწორად გამოყენება
• დისკრიმინაცია დასაქმების სფეროში, გამომდინარე დაქირავებული პირის გენოტიპიდან
• დისკრიმინაცია სიცოცხლის და ჯანმრთელობის დაზღვევის გარანტიის განსაზღვრის დროს, გამომდინარე ინდივიდის გენოტიპიდან
გენეტიკური სკრინინგი
• ახალშობილთა სკრინინგული პროგრამების არასწორი გამოყენება და მათ მიმართ უნდობლობა
• კონფიდენციალურობა

ეთიკური დილემა სამედიცინო გენეტიკაში

ამ ნაწილში ყურადღებას გავამახვილებთ სამედიცინო გენეტიკაში წამოჭრილ ზოგიერთ ეთიკურ დილემაზე, რომელიც, სავარაუდოდ, კიდევ უფრო გართულდება და უფრო კომპლექსური გახდება გენეტიკისა და გენომური კვლევების გაფართოებასთან ერთად, ამ საკითხთა ირგვლივ ჩვენი ცოდნის გაღრმავების კვალდაკვალ (ცხრილი 19-1). აქ განხილული საკითხების ჩამონათვალი არასრულია და ზოგჯერ ისინი ერთმანეთზეა დამოკიდებული.

ეთიკური დილემა გენეტიკური ტესტირების დროს

პრენატალური გენეტიკური გამოკვლევა

წყვილები ხშირად მიმართავენ გენეტიკოსებს თხოვნით, დაეხმარონ პრენატალური დიაგნოსტიკისა და რეპროდუქციის დამხმარე ტექნოლოგიური მეთოდებით, რათა თავიდან აიცილონ სერიოზული მემკვიდრული დარღვევის მატარებელი შვილების დაბადება. ზოგიერთი მემკვიდრული დაავადების მიმართ პრენატალური დიაგნოსტიკის გამოყენების მართებულობა სადავო რჩება, განსაკუთრებით მაშინ, თუ დიაგნოზი ხელოვნური აბორტის გადაწყვეტილების მიღებით მთავრდება. ეს იმ დარღვევებს ეხება, რომლებიც მრავალფეროვანი ფიზიკური და ინტელექტუალური უნარის დაქვეითებას უკავშირდება, მაგრამ ახალშობილობის პერიოდში სიკვდილს არ იწვევს. ასეთივე სადავოა პრენატალური დიაგნოსტიკის გამოყენება ზრდასრულ ასაკში განვითარებადი დაავადებებისათვის, კერძოდ, ისეთებისათვის, რომელთა მართვა ან განკურნება შესაძლებელია. ფიზიკურად ან გონებრივად უნარშეზღუდული და სმენადაქვეითებული ადამიანების (ეს მხოლოდ რამდენიმე მაგალითია) და მათი ოჯახის წევრების საზოგადოებაში კვლავ გრძელდება დავა იმასთან დაკავშირებით, თუ ეთიკურად რამდენად მიზანშეწონილია პრენატალური დიაგნოსტიკა და ხელოვნური აბორტი ამ დარღვევების დროს. დილემა სწორედ იმის მცდელობაა, რომ როგორმე დაბალანსდეს, ერთი მხრივ, მშობლების დამოუკიდებელი არჩევანის უფლება საკუთარ რეპროდუქციასთან დაკავშირებით იმ გადაწყვეტილების მიღებისას, თუ როგორი ოჯახი უნდათ, რომ ჰქონდეთ, და, მეორე მხრივ, განისაზღვროს, რამდენად სამართლიანია სიცოცხლესთან თავსებადი დეფექტის მატარებელი უნარშეზღუდული ნაყოფის მოცილება თავად ნაყოფის მიმართ და, ზოგადად, უნარშეზღუდული ან სმენადაქვეითებული ადამიანების ფართო საზოგადოების მიმართ.

დილემა წარმოიქმნება იმ შემთხვევაშიც, როცა წყვილი პრენატალურ დიაგნოსტიკას ისეთი რისკ-ფაქტორის არსებობისას მოითხოვს, რომელსაც ადამიანთა უმრავლესობა დაავადებად ან უუნარობად არც კი განიხილავს. პრენატალური დიაგნოსტიკა განსაკუთრებით პრობლემურია სქესის გადარჩევის დროს, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ეს მიზნად ისახავს სქესით განსაზღვრული ან X-შეჭიდული დაავადების რისკის შემცირებას. გენეტიკის ბევრი სპეციალისტი შეშფოთებულია იმ ფაქტის გამო, რომ წყვილები დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებს, მაგალითად, ინ ვიტრო განაყოფიერებას ან ბლასტომერის ბიოფსიას, ანდა სქესის პრენატალურ განსაზღვრას ულტრასონოგრაფიით და აბორტს იმისათვის მიმართავენ, რომ ოჯახში შვილების სქესი გააწონასწორონ ან ამა თუ იმ სქესის შვილები არ გააჩინონ მათ საზოგადოებაში გაბატონებული სოციალური და ეკონომიკური მიზეზების გამო. მსოფლიოს გარკვეულ რეგიონებში, სადაც ბიჭებს უპირატესობას ანიჭებენ, უკვე გამოიკვეთა მდედრობითი და მამრობითი ახალშობილების თანაფარდობის დაქვეითების ნიშნები 0.95-დან 0.85-მდე და ქვემოთ.

ეთიკური დებატების სხვა სფეროები გულისხმობს პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩატარებას ისეთი დარღვევის რეციდივის თავიდან ასაცილებლად, რომელიც მხოლოდ უმნიშვნელო ან კოსმეტიკურ დეფექტს უკავშირდება ან, რომლის გენეტიკური საფუძველიც ბუნდოვანია, მაგალითად, კუნთების ფიზიოლოგიაზე მოქმედი და, შესაბამისად, ათლეტური უნარების განმსაზღვრელი გენეტიკური ვარიანტები. სხვა მაგალითებია პრენატალური დიაგნოსტიკა და ორსულობის სავარაუდო შეწყვეტა ისეთი მდგომარეობისას, რომელსაც საზოგადოება ნორმალურ ფენოტიპად მიიჩნევს. ასეთია, მაგალითად, სმენის დაქვეითება ან სპეციფიკური აღნაგობა ისეთ ოჯახში, სადაც ორივე მშობელი სმენადაქვეითებულია ან აქონდროპლაზია აქვს, ხოლო ამ ფენოტიპებს მათი ოჯახი იდენტობის მნიშვნელოვან კომპონენტად განიხილავს და არა დარღვევად. ამ დრომდე ამგვარი დილემები უფრო თეორიული იყო, ვიდრე რეალური. სიყრუითა და აქონდროპლაზიით დაავადებული წყვილების გამოკითხვამ აჩვენა, რომ ისინი პრობლემად აღიქვამენ მათგან განსხვავებული შვილის დაბადებას და მათი უმეტესობა

ამ მდგომარეობის თავიდან ასაცილებლად პრენატალურ დიაგნოსტიკას და აბორტს არ გამოიყენებდა.

სავარაუდოა, რომ მომავალში მოხდება სპეციფიკური ალელებისა და გენების იდენტიფიკაცია, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან ისეთ კომპლექსურ ნიშან-თვისებებზე, როგორიცაა ინტელექტი, პიროვნული თვისებები, აღნაგობა და სხვა ფიზიკური მახასიათებლები. განიხილება თუ არა ასეთი არასამედიცინო კრიტერიუმები, როგორც პრენატალური დიაგნოსტიკის სამართლებრივი საფუძველი?! ზოგიერთს არგუმენტად ის მოჰყავს, რომ დღეს მშობლები ძალისხმევას არ იშურებენ გარემო ფაქტორების გასაუმჯობესებლად, რაც ხელს შეუწყობს მათი შვილების ჯანმრთელობას და წარმატებას. აქედან გამომდინარე, მათ შეიძლება თავიანთი შვილების *გენეტიკური* ნიშნების სრულყოფის სურვილიც გაუჩნდეთ. სხვებს მიაჩნიათ, რომ სასურველი გენების პრენატალური სელექცია არაჰუმანური ქმედებაა და მიმართულია მშობლების მიერ შვილების, როგორც მოდური საგნის, შერჩევისაკენ. კიდევ ერთხელ უნდა ითქვას, რომ ეთიკური დილემა მცდელობაა, დააბალანსოს პატივისცემა მშობლების რეპროდუქციული გადაწყვეტილების თავისუფლების მიმართ იმის შეფასე-ბებისას, არის თუ არა სამართლიანი ან სასარგებლო ორსულობის შეწყვეტა მაშინ, როდესაც ნაყოფს მხოლოდ კოსმეტიკური დეფექტი აქვს, მშობლისთვის არასასურველ ალელს ატარებს ან „არასწორი" სქესის არის. აქვს თუ არა სამედიცინო სფეროს სპეციალისტს, ერთი მხრივ, პასუხისმგებლობა და, მეორე მხრივ, უფლებამოსილება, წყვილის ნაცვლად გადაწყვიტოს – როდის არის დარღვევა იმდენად სერიოზული, რომ გამართლებული იყოს პრენატალური დიაგნოსტიკა და ხელოვნური აბორტი ან რეპროდუქციის დამხმარე საშუალებების გამოყენება?

გენეტიკოსები კვლავ ვერ თანხმდებიან, თუ სად უნდა გადიოდეს ან საერთოდ უნდა გადიოდეს თუ არა გამყოფი ზღვარი კრიტერიუმებთან, რომლებიც საკმარისად სერიოზულია პრენატალური ტესტირების გასამართლებლად.

დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის გენეტიკური ტესტირება

სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის კიდევ ერთი მიმართულება, სადაც ხშირად წამოიჭრება ხოლმე ეთიკური დილემა, არის უსიმპტომო ადამიანთა გენეტიკური ტესტირება მოლეკულური მეთოდებით ისეთ დაავადებებზე, რომლებიც შეიძლება ტესტირების ჩატარების შემდეგ, სიცოცხლის გვიანდელ ეტაპზე განვითარდეს. ამ კონტექსტში, ტესტირებისას მნიშვნელოვანია პიროვნების თავისუფალი არჩევანის პატივისცემის ეთიკური პრინციპები და სარგებლიანობა. სპექტრის ერთ მხარეზეა გვიანდელი გამოვლინების და მაღალი პენეტრანტობის ნევროლოგიური დაავადებების ტესტირება, როგორიცაა ჰანტინგტონის დაავადება (იხ. მე-12 თავი) (შემთხვევევა 24) ასეთ დაავადებათა დროს მუტანტური ალელის მატარებელი ინდივიდები შეიძლება უსიმპტომოები იყვნენ, თუმცა მოგვიანებით მათ აუცილებლად განუვითარდებათ მომაკვდინებელი დაავადება, რომლის მკურნალობაც ამჟამად შეუძლებელია. სასარგებლო იქნება თუ, პირიქით, ზიანის მომტანი, ტესტირების შედეგის წინასწარ გაგება ამგვარი უსიმპტომო ადამიანებისათვის? მარტივი პასუხი ამ კითხვაზე არ არსებობს. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ჰანტინგტონის დაავადების რისკქვეშ მყოფთა ნაწილი ამჯობინებს, არ ჩაიტაროს ტესტირება და არაფერი იცოდეს რისკის შესახებ, ხოლო სხვები ტესტირებას არჩევენ. მას, ვინც გამოკვლევის ჩატარებას გადაწყვეტს და მისი ტესტის პასუხი დადებითი იქნება, შეიძლება ხანმოკლე ან, იშვიათ შემთხვევებში, ღრმა დეპრესია განუვითარდეს; ბევრი მათგანი კი ამ ინფორმაციას თავისთვის სასარგებლოდ იყენებს იმისათვის, რომ, მაგალითად, სათანადო გადაწყვეტილება მიიღოს ქორწინებასთან ან კარიერის არჩევასთან დაკავშირებით. ინდივიდები, რომელთაც გაიარეს ტესტირება და არ აღმოაჩნდათ ტრინუკლეოტიდური ექსპანსიის ალელი, შვებას გრძნობენ, თუმცა შესაძლოა უარყოფითი ემოციური განცდაც ჰქონდეთ დანაშაულის გრძნობის გამო, რადგან თვითონ აღარ არიან იმ დაავადების რისკის ქვეშ, რომელიც მათ ახლო ნათესავებს აქვთ ან ემუქრებათ. ნებისმიერ შემთხვევაში, გადაწყვეტილება ტესტირების ჩატარებაზე ძალიან პირადულია და ადამიანმა ის მხოლოდ მას შემდეგ უნდა მიიღოს, რაც საკითხს ექიმ-გენეტიკოსთან ერთად ღრმად გააანალიზებს.

ჯანმრთელი, რისკის ქვეშ მყოფი ინდივიდების ტესტირების სარგებლიანობისა და უსარგებლობის შეფასებისას სასწორი ცალსახად სარგებლიანობისაკენ იხრება, როდესაც ტესტირება ისეთი დაავადებისადმი წინასწარგანწყობას გამოავლენს, რომლის შემთხვევაში ინტერვენცია და ადრეული მკურნალობა შესაძლებელია.

მაგალითად, აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრული მკერდის სიმსივნის შემთხვევაში BRCA1 ან BRCA2 გენებში მუტაციის მატარებელ ინდივიდებს მკერდის ან საკვერცხის სიმსივნის განვითარების 50-90%-იანი რისკი აქვთ (იხ. მე-15 თავი) (შემთხვევევა 7) . ჰეტეროზიგოტი მატარებლების იდენტიფიკაცია შეიძლება სასარგებლო იყოს, რადგან მათ შეუძლიათ აირჩიონ უფრო ხშირი მეთვალყურეობა ან გაიკეთონ პრევენციული ქირურგიული ოპერაცია, როგორიცაა მასტექტომია, ოოფორექტომია ან ორივე. ამასთან, ეს ინდივიდები უნდა აცნობიერებდნენ, რომ ეს ზომები მხოლოდ შეამცირებს, მაგრამ არ აღმოფხვრის სიმსივნის განვითარების რისკს. რა მოხდებოდა, თუ ზედამხედველობა და პრევენციული ღონისძიებები უკეთ იქნებოდა განსაზღვრული, როგორც ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის დროს ხდება, რომლისთვისაც პროფილაქტიკური კოლექტომია ეფექტურ პრევენციულ საშუალებად არის აღიარებული (იხ. მე-15 თავი) და (შემთხვევევა 15) . წინასწარგანწყობის გენების მუტაცი(ებ) ის ტესტირებისას ინდივიდებს სერიოზული ფსიქოლოგიური სტრესის მაღალი რისკი აქვთ, სოციალურ სტიგმატიზაციას ცხოვრებაში და ერთგვარ დისკრიმინაციას განიცდიან სიცოცხლის დაზღვევის თუ დასაქმების დროს (იხ. ქვემოთ). ასეთ სიტუაციებში როგორ დაბალანსდება პაციენტის თავისუფალი არჩევანის უფლება, ექიმის მოვალეობა, არ ავნოს მას, და ექიმის სურვილი, აღკვეთოს დაავადება?

ყველა გენეტიკოსი უნდა შეთანხმდეს, რომ გადა-წყვეტილების მიღება, პაციენტს ტესტირება ჩაუტარონ თუ არა, არ უნდა ხდებოდეს ერთპიროვნულად და

გაუცნობიერებლად. პაციენტმა უნდა მიიღოს კარგად გააზრებული გადაწყვეტილება ყველა მონაცემის გამოყენებით, რომელიც ეხება დაავადების რისკს, მის სიმძიმეს, პრევენციული და თერაპიული ზომების ეფექტიანობას და ტესტირების პროცედურის შესაძლო ზიანს.

უსიმპტომო ბავშვების გენეტიკური ტესტირება

დამატებითი ეთიკური პრობლემები იჩენს თავს, როდესაც გენეტიკური ტესტირება ეხება მცირეწლოვან ბავშვებს (18 წელზე უმცროსებს), განსაკუთრებით მათ, ვინც თანხმობის მიცემისთვისაც კი ძალიან პატარაა, რადგან ამ დროს აუცილებელია ბიოეთიკის ფუნდამენტური პრინციპების დაცვა როგორც ბავშვების, ისე მათი მშობლების მიმართ. მშობლის სურვილი, დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის ტესტირება ჩაუტაროს შვილს, რამდენიმე მიზეზით აიხსნება. უსიმპტომო ბავშვების ტესტირება წინასწარგანწყობის ალელების მატარებლობაზე შესაძლოა სასარგებლო იყოს ინდივიდისთვის და სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანიც, განსაკუთრებით მაშინ, თუ სამედიცინო ჩარევა ავადობას ამცირებს ან სიცოცხლის ხანგრძლივობას ზრდის. ამის ერთ-ერთი მაგალითია საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის მქონე ბავშვის უსიმპტომო და-ძმების ტესტირება ამ დაავადებაზე (იხ. მე-18 თავი) და (შემთხვევევა 31) .

თუმცა ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ ისეთ შემთხვევებშიც კი, როდესაც არ არსებობს დაავადების პრევენციის ან მკურნალობის საშუალება, რომელიც ბავშვს სარგებლობას მოუტანს, მშობლის მოვალეობაა, გაუმხილოს შვილს ტესტის შედეგები და მოამზადოს იგი მომავალში სერიოზული დაავადების განვითარების რისკისათვის. ეს ინფორმაცია მშობლებს დაეხმარება ოჯახის დაგეგმვაშიც ან, ზოგიერთი მშობლის შეფასებით, დამღუპველი შედეგების თავიდან აცილებაში იმის გამო, რომ მშობელი შვილს მისთვის მნიშვნელოვან ინფორმაციას უმალავს. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ბავშვების ტესტირებას შეიძლება ისეთივე ფსიქოლოგიური ზიანი, სტიგმატიზაცია და დაზღვევის მხრივ გარკვეული ტიპის დისკრიმინაცია მოჰყვეს, როგორც ზრდასრულთა ტესტირებას (იხ. ქვემოთ). ბავშვების უფლება – მათი უნარი, დამოუკიდებლად მიიღონ გადაწყვეტილება საკუთარი გენეტიკური კონსტიტუციის შესახებ – და მშობლების სურვილი, ფლობდნენ და იყენებდნენ ამ ინფორმაციას, ასევე საჭიროებს დარეგულირებას.

განსხვავებული, თუმცა მსგავსი პრობლემა წამოიჭრება ბავშვების ტესტირებას ისეთი დაავადების მატარებლობაზე, რომელიც საფრთხეს არ უქმნის მათ ჯანმრთელობას, მაგრამ ზრდის რისკს, რომ მათი შვილები დაავადებულები იქნებიან. ამ შემთხვევაშიც, ხშირად სადავო რჩება წონასწორობის დაცვა შვილოსნობასთან დაკავშირებით ბავშვების თავისუფალი არჩევანის პატივისცემასა და მშობლების კეთილშობილურ სურვილს შორის, გაანათლონ და შეამზადონ შვილები რთული გადაწყვეტილებებისთვის თუ რისკებისთვის, რომლებთანაც მათ მომავალში, შვილოსნობის ასაკში, გამკლავება მოუწევთ.

ბიოეთიკის დარგის სპეციალისტთა უმეტესობას მიაჩნია (და ამერიკის სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის კოლეგიაც (ACMG) ეთანხმება ამ მოსაზრებას), რომ თუ არ არსებობს ტესტირების შედეგად ბავშვის სამედიცინო მართვაზე ორიენტირებული პირდაპირი სარგებელი, მაშინ უსიმპტომო ბავშვების გენეტიკური ტესტირება ისეთ დაავადებაზე, რომელიც მათ, სავარაუდოდ, ზრდასრულობისას განუვითარდებათ ან მათი შემოწმება მატარებლობის სტატუსზე უნდა ხდებოდეს მხოლოდ იმ ასაკში, როდესაც ბავშვი საკმარისად დიდი და მომწიფებულია იმისათვის, რომ თავად მიიღოს გადაწყვეტილება ტესტირების მიზანშეწონილობაზე.

მთლიანი ეგზომის ან მთლიანი გენომის სექვენირების შედეგად აღმოჩენილი შემთხვევითი და მეორეული შედეგები

კიდევ ერთი წინააღმდეგობა წამოიჭრა პაციენტებში, რომლებიც მთლიანი ეგზომის ან მთლიანი გენომის სექვენირებაზე დათანხმდნენ თავიანთი არადიაგნოზირებული დაავადებების გენეტიკური საფუძვლის გარკვევის მიზნით (იხ. მე-19 და მე-18 თავები). ლაბორატორიებს, რომლებიც ასეთი პაციენტების ეგზომს ან გენომს იკვლევენ, ჩვეულებრივ, პაციენტის ფენოტიპის მიხედვით შემუშავებული აქვთ კანდიდატი გენების პირველადი სია. ლაბორატორია ამ გენების მავნე მუტაციებს განიხილავს, როგორც მათ პირველად შედეგებს, ანუ შედეგებს, რომლებიც თავიდანვე ტესტირების ძირითადი მიზანი იყო. თუმცა მთლიანი ეგზომის ან გენომის ანალიზის დროს შესაძლებელია შემთხვევით გამოვლინდეს ისეთ დაავადებებთან ასოცირებული მავნე მუტაციები, რომლებიც პაციენტის იმ ფენოტიპს არ უკავშირდება, რისთვისაც სექვენირების ტესტი ჩატარდა (იხ. მე-16 თავი). თუკი შემთხვევით აღმოჩენილი მუტაციები სერიოზულ დაავადებებს იწვევს, რომელთა შემსუბუქება ან პრევენცია შესაძლებელია, მაშინ იქნებ სასარგებლო იყოს ისეთი გენების სიის შედგენა, რომელთა ანალიზი მთლიანი ეგზომის/გენომის სექვენირებით დაკავებულმა ყველა ლაბორატორიამ გაცნობიერებულად უნდა ჩაატაროს იმ შემთხვევაშიც კი, თუ ამ გენებს არ აქვთ კავშირი პაციენტის აუხსნელი დაავადების გენეტიკური მიზეზის აღმოჩენასთან, რაც კვლევის ძირითადი მიზანია? ამ გენებში სიაში შემავალი მუტაციები მოხსენიებული იქნება, როგორც მეორადი შედეგები და დასკვნაში აისახება მიუხედავად იმისა, უნდა თუ არა პაციენტს ამ შედეგების ცოდნა, რადგან, როგორც სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებლებს მიაჩნიათ, ამ შედეგების ცოდნა იმდენად სასარგებლოა პაციენტის ჯანმრთელობისათვის, რომ ეს სარგებელი უდავოდ გადაწონის მისი ავტონომიის უფლებას, გადაწყვიტოს, რა სახის ინფორმაციას უნდა ფლობდეს.

ACMG-ს პირველი მცდელობა ჰქონდა, შეედგინა ასეთი „მეორადი შედეგების" სია, რომელთა ძიებაც ლაბორატორიებს უნდა დაეწყოთ. ამჟამად ამ სიაში 56 გენი შედის, რომელთა უმეტესობა ასოცირებულია სერიოზულ მემკვიდრულ სიმსივნეებთან ან გულ-სისხლძარღვთა სინდრომებთან. ეს პათოლოგიები (1) სიცოცხლისათვის საშიშია, (2) არ არის მარტივად სადიაგნოზო სიმპტომების გაჩენამდე და (3) პრევენციას ან მკურნალობას ექვემდებარება. მეორადი შედეგების გენების სია დროთა განმავლობაში დაიხვეწება და, სავარაუდოდ, გაიზრდება.

გარდა ამისა, ისიც უნდა გადაიხედოს, ამა თუ იმ კონკრეტული გენის მუტაცია ყოველთვის უნდა იყოს თუ არა მეორადი შედეგი. ACMG-ს თანამედროვე რეკომენდაციის მიხედვით, პაციენტს სათანადო კონსულტაცია უნდა ჩაუტარდეს და ამის შემდეგ გადაწყვიტოს, დათანხმდეს თუ არა კვლევის დასკვნაში ამ მეორადი შედეგების აღნიშვნას.

ახალშობილთა სკრინინგის ეთიკური დილემები

მიუხედავად იმისა, რომ ახალშობილთა სკრინინგული პროგრამები (იხ. მე-18 თავი) ზოგადად თანამედროვე გენეტიკის ერთ-ერთ უდიდეს მიღწევად ითვლება საზოგადოებრივი ჯანმთელობის დაცვის გაუმჯობესებაში, კვლავ ჩნდება კითხვები ახალშობილთა სკრინინგის შესახებ. უპირველეს ყოვლისა, მშობლებისგან ინფორმირებული თანხმობა აქტიურად უნდა მოვიპოვოთ თუ მათ უბრალოდ პროგრამაზე უარის თქმის შესაძლებლობა უნდა შევთავაზოთ? მეორე შეკითხვა – ვის უნდა ჰქონდეს წვდომა ნიმუშებთან და მონაცემებთან და როგორ უნდა დავრწმუნდეთ, რომ ისეთი ნიმუშები, როგორიცაა დნმ, არ გამოიყენება სხვა მიზნებით, გარდა სკრინინგული ტესტებისა, რომელთათვისაც ეს მონაცემები შეგროვდა და რისთვისაც მშობლების მხრიდან თანხმობა მიიღეს (ან, რაზეც უარი არ უთქვამთ)? აშშ-ში ახალშობილთა სკრინინგთან დაკავშირებული ამ საკითხების განხილვა მას შემდეგ დაიწყეს, რაც ტექსასის შტატში მშობელთა ჯგუფმა დაადანაშაულა სახელმწიფო, რადგან მათი შვილების ახალშობილთა სკრინინგის მიზნით მოპოვებული სისხლის ლაქები სახელმწიფო დაცვის დეპარტამენტში და კერძო კომპანიებში გადაიგზავნა და ახალშობილთა სკრინინგისაგან განსხვავებული მიზნებით გამოიყენეს მშობლების თანხმობის გარეშე. ტექსასი დათანხმდა, გაენადგურებინა შეგროვილი 5 მილიონზე მეტი ნიმუში. ამ დროს შტატმა დაკარგა ნიმუშები, რომელთა გამოყენება შესაძლებელი იყო კანონიერი მიზნებით, როგორიცაა ახალშობილთა სკრინინგის ახალი ტესტების შემუშავება და არსებული ტესტირების სისტემების ხარისხის კონტროლი.

გენეტიკური ინფორმაციის კონფიდენციალურობა

გენეტიკური ინფორმაციის კანონიერი დაცვა ერთ-გვაროვანი არ არის მთელ მსოფლიოში და ერთი ქვეყნის სხვადასხვა ერთეულებშიც კი. აშშ-ში ჯანმრთელობის შესახებ ინფორმაციის, მათ შორის, გენეტიკური ინფორმაციის, კონფიდენციალურობის განმსაზღვრელი რეგულაციების ძირითადი ნაკრებია საიდუმლოების დაცვის წესი **ჯანმრთელობის დაზღვევის პორტატიულობისა** და **პასუხისმგებლობის კანონის (HIPPA)** თანახმად. HIPPA-ს წესების მიხედვით, ასეთი ინფორმაციის უნებართვოდ სხვა პირისთვის, მათ შორის, სამედიცინო მომსახურების სხვა მიმწოდებლისათვის, გამჟღავნება ისჯება სისხლის სამართლის და სამოქალაქო სამართლის სანქციებით. ეს არ ეხება საგანგებო გარემოებების განსაზღვრულ შემთხვევებს. თუმცა გენეტიკური ინფორმაცია განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს, რადგან ის ოჯახის სხვა წევრებსაც ეხება.

კონფიდენციალურობის პრობლემები ოჯახის წევრებისათვის დაავადების ოჯახური ისტორიის შემთხვევაში

პაციენტებს თავისუფლად შეუძლიათ, მიაწოდონ ექიმს სრული ოჯახური სამედიცინო ისტორია ან გაანდონ მას ინფორმაცია ოჯახური პირობების შესახებ. HIPPA-ს კონფიდენციალურობის კანონი არ უკრძალავს ადამიანებს, თავიანთი ოჯახის წევრების შესახებ სამედიცინო ინფორმაციის შეგროვებას ან ამ ინფორმაციის სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებლებისთვის გაზიარებას.

ეს ინფორმაცია ინდივიდის სამედიცინო ჩანაწერების ნაწილი ხდება და განიხილება, როგორც „დაცული სამედიცინო ინფორმაცია“ ინდივიდის შესახებ, თუმცა არ არის დაცული ოჯახის წევრებისათვის, რომლებიც ჩართულები არიან სამედიცინო ისტორიაში. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მხოლოდ პაციენტებს, და არა მათ ახლობლებს, შეუძლიათ დაიცვან თავიანთი ოჯახური სამედიცინო ინფორმაცია HIPPA-ს კონფიდენციალურობის კანონის შესაბამისად ისევე, როგორც სხვა ნებისმიერი ინფორმაცია მათი სამედიცინო ჩანაწერებიდან, ასევე მათ არჩევანის უფლება აქვთ, აკონტროლონ სხვა პირებისათვის ამ ინფორმაციის გამჟღავნება.

„გაფრთხილების“ ვალდებულება და უფლებამოსილება

პაციენტის თავისუფალი ნების ერთ-ერთი გამოხატულებაა მისი სურვილი საკუთარი სამედიცინო ინფორმაციის კონფიდენციალურობის დაცვის შესახებ, რაც გულისხმობს პაციენტის უფლებას, თავად მიიღოს გადაწყვეტილება საკუთარი სამედიცინო ინფორმაციის გამოყენების და სხვებისთვის გაზიარების თაობაზე, თუმცა გენეტიკა მედიცინის რომელიმე სხვა პრაქტიკულ დარგზე მეტად დაკავშირებულია არა მხოლოდ პაციენტთან, არამედ მის ოჯახთანაც. სამედიცინო გენეტიკის პრაქტიკაში შეიძლება სერიოზული ეთიკური და სამართლებრივი დილემა წარმოიშვას, როდესაც პაციენტი დაჟინებით ითხოვს, რომ სამედიცინო ინფორმაცია, რომელიც მის მდგომარეობას შეეხება, დაცული იყოს, ეს კი ექიმ-გენეტიკოსს არ აძლევს უფლებას, ოჯახის სხვა წევრებს მათი დაავადების რისკის შესახებ შეატყობინოს იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ასეთი ინფორმაცია, სავარაუდოდ, სასარგებლო იქნებოდა მათი და მათი შვილების ჯანმრთელობისთვის (იხ. ჩარჩოში მოცემული ტექსტი). არის თუ არა ექიმი-გენეტიკოსი ამ სიტუაციაში ვალდებული, პატივი სცეს ავადმყოფის კონფიდენციალურობის უფლებას და დაფაროს ინფორმაცია? ან იქნებ ის უფლებამოსილია, ან მეტიც, ვალდებულია, შეატყობინოს ეს ინფორმაცია ოჯახის სხვა წევრებს და/ან მათ მომსახურე სამედიცინო პერსონალს? არსებობს თუ არა „გაფრთხილების ვალდებულება“? და თუ არსებობს, რამდენად საკმარისია პაციენტის ინფორმირება იმის შესახებ, რომ მან აუცილებლად უნდა გაუზიაროს ეს

ინფორმაცია თავის ნათესავებს და ექიმი ამ მოვალეობისგან გაათავისუფლოს?

ამერიკის შეერთებულ შტატებში მოსამართლეებმა ბევრი სასამართლო პროცესი მოისმინეს, სადაც განიხილებოდა საკითხი _ ჰქონდა თუ არა ექიმს უფლება ან ვალდებულიც ხომ არ იყო, დაერღვია პაციენტის უფლება კონფიდენციალურობის დაცვის წესის შესახებ. პრეცედენტული შემთხვევები არაერთხელ ეხებოდა გენეტიკურ საკითხებს. 1976 წელს, კალიფორნიის შტატის უზენაესმა სასამართლომ მოისმინა საქმე *ტარასოვი კალიფორნიის უნივერსიტეტის ხელმძღვანელობის წინააღმდეგ* და დაადგინა, რომ ბრალდებული, ექიმი-ფსიქიატრი, პასუხისმგებელი იყო ახალგაზრდა ქალის სიკვდილზე, რადგან მან არ გააფრთხილა სამართალდამცავები იმის შესახებ, რომ მის ერთ პაციენტს განზრახული ჰქონდა ამ ქალის მოკვლა. მოსამართლეების თქმით, ეს სიტუაცია არაფრით განსხვავდებოდა შემთხვევისაგან, როდესაც ექიმები მოვალენი არიან, დაიცვან გადამდები სენით შეპყრობილ პაციენტთან კონტაქტში მყოფი ადამიანები და შეატყობინონ მათ, რომ ეს პირი დაავადებულია, თუნდაც პაციენტი ამის წინააღმდეგი იყოს. რაც შეეხება გენეტიკის სფეროს, 1996 წელს ნიუ ჯერსიში *საფერი პაკის საკუთრების წინააღმდეგ* საქმის მოსმენისას სამი მოსამართლით წარმოდგენილმა კოლეგიამ ექიმს დაავალა, გაეფრთხილებინა ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზით დაავადებული მამაკაცის ქალიშვილი, რომ იგი მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ იყო. მოსამართლეებმა დაადგინეს, რომ "ამ შემთხვევაში არ არსებობს დიდი სხვაობა გენეტიკურ საშიშროებასა და ინფექციის გადადების ან ფიზიკური ზიანის მიყენების საშიშროებას შორის". მათ ისიც განაცხადეს, რომ ნათესავების გაფრთხილების ვალდებულება ავტომატურად არ გულისხმობს იმას, რომ ექიმი პაციენტს დაავადების მემკვიდრული ბუნების შესახებ ამცნობს და მას ნათესავების ინფორმირებას ურჩევს.

„გაფრთხილების" ვალდებულება და უფლებამოსილება: პაციენტის თავისუფალი ნება და პირადულის ხელშეუხებლობა თუ სხვებისთვის ზიანის მიყენების პრევენცია

აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევის მქონე 40 წლის ქალი გადის ტესტირებას და აღმოჩნდება, რომ მას აქვს სპეციფიკური მუტაცია გენში, რომელიც, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ამ დარღვევასთან. იგი აპირებს, ეს ამბავი თავის მოზარდ გოგონას გაუმხილოს, მაგრამ დაჟინებით მოითხოვს, მის ნახევარ და-ძმას (რომლებიც მის მამას მეორე ქორწინებიდან, მშობლების განქორწინების შემდეგ შეეძინა) დაუმალონ, რომ ისინი შეიძლება აღნიშნული დაავადების რისკის ქვეშ იმყოფებოდნენ და რომ მათი ტესტირება შესაძლებელია. როგორ უნდა შეათავსოს ექიმმა მოვალეობა, პატივი სცეს თავისი პაციენტის პირადი ინფორმაციის დაცვის უფლებას, სურვილთან, ზიანი არ მიაყენოს პაციენტის ნათესავებს დაავადების მატარებლობის რისკის შესახებ ინფორმაციის დამალვის გამო?

განსაზღვრება „სერიოზულ საშიშროებას უქმნის სხვა პირის ჯანმრთელობას და უსაფრთხოებას" ბევრ კითხვას აჩენს, რომელთაც პასუხი უნდა გავცეთ ნათესავისთვის რისკის შესახებ ინფორმაციის უნებართვოდ გამჟღავნების გასამართლებლად.

კლინიკური შეკითხვები

- როგორია დარღვევის პენეტრანტობა და არის თუ არა ის ასაკზე დამოკიდებული? რამდენად სერიოზულია დარღვევა? როგორია დარღვევის შედეგი _ უნარშეზღუდულობას იწვევს თუ საფრთხეს უქმნის პაციენტის სიცოცხლეს? რამდენად ცვალებადია მისი ექსპრესიულობა? ექიმის ჩარევას შეუძლია თუ არა დაავადების რისკის შემცირება ან მისი სრული პრევენცია? შეიძლება თუ არა ამ დაავადების იდენტიფიკაცია სიმპტომური გამოვლინების საფუძველზე რუტინული სამედიცინო გამოკვლევით პრევენციული ან თერაპიული ზომების გატარების ვადაში?
- პაციენტის ნახევარი და-ძმის რისკი 50%-ია ან უმნიშვნელოა, რაც დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი მშობლისგან მიიღო მემკვიდრეობით პაციენტმა მუტანტური ალელი. როგორია ოჯახური ანამნეზი, რა არის ცნობილი იმ მშობლის შესახებ, რომელიც საერთო ჰყავთ პაციენტს და მის ნახევარ და-ძმას? ცოცხალია თუ არა ავადმყოფის დედა და თუ არის შესაძლებელი მისი ტესტირება?

საკონსულტაციო შეკითხვები

- იყო თუ არა პაციენტი ტესტირებისას გაფრთხილებული, რომ ტესტის შედეგებმა შესაძლოა ოჯახის სხვა წევრებზეც იმოქმედოს? ესმოდა თუ არა მას, რომ შეიძლებოდა მისთვის ნათესავების გაფრთხილება მოეთხოვათ?
- რა არის ინფორმაციის დაფარვის მიზეზი? ხომ არ არის ოჯახის წევრებს შორის მოუგვარებელი საკითხები, უსიამოვნება მათ შორის, მშობლის მიერ ოჯახის მიტოვებით გამოწვეული წყენა ან ემოციური გაუცხოება, რაც იწვევს ფსიქოლოგიურ ტრავმას, რომელიც შესაძლებელია მიმართული იყოს მის სასარგებლოდ, ასევე პაციენტის დასახმარებლად, თავად გაერკვეს საკუთარი გადაწყვეტილების მიზეზებში?
- უკვე იციან თუ არა ოჯახის დანარჩენმა წევრებმა ამ მემკვიდრული დაავადების რისკის შესახებ და გააკეთეს თუ არა გაცნობიერებული არჩევანი, არ ჩაიტარონ ტესტირება? ხომ არ აღიქმება ექიმის გაფრთხილება მათ მიერ, როგორც ფსიქოლოგიური ზიანის მომტანი გაუმართლებელი ჩარევა, თუ რისკის შესახებ ინფორმაცია მათთვის სრული მოულოდნელობა აღმოჩნდება?

საკანონმდებლო და პრაქტიკული შეკითხვები

- აქვს თუ არა ექიმს ინფორმაცია და რესურსები, რაც საჭიროა პაციენტთან თანამშრომლობის გარეშე თითოეულ ნახევარ და-ძმასთან კონტაქტის დასამყარებლად?
- შეეძლო თუ არა ექიმს წინასწარ, ტესტირებამდე მიეღო პაციენტისაგან სიტყვიერი ან ოფიციალური თანხმობა, რომ საჭიროების შემთხვევაში იგი თავისი და-ძმისთვის ინფორმაციის მიწოდებაში დაეხმარებოდა? ასეთი თანხმობის გამოთხოვა ხომ არ აღიქმება ძალადობრივ ქმედებად, რაც გადააფიქრებინებს პაციენტს, ჩაიტაროს ტესტირება, რომელიც აუცილებელია მისთვის და მისი შვილებისათვის?
- რას წარმოადგენს გაფრთხილების ვალდებულებისგან ექიმის ადეკვატური გათავისუფლება? საკმარისია თუ არა პაციენტისთვის წერილობითი ფორმის მიწოდება, სადაც მისი პაციენტი ნათესავებს აჩვენებს, რომ მათ მინიმალურ ინფორმაციას გაუმჟღავნებს მოსალოდნელი რისკის თაობაზე?

ჯანმრთელობის დაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციების, ჯანმრთელობის ეროვნული პოლიტიკის ცალკეული ჯგუფებისა და პროფესიული სამედიცინო ორგანიზაციების რეკომენდაციები ამ საკითხთან მიმართებით ერთსულოვანი არ არის. მეტიც, აშშ-ში გასათვალისწინებელია შტატის სასამართლოს გარდამავალი პრეცედენტული კანონებიც საკანონმდებლო და ნორმატიული მოთხოვნების, კერძოდ კი, HIPPA-ს კონფიდენციალურობის კანონის შესაბამისად.

საყოველთაოდ გავრცელებული მოსაზრების საპირისპიროდ, HIPPA-ს კონფიდენციალურობის კანონი უფლებას აძლევს ექიმს, დაცული სამედიცინო ინფორმაცია პაციენტის შესახებ სამედიცინო მომსახურების სხვა მიმწოდებელს გაუმჟღავნოს, რომელიც პაციენტის ოჯახის წევრს მკურნალობს, ინდივიდის ვინაობის დასახელების გარეშე. ეს შესაძლებელია იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს განსაკუთრებულად არ აქვს არჩეული და მითითებული დამატებითი შემზღუდველი წესები თავისი დაცული სამედიცინო ინფორმაციის გამოყენებაზე ან გამჟღავნებაზე. მაგალითად, ადამიანს, რომელმაც გენეტიკური ტესტი ჩაიტარა, შეუძლია მოითხოვოს, რომ ექიმმა ტესტის შედეგები არ გაამხილოს. თუ ამ შეზღუდვას სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებელი (ექიმი) დაეთანხმა, მაშინ HIPPA-ს კანონი უზრუნველყოფს, რომ ასეთი ინფორმაცია ავტორიზაციის გარეშე არ მიეწოდოს ოჯახის სხვა წევრების ექიმებს, რომლებიც ცდილობენ, საკუთარი გენეტიკური ჯანმრთელობის რისკი დაადგინონ. თუმცა სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებელმა ასეთი შეზღუდვები პაციენტთან ერთად წინასწარ, ტესტის ჩატარებამდე უნდა განიხილოს და ის ვალდებული არ არის, შეზღუდვის მოთხოვნას დაეთანხმოს.

მიუხედავად იმისა, რომ ექიმი-გენეტიკოსი ყველაზე უკეთ ერკვევა პაციენტის დაავადების კლინიკურ ასპექტებში, მისი ოჯახური ანამნეზის მნიშვნელობასა და ოჯახის წევრთა რისკის შეფასებაში, HIPPA-ს და „გაფრთხილების ვალდებულების" გარშემო მრავალი სამართლებრივი და ეთიკური სადავო ფაქტორის არსებობის გამო, პაციენტის სამედიცინო ინფორმაციის გაცემასთან დაკავშირებული კონფლიქტის წარმოშობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია იურისტის და ბიოეთიკის ექსპერტის კონსულტაცია.

გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება დასაქმების და სადაზღვევო სამსახურების მიერ

მეოთხე მნიშვნელოვანი ეთიკური ასპექტი არის სამართლიანობა დაცვა – მოთხოვნა, რომ ყოველმა ადამიანმა თანაბარი სარგებელი მიიღოს სამედიცინო გენეტიკის მიღწევებიდან. სამართლიანობა დასაქმების და დაზღვევის სფეროში გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენების ყველაზე დიდი პრობლემაა. ის საკითხი, იქნებოდა თუ არა შესაძლებელი ჯანმრთელი ინდივიდებისათვის დასაქმებაზე ან ჯანმრთელობის დაზღვევაზე უარის თქმა მათი დაავადებისადმი გენეტიკური წინასწარგანწყობის გამო, გადაწყვეტილი არ იყო ამერიკის შეერთებულ შტატებში 2008 წელს მიღებული საკვანძო დოკუმენტის - **„გენეტიკური ინფორმაციის არადისკრიმინაციის კანონის" (GINA)** ძალაში შესვლამდე. ამ კანონის მიხედვით, კერძო დამსაქმებლებს 15 ან მეტი დასაქმებულით, ეკრძალებათ გენეტიკური ინფორმაციის მიზანმიმართულად მოძიება ან გამოყენება, ოჯახური ისტორიის ჩათვლით, და ამის საფუძველზე დასაქმების შესახებ გადაწყვეტილების მიღება, რადგან ეს ინფორმაცია განხილული არ ყოფილა ინდივიდის მუშაობის უნართან კავშირში. ამის მსგავსად, GINA უკრძალავს ჯანმრთელობის კორპორატიული სადაზღვევო კომპანიების უმეტესობას თანამშრომელთა გენეტიკურ ინფორმაციაზე დაყრდნობით მათთვის დაზღვევაზე უარის თქმასა და მათი პრემიების შეცვლას.

თუმცა ამერიკის შეერთებული შტატების გარეთ GINA-ს მსგავსი კანონები არ მოქმედებს. ზოგიერთი ქვეყნისათვის, სადაც სამედიცინო დაზღვევის ეროვნული სისტემა არსებობს და კერძო ჯანმრთელობის დაზღვევის გადასახადი არ იცვლება რისკების მიხედვით, ჯანმრთელობის დაზღვევის გენეტიკური დისკრიმინაცია პრობლემას არ წარმოადგენს. მიუხედავად ამისა, დანარჩენი ქვეყნების უმრავლესობაში (და ყველა ქვეყნის დასაქმების სფეროში) არსებობს ფართოდ გავრცელებული შეთანხმება, რომ გენეტიკური დისკრიმინაცია არ უნდა იყოს დაშვებული, თუმცა კანონმდებლობა, რომელიც ამას პრაქტიკულად აკრძალავს, ჯერ მხოლოდ შემუშავების პროცესშია.

აღსანიშნავია ის, რომ GINA არ ეხება სიცოცხლის, ქმედუუნარობისა და გრძელვადიანი მომსახურების დაზღვევას. სადაზღვევო კომპანიები, რომლებიც ამ ტიპის პროდუქტებს ყიდიან, ითხოვენ, რომ ხელი მიუწვდებოდეთ ინდივიდის სრულ გენეტიკური ინფორმაციაზე, რომელიც თავად ინდივიდსაც აქვს, როდესაც ის ამ პოლისებიდან ერთ-ერთის ყიდვის გადაწყვეტილებას იღებს.სიცოცხლის დაზღვევის კომპანიები პრემიებს სპეციალური სადაზღვევო ცხრილების მონაცემების საფუძველზე ითვლიან, სადაც შეტანილია ასაკზე დამოკიდებული გადარჩენადობის საშუალო პოპულაციური მაჩვენებლები. პრემიები ვერ აანაზღაურებს ისეთი კლიენტის ხარჯებს, რომელმაც იცის დაავადების მიმართ თავისი მაღალი რისკის შესახებ, მაგრამ ფარავს ამ ინფორმაციას და სიცოცხლის ან გრძელვადიანი უუნარობის დაზღვევას ყიდულობს. ასეთ პრაქტიკას **არახელსაყრელი სელექცია** ეწოდება. არახელსაყრელი სელექცია ფართოდ გავრცელებული რომ ყოფილიყო, მთელი მოსახლეობის პრემიები გაიზრდებოდა და უკვე მთელ მოსახლეობას მოუწევდა გაზრდილი გადასახადების გადახდა უმცირესობის სასარგებლოდ. როგორც ჩანს, არახელსაყრელი სელექცია ზოგიერთ პირობებში რეალური ფენომენია; მაგალითად, ერთ-ერთი კვლევის დროს, როდესაც უსიმპტომო ინდივიდებში APOE ε4 ალელის მატარებლობას ამოწმებდნენ, აღმოჩნდა, რომ ის პირები, რომლებმაც სურვილი გამოთქვეს, ტესტირების დადებითი პასუხი გაეგოთ, ექვსჯერ უფრო ხშირად იძენდნენ გრძელვადიანი სამედიცინო მომსახურების სადაზღვევო პოლისებს იმ პირებთან შედარებით, რომლებმაც არ მოისურვეს გაეგოთ თავიანთი APOE გენოტიპის შესახებ. თუმცა APOE ε4 ალელის მატარებლობის შესახებ ინფორმაციის არსებობას არ უმოქმედია სიცოცხლის, ჯანმრთელობის ან უნარშეზღუდულობის დაზღვევის გაყიდვებზე.

დღეისათვის ძალზე მწირია მონაცემები გენეტიკური ტესტირების საფუძველზე დაზღვევის ღირებულების განსაზღვრის მხრივ სადაზღვევო კომპანიების დისკრიმინაციულ ქმედებაზე. მიუხედავად ამისა, ასეთი დისკრიმინაციის შიშმა და დისკრიმინაციის უარყოფითმა გავლენამ იმ ადამიანებზე, რომლებიც საკუთარი ჯანმრთელობის სასარგებლოდ კლინიკურ ტესტირებას იტარებენ, ასევე გენეტიკურ კვლევებში მათი მონაწილეობის სურვილზე, გამოიწვია სიცოცხლის დაზღვევაში გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენების აკრძალვის შემოთავაზებები. მაგალითად, დიდ ბრიტანეთში სადაზღვევო კომპანიები ნებაყოფლობით დათანხმდნენ სადაზღვევო კომპანიებში ფასების განსაზღვრისას გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენებაზე მორატორიუმის გაფართოებას, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც საქმე ეხებოდა განსაკუთრებით დიდ სადაზღვევო პოლისებს ან ჰანტინგტონის დაავადების შემთხვევას, როცა კლიენტი ვალდებულია, გაამჟღავნოს ტესტის დადებითი პასუხი.

აუცილებელია, არსებობდეს მკვეთრი განსხვავება ზოგიერთ ფენოტიპურად გამოხატულ დაავადებას, როგორიცაა, მაგალითად, ჰიპერტენზია, ჰიპერქოლეს-ტეროლემია და შაქრიანი დიაბეტი, და ამ დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის ალელების, მაგალითად, BRCA1 გენის მუტაციების (იხ. მე-17 თავი) და APOE ε4 ალელების (იხ. მე-8 და მე-18 თავები), მატარებლობას შორის, რამაც შესაძლოა არასოდეს გამოიწვიოს მატარებლებში დაავადების გამოვლინება.

ევგენიკის და დისგენიკის გავლენა სამედიცინო გენეტიკაზე

ევგენიკის პრობლემა

ტერმინი ევგენიკა, რომელიც ფრენსის გალტონმა, დარვინის ბიძაშვილმა, შემოიღო 1883 წელს, ნიშნავს პოპულაციის გაუმჯობესებას მასში შემავალი მხოლოდ "საუკეთესო" ინდივიდების შეუღლების გზით. მცენარეების და ცხოველების სელექციონერები ამ პრაქტიკას უძველესი დროიდან მისდევდნენ. მე-19 საუკუნის ბოლოს გალტონმა და მისმა თანამოაზრეებმა დაიწყეს ადამიანთა გასაუმჯობესებელი სელექციური შეუღლების გამოყენების იდეის პროპაგანდა, რამაც საფუძველი ჩაუყარა ე.წ. ევგენიკის მოძრაობას, რომელმაც ფართო მხარდაჭერა ჰპოვა მომდევნო ნახევარი საუკუნის მანძილზე. ევგენიკური მოძრაობა პროპაგანდას უწევდა ე.წ. იდეალური ადამიანის შექმნას გარკვეული ტიპის ადამიანების დაწყვილების გზით სოციალური, ეთნიკური და ეკონომიკური ინტერესების გათვალისწინებით, რაც ანტიემიგრანტული და რასისტური იდეებით საზრდოობდა. რასაც ჩვენ დღეს განათლების დეფიციტს ვუწოდებთ, ევგენიკის მიმდევრები ოჯახურ „ჭკუასუსტობად" მიიჩნევდნენ; რასაც ამჟამად სიღარიბეს ვუწოდებთ, ევგენიკის მიმდევრები „სიზარმაცეს" უწოდებდნენ. სამეცნიერო სირთულე იმის განსაზღვრისა, არის თუ არა ნიშნები ან მახასიათებლები მემკვიდრული და რამდენად დიდია მემკვიდრული ფაქტორი ამა თუ იმ ნიშან-თვისებაში, გადაჭარბებულად ფასდებოდა, რადგან ნიშან-თვისებათა უმეტესობა ადამიანში მემკვიდრეობის ტიპის მიხედვით კომპლექსურია, მაშინაც კი, თუ მემკვიდრულ კომპონენტს შეიცავს, და მუდმივად განიცდის გარემო ფაქტორების ზეგავლენას. ამრიგად, გასული საუკუნის შუა წლებში მრავალმა მეცნიერმა დაიწყო ევგენიკის პროგრამებთან დაკავშირებული თეორიული და ეთიკური სირთულეების შეფასება.

გავრცელებული აზრის თანახმად, ევგენიკის იდეამ დისკრედიტაცია მაშინ განიცადა, როდესაც ნაცისტურმა გერმანიამ ის მასობრივ მკვლელობათა გასამართლებლად გამოიყენა. ისიც უნდა ითქვას, რომ ჩრდილოეთ ამერიკასა და ევროპაში შეურაცხადად და გონებრივად უნარშეზღუდულად ჩათვლილ ადამიანებს ძალდატანებით უტარებდნენ სტერილიზაციას მე-20 საუკუნის ადრეულ წლებში მიღებული ევგენიკის მხარდამჭერი სახელმწიფო კანონმდებლობის შესაბამისად და ეს პრაქტიკა ნაცისტური რეჟიმის დამხობის შემდეგაც მრავალი წლის განმავლობაში გრძელდებოდა.

გენეტიკური კონსულტაცია და ევგენიკა

გენეტიკური კონსულტაცია, რომლის მიზანია პაციენტებისა და მათი ოჯახების დახმარება უკეთ გაუმკლავდნენ გენეტიკური დაავადებით გამოწვეულ ტკივილთან და ტანჯვასთან გასამკლავებლად, არ უნდა ავურიოთ ევგენიკის მიზანთან, რაც პოპულაციაში გენეტიკური დაავადებების ან საზიანოდ მიჩნეული ალელების სიხშირის შემცირებას გულისხმობს. პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრების დახმარება, რათა მათ შეძლონ დამოუკიდებელი და ინფორმირებული გადაწყვეტილებების ძალდატანების გარეშე მიღება, განსაკუთრებით, რეპროდუქციასთან დაკავშირებით, ქმნის **ძალდაუტანებელი კონსულ-ტაციის** კონცეფციის საფუძველს (იხ. მე-16 თავი). ძალდაუტანებლობა იმას გულისხმობს, რომ პიროვნების თავისუფალი ნება და ხელშეუხებლობა უპირველესია და არ უნდა ეწირებოდეს საზოგადოებაში გენეტიკური ტვირთის შემცირების ან „გენური მარაგის გაუმჯობესების" თეორიულ მიზანს, ტოტალიტარულ ცნებას, რომელიც რასობრივი სიქმინდის შესახებ ნაცისტური დოქტრინის გამოძახილია. ზოგიერთი ფიქრობს, რომ ჭეშმარიტად ძალდაუტანებელი კონსულტაცია ძნელად მისაღწევი მითია, რადგან ხშირად კონსულტანტს პირადი დამოკიდებულება და ღირებულებები აქვს, რომლებსაც კონსულტაციის დროს ავლენს.

და მაინც, იდეალური, ძალდაუტანებელი კონსულტაციის ჩატარების სირთულეების მიუხედავად, ეთიკური პრინციპები, რაც გულისხმობს ავტონომიის პატივისცემის, სარგებლიანობას, სამართლიანობას და ზიანისგან თავის არიდებას, კვლავ პრაქტიკოსი გენეტიკური კონსულტანტის ძირითადი საფუძველია, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც საქმე რეპროდუქციული გადაწყვეტილების მიღებას ეხება.

დისგენიკის პრობლემა

ევგენიკის საპირისპირო ცნება არის **დისგენიკა**, რომელიც ასახავს სამედიცინო ჩარევით გამოწვეული პოპულაციის ჯანმრთელობის ზოგადი მაჩვენებლის გაუარესებას, რასაც მოჰყვება საზიანო ალელების დაგროვება მოსახლეობაში. ამ თვალსაზრისით ძნელია წინასწარ განსაზღვრო

სამედიცინო გენეტიკის გრძელვადიანი გავლენა გენების სიხშირეზე და გენეტიკური დაავადებების გავრცელებაზე.

ერთეული გენის დეფექტებით გამოწვეული ზოგიერთი დაავადების შემთხვევაში სამედიცინო ჩარევას შეიძლება დისგენური ეფექტი ჰქონდეს გარკვეული გენოტიპის მიმართ სელექციის შემცირების გზით, რაც, თავის მხრივ, გამოიწვევს საზიანო გენების და, შესაბამისად, დაავადებათა სიხშირის გაზრდას. ამგვარი შესუსტებული სელექციის შედეგები განსაკუთრებით საგრძნობია აუტოსომურ-დომინანტური და X-შეჭიდული დაავადებების შემთხვევაში, ვიდრე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დროს, როდესაც ასეთი მუტანტური ალელების უმეტესობა ჰეტეროზიგოტ მატარებლებში არ ვლინდება.

მაგალითად, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით დაავადებული ყველა ადამიანი რომ წარმატებით იკურნებოდეს, მაშინ ამ დაავადების სიხშირე მკვეთრად გაიზრდებოდა, რადგან დაავადებული მამაკაცების DMD გენები მემკვიდრეობით გადაეცემოდა მის ყველა ქალიშვილს. გენების ასეთი მემკვიდრული გადაცემის ეფექტი საგრძნობლად გაზრდიდა მატარებლების სიხშირეს პოპულაციაში. ამის საპირისპიროდ, კისტური ფიბროზით დაავადებული ყველა ადამიანი რომ გადარჩეს და გამრავლდეს, დაავადების გავრცელების სიხშირე მომავალი 200 წლის განმავლობაში უმნიშვნელოდ გაიზრდებოდა _ 1:2000-დან 1:1550-მდე. თეორიულად, გადარჩევის ფაქტორის გამორიცხვა გაახშირებდა მე-8 თავში განხილულ ფართოდ გავრცელებულ მულტიფაქტორულ გენეტიკურ დაავადებებსაც, თუმცა, სავარაუდოდ, აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევების მსგავსად, წინასწარგანწყობის ალელების უმეტესობას ამ შემთხვევაშიც ჯანმრთელი ინდივიდები ატარებენ. შესაბამისად, დაავადებულ ინდივიდთა რეპროდუქციას უმნიშვნელო გავლენა ექნება წინასწარგანწყობის ალელთა სიხშირეზე.

პრენატალური დიაგნოსტიკის ფართოდ გავრცელების გამო (იხ. მე-17 თავი) შესაძლებელია ორსულობათა სულ უფრო მზარდი რიცხვი დასრულდეს ხელოვნური აბორტით ნაყოფის გენეტიკური დეფექტის შემთხვევაში. დაავადების ჯამურ სიხშირეზე გავლენა საკმაოდ ცვალებადია. ისეთი პათოლოგიის შემთხვევაში, როგორიცაა ჰანტინგტონის დაავადება, პრენატალურ დიაგნოსტიკას და ორსულობის შეწყვეტას დიდი გავლენა ექნება ამ დაავადების გამომწვევი გენის გავრცელების სიხშირეზე. სხვა მძიმე X-შეჭიდული ან აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევების დროს შესაძლებელია მოხდეს გენების სიხშირის ერთგვარი შემცირება, მაგრამ დაავადება კვლავ და კვლავ განმეორდება ახალი მუტაციების წარმოშობის გამო. აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობების დროს ყველა დაავადებული ჰომოზიგოტი ნაყოფის აბორტის შემთხვევაში გავლენა მუტანტური ალელის და, შესაბამისად, დაავადების სიხშირეზე დაბალი იქნება, რადგან ამ ალელთა უმეტესობას ჰეტეროზიგოტები ფარულად ატარებენ.

ერთ-ერთი თეორიული ხასიათის პრობლემას წარმოადგენს ის, თუ რამდენად მოსდევს გენეტიკური მიზეზებით გამოწვეულ ორსულობის შეწყვეტას **რეპროდუქციული კომპენსაცია** – ანუ დამატებით ჯანმრთელი ბავშვების დაბადება, რომელთაგან ბევრი საზიანო ალელების მატარებელია. ზოგიერთ ოჯახში X-შეჭიდული დარღვევებით გადაწყვეტილება მიიღეს, ორსულობა შეეწყვიტათ, როდესაც ნაყოფი მამრობითი სქესის იყო, მაგრამ, რა თქმა უნდა, ასეთ ოჯახებში მდედრობითი სქესის ნაყოფი შესაძლოა კლინიკურად ჯანმრთელი, თუმცა ამ საზიანო გენის მატარებელი იყოს. შესაბამისად, რეპროდუქციულ კომპენსაციას გენეტიკური დარღვევის სიხშირის გაზრდის პოტენციური გრძელვადიანი შედეგი აქვს, რაც დაავადებული ბავშვის სიკვდილს იწვევს.

გენეტიკა მედიცინაში

მე-20 საუკუნე ისტორიაში ჩაიწერება, როგორც ეპოქა, რომელიც დაიწყო მენდელის მემკვიდრეობის კანონების ხელახალი აღმოჩენით და მათი დანერგვით ადამიანის ბიოლოგიასა და მედიცინაში; ამას მოჰყვა დნმ-ის აღმოჩენა და მისი როლის შესწავლა მემკვიდრეობაში, რაც საბოლოოდ ადამიანის გენომის პროექტის დასრულებით დაგვირგვინდა. 21-ე საუკუნის დასაწყისში ადამიანს პირველად აქვს:

- საკუთარი დნმ-ის სრული, დამახასიათებელი თანამიმდევრობა;
- თავისი გენების დეტალური, თუმცა ალბათ, არასრული, კომპლექტი;
- მიმდინარე ინტენსიური მცდელობა მუტაციების, დნმ-ის თანამიმდევრობისა და ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმის ვარიანტების აღმოჩენისა და დახასიათებისათვის;
- სწრაფად მზარდი ცოდნა, რომლის საფუძველზეც სხვადასხვა დაავადება და დაავადებებისადმი წინასწარგანწყობის ფაქტორები ასეთ ვარიაციებს მიეწერება;
- სექვენირების ახალი მძლავრი ტექნოლოგიები, რომლებიც სრული ეგზომის ან გენომის სექვენირების საშუალებას იძლევა პირველად გაშიფრული ადამიანის გენომის ღირებულების უმცირესი წილის ფასად.

ამ ცოდნასთან ერთად ჩნდება უდიდესი შესაძლებლობები, რაც, ამავე დროს, დიდ პასუხისმგებლობას გვაკისრებს. საბოლოოდ, გენეტიკა მედიცინაში არ არის ცოდნა მხოლოდ ცოდნისთვის, არამედ შენარჩუნებული კეთილდღეობისათვის, გაუმჯობესებული ჯანმრთელობისათვის, შემცირებული ტანჯვისათვის და ამაღლებული ადამიანური ღირსებისათვის. გამოწვევა, რომელიც ყველა ჩვენგანის წინ ჩნდება _ ჯანმრთელობის სფეროს მომავალი პროფესიონალი იქნება თუ უბრალოდ საზოგადოების წევრი _ გვარწმუნებს, რომ მიღწევები ადამიანის გენეტიკასა და გენომიკაში, ამ სფეროს შესწავლა და ტექნოლოგია პასუხისმგებლობით, სამართლიანად და ჰუმანურად გამოიყენება.

ძირითადი ლიტერატურა

Beauchamp TL, Childress JF: *Principles of biomedical ethics*, ed 5, New York, 2001, Oxford University Press.

Kevles D: *In the name of eugenics: genetics and the uses of human heredity*, Cambridge, Mass, 1995, Harvard University Press.

სპეციალური ლიტერატურა

Biesecker LG: Incidental variants are critical for genomics, *Am J Hum Genet* 92:648–651, 2013.

Elger B, Michaud K, Mangin P: When information can save lives: the duty to warn relatives about sudden cardiac death and environmental risks, *Hastings Center Report* 40:39–45, 2010.

HIPAA regulations on family history. http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/faq/family_medical_history_information/index.html.

MacEwen JE, Boyer JT, Sun KY: Evolving approaches to the ethical management of genomic data, *Trends Genet* 29:375–382, 2013.

McGuire AL, Joffe S, Koenig BA, et al: Point-counterpoint. Ethics and genomic incidental findings, *Science* 340:1047–1048, 2013.

Offit K, Thom P: Ethicolegal aspects of cancer genetics, *Cancer Treat Res* 155:1–14, 2010.

Visscher PM, Gibson G: What if we had whole-genome sequence data for millions of individuals? *Genome Med* 5:80, 2013.

Yurkiewicz IR, Korf BR, Lehmann LS: Prenatal whole-genome sequencing—is the quest to know a fetus's future ethical? *N Engl J Med* 370:195–197, 2014.

სავარჯიშოები

1. წყვილი, რომელსაც ჰყავს ორი შვილი, მიმართავს გენეტიკურ კონსულტაციას, რადგან მათ უმცროს, 12 წლის ვაჟს დარღვეული აქვს მოძრაობის უნარი და მშობლებს ურჩიეს მისი ტესტირება ჰანტინგტონის დაავადების იუვენილურ ფორმაზე (შემთხვევევა 24) . ოჯახის მიმართ რა ეთიკური საკითხები უნდა გავითვალისწინოთ გამოკვლევის დროს?
2. კვლევითმა პროექტმა 40,000 შემთხვევით შერჩეული, ერთმანეთის მიყოლებით დაბადებული ახალშობილის სკრინინგი ჩაატარა, რომლის მიზანი იყო X ქრომოსომების რაოდენობისა და Y ქრომოსომის არსებობის დადგენა. შეისწავლეს სასქესო ქრომოსომის კარიოტიპის თანაფარდობა სქესთან, რომელიც სამშობიაროში ვიზუალური დათვალიერებით განისაზღვრებოდა. პროექტის მიზანი იყო დაკვირვება სასქესო ქრომოსომის ანომალიების მქონე ახალშობილებზე (იხ. მე-6 თავი), რომელთაც შემდგომ შესაძლოა განვითარების დარღვევები ჰქონოდათ. როგორია ეთიკური მოსაზრებები აღნიშნული პროექტის ჩატარებასთან დაკავშირებით?
3. განიხილეთ შემთხვევა, რომელიც აღწერილია ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში ქვეთავში „გაფრთხილების ვალდებულება“ და ჩამოაყალიბეთ თქვენი, როგორც გენეტიკოსი კონსულტანტის მოქმედების გეგმა იმ შემთხვევაში, თუ ეს დაავადება იქნებოდა: ძუძუს და საკვერცხის მემკვიდრული სიმსივნე, გამოწვეული BRCA1 მუტაციებით (იხ. მე-15 თავი) (შემთხვევევა 7) ; ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, გამოწვეული RIR1-ის (რიანოდინის რეცეპტორის) მუტაციებით (იხ. მე-18 თავი); ადრეული გამოვლინების ოჯახური ალცჰაიმერის დაავადება, გამოწვეული PSEN1 (პრესენელინ 1-ის) მუტაციით (იხ. მე-12 თავი) (შემთხვევევა 4) ; ნეიროფიბრომატოზი, გამოწვეული NF1 მუტაციებით (იხ. მე-7 თავი) (შემთხვევევა 34) ; ან მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტი (შემთხვევევა 35) .
4. შეადგინეთ 12 გენისა და შესაბამისი დარღვევების სია, რომელთა ანალიზი, თქვენი აზრით, უნდა გაკეთდეს, როგორც მეორადი შედეგი მთლიანი გენომის ან ეგზომის სექვენირების დროს არადიაგნოზირებული დაავადების შემთხვევაში. სენით, როგორ და რატომ შეარჩიეთ თითოეული ამ თორმეტი გენიდან და მდგომარეობიდან.

კლინიკური შემთხვევები, რომლებიც ასახავს გენეტიკურ პრინციპებს

წარმოდგენილი 48 კლინიკური შემთხვევის მაგალითი ასახავს გენეტიკის და გენომიკის პრინციპებს სამედიცინო პრაქტიკაში. თითოეულ ისტორიას მოსდევს დაავადების კლინიკის, ეტიოლოგიის, პათოფიზიოლოგიის, ფენოტიპის, მართვისა და მემკვიდრეობითობის რისკის მოკლე ახსნა ან აღწერილობა, რაც დაავადების შესახებ ჩვენს თანამედროვე ცოდნას და მისი ბუნების გაგებას ეფუძნება; მედიცინის და მეცნიერების ბევრი სხვა საკითხის მსგავსად, ისინი თანდათან იცვლება და იხვეწება ჩვენი ცოდნისა და დაავადებების არსში წვდომის კვალდაკვალ. თითოეული შემთხვევის აღწერისას გამოყენებულია სტანდარტული სამედიცინო ტერმინოლოგია; ამდენად, მათ გასაგებად სტუდენტ მკითხველს ალბათ დასჭირდება სამედიცინო ლექსიკონის გამოყენება. ყოველი კერძო მაგალითის განხილვას თან ერთვის რამდენიმე კითხვა, რომელიც მოითხოვს იმ ფუნდამენტური გენეტიკური ან კლინიკური პრინციპების ანალიზს, რომლებიც აღნიშნულ დაავადებას უკავშირდება.

აქ მოხსენიებული კლინიკური მასალა მიზნად არ ისახავს წარმართოს სამედიცინო დახმარება ან დაამკვიდროს მკურნალობის სტანდარტი; ის უბრალოდ სამედიცინო პრაქტიკაში გენეტიკური და გენომიკური პრინციპების გამოყენების ილუსტრაციაა. მიუხედავად იმისა, რომ დასახელებული ინდივიდები და მათი ავადმყოფობის სამედიცინო დეტალები ფიქტიურია, თითოეული მაგალითი კლინიკურ გამოცდილებას ეყრდნობა.

ადა ჰემოში, მედიცინის დოქტორი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მაგისტრი
როდერიკ რ. მაკლინესი, მედიცინის დოქტორი, ფილოსოფიის დოქტორი
რობერტ ლ. ნუსბაუმი, მედიცინის დოქტორი
ჰანტინგტონ ფ. ვილარდი, ფილოსოფიის დოქტორი
(ემილი ს. ლისის, MS CGC და ნარა სობრერიას, MD დახმარებით)

1. აბაკავირით ინდუცირებული სტივენს-ჯონსონის სინდრომი/ტოქსიკური ეპიდერმონეკროლიზისი
2. აქონდროპლაზია
3. ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაცია
4. ალცჰაიმერის დაავადება
5. აუტიზმი/16P11.2 დელეციის სინდრომი
6. ბექვით-ვიდემანის სინდრომი
7. ძუძუს და საკვერცხის მემკვიდრული სიმსივნე
8. შარკო-მარი-თუსის დაავადება
9. CHARGE-ის სინდრომი
10. ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია
11. კრონის დაავადება
12. კისტური ფიბროზი
13. სიყრუე (არასინდრომული)
14. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია
15. ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი
16. ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია
17. ფრაგილური X სინდრომი
18. პირველი ტიპის (არანეიროპათიური) გოშეს დაავადება
19. გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტი
20. მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი
21. ჰემოფილია
22. ჰირშპრუნგის დაავადება
23. ჰოლოპროზენცეფალია (არასინდრომული ფორმა)
24. ჰანტინგტონის დაავადება
25. ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათია
26. ინსულინ-დამოკიდებული (I ტიპის) შაქრიანი დიაბეტი
27. საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა
28. გრძელი QT ინტერვალის სინდრომი
29. ლინჩის სინდრომი
30. მარფანის სინდრომი
31. საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი
32. მილერ-დიკერის სინდრომი
33. მიოკლონური ეპილეფსია წითელი "დაფლეთილი" ბოჭკოებით
34. ნეიროფიბრომატოზი 1
35. ინსულინ-დამოუკიდებელი (ტიპი 2) შაქრიანი დიაბეტი
36. ორნიტინ ტრანსკარბამილაზას უკმარისობა/დეფიციტი
37. თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება
38. პრადერ-ვილის სინდრომი
39. რეტინობლასტომა
40. რეტის სინდრომი
41. სქესობრივი განვითარების დარღვევა (46,XX მამაკაცი)
42. ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია
43. თეი-საქსის დაავადება
44. თალასემია
45. თიოპურინ S-მეთილტრანსფერაზას დეფიციტი
46. თრომბოფილია
47. ტერნერის სინდრომი
48. პიგმენტური ქსეროდერმა

აბაკავირით ინდუცირებული სტივენს-ჯონსონის სინდრომი/ტოქსიკური ეპიდერმონეკროლიზისი (გენეტიკურად განსაზღვრული არასასურველი იმონოლოგიური რეაქცია წამლის მიმართ)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ფარმაკოგენეტიკური ტესტი, რომელიც ფართოდაა მიღებული, როგორც სამედიცინო დახმარების სტანდარტი
- მნიშვნელოვანი დადებითი და უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებლები
- ეთნიკური სხვაობა წინასწარგანწყობის ალელის სიხშირეში

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- ფართოდ გავრცელებული წითელი/ვარდისფერი ლაქები კანსა და ლორწოვან გარსებზე (თვალები, პირის ღრუ, სასქესო ორგანოები) აბაკავირით დაწყებული ანტირეტროვირუსული მკურნალობიდან 10-14 დღის შემდეგ
- სხეულის ზედაპირიდან კანის 30%-ზე მეტის აშრევება მიჩნეულია ტოქსიკურ ეპიდერმონეკროლიზისად; მსგავსი გამონაყარი და სხეულის ზედაპირიდან კანის 10%-ზე ნაკლების აშრევება კი სტივენს-ჯონსონის სინდრომად ითვლება

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

2001 წელს პ.რ., 37 წლის გერმანელი მამაკაცი, მიიყვანეს კლინიკაში ჰაერის უკმარისობისა და გონების დაბინდვის გამო; აღმოჩნდა, რომ მას ჰქონდა *Pneumocystis carinii*-ის პნევმონია და *Toxoplasma gondii*-ით გამოწვეული ენცეფალიტი - ინფექციები, რომლებიც ხშირად ახასიათებს ახლად დიაგნოზირებულ, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (HIV) გამოწვეულ შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომს (AIDS). პაციენტის CD4 უჯრედების რაოდენობა იყო 2/მმ³, ხოლო HIV-1 ვირუსული ტვირთი - 120 000 ასლი/მლ. დაიწყო მკურნალობა ტრიმეთოპრიმ-სულფამეთოქსაზოლით და ანტივირუსული თერაპიით (ART), რაც გულისხმობდა ნუკლეოზიდის ანალოგის, უკუტრანსკრიფტაზას ინჰიბიტორის - აბაკავირის მიღებას. პაციენტს ენცეფალიტმა და პნევმონიამ გაუარა და სახლში გაეწერა ორალური ანტიპარაზიტული დანიშნულებით.

ART-ის დაწყებიდან 2 კვირის შემდეგ პ.რ-მა მომართა კლინიკას არაფებრილური, გენერალიზებული ლაქებიანი გამონაყარით ხელისგულებსა და პირის ღრუში. პაციენტის სისხლის არტერიული წნევა იყო 130/60მმ ვწყ. სვ., ტემპერატურა - 37.1 °C, პულსი - 88 დარტყმა/წუთში, სუნთქვის სიხშირე - 15/წუთში და ჟანგბადით გაჯერება - 96% ოთახის ჰაერზე. პაციენტს ჰქონდა გაფანტული გამონაყარი კანზე, აღენიშნებოდა ცალკეული მუქი წითელი ფერის ლაქები სხეულის ზედაპირის ფართობის 90%-ზე, ეპიდერმისის აშრევება სხეულის ზედაპირის 5%-დან, წყლულები სასქესო ორგანოებზე, ეროზიული სტომატიტი და კონიუნქტივის დაზიანება ჰიპერემიით კერატიტისა და რქოვანაზე ეროზიების გარეშე. კანზე ოდნავი ზეწოლა იწვევდა მის აშრევებას (ნიკოლსკის ნიშანი).

კანის ბიოფსია სტივენს-ჯონსონის სინდრომს შეესაბამებოდა. აბაკავირით მკურნალობის ფონზე კანის ზემგრძნობელობითი რეაქციების გამო პაციენტს შეუწყდა მედიკამენტის მიცემა და გადაყვანილ იქნა დამწვრობის განყოფილებაში, სადაც თვალყურს ადევნებდნენ კანის შემდგომ აშრევებას და უტარდებოდა დამხმარე თერაპია. მკურნალობის პირველსავე კვირას ეპიდერმისმა შეხორცება დაიწყო, ხოლო 3 კვირაში კანის დაზიანება მთლიანად ალაგდა. მისი ART შეიცვალა პროტეაზას ინჰიბიტორების და ნუკლეოზიდის სხვა ანალოგის, უკუტრანსკრიფტაზას ინჰიბიტორების, კომბინაციით. კანისმიერი რეაქცია არ განმეორებულა. პაციენტის ვირუსული ტვირთი შემცირდა და შემდგომში საერთოდ აღარ აღინიშნებოდა, CD4 უჯრედების რაოდენობა კი ნორმულ მაჩვენებელს დაუბრუნდა.

ერთი წლის შემდეგ, როცა დადასტურდა, რომ აბაკავირით მკურნალობის ფონზე SJS-ის განვითარებისადმი წინასწარგანწყობა დამოკიდებულია ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) გენოტიპზე, პაციენტს ჩაუტარდა HLA ტიპირება და აღმოჩნდა, რომ იგი ატარებდა SJS-აბაკავირის წინასწარგანწყობის ალელს - HLA-B*5701.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

წამლისმიერი რეაქციები განისაზღვრება, როგორც მავნე რეაქციები, რომლებიც გამოწვეულია მისი სწორი დოზებით ნორმალური მიღებისას. წამლისმიერი რეაქციების უმრავლესობა (75-80%) გამოწვეულია პროგნოზირებადი, არა-იმუნოლოგიური ეფექტებით, რომელთაგანაც ზოგიერთი ინდივიდებს შორის გენეტიკურად განპირობებული ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური განსხვავებების შედეგია. წამლისმიერი რეაქციების დანარჩენ 20-25%-ს კი უმეტესად არაპროგნოზირებადი ეფექტები იწვევს, რომლებიც შეიძლება იყოს ან არ იყოს განპირობებული იმუნოლოგიური მექანიზმით. იმუნოლოგიური მექანიზმით განპირობებული წამლისმიერი რეაქციები ყველა წამლის მიმართ განვითარებული არასასურველი რეაქციების 5-10%-ს შეადგენს და წამლისადმი ჭეშმარიტ ზემგრძნობელობას ასახავს, ამ კატეგორიაში შედის იმუნოგლობულინ E-თი განპირობებული წამლის მიმართ ალერგიები ჭინჭრის ციებით (ურტიკარიით) და ხორხის შეშუპებით. სხვადასხვა ტიპის კანის რეაქციას ეკუთვნის გავრცელებული ლაქოვანი-პაპულური გამონაყარიც, რომელიც ხშირად ვითარდება გარკვეული მედიკამენტების, მათ შორის, სულფანილამიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკების მიმართ.

ერთ-ერთი განსაკუთრებულად საშიში წამლისმიერი რეაქციაა კანისა და ლორწოვანი გარსების T უჯრედებით განპირობებული დაზიანება, რომელსაც სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS) ეწოდება და მისი უფრო სერიოზული, უკიდურესი გამოვლინება - ტოქსიკური ეპიდერმონეკროლიზისი (TEN) (სურ. C-1). როგორც SJS, ასევე TEN ხასიათდება საერთო სისუსტითა და ცხელებით, რასაც თან ახლავს კანზე წითელი/იასამნისფერი ლაქების სწრაფი გაჩენა და კანის პროგრესირებადი აშრევება - თერმული დამწვრობის მსგავსი სურათი. ხშირად ზიანდება ლოწოვანი გარსებიც (თვალები, პირის ღრუ, სასქესო ორგანოები). SJS-ის დროს კანის აშრევება სხეულის ზედაპირის ფართობის 10%-ზე ნაკლებს მოიცავს, ხოლო TEN-ის დროს - 30%-ს აჭარბებს.

წამლით ინდუცირებული SJS/TEN-ის დროს კანის ჰისტოლოგიური მახასიათებლებია:ეპიდერმულინეკროზი, რომელიც ზოგ შემთხვევაშიეპიდერმისის უფრო ღრმაშრეებში ვრცელდება და თერმული დამწვრობის სურათს ჰგავს, ცალკეული კერატინოციტების აპოპტოზი, სუბეპიდერმული ბუშტუკები და დერმული შრის მკვრივი ლიმფური ინფილტრატი, ასევე ეოზინოფილების ან ნეიტროფილების დიდი რაოდენობა.

სიკვდილიანობის მაჩვენებელი SJS/TEN-ის დროს 10%-დან 30%-მდე მერყეობს. მიუხედავად იმისა, რომ SJS და TEN იმუნური მექანიზმით გამოწვეული წამლისმიერი რეაქციების მხოლოდ მცირე ნაწილს წარმოადგენენ, ისინი განსაკუთრებული სიმძიმით ხასიათდებიან და შეიძლება სიცოცხლისთვის სახიფათო აღმოჩნდნენ.

პათოგენეზი

SJS/TEN განპირობებულია ციტოტოქსიკური T უჯრედებით. მოლეკულური იმუნოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა, თუ რატომ ვითარდება T უჯრედებით განპირობებული ზემგრძნობელობა აბაკავირის მიმართ HLA-B*5701 ალელის მქონე ინდივიდებში.

HLA-B*5701 ალელების ექსპრესირებადი უჯრედების კულტურაში აბაკავირის არსებობისას მათი I კლასის უჯრედის ზედაპირის ანტიგენ-წარმდგენი მოლეკულების ანტიგენ-წარმდგენ ღარში არსებული პეპტიდების 25%-ზე მეტი ახალი საკუთარი პეპტიდია, რომლებიც აბაკავირის არარსებობისას არ გვხვდება. როგორც ჩანს, აბაკავირი სპეციფიკურად ურთიერთქმედებს HLA-B*5701 პეპტიდ-შემაკავშირებელი ღარის სეგმენტებთან და

სურათი ჩ-1 A, მრავლობითი დაზიანებები ბრტყელი ბულოზური და ეპიდერმული აშრევების მრავლობითი უბნებით, რომელიც კანის ზედაპირის 10-30%-ს მოიცავს. ამგვარი ეპიდერმული დაზიანება საერთოა როგორც სტივენს-ჯონსონის, ისე ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისისთვის. B, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, სადაც ნაჩვენებია ტუჩების და პირის ლორწოვანი გარსის დაზიანება. იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.

მათ დამაკავშირებელ თვისებებს ცვლის.აღნიშნული ცვლილება განაპირობებს იმ ფაქტს, რომ HLA-B*5701 უჯრედები წარადგენენ ახალ პეპტიდებს, რომლებითაც ხდება ძალიან მაღალი ჯვარედინი ურთიერთქმედება როგორც საკუთარ, ისე კანის ანტიგენებთან. წამლებს შედეგად მოსდევს SJS-ის შემთხვევათა 50%-ზე მეტი და TEN-ის შემთხვევათა დაახლოებით 95%.

მართვა

მკურნალობის მთავარი პრინციპია წამლის მოხსნა და დამხმარე მკურნალობა დამწვრობის განყოფილებაში. მკურნალობის სხვა საშუალებებში შედის კორტიკოსტეროიდების სისტემური და იმუნოგლობულინის ინტრავენური გამოყენება, თუმცა დღემდე არ არის დადასტურებული მათი არც სარგებლობა და არც მავნებლობა.

პრევენცია

აბაკავირით ნამკურნალებ HLA-B*5701 ალელის მქონე ინდივიდებში SJS-ისა და TEN-ის განვითარების დადებითი პროგნოზული მაჩვენებელი 50%-ია, ხოლო იმ პირებში, რომლებსაც აღნიშნული ალელი არა აქვთ, უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებელი 100%-მდე აღწევს. ამ ფაქტის გათვალისწინებით, ამერიკის ინფექციურ დაავადებათა საზოგადოება და ჯანმრთელობის დაცვის სხვა საერთაშორისო სამსახურები ითხოვენ, რომ აბაკავირით მკურნალობა უნდა დაიწყოს მხოლოდ იმ ინდივიდებში, რომლებსაც HLA-B*5701 ალელი არ აქვთ. ალელის განსხვავებული სიხშირით გავრცელება სხვადასხვა პოპულაციაში და სხვა ნუკლეოზიდის ანალოგი უკუტრანსკრიფტაზას ინჰიბიტორების არსებობა, რომლებიც SJS/TEN-ის განვითარებას არ იწვევენ, გაცხოველებული კამათის საფუძველი გახდა იმ თემაზე, თუ რამდენად ეკონომიურია აბაკავირით მკურნალობის დაწყებამდე ყველა შემთხვევაში ჩატარდეს HLA-B ტიპირება ან უნდა მოხდეს თუ არა ტიპირება მხოლოდ ისეთი ეთნიკური ჯგუფების ინდივიდებში, სადაც HLA-B*5701 ალელის გავრცელების სიხშირე ყველაზე მაღალია. ნებისმიერ შემთხვევაში, 50%-იანი დადებითი პროგნოზული მაჩვენებლის, ძალიან მაღალი უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებლის და SJS/TEN-ის სიცოცხლისთვის საშიში ბუნების კომბინაციის გათვალისწინებით გამოკვლევის ჩატარება მართებული არჩევანია ყველა იმ პაციენტის შემთხვევაში, რომელიც აბაკავირით მკურნალობას იწყებს, განურჩევლად მისი ეთნიკური წარმომავლობისა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ისევე, როგორც ყველა HLA ალელის შემთხვევაში (იხ. მე-8 თავი), დამემკვიდრება აუტოსომურ-კოდომინანტურია. აბაკავირით ნამკურნალებ პაციენტთა დიდი კოჰორტების კვლევით გამოვლინდა, რომ HLA-B*5701 ალელის მატარებელ ინდივიდთა დაახლოებით 50%-ს SJS ან TEN განუვითარდება მაშინ, როდესაც ამ ანტიგენის არმქონე ინდივიდებიდან არც ერთს არ განუვითარდება ზემოთ ნახსენები მდგომარეობები.

HLA-B*5701 ალელის სიხშირე (და, შესაბამისად, აბაკავირით ინდუცირებული SJS-ისა და TEN-ის რისკი) საგრძნობლად განსხვავდება სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში (იხილეთ ცხრილი).

პოპულაცია	HLA-B*5701 ალელის სიხშირე (%)
თეთრკანიანი	8-10
აფრო-ამერიკელი	2.5
ჩინელი	0-2
სამხრეთ ინდოელი	5-20
ტაილანდელი	4-10

მსგავსი კავშირები SJS/TEN-სა და სხვა HLA ალელებს შორის ნაჩვენებია ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატის - კარბამაზეპინის - (HLA-B*1502), ნიკრისის ქარის (პოდაგრის) დროს გამოყენებული შარდმჟავას დონის დამაქვეითებელი პრეპარატის - ალოპურინოლის - (HLA-B*5801) და სხვა ფართოდ გამოყენებული მედიკამენტების შემთხვევაში.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. შემოგვთავაზეთ მექანიზმი, რომლითაც სხვადასხვა HLA-B ალელის მქონე ინდივიდებში სხვადასხვა მედიკამენტის მოქმედებისას შეიძლება SJS/TEN განვითარდეს.
2. რატომ შეიძლება ცალკეულ ეთნიკურ ჯგუფებში სხვადასხვა HLA-B ალელის განსხვავებული სიხშირე არსებობდეს?

ლიტერატურა

Downey A, Jackson C, Harun N, et al: Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management, J Am Acad Dermatol 66:995–1003, 2012.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir, N Engl J Med 358:568–579, 2008.

Martin MA, Kroetz DL: Abacavir pharmacogenetics—from initial reports to standard of care, Pharmacotherapy 33:765–775, 2013.

Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs: the EuroSCAR-study, J Invest Dermatol 128:35–44, 2008.

აქონდროპლაზია
(*FGFR3* მუტაცია, MIM 100800)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ფუნქციის გამაძლიერებელი მუტაციები
- მამის ხანდაზმულობა
- დე ნოვო მუტაცია

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- ანკილოზური/რიზომელური ტანმორჩილობა
- მეგალოცეფალია
- ზურგის ტვინის კომპრესია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

პ.ს., 30 წლის ჯანმრთელი ქალი 27 კვირის ორსული იყო პირველ ბავშვზე. ორსულობის 26-ე კვირას ნაყოფის ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ აჩვენა მდედრობითი სქესის ნაყოფის მაკროცეფალია და რიზომელია (კიდურების პროქსიმალური სეგმენტების დამოკლება). პ.ს.-ის მეუღლეს, 45 წლის ჯანმრთელ მამაკაცს, წინა ქორწინებიდან ჰყავდა 3 შვილი. მის მშობლებს ძვლების დისპლაზიის ოჯახური ანამნეზი, თანდაყოლილი დეფექტები ან გენეტიკური დარღვევები არ ჰქონიათ. მეანმა აუხსნა მშობლებს, რომ ნაყოფს აქონდროპლაზიის ნიშნები აღენიშნებოდა. გოგონა დაიბადა საკეისრო კვეთით 38-კვირიანი ორსულობის შემდეგ. მას ჰქონდა აქონდროპლაზიისათვის დამახასიათებელი ფიზიკური და რენტგენოგრაფიული ნიშნები, როგორიცაა წინ წამოწეული შუბლი, მეგალოცეფალია, სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზია, ლუმბალური კიფოზი, იდაყვის სახსრის გაშლის შეზღუდულობა, ანკილოზი/რიზომელია, სამკაპის ფორმის ხელის მტევანი, ბრაქიდაქტილია და ჰიპოტონია. ფიზიკური ნიშნების შესაბამისად, დნმ-ის ტესტირებით იდენტიფიცირდა 1138G>A მუტაცია, რომელიც განაპირობებს ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის მე-3 რეცეპტორის გენში (*FGFR3*) გლიცინის ჩანაცვლებას არგინინით 380-ე კოდონში (Gly380Arg).

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

აქონდროპლაზია (MIM 100800) ადამიანებში ჯუჯობის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია. ეს აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია *FGFR3*-ის სპეციფიკური მუტაციებით; ორი მუტაციით – 11338G>A (≈98%) და 1138G>C(1-2%) აიხსნება აქონდროპლაზიის შემთხვევათა 99%-ზე მეტი და ორივეს შედეგად მოსდევს Gly380Arg ჩანაცვლება. აქონდროპლაზიის შემთხვევათა სიხშირე ცოცხლადშობილებში 1:15000 - 1:40000-ს უტოლდება და ყველა ეთნიკურ ჯგუფს მოიცავს.

პათოგენეზი

FGFR3 ტრანსმემბრანული თიროზინ კინაზას რეცეპტორია, რომელიც ქიმიური ბმით უკავშირდება ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორებს. ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორების დაკავშირება FGFR3-ის უჯრედგარეთა დომენთან ააქტიურებს რეცეპტორის უჯრედშიდა თიროზინ კინაზას დომენს და სიგნალების მთელ კასკადს ჩართავს. ენდოქონდრულ ძვალში FGFR3-ის აქტივაცია იწვევს ქონდროციტების პროლიფერაციის ინჰიბირებას ზრდის ზონაში და ამით ხელს უწყობს ქონდროციტების ზრდის და დიფერენციაციის კოორდინაციას ძვლის წინა-მორბედი უჯრედების ზრდისა და დიფერენცირების პროცესის პარალელურად. აქონდროპლაზიასთან დაკავშირებული *FGFR3* მუტაციები ფუნქციის გამაძლიერებელ მუტაციებს მიეკუთვნება, რომლებიც FGFR3-ის გააქტივებას იწვევს ლიგანდისაგან დამოუკიდებლად. FGFR3-ის ამგვარი გააქტივება ხელს უშლის ქონდროციტების პროლიფერაციას ზრდის ზონაში და იწვევს როგორც გრძელი ძვლების დამოკლებას, ისე სხვა ძვლების ანომალიურ დიფერენცირებას.

FGFR3 გენში 1138-ე პოზიციაში არსებული გუანინი ერთ-ერთ ყველაზე მუტაბელურ ნუკლეოტიდს წარმოადგენს, რომელიც იდენტიფიცირებულია ადამიანის *ნებისმიერ* გენში. ამ ნუკლეოტიდის მუტაცია შემთხვევათა თითქმის 100%-ში იწვევს აქონდროპლაზიას; ავადმყოფთა 80%-ზე მეტი ატარებს დე ნოვო მუტაციას. ასეთი დე ნოვო მუტაციები მხოლოდ მამის გერმინაციულ უჯრედებში ხდება და მისი სიხშირე მამის ასაკის მატებასთან ერთად (>35წ) იზრდება (იხ. მე-7 თავი).

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

პაციენტებს აქონდროპლაზიით დაბადებისას აღენიშნებათ ხელ-ფეხის ანკილოზური დამოკლება, შედარებით გრძელი და წვრილი ტანი, სამკაპის ფორმის ხელის მტევნები და მაკროცეფალია სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზიით და წინ წამოწეული შუბლით. დაბადებისას მათი სიგრძე, ჩვეულებრივ, ნორმაზე ოდნავ ნაკლებია ან ზოგჯერ ახლოსაა ნორმის ქვედა ზღვართან; მათი სიგრძე ანუ სიმაღლე ზრდის კვალდაკვალ პროგრესულად კლებულობს ნორმალურთან შედარებით.

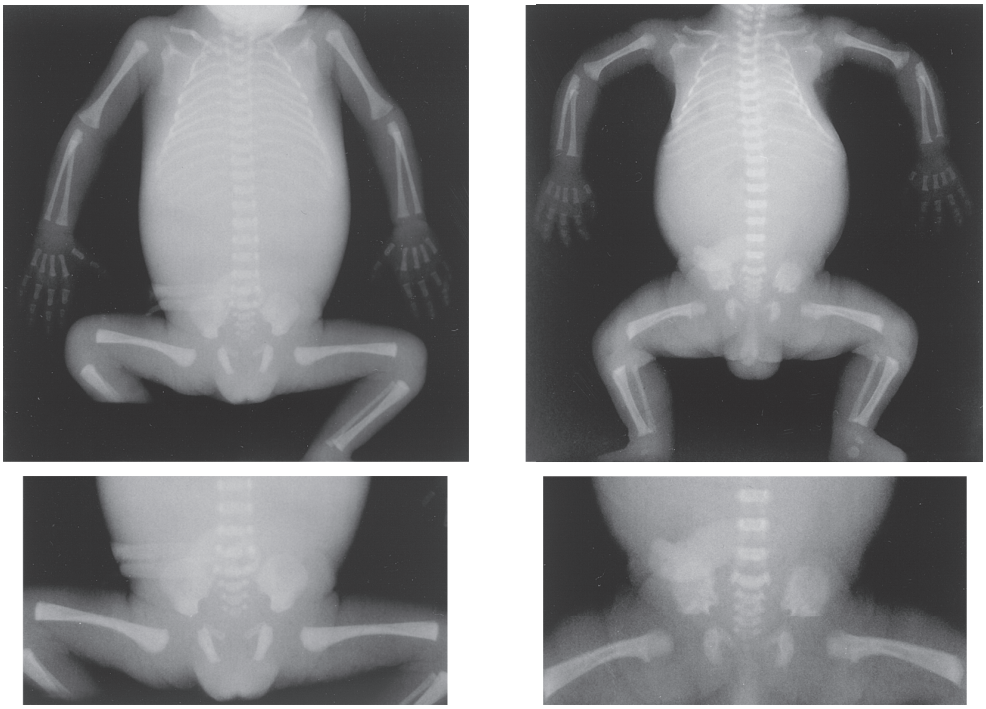
ზოგადად, ასეთი პაციენტები ნორმალურად არიან გან-ვითარებულნი, თუმცა უმეტესობას მოტორული განვითარების ჩამორჩენა აღენიშნება. შეფერხებული მოტორული განვითარება გამოწვეულია ჰიპოტონიით, ზედმეტად მობილური სახსრებით (თუმცა იდაყვების გაშლა და ტრიალი შეზღუდულია), დიდი ზომის თავი მექანიკურად იწვევს წონასწორობის დარღვევას, ხოლო შედარებით იშვიათად – კეფის ხვრელის სტენოზს თანმხლები თავის ტვინის ღეროს კომპრესიით.

თავის ქალისა და სახის ძვლების ანომალიური ზრდა განაპირობებს სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზიას, ქალას მცირე ზომის ფუძის და მცირე ზომის ქალას ხვრელების წარმოქმნას. სახის შუა ნაწილის ჰიპოპლაზია, თავის მხრივ, განსაზღვრავს კბილების შემჭიდროებულ ზრდას, სუნთქვის გაძნელებას და შუა ყურის ანთებას. საუღლე ვენის ხვრელების შევიწროების გამო იზრდება ქალასშიდა ვენური წნევა, ეს კი განაპირობებს ჰიდროცეფალიას. პაციენტების დაახლოებით 10%-ში კეფის დიდი ხვრელის შევიწროება თავის ტვინის ღეროს კომპრესიის მიზეზია ქალა-კისრის შეერთების უბანში, რაც რიგ შემთხვევებში განაპირობებს ჰიპოტონიას, კვადრიპარეზს, ზრდა-განვითარების შეფერხებას, ცენტრალური წარმოშობის აპნოეს და მყისიერ სიკვდილს. პაციენტთა 3-7% მოულოდნელად კვდება სიცოცხლის პირველსავე წელს თავის ტვინის ღეროს კომპრესიით გამოწვეული ობსტრუქციული აპნოეს შედეგად. სხვა სამედიცინო გართუ-ლებებს შორის აღსანიშნავია სიმსუქნე, ხერხემლის ლუმბალური სტენოზი და ფეხების დეფორმაცია.

მართვა

კლინიკური ნიშნების საფუძველზე აქონდროპლაზიის სავარაუდო დიაგნოზი, ჩვეულებრივ, დასტურდება რენტგენოგრაფიული კვლევით. დნმ-ის ტესტირება *FGFR*-ის მუტაციების არსებობაზე საეჭვო შემთხვევებში შესაძლოა სასარგებლო იყოს, თუმცა დიაგნოზის დასასმელად აუცილებელი არ არის.

აქონდროპლაზიის მართვა გულისხმობს პაციენტზე დაკვირვებას მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მოსალოდნელი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით. დაავადებული ახალშობილები და ჩვილები საჭიროებენ მონიტორინგს შუა ყურის ქრონიკულ ანთებაზე, ჰიდროცეფალიაზე, ტვინის ღეროს კომპრესიაზე და ობსტრუქციულ აპნოეზე და საჭიროების შემთხვევაში _ მკურნალობას. თავის ტვინის ღეროს კომპრესიის დროს პაციენტთა მკურნალობა კრანიოცერვიკალური შეერთების დეკომპრესიით იწვევს ნევროლოგიური ფუნქციის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას. გვიანდელი ბავშვობის და სიჭაბუკის ასაკში პაციენტებს ესაჭიროებათ მონიტორინგი, რომ არ განვითარდეს



სურათი C-2 34 კვირის ჯანმრთელი ნაყოფის *(მარცხნივ)* და აქონდროპლაზიით დაავადებული 34 კვირის ნაყოფის *(მარჯვნივ)* რენტგენოგრამები. ზედა სურათების შედარებისას აქონდროპლაზიურ ნაყოფში ცხადად ჩანს რიზომელია და სამკაპის ფორმის ხელის მტევანი. ქვედა სურათების შედარებისას ჩანს აქონდროპლაზიური ნაყოფის ინტერპედიკულარული მანძილის კაუდალური შევიწროება ჯანმრთელი ნაყოფის ინტერპედიკულარული გაფართოების საპირისპიროდ. ასევე, აქონდროპლაზიურ ნაყოფს აქვს სპილოს ყურის ფორმის თეძოს პატარა ფრთები და გავა-საჯდომის ნაჭდევის შევიწროება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ხერხემლის სტენოზის სიმპტომები, ფეხების გამრუდება, სიმსუქნე, ჰიპერტენზია, კბილების შემჭიდროვება და შუა ყურის ქრონიკული ანთება; აუცილებლობის შემთხვევაში მათ უნდა ჩაუტარდეთ სათანადო მკურნალობა. სპინალური სტენოზის მკურნალობა, ჩვეულებრივ, მოითხოვს ქირურგიულ დეკომპრესიას და ხერხემლის სტაბილიზაციას. სიმსუქნის პრევენცია და კონტროლი ძნელია, რადგან ხშირად იწვევს ობსტრუქციულ აპნოეს და ართულებს სახსრებისა და ხერხემლის პრობლემების მართვას.

პაციენტებმა თავი უნდა აარიდონ ისეთ აქტივობებს, რაც ქმნის კრანიოცერვიკალური შეერთების დაზიანების საფრთხეს, როგორიცაა სპორტის სახეობები შეჯახების რისკით, ბატუტზე ხტომა, აუზში სიმაღლიდან ხტომა, ვარჯიში სატანვარჯიშო „ცხენის“ გამოყენებით და მუხლებით ან ფეხებით დაკიდება სათამაშო მოედნის აღჭურვილობაზე.

ტანმორჩილობას მკურნალობენ ზრდის ჰორმონოთერაპიით და ქვედა კიდურების ქირურგიული დაგრძელებით. მკურნალობის ორივე მეთოდი საკამათოა.

სამედიცინო პრობლემების მართვის გარდა, პაციენტებს ხშირად ესაჭიროებათ სოციალური დახმარებაც მათი გარეგნობის, ფსიქოლოგიური მდგომარეობის, ტანმორჩილობის და ფიზიკური დეფექტების გამო. ე.წ. თანადგომის ჯგუფები ხშირად ეხმარებიან მათ დაავადებულ თანატოლებთან ურთიერთობის დამყარების და სოციალური ადაპტაციის პროგრამების საშუალებით.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ჯანმრთელი მშობლებისათვის, რომლებსაც ჰყავთ აქონდრო-პლაზიით დაავადებული ბავშვი, რისკი იმისა, რომ სხვა შვილებიც დაავადებულები ეყოლებათ, მცირეა; მიუხედავად ამისა, საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელთან შედარებით ამის რისკი მაინც მაღალია, ვინაიდან გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმი აქონდროპლაზიის შემთხვევაში ძალზე იშვიათია. თუ ერთი მშობელი დაავადებულია აქონდროპლაზიით, რეციდივის რისკი თითოეულ შვილზე 50%-ს შეადგენს, რადგან აქონდროპლაზია აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა სრული პენეტრანტობით. თუ ორივე მშობელი დაავადებულია, თითოეულ ბავშვს აქვს აქონდროპლაზიის 50%-იანი, ლეტალური ჰომოზიგოტური აქონდროპლაზიის 25%-იანი და სხეულის საშუალო აღნაგობის 25%-იანი შანსი.

აქონდროპლაზიით დაავადებულ ორსულს, რომელიც ჯან-მრთელ ბავშვს ატარებს, საკეისრო კვეთა უნდა ჩაუტარდეს.

ორსულობის მე-20 კვირამდე ნაყოფის პრენატალური დიაგ-ნოსტიკა შესაძლებელია მხოლოდ ნაყოფის დნმ-ს მოლეკულური გამოკვლევით, თუმცა დიაგნოზის დასმა გვიანი ორსულობის დროსაც შეიძლება ნაყოფის ჩონჩხის რენტგენოგრაფიით (სურ. C-2). 24 კვირის ორსულის პრენატალური ულტრასონოგრაფი-ული გამოკვლევა აქონდროპლაზიაზე შეუძლებელია მაშინ, როდესაც უფრო მძიმე ლეტალური მე-2 ტიპის დისპლაზიის (ჰომო-ზიგოტური აქონდროპლაზია) გამოვლენა უფრო ადრეც შეიძლება.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. დაასახელეთ სხვა დარღვევები, რომელთა სიხშირე მამის ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება. რა ტიპის მუტაციებს უკავშირდება ეს დარღვევები?
2. იმსჯელეთ სავარაუდო მიზეზებზე, თუ რატომ წარმოიშობა *FGFR3*-ის მუტაციები 1138G>A და 1138G>C მხოლოდ სპერმატოგენეზის დროს.
3. მარფანის სინდრომი, ჰანტინგტონის დაავადება და აქონდროპლაზია წარმოიშობა ფუნქციის გამაძლიერებელი დომინანტური მუტაციების შედეგად. შეადარეთ და განასხვავეთ ფუნქციის გამაძლიერებელი ასეთი მუტაციების პათოგენური მექანიზმები.
4. აქონდროპლაზიის გარდა *FGFR3* ფუნქციის გამაძლიერებელი მუტაციები დაკავშირებულია ჰიპოქონდროპლაზიასთან და ლეტალურ დისპლაზიასთან. ახსენით, როგორი კორელაციაა ამ სამი დარღვევის ფენოტიპურ სიმძიმესა და FGFR3 *თიროზინ* კინაზას აქტივობას შორის.

ლიტერატურა

Pauli RM : Achondroplasia . Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/ .

Wright MJ , Irving MD : Clinical management of achondroplasia , Arch Dis Child 97 : 129 – 134 , 2012

ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაცია (კომპლემენტის H ფაქტორის ვარიანტები, MIM 603075)

მულტიფაქტორული

ძირითადი პრინციპები

- კომპლექსური მემკვიდრეობა
- წინასწარგანწყობისა და რეზისტენტობის ალელები სხვადასხვა ლოკუსში
- გენი-გარემოს (მწეველობის) ურთიერთქმედება

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: >50 წელი
- ცენტრალური მხედველობის თანდათანობითი დაკარგვა;
- დრუზები მაკულაში (ყვითელ ხალში)
- ცვლილებები ბადურის პიგმენტურ ეპითელიუმში
- ნეოვასკულარიზაცია („სველი“ ფორმა)

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.დ., 57 წლის ქალი, ოფთალმოლოგთან მივიდა თვალის რუტინული გამოკვლევისთვის. მას ბოლო 5 წლის განმავლობაში მხედველობა არ შეუმოწმებია. მისი თქმით, მხედველობასთან დაკავშირებულ მნიშვნელოვან ცვლილებას ვერ ამჩნევდა, თუმცა შენიშნა, რომ განათების შეცვლისას დიდ დროს ანდომებდა ადაპტაციას. მისი დედა, როდესაც 70 წელს გადასცილდა, დაბრმავდა ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციის გამო. ს.დ. დღეში ერთ კოლოფ სიგარეტს ეწევა. ბადურის გამოკვლევისას მას აღმოაჩნდა მრავლობითი დრუზები, ბადურის უკან, პიგმენტური ეპითელიუმის მიდამოებში ჩალაგებული ყვითელი დანალექები. რამდენიმე მათგანი საკმაოდ დიდი და რბილი იყო. პაციენტს აუხსნეს, რომ აქვს ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციისთვის დამახასიათებელი ადრეული ნიშნები. ეს, თავის მხრივ, იწვევს ცენტრალური მხედველობის გაუარესებას, რაც, დროთა განმავლობაში, სრული სიბრმავით მთავრდება. მიუხედავად იმისა, რომ ამ დარღვევის სამკურნალოდ რაიმე უნივერსალური საშუალება არ არსებობს, ს.დ.-ს ურჩიეს, ავადმყოფობის პროგრესირების შესანელებლად თავი დაენებებინა სიგარეტის მოწევისათვის და ანტიოქსიდანტები (C და E ვიტამინები, ბეტა-კაროტინი) და თუთია მიეღო.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაცია (AMD, MIM 603075) წარმოადგენს ყვითელი ხალის, ბადურის ცენტრალურ მხედ-ველობაზე პასუხისმგებებელი უბნის, პროგრესირებად დეგე-ნერაციულ დარღვევას. ცენტრალური მხედველობა მნიშვნელოვანია წვრილი საგნების გასარჩევად, მაგალითად, კითხვის დროს. ხანდაზმულებში ის სიბრმავის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. დაავადების გამოვლინების ადრეული ნიშნები ჩნდება 75 წლის ასაკს გადაცილებულთა 30%-ში. მათგან ერთ მეოთხედს აღენიშნება მძიმე ფორმა მხედველობის მნიშვნელოვანი გაუარესებით. ყვითელი ხალის დეგენერაცია (AMD) იშვიათად ვლინდება 55 წელზე ახალგაზრდებში. მოსახლეობის თითქმის 50%-ში გენეტიკური რისკი დაკავშირებულია კომპლემენტის H ფაქტორის გენის (*CFH*) პოლიმორფულ, Tyr 402Hის ვარიანტთან. ამისგან განსხვავებით, ორი სხვა გენის ალტერნატიული კომპლემენტის მეტაბოლური გზის პოლიმორფული ვარიანტი, B ფაქტორი B (*CFB*) და კომპლემენტის მე-2 კომპონენტი (*C2*), AMD-ს რისკის მნიშვნელოვან დაქვეითებას განაპირობებენ (იხ. მე-10 თავი).

AMD-ით დაავადებულთა მცირე პროცენტს, სამი კომ-პლემენტური ფაქტორის გენის პოლიმორფიზმთან ერთად, დამატებით აღენიშნება მუტაციები სხვა ლოკუსებშიც და ისინი წინასწარგანწყობის გენის მიხედვით კლასიფიცირდებიან, როგორც ARMD1 და ARMD12. AMD-ით დაავადებული 402 ინდივიდიდან 7-ს აღმოაჩნდა სხვადასხვა ჰეტეროზიგოტური მისენს მუტაცია *FBLN5* გენში, რომელიც კოდირებს ფიბულინ-5-ს, ელასტინის ბოჭკოების სტრუქტურული ღერძის უჯრედგარეთა კომპონენტს. ყველა ავადმყოფს აღენიშნებოდა პატარა, მრგვალი დრუზები და ბადურის ჩამოშლა. AMD შეიმჩნეოდა სტარგარდტის დაავადების მქონე ნათესავებშიც. სტარგარდტის დაავადებას ყვითელი ხალის ნაადრევი დეგენერაციის რეცესიულ ფორმას უწოდებენ, რომელიც ვლინდება *ABCA4* გენის მუტაციის გამო ჰომოზიგოტურ ინდივიდებში. ამ პირთა დაავადებული ნათესავები ჰეტეროზიგოტურები იყვნენ *ABCA4* მუტაციის მიხედვით. სხვა ARMD გენებს წარმოადგენენ *FBLN6*, *ERCC6*, *RAXL1*, *HTRA1*, *ARMS2*, *C3*, *TLR4*, *CST3* და *CX3CR1*. აღნიშნულ ლოკუსებში წარმოშობილი თითოეული მუტაცია პასუხისმგებელია AMD-თი დაავადების მრავალრიცხოვანი შემთხვევების მხოლოდ მცირე ნაწილზე.

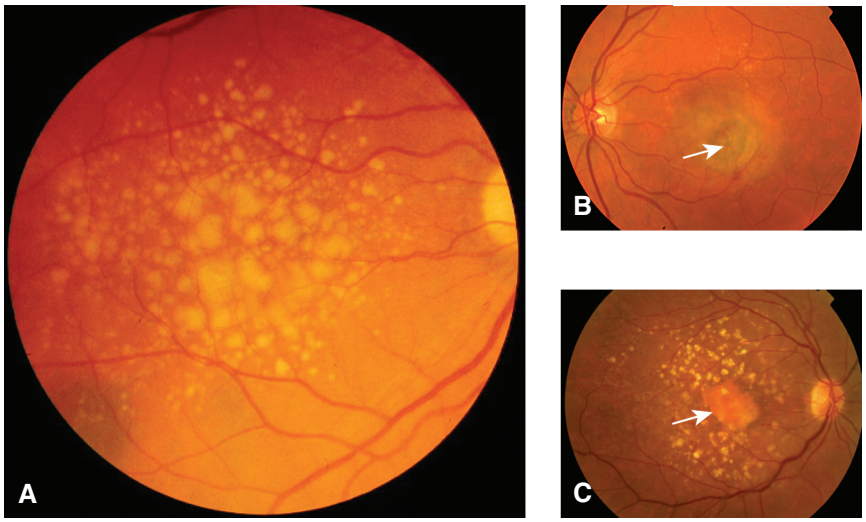
პათოგენეზი

AMD ანთების ფონზე მიმდინარეობს. თანამედროვე შეხედულებით, ხანდაზმული ასაკისათვის დამახასიათებელი ანთებითი რეაქცია ძლიერ ზემოქმედებას ახდენს ბადურაზე, რაც გამოწვეულია იმ გარემოებით, რომ AMD-ის მიმართ წინასწარგანწყობილ ადამიანებს დაქვეითებული აქვთ ანთებითი პროცესის შემზღუდველი ალტერნატიული მეტაბოლური გზა. ანთება აზიანებს ყვითელი ხალის ფოტორეცეფტორებს და იწვევს ბადურის ატროფიას. AMD იყოფა ე.წ. „მშრალ“ (ატროფიულ) და „სველ“ (ნეოვასკულარულ, ანუ ექსუდაციურ) ტიპებად. საწყის სტადიაზე AMD, როგორც წესი, მშრალია, რაც ნიშნავს, რომ მისთვის დამახასიათებელი კლინიკურ-პათოლოგიური ნიშანია დიდი ზომის რბილი დრუზების არსებობა, რომლებიც ყვითელი ხალის მიდამოებში, ბადურის უკან ლოკალიზებულ, გარეუჯრედული ნივთიერების დანალექს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ მცირე ზომის „მაგარი“ დრუზების პატარა, მარცვლოვანი დანალექები, ჩვეულებრივ, თვალის ნორმალურ ბადურაშიც გვხვდება და არ უკავშირდება ყვითელი ხალის დეგენერაციას, დიდი ზომის რბილი დრუზების არსებობა მჭიდრო კავშირშია AMD-სთან და თვალის ბადურის დაზიანების მაუწყებელია. AMD-ს პროგრესირების კვლადაკვალ, ფოკალურ უბნებში ხდება ბადურის ქსოვილის თანდათანობითი განლევა. ავადმყოფების თითქმის 10%-ში დიდი, რბილი დრუზების უბნებში ხდება თვალის ბადურის პიგმენტის ეპითელიუმის გარდაქმნა. ბადურის ქვედა სივრცეში შეიჭრება ქოროიდიდან გამოსული ახალი სისხლძარღვები (ხდება ნეოვასკულარიზაცია). ეს სისხლძარღვები მყიფეა და მტვრევადია, ამიტომ ბადურაში სისხლდენა იწყება, რასაც შედეგად სველი AMD მოსდევს.

D დრუზები შეიცავს კომპლემენტურ ფაქტორებს, მათ შორის კომპლემენტის ფაქტორს H (CFH). თუ გავითვალისწინებთ, რომ CFH არის ალტერნატიული კომპლემენტის კასკადის უარყოფითი რეგულატორი, ხოლო Tyr 402His ვარიანტს დაქვეითებული აქვს კომპლემენტის გააქტივების შეკავების უნარი, გამოდის, რომ Tyr 402Hის უფრო ფუნქციური სახესხვაობაა, რომელიც განაპირობებს AMD-ს მიმართ წინასწარგანწყობას. მნიშვნელოვანია, რომ CFH ვარიანტები ზრდის როგორც სველი, ისე მშრალი ფორმით დაავადების რისკს, რაც, თავის მხრივ, იმის მაუწყებელია, რომ დაავადების ორივე გამოვლინებას საერთო საფუძველი აქვს.

B ფაქტორში Leu9His და Arg32Gln ვარიანტები და Glu318Asp და მე-2 კომპონენტის ვარიანტების მე-10 ინტრონი არსებითად ამცირებს AMD-ს რისკს (ფარდობითი რისკის სიდიდეები, შესაბამისად, 0,46 და 0,35-ის ტოლია). მექანიზმი, რომლის მიხედვითაც B ფაქტორისა და კომპლემენტის მე-2 კომპონენტის გენები ამცირებს AMD-ს რისკს, ჯერჯერობით უცნობია, მაგრამ, სავარაუდოდ, იგი კომპლემენტის გააქტივებაზე მოქმედებს.

მიუხედავად იმისა, რომ გარემო ფაქტორები უდავოდ ზემოქმედებენ AMD-ზე, ამჟამად იდენტიფიცირებულია



სურათი C-3 **A,** მრავალრიცხოვანი დიდი, რბილი დრუზების ოფთალმოსკოპიური გამოსახულება ბადურის ცენტრალურ ფოსოში და მიმდებარე უბანში (ყვითელი ხალის ასაკზე დამოკიდებული დეგენერაციის მშრალი ფორმა). **B,** ნეოვასკულარიზაცია და ნაწიბური ცენტრალური ფოსოს მიდამოებში (ნაჩვენებია *ისრით*); **C,** ცენტრალურ ფოსოსთან ბადურის ქსოვილის განლევის და დაკარგვის უბანი („გეოგრაფიული ატროფია"; ნაჩვენებია *ისრით*), რომელიც მიმართულია ნეოვასკულარიზაციის წინააღმდეგ. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები*

ერთადერთი არაგენეტიკური რისკ-ფაქტორი – მწეველობა. საინტერესოა, რომ მწეველობა მნიშვნელოვნად ამცირებს შრატში CFH-ის შემცველობას. განვითარებულ ქვეყნებში AMD-ს ეპიდემიის ხასიათი აქვს, რისი მიზეზიც აუხსნელია.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

AMD იწვევს ცენტრალური ბადურის ცვლილებებს, რაც კარგად ჩანს ოფთალმოსკოპური გამოკვლევის დროს (სურ. C-3). პაციენტები უჩივიან ცენტრალური მხედველობის დაკარგვას, კერძოდ, მათ უჭირთ ან არ შეუძლიათ კითხვა და საჭის მართვა. მხედველობის დაკარგვა, როგორც წესი, ნელა პროგრესირებს მშრალი AMD-ს შემთხვევაში. ამისგან განსხვავებით, ნეოვასკულარიზაციით გამოწვეულ სისხლდენას შეიძლება მოჰყვეს ბადურის ჩამოშლა ან სისხლდენა ბადურის ქვეშ, რასაც მოსდევს მხედველობის უეცარი დაკარგვა. ამ დროს, ჩვეულებრივ, პერიფერიული მხედველობა შენარჩუნებულია.

მართვა

AMD-ს მშრალი ფორმის მკურნალობის რაიმე სპეციფიკური საშუალება არ არსებობს. რეკომენდებულია მოწევის შეწყვეტა. ფართომასშტაბური კლინიკური გამოკვლევების შედეგების მიხედვით, იმ პირებს, რომელთაც აქვთ საშუალო ზომის დრუზები ან ერთი დიდი დრუზი, ურჩევენ ანტიოქსიდანტებისა (A და E ვიტამინების, ბეტა-კაროტინი) და თუთიის მიღებას დაავადების პროგრესირების შენელების მიზნით. ფიქრობენ, რომ მწეველებმა არ უნდა მიიღონ ბეტა-კაროტინი, რადგან, ზოგიერთი მონაცემით, ამ შემთხვევაში იზრდება ფილტვის კიბოსა და გულის იშემიური დაავადების რისკი. AMD-ს სველი ფორმის შემთხვევაში თერმულ-ლაზერულმა ფოტოკოაგულაციამ, ფოტოდინამიკურმა თერაპიამ და სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის ინჰიბიტორის (პეგაპტანიბის) ინექციამ მინისებურ სხეულში შეიძლება მხედველობის დაკარგვის პროცესი შეანელოს.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

გენეტიკური და გარემო ფაქტორების გავლენა კარგად ჩანს ტყუპების კვლევით, სადაც აღინიშნება 37%-იანი თანხვედრა მონოზიგოტურ ტყუპებში, რაც ბევრად ნაკლებია წმინდა გენეტიკური ბუნების მქონე ნიშნის 100%-იან თეორიულ მაჩვენებელზე, მაგრამ გაცილებით მეტია, ვიდრე 19%-იანი თანხვედრა დიზიგოტური ტყუპების შემთხვევაში, რაც ამ დარღვევაში გენეტიკური კომპონენტის მნიშვნელოვან წვლილზე მიუთითებს. პაციენტთა პირველი რიგის ნათესავებში დაავადების რისკი საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელზე 4,2-ჯერ მეტია. ამრიგად, AMD გენეტიკურად კომპლექსური დაავადებების კატეგორიას მიეკუთვნება. AMD-ს ოჯახური აგრეგაციის თაობაზე მონაცემების სიჭარბის მიუხედავად, პაციენტთა უმრავლესობა იმ ოჯახების წევრი არ არის, სადაც მენდელისეული მემკვიდრეობა აშკარად არის გამოხატული.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. როგორ შეიძლება კომპლემენტის ფაქტორის მუტაციებმა თვალის კონკრეტული დაავადება გამოიწვიოს?
2. დაასახელეთ ცილების სხვა ტიპები, რომლებიც შეიძლება ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაციის (AMD) განვითარებაში მონაწილეობდნენ.
3. განიხილეთ შესაძლო მიზეზები, რის გამოც *ABCR* მუტაციების ხარჯზე AMD-ს ასეთი მცირე წილი მოდის, თუ ისინი სტარგარდტის დაავადების ძირითადი გამომწვევია.
4. როგორ შეიძლება სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის წინააღმდეგ გამომუშავებული ანტისხეულები გამოყენება AMD-ს სველი ტიპის მკურნალობაში დაგვეხმაროს? დაასახელეთ სხვა დაავადებები, რომელთა შემთხვევაში ასეთი მკურნალობა ეფექტური იქნება იზოლირებულად ან თერაპიის სხვა კურსებთან ერთად.

ლიტერატურა

Arroyo JG: Age-related macular degeneration. Available at: http://uptodate.com .

Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, et al: Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together , *Ann Rev Genomics Hum Genet* 15 : 5.1 – 5.21 , 2014.

Holz FG , Schmitz-Valkenberg S, Fleckenstein M: Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration, *J Clin Invest* 124: 1430 – 1438, 2014 .

Kourlas H, Schiller DS : Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular agerelated macular degeneration: a review, *Clin Ther* 28: 36 – 44, 2006.

Ratnapriya R, Chew EY : Age-related degeneration—clinical review and genetics update, *Clin Genet* 84 : 160 – 166, 2013.

ალცჰაიმერის დაავადება (თავის ტვინის ნეირონების დისფუნქცია და კვდომა, MIM 104300)

მულტიფაქტორული ან აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- გენის დოზირება
- ფუნქციის ტოქსიკური გაძლიერება
- რისკის მოდიფიკატორი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: შუა ან გვიანი ზრდასრული
- დემენცია
- β-ამილოიდური ფოლაქები
- ნეიროფიბრილური წნულები
- ამილოიდური ანგიოპათია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.ვ. დემენციით დაავადებული ხანდაზმული ქალი იყო. გარდაცვალებამდე 8 წლით ადრე მან და მისი ოჯახის წევრებმა შეამჩნიეს, რომ მას დაეწყო ხანმოკლე მეხსიერების დეფიციტი. თავდაპირველად ეს „მოხუცებულობის" გულმავიწყობას მიაწერეს, მაგრამ კოგნიტური ფუნქცია თანდათან უარესდებოდა, რაც მას სერიოზულ პრობლემებს უქმნიდა მანქანის მართვაში, საყიდლების შეძენასა და თავის მოვლაში. პაციენტს არ აღენიშნებოდა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის სიმპტომები, ვიტამინის ნაკლებობის ნიშნები, ტვინის სიმსივნე, წამლებით ინტოქსიკაცია, ქრონიკული ინფექცია, დეპრესია, ინსულტი. მაგნიტურ-რეზონანსულმა გამმოკვლევამ თავის ტვინის ქერქის დიფუზური ატროფია აჩვენა. პაციენტის ძმა, მამა და მამის მხრიდან ორი ნათესავი 70 წლის ასაკში გარდაიცვალნენ დემენციით. ნევროლოგმა განუმარტა პაციენტს და მისი ოჯახის წევრებს, რომ, ჩვეულებრივ, დაბერებისას არ ხდება მეხსიერების ან განსჯის უნარის ძლიერი დაქვეითება; ამასთან, კოგნიტური ფუნქციების გაუარესება, რომელსაც თან ახლავს ქცევითი დარღვევები, რაც პაციენტის ყოფით მოქმედებებში აისახება, შეიძლება ოჯახური დემენციის, ალცჰაიმერის დაავადების (AD), კლინიკურ დიაგნოზზე მიუთითებდეს. ალცჰაიმერის დაავადების სავარაუდო დიაგნოზი E აპოლიპოპროტეინის გენოტიპით *APOE* ε4/ε4-ით დადასტურდა. მომდევნო წლის განმავლობაში ლ.ვ.-ს მდგომარეობა ერთბაშად გაუარესდა, მისი ორგანიზმი თანდათან გამოიფიტა და იგი 82 წლის ასაკში გარდაიცვალა. გაკვეთამ ალცჰაიმერის დაავადება დაადასტურა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

70 წელს გადაცილებულ ინდივიდთა თითქმის 10%-ს აღენიშნება დემენცია, ხოლო მათგან დაახლოებით ნახევარს ალცჰაიმერის დაავადება (AD, MIM 104300) აქვს. ეს არის პანეთნიკური, გენეტიკურად ჰეტეროგენური დაავადება; 5%-ზე ნაკლებს აქვს დაავადების ადრეული გამოვლინების ოჯახური ფორმა; პაციენტების 15-25%-ში დაავადება გვიან ვლინდება და 75%-ში – სპორადულია. ალცჰაიმერის დაავადების ოჯახური ფორმის დაახლოებით 10%-ს ახასიათებს აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა, დანარჩენს - მულტიფაქტორული.

თანამედროვე მონაცემებით, β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის მეტაბოლიზმის დეფექტები AD-სთვის დამახასიათებელ ნეირონების დისფუნქციას და კვდომას იწვევს. ამ ჰიპოთეზის თანახმად, აუტოსომურ-დომინანტურ AD-სთან დაკავშირებული მუტაციები იდენტიფიცირებულია β-ამილოიდის წინამორბედი ცილის გენში *(APP)*, პრესენილინ-1 (*PSEN 1)* და პრესენილინ-2 (*PSEN 2)* გენებში (იხ. მე-8 და მე-12 თავები). კვლევის კრიტერიუმებიდან გამომდინარე, ამ გენებში მუტაციების სიხშირე ძლიერ ცვალებადობს. აუტოსომურ-დომინანტური, ადრეული გამოვლინების ალცჰაიმერის დაავადების შემთხვევაში პაციენტთა 20-70% ატარებს მუტაციებს *PSEN1* გენში, 1-2% - *APP*-ში, 5%-ზე ნაკლები კი - *PSEN2*-ში. მენდელისეული მემკვიდრეობით განპირობებული AD-ს გვიანდელი გამოვლინება არ ყოფილა იდენტიფიცირებული; თუმცა, როგორც ოჯახური AD, ისე გვიანდელი გამოვლინების სპორადული AD, მჭიდროდ უკავშირდება E აპოლიპოპროტეინ გენის ε4 ალელს (*APOE*; იხ. მე-8 თავი). ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფში ε4-ის სიხშირე 12%-დან 15%-მდეა მაშინ, როდესაც ყველა AD-ფორმით დაავადებულში ის 35%-ია, დემენციის ოჯახური ანამნეზის მქონე პაციენტებში კი 45%-ს უტოლდება.

AD-სთან ასოცირებული ათეულობით დამატებითი ლოკუსის გენომში არსებობის მტკიცებულება არსებობს. ასევე მტკიცდება, რომ მიტოქონდრიული დნმ-ის პოლიმორფიზმები შესაძლოა რისკ ფაქტორებს წარმოადგენდნენ ალცჰაიმერის დაავადებისათვის. და ბოლოს, AD ასოცირებულია სხვა მრავალი გენის პოლიმორფიზმთან.

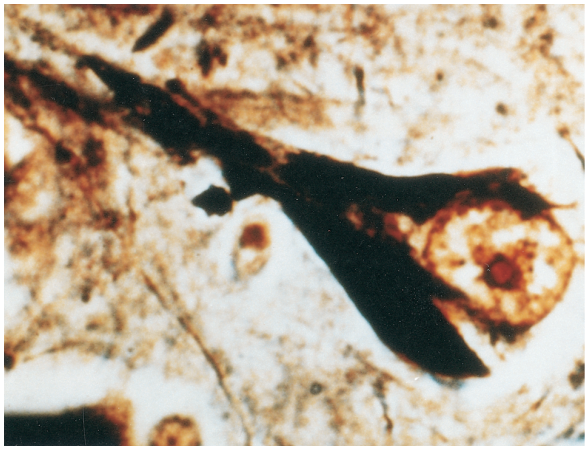
პათოგენეზი

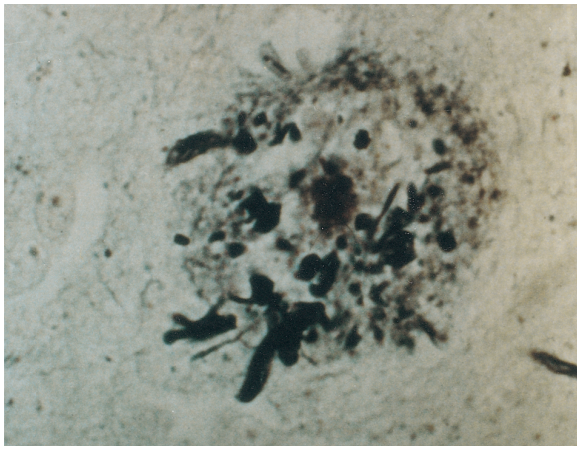
როგორც მე-12 თავში განვიხილეთ, β–ამილოიდის წინამორბედი ცილა *(βAPP)* განიცდის ენდოპროტეოლიზურ დახლეჩას და წარმოქმნის ნეიროტროფიკული და ნეიროპროტექტორული აქტივობის მქონე პეპტიდებს. *APP*-ს ფრაგმენტაცია ენდოსომურ-ლიზოსომურ ნაწილში წარმოქმნის 40 ამინომჟავას შემცველ, კარბოქსილის ჯგუფით დამთავრებულ პეპტიდს (Aβ40-ს); Aβ40-ის ფუნქცია უცნობია. ამისგან განსხვავებით, *APP*-ს დახლეჩა ენდოპლაზმურ ბადეში ან გოლჯის აპარატში წარმოქმნის 42 ან 43 ამინომჟავასაგან შედგენილ, კარბოქსილის ჯგუფით დამთავრებულ პეპტიდს (Aβ42/43-ს). Aβ42/43 ადვილად განიცდის აგრეგაციას და ნეიროტოქსიკურია ინ ვიტრო და, შესაძლოა, ინ ვივო-ც. AD პაციენტების თავის ტვინში აღინიშნება Aβ42/43-ის დაგროვების მნიშვნელოვანი მატება. მუტაციები *APP*-ში, *PSEN1*-სა და *PSEN2*-ში იწვევს Aβ42/43-ის პროდუქციის ზრდას. AD-ს შემთხვევათა საერთო რაოდენობის დაახლოებით 1% გვხვდება დაუნის სინდრომიან პაციენტებში, რომელთათვის დამახასიათებელია β*APP*-ს და, მაშასადამე Aβ42/43-ის ჭარბი ექსპრესია (იმის გამო, რომ β*APP*-ის გენი 21-ე ქრომოსომაშია ლოკალიზებული). ამრიგად, *APOE ε4*-ის როლი ნათელია, თუმცა მექანიზმი გაურკვეველია.

AD ცენტრალური ნეიროდეგენერაციული დარღვევაა, რომელიც უპირატესად მოიცავს თავის ტვინის ახალი ქერქის სხვადასხვა უბნის, ჰიპოკამპის და სხვა ლიმბური სტრუქტურების ქოლინერგულ ნეირონებს. ნევროპათოლოგიური ცვლილებები ვლინდება ქერქის ატროფიის, უჯრედგარე აქსონური ბალთების, ინტრანეირონული ნეიროფიბრილური წნულების (სურ. C-4) და თავის ტვინის არტერიების კედლებში ამილოიდური დანალექების სახით. აქსონური ბალთები (სურ. C-4) შეიცავს მრავალ განსხვავებულ ცილას, მათ შორის, A1β42/43-ს და E-აპოლიპოპროტეინს. ნეიროფიბრილური წნულები ძირითადად შედგება ჰიპერფოსფორილებული ტაუ ცილისაგან; ტაუ ცილა ხელს უწყობს ნეირონული მთლიანობის შენარჩუნებას, აქსონურ ტრანსპორტსა და აქსონურ პოლარობას მიკრომილაკების აგებით და მათი სტაბილურობის დაცვით.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

AD-ს ახასიათებს კოგნიტური ფუნქციის პროგრესული დაკარგვა, რაც მოიცავს ხანმოკლე მეხსიერების, აბსტრაქტული აზროვნების, ყურადღების კონცენტრაციის, მეტყველების, მხედველობითი აღქმის და მხედველობით-სივრცითი ფუნქციების დარღვევებს. იმის გამო, რომ მეხსიერების უმნიშვნელო დაქვეითებით იწყება, AD-ს თავიდან ხშირად უბრალოდ „გულმავიწყობით" ხსნიან. ზოგიერთი პაციენტი გრძნობს კოგნიტური ფუნქციის დაქვეითებას და ამის გამო ფრუსტრაციას, შფოთვას განიცდის,





სურათი C-4 ნეიროფიბრილური წნული *(მარცხნივ)* და აქსონური ბალთა *(მარჯვნივ)* ალცჰაიმერის დაავადების მქონე პაციენტების თავის ტვინის ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის დროს. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

თუმცა ეს სხვებისათვის შეუმჩნეველი რჩება. დროთა განმავლობაში პაციენტებს აღარ შეუძლიათ მუშაობა და საჭიროებენ ზედამხედველობას. სოციალური ეტიკეტი და ზოგად თემებზე საუბრის უნარი ხშირად გასაოცრად კარგად არის შენარჩუნებული. საბოლოოდ, პაციენტების უმეტესობა ხდება რიგიდული, უვითარდება მუტიზმი, შარდის შეუკავებლობა და ისინი საწოლს მიეჯაჭვებიან. AD-სთან დაკავშირებული სხვა სიმპტომებია მოუსვენრობა, სოციალური იზოლაცია, ჰალუცინაციები, კრუნჩხვები, მიოკლონია და პარკინსონიზმის ნიშნები. სიკვდილი, ჩვეულებრივ, ორგანიზმის გამოფიტვით, ინფექციით ან გულის დაავადებით არის გამოწვეული.

საწყის ეტაპზე ადრეული და გვიანდელი AD-ის ფორმები, ასაკის გარდა, კლინიკურად არ განირჩევა. *PSEN1*-ის მუტაციები სრული პენეტრანტობით ხასიათდება და, როგორც წესი, 45 წლის ასაკში სწრაფად პროგრესირებად AD-ს იწვევს; *APP*-ს მუტაციებიც სრულ პენეტრანტობას ავლენს და, ჩვეულებრივ, იწვევს პროგრესირებად AD-ს, რომელიც გვიანდელი გამოვლინების ფორმის მსგავსია; დაავადება 40-დან 60 წლამდე ასაკში იწყება. *PSEN2*-ის მუტაციები შესაძლებელია არ ხასიათდებოდეს სრული პენეტრანტობით და, ჩვეულებრივ, იწვევს ნელა პროგრესირებად დაავადებას, რომელიც 40-დან 75 წლამდე პერიოდში იწყებს განვითარებას. ადრეული AD-საგან განსხვავებით, AD-ის გვიანდელი ფორმა 60-65 წლის ასაკიდან ვითარდება; ავადმყოფობის ხანგრძლივობა, როგორც წესი, 8-10 წელია, თუმცა მისი ხანგრძლივობა 2-დან 25 წლამდე ინტერვალში მერყეობს. AD-ის როგორც გვიანდელი ფორმა, ისე *APP* მუტაციებით გამოწვეული მეორადი AD-ს შემთხვევაში, *APOE*-ს ε4 ალელი დაავადების დაწყების დოზა-დამოკიდებული მოდიფიკატორია, ანუ დაავადების დაწყების ასაკი ε4 ალელის ასლების რაოდენობის უკუპროპორციულია (იხ. მე-8 თავი).

მართვა

იმ პაციენტების გარდა, რომელთაც AD-ს ოჯახურ ფორმასთან ასოცირებული მუტაცია დაუდგინეს, ამ დაავადების საბოლოო დიაგნოზი დემენციის მქონე პაციენტებში მხოლოდ აუტოფსიის შემდეგ დაისმება; მაგრამ თუ სწორად გამოვიყენებთ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებს, AD-ს სავარაუდო კლინიკური დიაგნოზი შემთხვევათა 80-90%-ში ნევროპათოლოგიური გამოკვლევებით დასტურდება. სავარაუდო კლინიკური დიაგნოზის სიზუსტე 97%-მდე იზრდება, თუ პაციენტი ჰომოზიგოტურია *APOE*-ს *ε4* ალელის მიხედვით.

რადგან AD-ის მკურნალობის მეთოდები არ არსებობს, მთელი ძალისხმევა მიმართულია AD-სთან დაკავშირებული ქცევითი და ნევროლოგიური პრობლემების გაუმჯობესებისკენ. პაციენტთა დაახლოებით 10-20%-ში კოგნიტური ფუნქციის ნაკლები ხარისხით გამოხატული დაქვეითება აღინიშნება იმ შემთხვევაში, თუ მათ დაავადების ადრეულ ეტაპზევე ვუმკურნალებთ ქოლინერგული აქტივობის გამაძლიერებელი საშუალებებით.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ხანდაზმულობა, ოჯახური ანამნეზი, მდედრობითი სქესი და დაუნის სინდრომი ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორებია AD-სათვის. ევროპის მოსახლეობაში AD-ის ემპირიული რისკი ნებისმიერ ასაკში 5%-ია. თუ პაციენტს ჰყავს პირველი რიგის ნათესავი, რომელსაც 65 წლის ასაკის შემდეგ გამოუვლინდა ეს დაავადება, მაშინ AD-ის მიმართ მათი რისკი 3-6ჯერ იზრდება; თუ პაციენტს ჰყავს დაავადებული მშობელი და დაავადებული და-ძმა, რომელთაც AD 70 წლამდე ასაკში განუვითარდათ, მაშინ მათი რისკი 7-9ჯერ იზრდება. *APOE* ტესტირება შეიძლება გამოიყენონ, როგორც დამხმარე დიაგნოსტიკური საშუალება დემენციის ნიშნებისა და სიმპტომების შესაფასებლად, მაგრამ AD-ს წინაწარი ტესტირება არ უნდა გამოიყენონ უსიმპტომო პაციენტებში. (იხ. მე-18 თავი) დაუნის სინდრომიან პაციენტებს AD-ს გაზრდილი რისკი აქვთ. 40 წლის ასაკის შემდეგ დაუნის სინდრომიან თითქმის ყველა პაციენტს გამოუვლინდება AD-ს ნევროლოგიური ნიშნები და დაახლოებით 50% კოგნიტური უნარის დაქვეითებას ამჟღავნებს.

იმ ოჯახებში, რომლებშიც AD-ის აუტოსომურ დომინანტური ფორმა აღინიშნება, თითოეული წევრი AD-ის გამომწვევი მუტაციის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იან რისკს ატარებს. ზოგიერთი *PSEN2* მუტაციის გარდა სრული პენეტრანტობა და დაავადების დაწყების შედარებით მუდმივი ასაკი აადვილებს ოჯახის გენეტიკურ კონსულტაციას. ამჟამად უკვე შესაძლებელია დნმ-ის კლინიკური ტესტირება *APP*-ზე, *PSN1*-სა და *PSN2*-ზე, ასევე ზოგიერთი სხვა გენის შემთხვევაში; დნმ-ს ტესტირების შეთავაზება მხოლოდ გენეტიკური კონსულტაციის კონტექსტში შეიძლება.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რატომ არ გამოგვადგება *APOE* გენოტიპი უსიმპტომო პირებში AD-ის სავარაუდო დიაგნოზისთვის?
2. რატომ მიიჩნევენ AD-ს, ჩვეულებრივ, ნევროპათოლოგიურ დაავადებად? რა არის დიფერენციალური დიაგნოზი AD-სთვის?
3. ტაუ ცილის მაკოდირებელი *MAPT* გენის მუტაცია იწვევს შუბლ-საფეთქლის დემენციას; მიუხედავად ამისა, *MAPT*-ის მუტაციები არ ყოფილა გამოვლენილი AD-ის დროს. შეადარეთ და განასხვავეთ შემოთავაზებული მექანიზმები, რომლითაც ტაუს ანომალიები იწვევს დემენციას AD-ის დროს და შუბლ-საფეთქლის დემენციას.
4. მოსახლეობის დაახლოებით 30-50%-ის რისკი AD-ს მიმართ გენეტიკური ფაქტორებითაა განპირობებული. რომელი გარემო ფაქტორები წარმოადგენს AD-ს რისკ–ფაქტორებს? რა სიძნელეები არსებობს AD-ის გამომწვევი გარემოს რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირებისას?

ლიტერატურა

Bird TD: Alzheimer disease overview. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK1161/.

Karch CM, Cruchaga C , Goate AM : Alzheimer ' s disease genetics: from the bench to the clinic, *Neuron* 83 : 11 – 26, 2014

აუტიზმი/16p11.2 დელეციის სინდრომი (წინასწარგანწყობა აუტისტური სპექტრის დარღვევებისადმი MIM 611913)

აუტოსომურ-დომინანტური ან დე ნოვო

ძირითადი პრინციპები

- ახალი ტექნოლოგია,რომელიც ემატება სადიაგნოსტიკო ველს
- ასლის რიცხვის ვარიანტი (კეთილთვისებიანი ან პათოგენური)
- გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტი
- გენის დოზირების ეფექტი
- წინასწარგანწყობის ლოკუსები
- არასრული პენეტრანტობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: დაბადებისას ან სიცოცხლის პირველი 6 თვის განმავლობაში
- გონებრივი უნარშეზღუდულობა ან ინტელექტის ნორმალური მაჩვენებელი
- დაქვეითებული სოციალური და კომუნიკაციური უნარ-ჩვევები ან გამოხატული აუტისტური სპექტრის დარღვევა
- უმნიშვნელო დისმორფული მახასიათებლები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

მ.ლ., 3 წლის ბიჭი, სამედიცინო გენეტიკის კლინიკაში მეტყველების შეფერხების მიზეზის დასადგენად გაიგზავნა. ორსულობა და მშობიარობა გართულებების გარეშე მიმდინარეობდა. პაციენტმა სიარული 14 თვის ასაკში დაიწყო, ხოლო პირველი სიტყვები 30-ე თვეს წარმოთქვა. 3 წლის ასაკში ბიჭმა ხუთი სიტყვა იცოდა. მშობლებმა შეამჩნიეს, რომ ბავშვს აღქმა და გაგება კომუნიკაციაზე უკეთ შეეძლო, თუმცა მისი მიმღებლობა მეტყველებაზე დაქვეითებული იყო. მ.ლ.-ს სამედიცინო პრობლემები არ ჰქონია და ოჯახური ისტორიაც დატვირთული არ ყოფილა. ფიზიკური გამოკვლევით გამოვლინდა უმნიშვნელო დისმორფული ნიშნები, მათ შორის: მარტივი, დაბლა მდგარი ყურები, ერთი განივი ღარი მარცხენა ხელისგულზე და ორივე ფეხის მე-2/მე-3/მე-4 თითების სინდაქტილია. ბავშვის მშობლების დახასიათებით, ბიჭი „მარტოსული“ იყო; დედამიშვილებთან და თანატოლებთან თამაშს მარტო თამაში ერჩივნა. როცა მისი ჩვეული ყოფა ირღვეოდა, იცვლებოდა მისი ქცევაც - ბავშვი ძალიან შფოთავდა, ხმამაღლა ყვიროდა, აღიზიანებდა ისეთი ქსოვილები, როგორიცაა მისი მაისურის იარლიყი და ისტერიული შეტევები ჰქონდა. მას მხოლოდ სათამაშო მანქანები აინტერესებდა, თუმცა მანქანების გაგორებას ერჩივნა, დაეჯგუფებინა ისინი ან მანქანის ბორბლებით ეთამაშა. ექიმმა გენეტიკოსმა განვითარების შეფერხების, აუტისტური და მცირედ გამოხატული დისმორფული ნიშნების გათვალისწინებით დანიშნა ქრომოსომების მიკრომატრიცების ანალიზი და კვლევა ფრაგილურ X სინდრომზე. ფრაგილურ X სინდრომზე დნმ-ის ტესტი ნორმალური იყო, თუმცა ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის ანალიზმა გამოავლინა ორი ასლის რიცხვის ვარიანტი: 550 კბ დელეცია 16p11.2 უბანში (მიჩნეულია პათოგენურად) და 526 კბ დუპლიკაცია 21q22.12 უბანში (გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტი). მშობლების გამოკვლევამ აჩვენა, რომ მ.ლ.-ს დედას 21q დუპლიკაცია ჰქონდა, თუმცა 16p11.2 დელეცია დე ნოვო იყო. მშობლებს განემარტათ, რომ მ. ლ-ის აუტისტური მახასიათებლებისა და ჩამორჩენის მიზეზი, სავარაუდოდ, 16p11.2 დელეცია იყო, ხოლო 21q22.12 დუპლიკაცია, ალბათ, კეთილთვისებიან ვარიანტს წარმოადგენდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

16p11.2 მიკროდელეციის სინდრომი (MIM 611913) აუტოსომურ-დომინანტური მდგომარეობაა, რომელიც 16p11.2 ქრომოსომაზე დაახლოებით 550 კბ ზომის მოსაზღვრე გენების დელეციით არის გამოწვეული (სურ. C-5). ეს განმეორებადი მიკროდელეცია 25 ანოტირებულ გენს შეიცავს. ვინაიდან 16p11.2 მიკროდელეციის სინდრომი ახლახან აღწერილი მდგომარეობაა, მისი გავრცელება დღემდე არაა დადგენილი. აუტისტური სპექტრის აშლილობაზე (ASD) შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის ანალიზით (CGH) ტესტირებულ ინდივიდთა 1%-ს, ხოლო განვითარებაში ჩამორჩენისა და ფსიქიკურ მდგომარეობებზე ტესტირებულ პირთა 0.1%-ს აქვს 16p11.2 მიკროდელეცია მაშინ, როდესაც მთელ მოსახლეობაში მიკროდელეცია ინდივიდთა მხოლოდ 0.03%-ს აქვს. 16p11.2 მიკროდელეციათა უმრავლესობა არის დე ნოვო, თუმცა ზოგიერთი მემკვიდრეობითაა მიღებული სიმპტომური ან ჯანმრთელი, გონებრივად ნორმალური მშობლებისაგან. ამრიგად, ამ მდგომარეობის დროს აშკარაა არასრული პენეტრანტობის არსებობა.

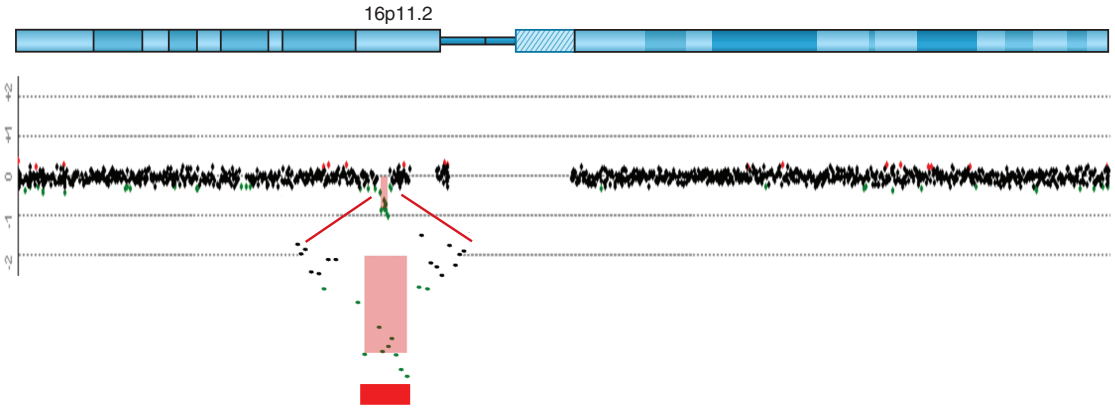
პათოგენეზი

16p11.2 მიკროდელეცია ერთ-ერთია იმ მიკროდელეცია/მიკროდუპლიკაციებიდან, როდესაც მცირეასლიანი განმეორებადი თანამიმდევრობები (LCR) დნმ-ის დიდი ზომის დელეცირებულ ან დუპლიცირებულ ჰომოლოგიურ ფლანკირებულ თანამიმდევრობებთან მეორდებიან (იხ. მე-6 თავი). რეპლიკაციის პროცესში დნმ ამ LCR-ებზე არასწორად აიწყობა, რაც არა-ალელურ ჰომოლოგიურ რეკომბინაციას (NAHR) იწვევს და ამის შედეგად LCR-ებს შორის დნმ-ის დელეცია ან დუპლიკაცია ხდება. გაუგებარია 25 ცნობილი გენიდან რომელი იწვევს ASD-ს და ამ მდგომარეობის სხვა ფენოტიპურ გამოვლინებებს. აუტიზმის მქონე ინდივიდებში ამ გენების სექვენირებამ რამდენიმე გენში მუტაციები გამოავლინა, თუმცა საჭიროა შემდგომი კვლევები ამ შედეგების დასამტკიცებლად.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

16p11.2 მიკროდელეციის სინდრომს ახასიათებს მიდრეკილება განვითარების შეფერხების/გონებრივი უნარშეზღუდულობის ან/და ASD-ის მიმართ. ჩვეულებრივ, 16p11.2 მიკროდელეციის მქონე ბავშვებში ჩამორჩენა უფრო მეტად გამოხატულია მეტყველების უნარისა და სოციალიზაციის, ვიდრე მოტორული ფუნქციის დარღვევების მხრივ. ზოგადად, ექსპრესიული მეტყველება უფრო დარღვეულია, ვიდრე იმპრესიული მეტყველება. ASD-ის მახასიათებლები ამ პოპულაციაში უფრო ხშირია, ვიდრე საერთო პოპულაციაში, თუმცა იმ დაავადებულ ინდივიდთა პროცენტული მაჩვენებლები, რომელთაც დაუდგინდათ ASD-ის დიაგნოზი, სადავოა და ნამდვილად არ არის 100%. 16p11.2 მიკროდელეციის მქონე ინდივიდებში უფრო ხშირია ჭარბწონიანობა ან სიმსუქნე, განსაკუთრებით მოზარდობისა და მოზრდილობის ასაკში, რაც, სავარაუდოდ, *SH2B1* და/ან სხვა გენების ჰაპლოუკმარისობითაა გამოწვეული. საერთო პოპულაციასთან შედარებით ამ ინდივიდებში უფრო ხშირია გულყრებიც. დელეციის მქონე ინდივიდთა ნაწილში ნანახია აორტის სარქვლის ანომალიები, თუმცა პაციენტთა დიდ ნაწილს გულის მანკები არ აქვს. შესაძლოა გამოხატული იყოს მცირე დისმორფული ნიშნები, თუმცა დაავადების რაიმე სპეციფიკური ნიშანი არ ვლინდება. 16p11.2 მიკროდელეციის მქონე ბავშვების გონებრივად ნორმალურ მშობლებში ასევე ნანახია იგივე მიკროდელეცია; ამგვარად, გონებრივი უნარშეზღუდულობის და ASD-ის მახასიათებლები ამ მდგომარეობის დროს უნივერსალური არ არის.

რეციპროკული 16p11.2 მიკროდუპლიკაციის მატარებელ ინდივიდებში საერთო პოპულაციასთან შედარებით შიზოფრენიის განვითარების რისკი 14.5-ჯერ არის გაზრდილი. იგივე დუპლიკაცია აღმოჩენილია განვითარების შეფერხების/გონებრივი უნარშეზღუდულობის, ASD-ს და ბიპოლარული აშლილობის მქონე ინდივიდებში. თუმცა 16p11.2 მიკროდუპლიკაცია გამოვლენილია ჯანმრთელ საკონტროლო ინდივიდებშიც და, როგორც ჩანს, იგი უფრო ჯანმრთელი მშობლისგან მემკვიდრეობით მიღებულია, ვიდრე მიკროდელეცია. ამრიგად, დუპლიკაცია, ალბათ, ზრდის წინასწარგანწყობას დაბალი პენეტრანტობის განვითარების შეზღუდვის ან ფსიქიკური დარღვევების მიმართ.



სურათი C-5 აუტისტური სპექტრის დარღვევის მქონე პაციენტის 16p11.2 დელეციის ქრომოსომული მიკრომატრიცის ანალიზი. მე-16 ქრომოსომის იდეოგრამა, სადაც ქრომოსომის მთელი სიგრძე დაფარულია ზონდებით (*წერტილები*). The log 2 თანაფარდობის სკალა ნაჩვენებია მარცხნივ; ნორმალური თანაფარდობის მქონე ზონდები აღნიშნულია *შავი ფერით,* ხოლო ქრომოსომული მასალის დაკარგვის ან მომატების ზონდები აღნიშნულია შესაბამისად *მწვანე* ან *წითელი* ფერით. დელეცირებული უბანი გამოყოფილია (*ვარდისფრად*) ქვემოთ მოყვანილი სურათის გადიდებულ უბანზე. *წითელი ხაზი* მიესადაგება დელეცირებულ უბანს (≈600 კბ), რომელიც ესაზღვრება დელეციის განმაპირობებელ დაწყვილებულ სეგმენტურ დუპლიკაციებს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

CGH მატრიცის ანალიზი მძლავრი მეთოდია, რომელსაც განვითარების შეფერხების/გონებრივი უნარშეზღუდულობის, ASD-ის ან/და მრავლობითი თანდაყოლილი ანომალიების მქონე ინდივიდების ტესტირებისას 20-%-იანი დიაგნოსტიკური ღირებულება გააჩნია. ზოგადად, ამ ტექნოლოგიამ სამედიცინო გენეტიკოსების პრაქტიკული მეთოდები შეცვალა (იხ. მე-5 და მე-6 თავები). თუმცა შედეგებთან დაკავშირებით არსებული გაურკვევლობა მუდმივი დილემაა; გაურკვეველი მნიშვნელობის ვარიანტები (VUS, იხ. მე-16 თავი) უხვად არსებობენ. შემუშავებულია რამდენიმე რეკომენდაცია შედეგების პათოგენურობის განსაზღვრის მიზნით. CNV-ის ზომისა და დოზირების ეფექტი მნიშვნელოვანია; ზოგადად, გენომური მასალის დაკარგვა და დიდი ვარიაციები უფრო საზიანოა, ვიდრე მცირე ცვლილებები. თუმცა მცირე CNV-ებმა გენებით მდიდარ უბნებში შეიძლება ფენოტიპური გამოვლინებანი განაპირობონ მაშინ, როდესაც დიდმა CNV-ებმა გენებით ღარიბ მონაკვეთში შესაძლოა ცვლილებები არ გამოიწვიონ. VUS-ის მქონე ბავშვის მშობლებს უნდა ჩაუტარდეთ CGH ან FISH იმის განსასაზღვრად, CNV მემკვიდრეობით მიღებული მუტაციაა თუ დე ნოვო. ფენოტიპურად ჯანმრთელი მშობლებისგან მემკვიდრეობით მიღებული VUS ნაკლებპათოგენურადაა მიჩნეული. თუმცა, როგორც 16p11.2 მიკროდელეციისა და მიკროდუპლიკაციის სინდრომების შემთხვევაში, მრავალ CNV-ს შეიძლება არასრული პენეტრანტობა ახასიათებდეს, ამიტომაც მხოლოდ ამ ინფორმაციაზე დაყრდნობით მემკვიდრეობით მიღებული VUS კეთილთვისებიანად ვერ ჩაითვლება.

მოსალოდნელი ორაზროვანი, ბუნდოვანი შედეგების გამო როგორც მატრიცულ CGH ტესტირებამდე, ისე მის შემდეგაც აუცილებელია ოჯახისთვის გენეტიკური კონსულტაციის გაწევა ტესტირების შესაძლო შედეგების ასახსნელად.

მართვა

ვინაიდან 16p11.2 მიკროდელეციის მქონე ინდივიდებში საკმაოდ ხშირია განვითარების შეფერხება, გონებრივი უნარშეზღუდულობა და ASD-ის მახასიათებლები, რეკომენდებულია მიმართვა განვითარების პედიატრთან ან კლინიკურ ფსიქოლოგთან, ბავშვის განვითარების შეფასების მიზნით და შესაფერისი, ადრეული ინტერვენციის ღონისძიებების შესარჩევად, როგორიცაა ფიზიკური, ოკუპაციური და მეტყველების თერაპია. ASD-ის მქონე ბავშვებისთვის ასევე ხელმისაწვდომია სოციალური, ქცევითი და საგანმანათლებლო ჩარევა. მხედველობაში უნდა მივიღოთ ექოკარდიოგრამა და/ან ელექტროკარდიოგრამა აორტის სარქვლების და გულის სხვა სტრუქტურული ანომალიების გამოსავლენად. გულყრებზე ეჭვის არსებობის დროს საჭიროა მიმართვა ბავშვთა ნევროლოგთან. სიმსუქნის გაზრდილი რისკის გამო უნდა მოხდეს წონის კონტროლი და დაენიშნოს სათანადო დიეტა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ჩვეულებრივ, 16p11.2 დელეცია დე ნოვო მუტაციაა, თუმცა შესაძლოა მშობლისგან მემკვიდრეობითაც იყოს მიღებული. როდესაც დელეცია არის დე ნოვო, მშობლებისთვის რეციდივის რისკი 5%-ზე ნაკლებია, რადგან გასათვალისწინებელია გონადური მოზაიციზმის არსებობა. თუ ერთი მშობელიც დელეციის მატარებელია, ყოველი შემდგომი ორსულობის დროს დელეციის რეციდივის რისკი 50%-ია. ამიტომაც შესაბამისი გენეტიკური კონსულტაციის უზრუნველყოფის მიზნით, როცა ბავშვს დაუდგინდება 16p11.2 ანომალია, აუცილებელია მშობლების გამოკვლევაც ჩატარდეს. თუმცა არასრული პენეტრანტობის გამო ბავშვს, რომელიც მემკვიდრეობით იღებს დელეციას, შესაძლოა არ გამოუვლინდეს ის მახასიათებლები, რომლებიც მის დედამამიშვილს აქვს და ჰქონდეს ნორმალური ინტელექტი და ქცევა. ასევე, დაავადებულ ბავშვს შეიძლება ჰქონდეს უფრო ღრმად გამოხატული გონებრივი უნარშეზღუდულობა, აუტისტური მახასიათებლები და/ან ჯანმრთელობის პრობლემები.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. დაასახელეთ სხვა განმეორებადი მიკროდელეცია/მიკროდუპლიკაციის სინდრომები, რომლებიც გამოწვეულია LCR-ებით. რა როლი შეიძლება ჰქონდეს CGH მატრიცის ანალიზს ახალი მორეციდივე სინდრომების გამოვლენაში?
2. CGH მატრიცის ანალიზს ტესტირების და მთლიანი ეგზომის სექვენირების შესრულებისას რა შედეგებმა შეიძლება წარმოშვას ეთიკური დილემა? როგორ გაესაუბრებით ამის შესახებ პაციენტებს ტესტირებამდე და ტესტირების შემდეგ?
3. გენომის კონკრეტული უბნების დელეციები, ჩვეულებრივ, უფრო მძიმედ მიმდინარეობს, ვიდრე იმავე უბნის დუპლიკაციები. რა შემთხვევებში ქმნის დუპლიკაცია ჯანმრთელობისთვის უფრო დიდ საშიშროებას, ვიდრე დელეცია?
4. რატომ არ ჩატარდა კარიოტიპირება ზემოთ ნახსენები პაციენტის შემთხვევაში? არსებობს თუ არა ჩვენება კარიოტიპირების ჩასატარებლად? თუ არსებობს, რომელია ეს ჩვენება ან ჩვენებები?

ლიტერატურა

McCarthy S, Makarov V, Kirov G, et al: Microduplications of 16p11.2 are associatedwith schizophrenia,*Nat Genet* 41:1223–1227, 2009.

Miller DT, Nasir R, Sobeih MM, et al: 16p11.2 Microdeletion. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11167/.

Simons VIP Consortium: Simons Variation in Individuals Project (Simons VIP): agenetics-first approach to studying autism spectrum and related neurodevelopmental disorders,*Neuron* 73:1063–1067, 2012.

Unique, the Rare Chromosomal Disorder Support Group. Available from: http://www.rarechromo.org.

Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al: Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism,*N Engl J Med* 358:667–675, 2008.

ბექვით-ვიდემანის სინდრომი (უნიპარენტული დისომია და იმპრინტინგის დეფექტი, MIM 130650)

ქრომოსომული, იმპრინტინგის დეფექტთან ერთად

ძირითადი პრინციპები

- მრავლობითი პათოგენური მექანიზმები
- იმპრინტინგი
- უნიპარენტული დისომია
- დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგია

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- პრენატალური და პოსტნატალური ზრდის გაძლიერება
- მაკროგლოსია
- ჭიპის თიაქარი
- ვისცერომეგალია
- ემბრიონული სიმსივნე ბავშვებში
- ჰემიჰიპერპლაზია;
- თირკმლის ანომალიები
- ადრენოკორტიკული ციტომეგალია
- ნეონატალური ჰიპოგლიკემია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ა.ბ., 27 წლის ქალი - ორსულობა პირველი/მშობიარობა 0, შემოვიდა პრენატალური დიაგნოსტიკის ცენტრში II დონის ულტრასონოგრაფიის ჩასატარებლად და გენეტიკური კონსულტაციისათვის. რუტინულმა ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ აჩვენა მამრობითი სქესის, ორსულობის ამ პერიოდისათვის დიდი ნაყოფი და ჭიპის სავარაუდო თიაქარი. ჩასახვა, რომელიც მშობლისთვის პირველი იყო, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის გარეშე მოხდა. II დონის ულტრასონოგრაფიის შედეგის საფუძველზე ექიმებმა ოჯახის წევრებს აუხსნეს, რომ ნაყოფს ჰქონდა რიგი ანომალიები, რაც შეესაბამებოდა ბექვით-ვიდემანის სინდრომს. ამასთან, არ გამორიცხავდნენ სხვა თანდაყოლილ დეფექტებსაც. წყვილმა გადაწყვიტა არ ჩაეტარებინა ამნიოცენტეზი. ჩვილი, ბ.ბ., ორსულობის 37-ე კვირას საკეისრო კვეთით დაიბადა. დაბადებისას ბავშვი, შესამჩნევად დიდი პლაცენტით, 4,06 კგ-ს იწონიდა, ჰქონდა ჭიპის თიაქარი, მაკროგლოსია და ყურის ბიბილოს ვერტიკალური ნაკეცები. მოწვეულმა გენეტიკოს-კონსულტანტმა ახალშობილს ბექვით-ვიდემანის სინდრომის კლინიკური დიაგნოზი დაუდგინა. განვითარებული ჰიპოგლიკემიის გამო ბავშვი გადაიყვანეს ახალშობილთა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, სადაც ერთი კვირის მანძილზე უტარდებოდა გლუკოზის გადასხმა ვენაში. ჰიპოგლიკემიური მდგომარეობა გამოსწორდა, მოხდა გულის მუშაობის მონაცემები ნორმის ფარგლებს დაუბრუნდა. ჭიპის თიაქარი ქირურგიული ჩარევის შემდეგ გართულებების გარეშე გამოსწორდა. *KCNQOT1* გენის მეთილირების პროცესის კვლევამ 11p15-ში იმპრინტინგის დეფექტის არსებობა დაადასტურა, რაც შეესაბამებოდა ბექვით-ვიდემანის სინდრომს. მშობლებს ურჩიეს, რომ ბავშვისათვის 8 წლის ასაკამდე რეგულარულად, სამ თვეში ერთხელ, ჩაეტარებინათ მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევა ვილმსის სიმსივნის სკრინინგის მიზნით, ხოლო პირველი სამი წლის განმავლობაში ყოველ მეექვსე კვირას შრატში განესაზღვრათ ალფა-ფეტოპროტეინის დონე ჰეპატობლასტომის სკრინინგისათვის. მომდევნო ვიზიტისას მშობლებს აუხსნეს, რომ მათი ოჯახის ნეგატიური ანამნეზის და მათი ნორმალური კარიოტიპების გათვალისწინებით, იმპრინტინგის დეფექტი მიუთითებდა ბექვით-ვიდემანის სპორადულ სინდრომზე, რომლის რეციდივის რისკი დაბალი იყო.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ბექვით-ვიდემანის სინდრომი (BWS, MIM 130650) წარმოადგენს პანეთნიკურ სინდრომს, რომელიც, როგორც წესი, სპორადულია, თუმცა იშვიათად შეიძლება აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათით მემკვიდრეობდეს. საშუალოდ, BWS გვხვდება ერთხელ 13700 ცოცხლადშობილში.

BWS გამოწვეულია მე-11 ქრომოსომის p15 უბნის იმპრინტირებული გენის დაუბალანსებელი ექსპრესიით. ეს გენები მოიცავს *KCNQOT1*-ს და *H19*-ს, არამაკოდირებელ რნმ-ების გენებს (იხ. მე-3 თავი) და აგრეთვე ცილა-მაკოდირებელ *CDKN1C*-სა და *IGF2*-ს. ჩვეულებრივ, *IGF2* და *KCNQOT1*-ს იმპრინტინგი და ექსპრესია ხდება მხოლოდ მამისეული ალელით, როდესაც *H19* და *CDKN1C* ექსპრესირებენ მხოლოდ დედისეული ალელით. *IGF2* კოდირებს ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორს, რომელიც *ხელს უწყობს* ზრდას. ამისგან განსხვავებით, *CDKN1C* კოდირებს უჯრედული ციკლის სუპრესორს, რაც *ხელს უშლის* უჯრედის გაყოფას და ზრდას. *H19*-ისა და *KCNQOT1*-ის რნმ-ის ტრანსკრიფცია თრგუნავს *IGF2*-ის დედისეული ასლის და, შესაბამისად, *CDKN1C*-ის მამისეული ასლის ექსპრესიას.

11p15 იმპრინტირებული გენების დაუბალანსებელი ექსპრესია შეიძლება მიმდინარეობდეს რამდენიმე მექანიზმით. სპორადული შემთხვევების 5-10%-ში და აუტოსომურ-დომინანტური BWS-ის 40%-ში გამოვლენილია მუტაციები დედისეულ *CDKN1C* ალელში. BWS-ის პაციენტთა უმრავლესობაში დედისეული *CDKN1C* ალელის მიერ ექსპრესიის უნარის დაკარგვა არა მუტაციის, არამედ ანომალიური იმპრინტინგის შედეგია. BWS პაციენტების 10-20%-ში დედისეული *CDKN1C* ალელის ექსპრესიის უნარის დაკარგვა და IGF2-ის მომატებული ექსპრესია განპირობებულია მამისეული 11p15-ის იზოდისომიით. იმის გამო, რომ სომატური რეკომბინაცია ჩასახვის შემდეგ ხდება, რაც იწვევს სეგმენტურ უნიპარენტულ დისომიას, ხოლო სეგმენტური უნიპარენტული დისომია ინდივიდებში მოზაიკური ხასიათისაა, იზოდისომიის გამოსავლენად შეიძლება საჭირო გახდეს არა სისხლის, არამედ სხვა ქსოვილების ანალიზი. BWS-ით დაავადებულების მხოლოდ მცირე ნაწილს აღენიშნება ისეთი ქრომოსომული ანომალიები, როგორიცაა დედისეული ტრანსლოკაცია, მე-11 ქრომოსომის ინვერსია ან მამისეული 11p15 უბნის გაორმაგება. BWS-ს შემთხვევაში ასევე შეიძლება შეგვხვდეს იშვიათი მიკროდელაციები *KCNQOT1*-სა ან *H19*-ში, რომლებიც არღვევს იმპრინტინგის სურათს.

პათოგენეზი

გამეტის ფორმირებისა და ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიაზე, KCNQOT1-სა და H19-ს გენებში ნანახია დნმ-ის მეთილირების განსხვავებული სურათი ქალებსა და მამაკაცებში. KCNQOT1-სა და H19 გენებში იმპრინტინგის ანომალიები BWS დროს ყველაზე ადვილად ვლინდება სპეციფიკური CpG კუნძულების დნმ-ის მეთილირების ანალიზით. BWS-ით დაავადებულთა 60%-ში აღენიშნება დედისეული KCNQOT1-ს ჰიპომეთილირება. დანარჩენ – 2-7%-მდე პაციენტში კი დედისეული H19 გენის ჰიპერმეთილირება იწვევს მისი ექსპრესიის შემცირებას, რასაც მოსდევს IGF2 ჭარბი ექსპრესია. ორივე მშობლისეული ალელის IGF2-ის არასათანადო ექსპრესიით შეიძლება აიხსნას BWS–ისთვის დამახასიათებელი სწრაფი ზრდა. ამის მსგავსად, CDKN1C-ს დედისეული ასლის მიერ ექსპრესიის დაკარგვა ნაყოფის ზრდას აღარ აბრკოლებს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

BWS-თვის დამახასიათებელია გაძლიერებული ზრდა პრენატა-ლურ და პოსტნატალურ პერიოდში. დაავადებულ ახალშობილთა თითქმის 50% დაბადებისას ნორმალურთან შედარებით დიდი ზომისაა. განსაკუთრებით დიდი ზომისაა პლაცენტა, ჭარბწყლიანობა კი ხშირად გართულებული მშობიარობის მიზეზი ხდება. გარდა ამისა, BWS-ის მქონე ახალშობილებს აქვთ ჭიპის თიაქარი, მაკროგლოსია (სურ. C-6), ნეონატალური ჰიპოგლიკემია და კარდიომიოპათია, რაც მათი 20% ის სიკვდილის მიზეზი ხდება. ნეონატალური ჰიპოგლიკემია, როგორც წესი, სუსტად

სურათი C-6 დამახასიათებელი მაკროგლოსია ოთხი თვის ჩვილ ვაჟში, რომელსაც ბექვით-ვიდემანის სინდრომი აქვს. ეს დიაგნოზი ბავშვს დაუსვეს დაბადებიდან მცირე ხანში მაკროსომიის, ჭიპის თიაქარის, ნეონატალური ჰიპოგლიკემიისა და მარჯვენა მხარეს სუსტად გამოხატული ყურის ნაკეცის მონაცემების საფუძველზე. ბავშვს არ აღენიშნებოდა ორგანომეგალია. კარიოტიპი ნორმალური იყო, თუმცა მოლეკულურმა გამოკვლევამ აჩვენა KCNQOT1 გენის ჰიპომეთილირება. იხ.წყაროები და მტკიცებულებები

არის გამოხატული და ხშირად ადვილად ნორმალიზდება, თუმცა აღწერილია ჰიპოგლიკემიის მძიმე შემთხვევებიც. BWS პაციენტთა თითქმის ნახევარს ნეფროკალცინოზებთან და ლითიაზთან ერთად აღენიშნება თირკმლის განვითარების მანკები და კალციუმის მომატებული დონე შარდში.

დაბადებისთანავე ან მოგვიანებით შეიძლება სხვადასხვა ხარისხით გამომჟღავნდეს სხეულის სხვადასხვა ნაწილის ან ცალკეული ორგანოს ჰიპერპლაზია. BWS-ის მქონე ინდივიდების განვითარება, ჩვეულებრივ, ნორმალურად მიმდინარეობს, თუ ისინი არ ატარებენ დაუბალანსებელ ქრომოსომულ ანომალიას. BWS-ის მქონე ბავშვებს აქვთ ემბრიონული სიმსივნის, კერძოდ, ვილმსის სიმსივნისა და ჰეპატობლასტომას განვითარების გაზრდილი რისკი. მთლიანად ნეოპლაზიის რისკი მათთვის დაახლოებით 7,5%-ია, რაც გაცილებით დაბალია 8 წლის ასაკის ზევით.

მართვა

BWS–ის მართვა სიმპტომურ მკურნალობას გულისხმობს, როგორიცაა ჭიპის თიაქარის აღდგენა და ჰიპოგლიკემიის მართვა. მაკროგლოსიის გამო შეიძლება შეიქმნას სპეციალური კვების რაციონის შემოღების და მეტყველების თერაპიის საჭიროება. მუცლის ფარის დეფექტის, ფეხების განსხვავებული სიგრძისა და თირკმლის მანკების კორექციის მიზნით ხშირად აუცილებელი ხდება ქირურგიული ჩარევა. ჰიპერკალციურიის შემთხვევაში კალციუმის გამოყოფის შესამცირებლად მიმართავენ მედიკამენტურ თერაპიას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ემბრიონული სიმსივნეების სკრინინგი, რადგან ისინი სწრაფად მზარდ და საშიშ ნეოპლაზიებს წარმოადგენენ. მიმდინარე რეკომენდაციების მიხედვით, პირველი რვა წლის განმავლობაში სიმსივნის მონიტორინგისათვის ყოველ სამ თვეში ერთხელ ტარდება მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევა, ხოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, 6 კვირაში ერთხელ ზომავენ შრატში ალფა-ფეტოპროტეინის შემცველობას ჰეპატობლასტომის გამოვლენის მიზნით. ამასთან, დაავადებულ პირებში 8 წლიდან მოზარდობის ასაკამდე, რეკომენდებულია ყოველწლიურად თირკმლების ულტრაბგერითი გამოკვლევა ნეფროკალცინოზის ან თირკმლის მედულური ღრუბლისებრი დაავადების გამოსავლენად.

განმეორების რისკი

BWS-ით დაავადებული ბავშვების და-ძმებსა და შთამომავლებში განმეორების რისკი მკვეთრად ცვალებადობს მათი მდგომარეობის მოლეკულური საფუძვლების მიხედვით.

პრენატალური სკრინინგი ორსულებისათვის, რომელთაც არ აქვთ BWS-ის მომატებული რისკი ულტრაბგერითი გამოკვლევით და დედის სისხლის შრატში ალფა-ფეტოპროტეინის განსაზღვრით შესაძლოა ქრომოსომული ანალიზისა ან/და მოლეკულური გენეტიკური ტესტირების წინაპირობა გახდეს. სპეციფიკური პრენატალური ტესტირება შესაძლებელია ქრომოსომული ანალიზით იმ ოჯახებისათვის, რომელთაც აღენიშნებათ მემკვიდრული ქრომოსომული ანომალიები ან მოლეკულური გენეტიკური ტესტირებით იმ ოჯახებისათვის, სადაც BWS-ის მოლეკულური მექანიზმი უკვე განსაზღვრულია.

BWS-ის გაზრდილი რისკი დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენების შემთხვევაში

დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები (ART), როგორიცაა ინ ვიტრო განაყოფიერება (IVF) და სპერმის ინტრაციტოპლაზმური ინექცია, უკვე ჩვეულებრივ მოვლენად იქცა, რაც ბევრ ქვეყანაში დაბადებულ ბავშვთა ჯამური რიცხვის 1-2%-ს შეადგენს. რეტროსპექტულმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ორსულებში ART-ის გამოყენებისას 10-20-ჯერ უფრო ხშირია BWS-ის მატარებელი ჩვილების დაბადება საკონტროლო დონესთან შედარებით. IVF-ის შემთხვევაში BWS-რისკი შეადგენს 1-ს 4000-დან, რაც 9-ჯერ აღემატება საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს.

ART-ის შემთხვევაში იმპრინტინგის დეფექტის გაზრდილი სიხშირის მიზეზი უცნობია. პრადერ-ვილის სინდრომის სიხშირე (შემთხვევა 38) – მამისეული იმპრინტინგის დეფექტი – IVF-ის შემთხვევაში არ იზრდება, მაშინ როდესაც, ანგელმანის სინდრომის სიხშირე – დედისეული იმპრინტინგის დეფექტი – IVF-ის შემთხვევაში გაზრდილია, რაც, თავის მხრივ, ART-სა და დედისეულ იმპრინტინგს შორის სპეციფიკურ ურთიერთდამოკიდებულებაზე მეტყველებს. ვინაიდან მამისეული იმპრინტინგი IVF-ზე გაცილებით ადრე ხდება, ხოლო დედისეული იმპრინტინგი – განაყოფიერებისთანავე, საკუთრივ IVF-ის როლი იმპრინტინგის დეფექტების მიმართ წინასწარგანწყობაში სერიოზულ შესწავლას მოითხოვს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. განიხილეთ BWS-ის შემთხვევაში ემბრიონული სიმსივნეების სავარაუდო მიზეზები. რატომ მცირდება მისი სიხშირე ასაკთან ერთად?
2. განიხილეთ მიზეზები, თუ რატომ ახდენენ გავლენას იმპრინტირებული გენები ნაყოფის სიდიდეზე. დაასახელეთ სხვა დაავადება, რომელიც დაკავშირებულია სხვა ქრომოსომის უნიპარენტულ დისომიასთან.
3. იმპრინტინგის დეფექტების გარდა განიხილეთ სხვა გენეტიკური დარღვევები, რომლებმაც შეიძლება უნაყოფობა გამოიწვიოს და ART–ს საშუალებითაც გადაეცეს.
4. BWS–ში ჩართული გენების მუტაციებთან ერთად განიხილეთ, როგორ შეიძლება იმპრინტინგის ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნის მუტაციამ BWS გამოიწვიოს.

ლიტერატურა

Jacob KJ , Robinson WP , Lefebvre L : Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes opposite developmental imbalances in imprinted regulators of placenta function and embryonic growth , Clin Genet 84 : 326 – 334 , 2013 .

Shuman C , Beckwith JB , Smith AC , et al : Beckwith-Wiedemann syndrome . Available from : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/ .

Uyar A , Seli E : The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders, Curr Opin Obstet Gynecol 26 : 210 – 221 , 2014 .

ძუძუს და საკვერცხის მემკვიდრული სიმსივნე (*BRCA1* და *BRCA2* მუტაციები)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენეზი
- სომატური მუტაცია
- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა
- დამფუძნებლის ეფექტი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ზრდასრული
- ძუძუს კიბო
- საკვერცხის სიმსივნე
- წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნე
- მრავლობითი პირველადი სიმსივნეები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.მ., 27 წლის ქალი, რომელიც ადრე არაფერს უჩიოდა, გინეკოლოგმა, რომელმაც მას ძუძუს კიბოს დიაგნოზი დაუსვა, სიმსივნის გენეტიკის კლინიკაში მიავლინა: პაციენტს აინტერესებდა, როგორი იქნებოდა სიმსივნის განვითარების რისკი მის შვილებში და ატარებდა თუ არა თვითონ საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკს. მის დედას, ორივე დეიდას და ბაბუას (დედის მხრიდან) ჰქონდათ ძუძუს კიბო. პაციენტის დედას საკვერცხის კიბოც ჰქონდა (სურ. C-7). გენეტიკოს-კონსულტანტმა აუხსნა პაციენტს, რომ ძუძუს კიბოს ოჯახური ანამნეზი დაავადების მიმართ მემკვიდრულ წინასწარგანწყობაზე მიანიშნებდა და გამოთვალა, რომ პრობანდისთვის ძუძუს კიბოს წინასწარგანწყობის მუტანტური გენის (B *BRCA1* -ის ან *BRCA2*-ის) მატარებლობის რისკის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად აღემატებოდა გენის სექვენირებისათვის განსაზღვრულ ზღურბლს. პროგნოზისა და რეციდივის რიკების გათვალისწინებით ს.მ.-მ გადაწყვიტა *BRCA1* -ისა და *BRCA2*-ის დნმ-ის სექვენირება ჩაეტარებინა. გამოკვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტს ნაადრევი ტერმინაციის მუტაცია ჰქონდა *BRCA2* გენის ერთ-ერთ ალელში, რომელიც ადრეც იყო ნანახი სხვა პაციენტებში ძუძუს ნაადრევი კიბოს ფორმით. შედეგების განხილვისას პაციენტი დაინტერესდა, შეიძლებოდა თუ არა მისი 6 და 7 წლის გოგონების გამოკვლევა. გენეტიკოს-კონსულტანტმა აუხსნა, რომ ასეთი გამოკვლევის ჩატარება მოწიფულობის ასაკამდე არ იყო მიზანშეწონილი და ურჩია მისი გადავადება იმის გათვალისწინებით, რომ ბავშვობაში მუტაციებს გამოვლენის დაბალი რისკი აქვთ, რაზეც ს.მ. დათანხმდა. პროგნოზული ტესტირებისთვის ხუთი ზრდასრული ნათესავი შეირჩა.

გამოკვლევების შედეგად 4 მათგანი მუტაციის მატარებელი აღმოჩნდა, რომელთაგან ერთ-ერთ ქალს, პროფილაქტიკის მიზნით, გაუკეთდა ორმხრივი მასტექტომია. ამავე დროს მუტაციის ყველა მატარებელთან დაკავშირებით განიხილეს სიმსივნის განვითარების რისკი ორგანიზმის სხვა ნაწილებში.

ზოგადი დახასიათება

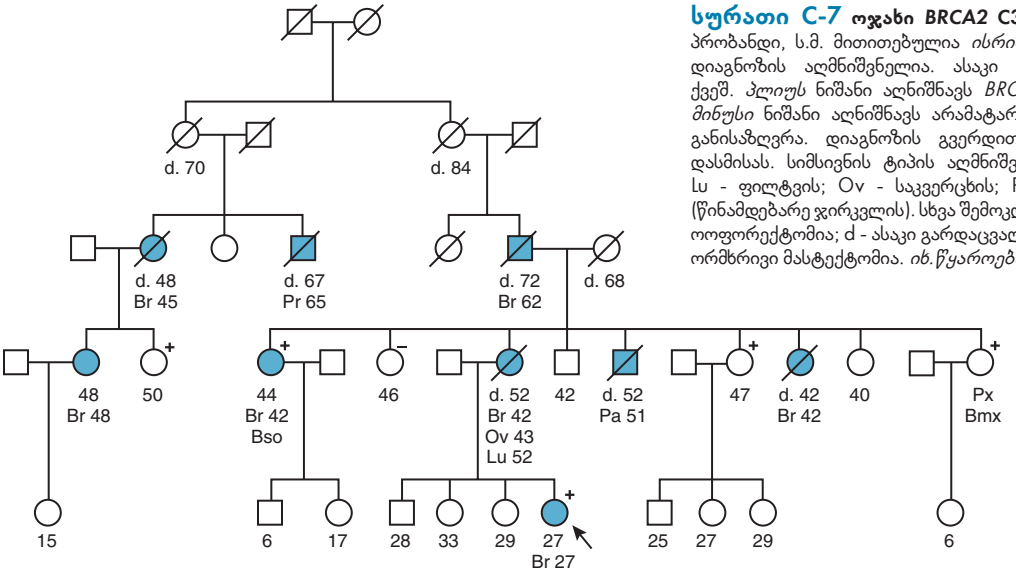
დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობის მთავარი გენების მუტაციებით აიხსნება ძუძუს კიბოს შემთხვევათა 3%- 10%, მთლიანობაში კი მისი სიხშირე 1/300-დან 1/800-მდე ფარგლებში მერყეობს. ამ გენებიდან ორი არის *BRCA1* და *BRCA2* გენები. მთლიანად, ჩრდილო ამერიკის მოსახლეობაში *BRCA1* მუტაციის გავრცელება 1/500-დან 1/1000-დან ინტერვალში მერყეობს, *BRCA2* მუტაციების გავრცელების სიხშირე კი თითქმის ორჯერ მეტია. მეორე მხრივ, არსებობს აშკარად გამოხატული ეთნიკური განსხვავებები მუტაციის მატარებლობის სიხშირის მაჩვენებლების მიხედვით იმ ოჯახებში, რომლებშიც ორ და მეტ წევრს ჰქონდა (ან აქვს) ძუძუს ან საკვერცხეს სიმსივნე. *BRCA1* ან *BRCA2* გენების მუტაციები განსაზღვრავს ძუძუს კიბოს *ოჯახური* მემკვიდრული ფორმის 70-80%-ს, მაგრამ ასეთი მუტაციების წილი ზოგადად ძუძუს კიბოს შემთხვევებში მცირეა (იხ. მე-15 თავი).

პათოგენეზი

BRCA1 და B *BRCA2* კოდირებს ფართოდ გავრცელებულ ცილებს, რომლებიც, როგორც ვარაუდობენ, გენომის მთლიანობის შენარჩუნებას უზრუნველყოფენ დნმ-ის რეპარაციული სისტემის, ტრანსკრიფციული ტრანსაქტივაციის და უჯრედული ციკლის რეგულაციის საშუალებით.

BRCA1 და *BRCA2*-ის ყოვლისმომცველი ექსპრესიის მიუხედავად, აღნიშნული გენების მუტაცია ორგანიზმს ძუძუს და საკვერცხის ნეოპლაზიის მიმართ წინასწარგანწყობას ანიჭებს. *BRCA 1*-ის და *BRCA2* -ის ფუნქციის დაკარგვა, სავარაუდოდ, ხელს უწყობს სხვა მუტაციების დაგროვებას, რომლებიც უშუალოდ არიან პასუხისმგებელნი ნეოპლაზიაზე. ამ ჰიპოთეზას განამტკიცებს ის ფაქტი, რომ *BRCA1* და *BRCA2*-ს მუტაციების მქონე



სურათი C-7 ოჯახი BRCA2 C3590G მუტაციის სეგრეგაციით. პრობანდი, ს.მ. მითითებულია *ისრით. ლურჯი* სიმბოლოები სიმსივნის დიაგნოზის აღმნიშვნელია. ასაკი ნაჩვენებია უშუალოდ სიმბოლოს ქვეშ. *პლიუს* ნიშანი აღნიშნავს *BRCA2* მუტაციის მატარებელს, ხოლო *მინუსი* ნიშანი აღნიშნავს არამატარებელს, რაც დნმ-ის სექვენირებით განისაზღვრა. დიაგნოზის გვერდით გამოსახულია ასაკი დიაგნოზის დასმისას. სიმსივნის ტიპის აღმნიშვნელი შემოკლებებია: Br - ძუძუს; Lu - ფილტვის; Ov - საკვერცხის; Pa - პანკრეასის; Pr – პროსტატის (წინამდებარე ჯირკვლის). სხვა შემოკლებებია: Bso - ორმხრივი სალფინგოოოფორექტომია; d - ასაკი გარდაცვალებისას, PxBmx – პროფილაქტიკური ორმხრივი მასტექტომია. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

პაციენტებში ძუძუს და საკვერცხის კარცინომა ქრომოსომული არასტაბილურობით და სიმსივნის სუპრესორი სხვა გენების ხშირი მუტაციებით ხასიათდება. სიმსივნის განვითარებას *BRCA1* და *BRCA2* გენის გერმინაციული მუტაციების მატარებლებში, შეიძლება მოჰყვეს სიმსივნურ უჯრედებში ამ გენებიდან ერთ-ერთის ან ორივე ალელის ფუნქციის დაკარგვა (იხ. მე-15 თავი). მეორე ალელის მიერ ფუნქციის სომატური დაკარგვა, თავის მხრივ, შესაძლებელია გამოწვეული იყოს მრავალი მექანიზმით, როგორებიცაა ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, ინტრაგენური მუტაცია ან პრომოტორის ჰიპერმეთილირება. *BRCA1*-ის ან *BRCA2*-ის მეორე ალელის მიერ ფუნქციის დაკარგვის მაღალი სიხშირის გამო ის ოჯახები, რომლებშიც გერმინაციული *BRCA1* ან *BRCA2* მუტაციების სეგრეგაცია ხდება, ნეოპლაზიის აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრულობას ავლენენ. *BRCA*1 ან *BRCA2* გერმინაციული მუტაციების გავრცელების სიხშირე ძლიერ ცვალებადობს პოპულაციაში და ხშირად დამფუძნებლის ეფექტზე მიუთითებს. ისლანდიაში *BRCA2* 999del5 მუტაცია სპეციფიკურ ჰაპლოტიპში ხდება და მისი გავრცელების სიხშირე 0,6%-ია. აშკენაზის ებრაელებში *BRCA1* 185 delAG, 5382insC მუტაციები და *BRCA2* 6174 delT მუტაციაც სპეციფიკურ ჰაპლოტიპებში ხდება, გავრცელების სიხშირეები კი, შესაბამისად, 1%, 0,4% და 1,2%-ის ტოლია.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

პაციენტებს *BRCA1* და *BRCA2* გერმინაციული მუტაციებით განვითარების მაღალი რისკი აქვთ ზოგიერთი სიმსივნის მიმართ (იხ. ცხრილი). საკვერცხის და ქალის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის გაზრდილ რისკთან ერთად, *BRCA1* მუტაციები ზრდის წინამდებარე ჯირკვლის, მელანომის და, სავარაუდოდ, მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის რისკს. ამის მსგავსად, საკვერცხის და ქალის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის გაზრდილ რისკთან ერთად, გერმინაციული *BRCA2* მუტაციებიც ზრდის წინამდებარე ჯირკვლის, პანკრეასის, ნაღვლის სადინარის, ნაღვლის ბუშტის, მელანომისა და მამაკაცის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების რისკს. *BRCA1* ან *BRCA2* გენების მუტაციების მატარებელ ქალებში ძუძუს, საკვერცხის (ან ორივეს) პენეტრანტობის საერთო მაჩვენებელი *BRCA1* მუტაციებისთვის დაახლოებით 50-80%-ია, მაგრამ შედარებით მცირეა *BRCA2* მუტაციის დროს (40% ძუძუს და 10% – საკვერცხის სიმსივნის შემთხვევაში). იმ ოჯახების დაახლოებით 2/3-ს, რომელთა ანამნეზში იყო ძუძუს და საკვერცხის სიმსივნის შემთხვევები, აღინიშნებოდა *BRCA1* მუტაციის სეგრეგაცია, ხოლო იმ ოჯახების ორ მესამედში, სადაც იყო მამაკაცის და ქალის ძუძუს სიმსივნის ფორმები, *BRCA2* მუტაციების მატარებლობა გამოვლინდა.

მართვა

ქალებს, რომელთაც აქვთ *BRCA1* ან *BRCA2* გერმინაციული მუტაცია, ურჩევენ ხშირად ჩაიტარონ საკვერცხეებისა და სარძევე ჯირკვლის გამოკვლევები, ხოლო რისკის მქონე მამაკაცები, რომლებიც იმავე მუტაციებს ატარებენ, ხშირად უნდა შემოწმდნენ სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეზე და ჩაიტარონ წინამდებარე ჯირკვლის ლაბორატორიული გამოკვლევები. იმ ოჯახებში, სადაც დადგენილია გერმინაციული მუტაციების მატარებლობა, მოლეკულური ანალიზი პაციენტთა დროული მკურნალობის ან დაავადების პრევენციის მიზნით უნდა ტარდებოდეს. ტოტალური ორმხრივი მასტექტომიის შემთხვევაში ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი 90%-ით მცირდება, მაგრამ რისკის სრული აღმოფხვრა შეუძლებელია, რადგან სარძევე ჯირკვლის ქსოვილი ხშირად მაინც რჩება ორგანიზმში. ორმხრივი სალპინგოოოფორექტომიის (საკვერცხეების და საშვილოსნოს ყელის ამოკვეთის) შემთხვევაშიც საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკი 90%-ით იკლებს.

კუმულაციური რისკი (%) 70 წლის ასაკში

	ქალი		მამაკაცი	
	ძუძუს კიბო	საკვერცხის კიბო	ძუძუს კიბო	პროსტატის კიბო
მთლიანი პოპულაცია	8-10	1.5	<0.1	10
BRCA1 მუტაციის მატარებლები	40-87	16-63	?	25
BRCA2 მუტაციის მატარებლები	28-84	27	6-14	20

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მდედრობითი სქესი, ასაკი და ოჯახური ანამნეზი ძუძუს კიბოს მთავარი რისკ-ფაქტორებია. დასავლეთის ქვეყნებში ქალებში ძუძუს კიბოს განვითარების კუმულაციური პოპულაციური რისკი 40 წლის ასაკში არის 1/200, 1/50 – 50 წლის ასაკში და 1/10 – 70 წლის ქალებში. თუ პაციენტებს ჰყავთ პირველი რიგის ნათესავი, რომელსაც ძუძუს კიბო 55-წლის ასაკის შემდეგ განუვითარდა, მათთვის ძუძუს კიბოს შეფარდებითი რისკი 1,6-ია, ხოლო შეფარდებითი რისკი 2,3-მდე იზრდება, თუ ძუძუს კიბო ნათესავს განუვითარდა 55 წლამდე ასაკში და 3,8-მდე – 45 წლამდე ასაკის შემთხვევაში. თუ პირველი რიგის ნათესავს ჰქონდა სარძევე ჯირკვლების ორმხრივი სიმსივნე, შეფარდებითი რისკი უკვე 6,4-მდე იზრდება. *BRCA1*-ის ან B *BRCA2* -ის გერმინაციული მუტაციების მატარებელ პაციენტებს აქვთ 50%-იანი რისკი იმისა, რომ მემკვიდრეობით გადასცემენ მუტაციას შთამომავლებს. არასრული პენეტრანტობისა და ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო სიმსივნის განვითარების ვადების ზუსტი პროგნოზირება შეუძლებელია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რა ასაკში და რა პირობებშია მიზანშეწონილი რისკის მატარებელი ბავშვის გამოკვლევა?
2. როგორია წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნის განვითარების რისკი ვაჟიშვილისათვის, თუ მშობელი არის *BRCA1*–ის გერმინაციული მუტაციის მატარებელი? *BRCA2* -ის გერმინაციული მუტაციის?
3. ამჟამად *BRCA1*-ის მაკოდირებელი უბნის სექვენირება მუტაციებს იმ ოჯახების მხოლოდ 60--70%-ში ავლენს, სადაც ამ გენთან შეჭიდულობა აღინიშნება. რომელ მუტაციებს ვერ გამოავლენს სექვენირება? როგორ ინტერპრეტაციას მოუძებნით ფრაზას „სექვენირებამ ვერ გამოავლინა რაიმე მუტაცია“ და რას ურჩევთ პაციენტს ამ შემთხვევაში? როგორ სიცხადეს შეიტანს ოჯახის დაავადებული წევრის ტესტირება ანალიზის შედეგებში?

ლიტერატურა

King M-C : The race to clone BRCA1 , *Science* 343 : 1462 – 1465 , 2014 .

Lynch HT , Snyder C , Casey MJ : Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Ann Oncol* 24 (Suppl 8): 83 – 95 , 2013 .

Mavaddat N , Peock S , Frost D , et al : Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers , *J Natl Cancer Inst* 105 : 812 – 822 , 2013 .

Metcalfe KA , Kim-Sing C , Ghadirian P , et al : Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation , *Clin Genet* 85 : 21 – 30 , 2014 .

შარკო-მარი-თუსის დაავადება. ტიპი 1A
(*PMP22*-ის მუტაცია ან დუპლიკაცია, MIM 118220)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- გენის დოზირება
- რეკომბინაცია დნმ-ის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულობამდე
- დისტალური ნაწილების პროგრესირებადი სისუსტე
- დისტალური კუნთების განლევა
- ჰიპორეფლექსია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ბოლო წლებში ჯ.თ.-მ, 18 წლის გოგონამ, შეამჩნია პროგრესირებადი სისუსტე, გამძლეობის, სიარულისა და სირბილის უნარის დაქვეითება. იგი ფეხების ხშირ სპაზმებსაც უჩიოდა, რაც სიცივეში, საგნებზე გადაბიჯების და კიბეებზე ასვლის დროს უძლიერდებოდა. გოგონამ ვერ გაიხსენა წარსულში გადატანილი რაიმე დაავადება ან შემთხვევა, დაკავშირებული ანთებით პროცესთან, როგორიცაა კუნთების ტკივილი, ცხელება, ძილის დროს ოფლიანობა. მისი ოჯახის ყველა წევრი ასევე უარყოფდა დაავადების მსგავსი ნიშნების ან ნერვ-კუნთოვანი პათოლოგიის არსებობას. ჯ.თ. იყო გამხდარი, ქვედა კიდურების გამოხატული ატროფიით; ტერფის მოხრის და გაშლის დროს გრძნობდა უღონობას; არ აღენიშნებოდა აქილევსის რეფლექსი; უჭირდა დგომა ქუსლებზე და თითის წვერებზე. სხვა დარღვევები არ ჰქონია. ნევროლოგიური გამოკვლევის მონაცემებით, ნერვში აგზნების გადაცემის სიჩქარე პაციენტში 25 მ/ წმ-ს შეადგენდა, ანუ მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული (ნორმაში სიჩქარე 43 მ/წმ-ს აღემატება). ნერვის ბიოფსიამ სეგმენტური დემიელინიზაცია და მიელინის გარსის ჰიპერტროფია (ნერვის ბოჭკოების ირგვლივ შვანის უჯრედების შესქელება) გამოავლინა. არ აღინიშნებოდა ანთებითი პროცესი. ნევროლოგის აზრით, გამოკვლევის შედეგები დემიელინიზებული ნეიროპათიის, კერძოდ, შარკო-მარი-თუსის დაავადების I ტიპის (CMT1) არსებობაზე მიუთითებდა. ამ დაავადებას სხვაგვარად I ტიპის მემკვიდრულ მოტორულ-სენსორულ ნეიროპათიას უწოდებენ. იქიდან გამომდინარე, რომ CMT1-ის ყველაზე ხშირი მიზეზი პერიფერიული მიელინის 22-ე ცილის შესაბამისი გენის *(PMP22*-ის) დუპლიკაციაა, ნევროლოგმა ამ დუპლიკაციის საიდენტიფიკაციო ტესტირების ჩატარება მოითხოვა. ტესტმა დაადასტურა, რომ ჯ.თ.-ს ჰქონდა *PMP22* ალელის დუპლიკაცია და, შესაბამისად, შარკო-მარი-თუსის 1A ტიპის დაავადება.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

შარკო-მარი-თუსის (CMT) დარღვევები მემკვიდრული ნეიროპათიების გენეტიკურად ჰეტეროგენურ ჯგუფს განეკუთვნება, რომელსაც ახასიათებს ქრონიკული მოტორული და სენსორული პოლინეიროპათია. CMT-ს ქვეჯგუფებად ყოფენ მემკვიდრეობითი ხასიათის, ნეიროპათოლოგიური ცვლილებების და კლინიკური ნიშნების მიხედვით. CMT1-ს განსაზღვრავენ, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ დემიელინიზებად ნეიროპათიას, რომელიც გენეტიკური ჰეტეროგენურობით ხასიათდება. 100 000 ინდივიდიდან საშუალოდ 15 ადამიანია დაავადებული CMT1-ით. CMT1-ის შემთხვევათა 70-80%-ს CMT1A შეადგენს. ამ უკანასკნელს განაპირობებს *PMP22*-ის დოზის მომატება, რაც, თავის მხრივ, მეორადია და გამოწვეულია მე-17 ქრომოსომის *PMP22* გენის დუპლიკაციით. CMTIA-ს შემთხვევათა 20-33%-ში ხდება დე ნოვო დუპლიკაცია, მათ შორის 90%-ზე მეტი მამრობითი სქესის ინდივიდებში მეიოზის მიმდინარეობისას ხდება.

პათოგენეზი

PMP22 ინტეგრალური მემბრანული გლიკოპროტეინია. პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში ის გვხვდება კომპაქტურ მიელინში, არაკომპაქტურში კი - არა. PMP22-ის ფუნქცია ბოლომდე გარკვეული არ არის, თუმცა მას განმსაზღვრელი როლი აქვს მიელინის კომპაქტიზაციაში.

PMP22-ის დომინანტურ ნეგატიურ მუტაციებსა თუ *PMP22*-ის გაზრდილ დოზირებას შეუძლია გამოიწვიოს დემიელინიზაციით განპირობებული პერიფერიული პოლინეიროპათია. PMP22-ის გაზრდილი დოზირება 1,5-მგბ-იანი უბნის ტანდემური დუპლიკაციის შედეგია 17p11.2-ში, რომელიც ფლანკირებულია 98%-ით იდენტური დნმ-ის განმეორებადი თანამიმდევრობებით. მეიოზის პროცესში ამ ფლანკირებული განმეორებადი ელემენტების არასწორმა განლაგებამ შეიძლება გამოიწვიოს არათანაბარი კროსინგოვერი და წარმოშვას 1,5 მგბ-იანი უბნის დუპლიკაციის შემცველი ერთი ქრომატიდა, ხოლო მეორე ქრომატიდა – რეციპროკული დელეციით. (რეციპროკული დელეცია მემკვიდრეობით ნეიროპათიას იწვევს, რასაც მოსდევს დამბლა [HNPP]). ინდივიდს, რომელიც მემკვიდრეობით იღებს დუპლიცირებულ ქრომოსომას, ნორმალური *PMP22* გენის სამი ასლი ექნება და, შესაბამისად, *PMP22*-ის ზეექსპრესია (იხ. მე-6 თავი).

PMP22-ის ზეექსპრესიას ან *PMP22*-ის დომინანტური ნეგატიური ფორმების ექსპრესიას კომპაქტური მიელინის წარმოქმნისა და შენარჩუნების უუნარობამდე მივყავართ. ნერვის ბიოფსიის პრეპარატების ანალიზი მძიმედ დაავადებულ ბავშვებში მიელინის დიფუზურ უკმარისობას ადასტურებს. საშუალო სიმძიმის პაციენტებს აღენიშნებათ სეგმენტური დემიელინიზაცია და მიელინის გარსის ჰიპერტროფია. გაურკვეველი რჩება მექანიზმი, რომლითაც *PMP22*-ის ზეექსპრესია ამ პათოლოგიურ პროცესს იწვევს.

CMT1-ის თანმდევი კუნთების სისუსტე და ატროფია კუნთების დენერვაციის შედეგია, რასაც, თავის მხრივ, აქსონური დეგენერაცია იწვევს. ხანგრძლივმა დაკვირვებამ პაციენტებზე დაადასტურა ასაკზე დამოკიდებული ნერვულ ბოჭკოთა სიმკვრივის შემცირება, რაც თანაფარდობაშია დაავადების სიმპტომების გაუარესებასთან. თაგვების მოდელებით მიღებული მონაცემები იმაზე მიუთითებს, რომ მიელინი აქსონური ციტოჩონჩხის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. მექანიზმი, რომლითაც დემიელინიზაცია აქსონურ ციტოჩონჩხს ცვლის და აქსონურ დეგენერაციაზე მოქმედებს, ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

CMT1A-ს თითქმის სრული პენეტრანტობა ახასიათებს, თუმცა დაავადების სიმძიმე, დაწყების დრო და მიმდინარეობა სხვადასხვა ოჯახში და ცალკეული ოჯახის სხვადასხვა წევრში ძლიერ განსხვავდებულია. ბევრი პაციენტი დახმარებისათვის საერთოდ არ მიმართავს ექიმს იმის გამო, რომ მისი დაავადების სიმპტომები სუსტად არის გამოხატული ან იმის გამო, რომ ავადმყოფები ეგუებიან და არ უჩივიან არსებულ სიმპტომებს. მეორე მხრივ, ზოგიერთ პაციენტს დაავადების მძიმე გამოვლინება ახალშობილობის და ჩვილობის ასაკიდანვე აღენიშნება.

CMT1A-ის სიმპტომები ძირითადად სიცოცხლის პირველი ორი ათწლეულის განმავლობაში იჩენს თავს. 30 წლის ზემოთ დაავადების დაწყება იშვიათია. CMT1A, როგორც წესი, ფეხის დისტალური კუნთების ნელა პროგრესირებადი სისუსტით და ატროფიით იწყება და საშუალო ხარისხის სენსორული დარღვევების ფონზე მიმდინარეობს (სურ. **C-8**). ტერფების და ფეხების სისუსტე სიარულის მანერის შეცვლას, ტერფის პარალიზებას და ზოგჯერ მათ დეფორმაციას (მრუდე ტერფი და ფეხის ჩაქუჩისებური

სურათი C-8 ფეხის დისტალური კუნთის განლევა ასაკოვან მამაკაცში *PMP22*-ის დუპლიკაციით. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

თითები) იწვევს, რასაც წონასწორობის დარღვევამდე მივყავართ. ზოგიერთი ავადმყოფი საერთოდ კარგავს სიარულის უნარს. ხელის კუნთების დამახასიათებელი სისუსტე, ჩვეულებრივ, დაავადების უფრო გვიანდელ სტადიებზე იჩენს თავს და მძიმე შემთხვევებში გამშლელი და მომხრელი კუნთების დისბალანსის გამო თითების კლანჭისებურ დეფორმაციას იწვევს. სხვა თანმხლები დარღვევებიდან აღსანიშნავია რეფლექსების დაქვეითება ან გაქრობა, ზედა კიდურების ატაქსია და თითების ტრემორი, სქოლიოზი, პალპაციით შესამჩნევი კანქვეშა ნერვების გამსხვილებები. პათოლოგიურ პროცესში ზოგჯერ დიაფრაგმის და ავტონომური ნერვული სისტემის ნერვებიც ერთვება.

ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევით CMT1A-ის მთავარ მახასიათებელ ნიშანს ყველა ნერვში და ნერვის ყველა სეგმენტში ნერვულ იმპულსთა გატარების სიჩქარის შემცირება წარმოადგენს, რაც დემიელინიზაციით არის გამოწვეული. იმპულსების გატარების სიჩქარის მაქსიმალური ვარდნა, ჩვეულებრივ, 2-5 წლის ასაკისთვის არის დამახასიათებელი, თუმცა კლინიკური სიმპტომები ზოგჯერ შეიძლება წლობით არ გამომჟღავნდეს.

მართვა

CMT1-ის დიაგნოზი კლინიკური, ელექტროფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მონაცემების საფუძველზე ისმება, თუმცა საბოლოო დიაგნოზს ხშირად მუტაციის გამოვლენა ადასტურებს. ხშირად რთულია CMT1-ისა და HNPP-ის გარჩევა ანთებითი ხასიათის პერიფერიული ნეიროპათიებისგან. შესაბამისად, მოლეკულური ტესტირების ჩატარებამდე მემკვიდრული ნეიროპათიების მქონე ბევრ პაციენტს იმუნოსუპრესიულ თერაპიას უტარებენ. ბუნებრივია, მსგავსი მკურნალობა უშედეგოა.

CMT1-ის თერაპია დღემდე არ არსებობს. შესაბამისად, მკურნალობის მართვა სიმპტომური ხასიათის არის. დაავადების პროგრესირების პარალელურად, მკურნალობა სამ ძირითად პრინციპს ეფუძნება: კუნთების ტონუსის გამაძლიერებელი ვარჯიშებს, რომლის მიზანია გადაადგილების უნარის და სათანადო ფუნქციების შენარჩუნების გახანგრძლივება; ორთოპედიული საშუალებების და სპეციალური ადაპტაციური სალტეების გამოყენებას და ორთოპედიულ ქირურგიას. შემდგომში წარმოშობილი დისფუნქციის გამო შეიძლება საჭირო გახდეს ამბულატორიული საშუალებების გამოყენება, მაგალითად, ხელჯოხების, ყავარჯნის ან, იშვიათად, დაავადების მძიმე ფორმების შემთხვევებში, ბორბლებიანი სავარძლის. ყველა პაციენტს უნდა გავუწიოთ კონსულტაცია და მოვუწოდოთ ნეიროტოქსიკური მედიკამენტებისა და ქიმიური ნივთიერებების გამოყენებისაგან თავშეკავებისკენ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ვინაიდან *PMP22*-ის დუპლიკაცია და *PMP22*-ის წერტილოვან მუტაციათა უმეტესობა აუტოსომურ-დომინანტურია და სრული პენეტრანტობით ხასიათდება, დაავადებული მშობლის მიერ CMT1A-თი დაავადებული ბავშვის გაჩენის ალბათობა 50%-ს შეადგენს. მეორე მხრივ, *PMP22*-ის დუპლიკაციის და *PMP22*-ის მუტაციების ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო დაავადების სიმძიმის პროგნოზირება შეუძლებელია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ადამიანის გენომში გენომური დელეციები და დუპლიკაციები ხშირად განმეორებადი თანამიმდევრობების რეკომბინაციებით არის გამოწვეული (იხ. მე-6 თავი). დაასახელეთ სამი დაავადება, რომლებსაც იწვევს დელეცია განმეორებადი თანამიმდევრობების სავარუდო რეკომბინაციის შემდეგ. ამ დელეციებიდან რომელი ასოცირდება რეციპროკულ დუპლიკაციასთან? რეკომბინაციის რომელ მექანიზმზე მიუთითებს რეციპროკული დუპლიკაციის იდენტიფიკაცია? რას ამტკიცებს რეციპროკული დუპლიკაციის არარსებობა?
2. ზოგადად, გენომური დუპლიკაციები, გენომური დელეციებისაგან განსხვავებით, ნაკლებად მძიმე დაავადებებთან ასოცირდება; მაგრამ *PMP22* ალელის დუპლიკაცია უფრო მძიმე შედეგს იწვევს, ვიდრე *PMP22* ალელის დელეცია. განიხილეთ განსხვავების სავარაუდო მიზეზები.
3. დაასახელეთ ორი სხვა დაავადება, რომელთაც გენის დოზირების ეფექტი განაპირობებს.

ლიტერატურა

Bird TD: Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1205/.

Harel T, Lupski JR: Charcot-Marie-Tooth disease and pathways to molecular based therapies, Clin Genet 86: 422 – 431, 2014.

CHARGE-ის სინდრომი (*CHD7* მუტაცია, MIM 214800)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- პლეიოტროპია
- ჰაპლოუკმარისობა
- ასოციაცია ან სინდრომი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- თვალის ფერადი გარსის, ბადურის, ოპტიკური დისკის ან მხედველობის ნერვის კოლობომა
- გულის მანკები
- ქოანების ატრეზია
- ჩამორჩენა ზრდა-განვითარებაში
- სასქესო ორგანოთა ანომალიები
- ყურის ანომალიები
- სახის ნერვის დამბლა
- გაპობილი ტუჩი
- ტრაქეოეზოფაგური ფისტულა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ე.ლ., გოგონა, დაიბადა დროული ფიზიოლოგიური მშობიარობის შედეგად. 34 წლის დედისათვის ეს იყო პირველი ორსულობა და პირველი მშობიარობა გართულების გარეშე. დაბადებისას შეამჩნიეს, რომ ბავშვს მარჯვენა ყური ფიალისებურად ჩაზნექილი და უკან შეტრიალებული ჰქონდა. კვებასთან დაკავშირებული პრობლემის გამო გოგონა მოათავსეს ახალშობილთა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში. მარჯვენა ნესტოში ნაზოგასტრალური მილის შეყვანა ვერ მოხერხდა. წარუმატებლობის მიზეზი ცალმხრივი ქოანური ატრეზია აღმოჩნდა. გენეტიკოსის ვარაუდით, ე.ლ. CHARGE-ის სინდრომით იყო დაავადებული. შემდგომმა გამოკვლევებმა, ექოკარდიოგრაფიის ჩათვლით, აჩვენა წინაგულთაშორისი ძგიდის მცირე დეფექტი, ოფთალმოლოგიურმა გამოკვლევამ კი გამოავლინა მარცხენა თვალის ბადურის კოლობომა. წინაგულების დეფექტი ქირურგიულად აღდგა გართულებების გარეშე. ახალშობილთა სმენის სკრინინგი ვერ მოხერხდა, მაგრამ მოგვიანებით ბავშვს დაუდგინდა მსუბუქიდან საშუალომდე ხარისხის ნეიროსენსორული ხასიათის სმენის დაქვეითება. CHARGE-ის სინდრომთან დაკავშირებული გენის *CHD7*-ის გამოკვლევამ გამოავლინა 5418C>G ჰეტეროზიგოტური მუტაცია 26-ე ეგზონში, რაც იწვევს ნაადრევი ტერმინაციული კოდონის (Tyr1806Ter) წარმოშობას. ბავშვის მშობლების გენეტიკური ანალიზი მუტაციაზე უარყოფითი აღმოჩნდა, რაც იმაზე მიუთითებდა, რომ ე.ლ.-ის შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა დე ნოვო მუტაციას. შესაბამისად, ბავშვის მშობლებს ექიმებმა აცნობეს, რომ მომავალი ორსულობის შეემთხვევებში დაავადების განმეორების რისკი დაბალი იქნებოდა, თუმცა მაინც შესაძლებელი მამისეული გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის გამო. ერთი წლის ასაკში ე.ლ.-ს გამოუვლინდა ზოგადი მოტორული აქტივობის ზომიერი დაქვეითება და მეტყველებაში ჩამორჩენა. მისი სიმაღლე და წონა იყო მე-5 პროცენტილზე, ხოლო თავის გარშემოწერილობა მე-10-ზე. დაიგეგმა ყოველწლიური მეთვალყურეობა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

CHARGE-ის სინდრომი (MIM 214800) აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებაა მრავლობითი თანდაყოლილი მანკებით, რომელიც ტესტირებულ ინდივიდთა უმრავლესობაში *CHD7* გენის მუტაციებით არის გამოწვეული. გამოთვლილია, რომ CHARGE სინდრომი 3000-12000 ახალშობილიდან ერთში გვხვდება, თუმცა გენეტიკური ტესტირების უახლეს მეთოდებს შეუძლია გამოავლინოს *CHD7*-ის მუტაციები ატიპურ შემთხვევებშიც, რაც დაავადების გავრცელების სიხშირის საერთო მაჩვენებელს ზრდის.

პათოგენეზი

CHD7 გენი 8q12 უბანშია მოთავსებული და ქრომოდომენის ჰელიკაზას დნმ-თან დაკავშირებული გენების (*CHD*) სუპეროჯახს განეკუთვნება. ვარაუდობენ, რომ ამ ოჯახის ცილები ემბრიონის ადრეული განვითარების პერიოდში ზემოქმედებენ ქრომატინის სტრუქტურასა და გენის ექსპრესიაზე. *CHD7* გენი ყველგან, ნაყოფის თუ მოზარდის თითქმის ყველა ქსოვილში, ექსპრესირებს, მათ შორის, თვალში, ყურის ლოკოკინაში, თავის ტვინში, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, კუჭში, ნაწლავებში, ძვლებში, გულში, თირკმელებში, ფილტვებში და ღვიძლში. CHARGE-ის სინდრომიან პაციენტებს *CHD7* გენში 500-ზე მეტი ჰეტეროზიგოტური ხასიათის ნონსენს და მისენს-მუტაციები, აგრეთვე 8q12 ქრომოსომული უბნის დელეცია აღენიშნებათ, რომელიც *CHD7* გენსაც მოიცავს. აღნიშნული ცვლილებები განამტკიცებს მოსაზრებას, რომ CHARGE-ის სინდრომს *CHD7* გენის ჰაპლოუკმარისობა განაპირობებს. მუტაციების უმრავლესობა ახალია, ასევე გენში არსებობს მუტაციის რამდენიმე ცხელი წერტილი. CHARGE სინდრომის მქონე ზოგიერთ ავადმყოფში არ ვლინდება რაიმე შესამჩნევი მუტაცია *CHD7*-ში, რაც განამტკიცებს აზრს, რომ დაავადება სხვა ლოკუსების მუტაციებმაც შეიძლება გამოიწვიოს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

აბრევიატურა CHARGE ინგლისური სიტყვების საწყისი ასოებისგან წარმოდგება (Coloboma, Heart defects, Atresia of the choanae, Retardation of the growth and development, Genital abnormalities, Ear anomalies – კოლობომა, გულის მანკები, ქოანების ატრეზია, ჩამორჩენა ზრდა-განვითარებაში, სასქესო ორგანოების ანომალიები, ყურის ანომალიები). ჩამოთვლილი დარღვევები სინდრომის ყველაზე დამახასიათებელი ნიშნებია. სახელწოდება დისმორფოლოგების მიერ არის მოწოდებული, როგორც უცნობი ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის დარღვევათა გამომხატველი დასახელება. მას შემდეგ, რაც CHARGE-თან ასოცირებული *CHD7*-ის მუტაციები აღწერეს, პათოლოგია დისმორფულ სინდრომად, მიზეზობრივად ერთმანეთთან დაკავშირებულ ანომალიათა ჯამურ გამოვლინებად მიიჩნიეს (იხ. მე-14 თავი). ამჟამად ძირითად სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებად ითვლება თვალის კოლობომა (აზიანებს ფერად გარსს, ბადურას, სისხლძარღვოვან გარსს, დვრილს და მიკროფთალმიასთან ასოცირდება ან მის გარეშე არსებობს), ქოანების ატრეზია (ცალმხრივი ან ორმხრივი სტენოზით ან ატრეზიით გამოხატული), კრანიალურ ნერვთა დაზიანება (სახის ნერვის ცალმხრივი ან ორმხრივი დამბლა, ნეიროსენსორული ხასიათის სიყრუე, ყლაპვასთან დაკავშირებული პრობლემები) და ყურის დამახასიათებელი ანომალიები (ფიალის ფორმის ყურის ნიჟარა, შუა ყურის ძვლების დეფექტები, შერეული სიყრუე, ლოკოკინას დეფექტები). უფრო იშვიათია სხვა პათოლოგიები, მაგალითად, ტურ-სასის ნაპრალი, გულის თანდაყოლილი მანკი, ზრდის შეფერხება, ტრაქეოეზოფაგური ფისტულა, საყლაპავის ატრეზია. CHARGE სინდრომის დიაგნოზს იმ შემთხვევაში სვამენ, როცა დაავადება სამი-ოთხი ძირითადი ან ორი ძირითადი და სამი დამატებითი დიაგნოსტიკური ნიშნით არის გამოხატული (სურ.C-9).

პერინატალური ან ახალშობილთა ადრეული (6 თვემდე ასაკის) სიკვდილიანობა დაავადებულთა ნახევარზე მეტში აღინიშნება და მჭიდრო თანაფარდობაშია განსაკუთრებით მძიმე თანდაყოლილ ანომალიებთან, მათ შორის, ქოანების უკანა ორმხრივ ატრეზიასთან და გულის მანკებთან. ავადობის და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი მიზეზი გასტროეზოფაგური რეფლუქსია. ხშირია კვებითი დარღვევებიც. მოზარდ და ზრდასრულ ავადმყოფთა 50%-ზე მეტი კვებისათვის გასტროსტომური მილის ჩადგმას საჭიროებს. CHARGE

სურათი C-9 ყურის და თვალის ანომალიები CHARGE-ის სინდრომით დაავადებულებში. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

სინდრომის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას დაგვიანებული სქესობრივი მომწიფება აღენიშნება. დაყოვნებული განვითარება ან გონებრივი უნარშეზღუდულობა უპირატესად საშუალო ან მძიმე ხარისხისაა. ვფიქრობთ, რომ მომავალში, მას შემდეგ, რაც *CHD7*-ის მუტაციაზე ტესტირება CHARGE სინდრომის მქონე ინდივიდთა უფრო და უფრო მეტ რაოდენობას გამოავლენს, დაავადების თავისებურებები უკეთ განისაზღვრება, ფენოტიპური სპექტრი კი გაფართოვდება.

მართვა

CHARGE-ის სინდრომზე ეჭვის არსებობისას აუცილებელია დეტალური გამოკვლევის ჩატარება ქოანების ატრეზიის ან სტენოზის (ცალმხრივი), გულის თანდაყოლილი მანკების, ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევების, თირკმელების ანომალიების, სმენის დაქვეითების, კვებასთან დაკავშირებული გართულებების გამოსავლენად. მეურვეობა თანდართული სიმახინჯეების ქირურგიულ კორექციას და პრობლემების გადაჭრას ითვალისწინებს. ბავშვის განვითარების ხარისხის დადგენა მეთვალყურეობის პროცესის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. *CHD7*-ის მუტაციების გამოსავლენი ტესტების ხელმისაწვდომობასთან ერთად მოლეკულური დიაგნოზის დასმა, სულ მცირე, დაავადებულთა 50%-შია შესაძლებელი. დაავადების გამომწვევი სხვა იშვიათი მიზეზებიდან აღსანიშნავია *SEMA3E* მუტაციები.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

CHARGE-ის სინდრომს თითქმის ყოველთვის ახალი დომინანტური მუტაციები იწვევს, რომლებიც ძირითადად წარმოიქმნებიან მამისეულ გერმინაციულ უჯრედებში. შესაბამისად, მომდევნო თაობებში დაავადების განმეორების ალბათობა დაბალია. დღეისათვის მონოზიგოტური ტყუპების მხოლოდ ერთი შემთხვევაა ცნობილი, სადაც ორივე ტყუპისცალს CHARGE-ის სინდრომი აღენიშნებოდა. აღწერილია კიდევ ერთი ოჯახი, სადაც ამ სინდრომით დაავადებული იყო ორივე ტყუპისცალი - გოგონა და ვაჟი. აღნიშნული შემთხვევები იმაზე მიუთითებს, რომ სინდრომის შემთხვევაში ზოგჯერ შეიძლება აღინიშნებოდეს გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმი. როდესაც დაავადებულში დასტურდება *CHD7* გენის მუტაციის არსებობა, ორივე მშობელში კი ტესტის პასუხი მუტაციაზე უარყოფითია, მომდევნო ორსულობისას სინდრომიანი ბავშვის დაბადების ალბათობა 5%-ზე ნაკლები იქნება. თავად ავადმყოფის შთამომავლებში კი დაავადების ალბათობა 50%-ს უტოლდება.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ახსენით განსხვავება ასოციაციასა და სინდრომს შორის. დაასახელეთ გავრცელებული ასოციაციის მაგალითი.
2. რა მექანიზმით შეუძლია ქრომოდომენური ცილის ჰაპლოუკმარისობას გამოიწვიოს CHARGE-ის სინდრომის პლეიოტროფული ეფექტი?
3. რატომ ჩაუტარებდით გენეტიკურ კონსულტაციას *CHD7*-ში დე ნოვო მუტაციის მატარებელი ბავშვის მშობლებს, რომელთაც რეციდივის 5%-იანი ალბათობა აქვთ? შეიცვლება თუ არა რისკის მაჩვენებელი, თუ მათი მომდევნო შვილიც დაავადებული იქნება?

ლიტერატურა

Hus P, Ma A, Wilson M, et al: CHARGE syndrome: a review, *J Paediatr Child Healt*50:504–511, 2014.

Janssen N, Bergman JE, Swertz MA, et al: Mutation update on the *CHD7* gene involved in CHARGE syndrome, *Hum Mutat* 33:1149 1160, 2012.

Lalani SR, Hefner MA, Belmont JW, et al: CHARGE syndrome. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/.

Pauli S, von Velsen N, Burfeind P, et al: *CHD7* mutations causing CHARGE syndrome are predominantly of paternal origin, *Clin Genet* 8:234–239, 2012.

ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია (*BCR-ABL1* ონკოგენი)

სომატური მუტაცია

ძირითადი პრინციპები

- ქრომოსომული ანომალიები
- ონკოგენის გააქტივება
- შერწყმული ცილა
- „მრავლობითი დარტყმის“ ჰიპოთეზა
- ონკოგენზე დამიზნებული თერაპია

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: შუახნის ასაკიდან სიბერემდე
- ლეიკოციტოზი
- სპლენომეგალია
- დაღლილობა და ზოგადი სისუსტე

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ე.ს., 45 წლის ქალი ყოველწლიურ შემოწმებას გადიოდა ოჯახის ექიმთან. იგი ჯანმრთელი იყო და განსაკუთრებული ჩივილები არ ჰქონია. პალპაციით ესინჯებოდა ელენთის კიდე, მაგრამ სხვა ანომალიები არ შეინიშნებოდა. სისხლის საერთო ანალიზმა მოულოდნელად აჩვენა ლეიკოციტების გაზრდილი რაოდენობა 31 X 10^9/ლ და თრომბოციტების მომატებული შემცველობა 650 X 10^9/ლ. პერიფერიული სისხლის ნაცხის ანალიზმა აჩვენა ბაზოფილია და მოუმწიფებელი გრანულოციტები. ექიმმა პაციენტი ონკოლოგიურ განყოფილებაში გაგზავნა შემდგომი გამოკვლევებისათვის. მის ძვლის ტვინში აღმოჩნდა მიელოიდური და მეგაკარიოციტული უჯრედების გაზრდილი რაოდენობა და მიელოიდის წილის მომატება ერითროციტებთან შედარებით. ძვლის ტვინის ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა ერთეული მიელოიდური უჯრედები ფილადელფიური ქრომოსომით, der(22)t(9;22)(q34;q11.2). ონკოლოგმა პაციენტს აუხსნა, რომ მას ჰქონდა ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია (CML), რომელიც მართალია, დუნედ მიმდინარეობდა, მაგრამ მომდევნო რამდენიმე წელიწადში ლეიკემიის სიცოცხლისათვის საშიში ფორმის განვითარების საფრთხეს შეიცავდა. ამასთან მან განმარტა, რომ ამჟამად განკურნების ერთადერთი საშუალებაა ძვლის ტვინის ალოგენური ტრანსპლანტაცია, თუმცა ახლად შემუშავებულ მედიკამენტურ თერაპიას, რომელიც გათვლილია ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის გამომწვევი ონკოგენის ფუნქციაზე, ხანგრძლივი რემისიების გამოწვევის ან შენარჩუნების უნარი აქვს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

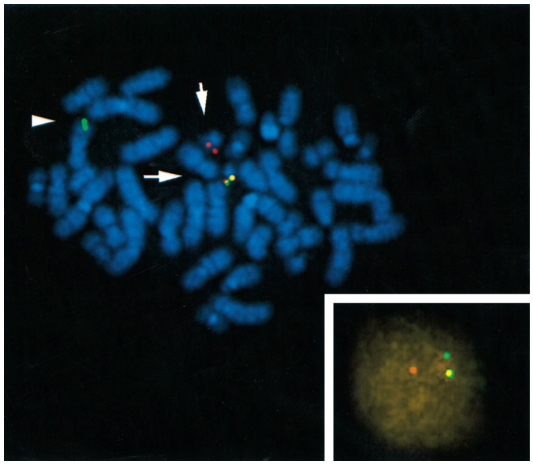
ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია (CML, MIM 608232) ტრანსფორმირებული სისხლმბადი წინამორბედი უჯრედების კლონური ექსპანსიაა, რომელიც განაპირობებს ცირკულირებული მიელოიდური უჯრედების რიცხვის ზრდას. სისხლმბადი წინამორბედი უჯრედების ტრანსფორმაცია *BCR-ABL1* ონკოგენის ექსპრესიით ხდება. CML-ის მქონე პაციენტთა 15%-ს ზრდასრული ინდივიდები შეადგენენ. დაავადებულთა პოპულაციური სიხშირეა 1-2 შემთხვევა 100000-ში. ასაკთან დაკავშირებული სიხშირე მამაკაცებში უფრო მაღალია, ვიდრე ქალებში. (მამაკაცებში – 1,3-1,7; ქალებში – 1,0; იხ. მე-15 თავი).

პათოგენეზი

CML-ით დაავადებულთა დაახლოებით 95%-ს აქვს ფილადელფიური ქრომოსომა, დანარჩენებს – კომპლექსური ტრანსლოკაცია ან მისი ვარიანტები. (იხ. მე-15 თავი). აბელსონის პროტო-ონკოგენი (*ABL1*), რომელიც კოდირებს არარეცეპტორულ თიროზინ კინაზას, ლოკალიზებულია 9q34-ში, ხოლო *BCR* (Breakpoint Cluster Region) გენი, რომელიც ფოსფოპროტეინს კოდირებს, ლოკალიზებულია 22q11-ში. ფილადელფიური ქრომოსომის წარმოქმნის დროს *ABL1* გენი წყდება I ინტრონში, ხოლო *BCR* გენი სამი შესაძლო გაწყვეტის კლასტერული უბნიდან ერთ-ერთში; *BCR* და *ABL1* გენის ფრაგმენტები ერთმანეთს ერწყმიან დერივატულ 22-ე ქრომოსომაში (სურ. C-10). *BCR-ABL1* შერწყმული გენი დერივატულ 22-ე ქრომოსომაში წარმოქმნის ე.წ. შერწყმულ ცილას, რომლის ზომა ცვალებადობს *BCR* პეპტიდის სიგრძის მიხედვით, რომელიც ამინოჯგუფიან დაბოლოებაზე ემაგრება.

დღესდღეობით *ABL1* და *BCR*-ის ნორმალური ფუნქცია ბოლომდე არ არის გარკვეული. *ABL1* საკმაოდ კარგად არის შენარჩუნებული მრავალუჯრედიან ორგანიზმთა ევოლუციის პროცესში. ის აღმოჩენილია როგორც ბირთვში, ისე ციტოპლაზმაში, სადაც როგორც პროდუქტი, დაკავშირებულია შიდა ციტოპლაზმურ მემბრანასთან. *ABL1*-ის ჭარბი შემცველობა ამ ნაწილებში ცვალებადია და დამოკიდებულია უჯრედის ტიპებზე და გამღიზიანებლის მიმართ პასუხზე. *ABL1* მონაწილეობს უჯრედულ ციკლში, სტრესზე პასუხში, ინტეგრინის სიგნალის გადაცემაში და ნერვული სისტემის განვითარებაში. BCR-ის ფუნქციური დომენები აერთიანებს ორმაგსპირალიან ფრაგმენტს სხვა ცილებთან პოლიმერიზაციისათვის, სერინ-ტრეონინ კინაზას დომენს, GDP-GTP ურთიერთგაცვლის დომენს, რომელიც ჩართულია Ras ოჯახის წევრების რეგულაციაში და გუანოზინ ტრიფოსფატაზას გამააქტივებელ დომენს (Rac და Rho GTP-აზას მარეგულირებელს).

ABL1-ის ექსპრესია არ იწვევს უჯრედულ ტრანსფორმაციას, რასაც იწვევს BCR-ABL1 შერწყმული ცილის ექსპრესია. ტრანსგენურ თაგვებს, რომლებიც *BCR-ABL1*-ს ექსპრესირებენ, დაბადებისთანავე უვითარდებათ მწვავე ლეიკემია. ნორმალური თაგვების ინფიცირება რეტროვირუსით, რომელიც ექსპრესირებს *BCR-ABL1*-ს, იწვევს მწვავე და ქრონიკული ლეიკემიის მრავალგვარ ფორმას, რაც დამოკიდებულია გენეტიკურ ფონზე. ABL1-ისაგან განსხვავებით, BCR-ABL1-ს აქვს თიროზინ კინაზას კონსტიტუციური აქტივობა, რომელიც მხოლოდ ციტოპლაზმით შემოიფარგლება. აქ ის ქიმიური ბმით აკავშირებს ერთმანეთთან აქტინის მიკროფილამენტებს. BCR-ABL1 იწვევს ზოგიერთი ციტოპლაზმური სუბსტრატის ფოსფორილებას და



სურათი C-10 FISH ანალიზი მეტაფაზურ და ინტერფაზურ უჯრედებში CML-ის t (9; 22)(q34; q11.2)-ის გამოსავლენად. დნმ-ის ნიმუში შეღებილია DAPI-ით, ზონდი წარმოადგენს დნმ-ის ზონდების ნარევს *BCR* გენისათვის (*წითელი*) 22q11.2-ში და *ABL1* გენისათვის (*მწვანე*) 9q34-ში. t (9; 22)-is მქონე უჯრედებში, მწვანე სიგნალი მოჩანს ნორმალურ მე-9 ქრომოსომაზე (*ისრის თავი*) და წითელი სიგნალი 22-ე ქრომოსომაზე *(მოკლე ისარი)*. *ABL1*-ის der(22) ქრომოსომაში ტრანსლოკაციის შედეგად ყვითელი შერწყმული სიგნალი *(გრძელი ისარი)* ნანახია ორივე, მწვანე და წითელი, სიგნალების ერთდროული არსებობის შემთხვევაში ფილადელფიურ ქრომოსომაზე. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

ამ გზით ააქტივებს სასიგნალო კასკადს, რომელიც, თავის მხრივ, აკონტროლებს სისხლმბადი უჯრედების ზრდას, დიფერენციაციას და, შესაძლოა, ადჰეზიასაც. ამ სასიგნალო გზების არა-რეგულირებულ გააქტივებას შედეგად მოსდევს სისხლმბადი ღეროვანი უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია, ძვლის ტვინიდან იწყება მოუმწიფებელი უჯრედების გამოსვლა და საბოლოოდ ვითარდება CML.

CML თანდათან პროგრესირებს და სულ უფრო აგრესიული ხდება. დაავადების განვითარების პროცესში პაციენტთა 50-80%-ის სიმსივნურ უჯრედებში ხდება დამატებითი ქრომოსომულ ცვლილებები (მე-8 ქრომოსომის ტრისომია, i(17q) ან მე-19 ქრომოსომის ტრისომია) ან წარმოიშობა კიდევ ერთი ფილადელფიური ქრომოსომა. ზოგჯერ ადგილი აქვს ორივე მოვლენას. CML-ის პროგრესირების პარალელურად, ციტოგენეტიკურ ცვლილებებთან ერთად, ხშირად განიცდიან მუტაციას სიმსივნის სუპრესორი გენები და პროტოონკოგენები.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

CML ორ ან სამფაზიანი დაავადებაა. საწყის ანუ ქრონიკულ ფაზას ახასიათებს მოულოდნელი დაწყება, რაც შემდეგ ვლინდება დაავადების ნიშნებში: აღინიშნება დაღლილობის შეგრძნება, ზოგადი სისუსტე, წონის დაკარგვა და ელენთის უმნიშვნელოდ ან ზომიერად გამოხატული გადიდება. დროთა განმავლობაში CML, როგორც წესი, გადადის დაჩქარებული განვითარების ფაზაში და შემდეგ ბლასტურ კრიზში, თუმცა ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში ქრონიკული სტადია პირდაპირ ბლასტური კრიზით პროგრესირებს. CML-ის განვითარება მოიცავს სიმსივნურ უჯრედებში დამატებითი ქრომოსომული დარღვევების წარმოშობას, პროგრესულ ლეიკოციტოზს, ანემიას, თრომბოციტოზს ან თრომბოციტოპენიას, პროგრესულ სპლენომეგალიას, ცხელებას და ძვლების პათოლოგიურ ცვლილებებს. ბლასტური კრიზი არის მწვავე ლეიკემია, რომლის დროსაც ბლასტები შეიძლება იყოს მიელოიდური, ლიმფოიდური, ერითროიდული ან არადიფერენცირებული. დაჩქარებული განვითარების ფაზა შუალედურია ქრონიკულ ფაზასა და ბლასტურ კრიზს შორის.

პაციენტების დაახლოებით 85%-ის დიაგნოსტიკა ხდება ქრონიკულ ფაზაში. სხვადასხვა მონაცემებით, დაავადების დაწყების საშუალო ასაკი 45-65 წელია, თუმცა ის შეიძლება ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს. არანამკურნალებ ავადმყოფებში დაავადების პროგრესირების სიჩქარე ქრონიკულიდან ბლასტური კრიზის სტადიამდე პირველი 2 წლის განმავლობაში აღირიცხება დაავადებულთა დაახლოებით 5-10%-ში, ხოლო შემდეგ მათი რიცხვი ყოველწლიურად 20%-ით იზრდება. ვინაიდან ბლასტური კრიზი სწრაფად იწვევს სიკვდილს, ფატალური შედეგი ბლასტური კრიზის პროგრესირებაზეა დამოკიდებული.

მართვა

CML-ის მოლეკულური საფუძვლის შესწავლის შედეგად შემუშავდა სპეციფიკური BCR-ABL1 თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი იმატინიბ მესილატი (Gleevec). ეს პრეპარატი ამჟამად CML-ის სამკურნალო ძირითადი საშუალებაა. პაციენტთა 85%-ზე მეტს იმატინიბით მკურნალობის საპასუხოდ ციტოგენეტიკური სურათის აშკარად გამოხატული გაუმჯობესება აღენიშნებოდა; ძვლის ტვინის ასპირაციით გამოყოფილ უჯრედებში დაიკარგა t(9;22) ტრანსლოკაციური დარღვევა. ციტოგენეტიკური მაჩვენებლების გაუმჯობესებასთან ერთად გამოსწორდა სხვა კლინიკური მაჩვენებლებიც: ლეიკოციტების რაოდენობა 10^9-10^{10}-მდე დაეცა; თუმცა პაციენტთა მცირერიცხოვან ჯგუფში (<5%) პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ანალიზმა არ აჩვენა *BCR-ABL1* შერწყმული გენის არსებობა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ პაციენტების უმეტესობას რემისიის სტადიაზეც კი აქვს ლეიკემიური „ტვირთის ნარჩენი“ – სულ მცირე, 10^6-10^7 უჯრედი. სრული ჰემატოლოგიური და ციტოგენეტიკური რემისიის მქონე პაციენტთა 95%-ზე მეტი 3,5 წელიწადზე მეტხანს რეგულარული კონტროლის ქვეშ რჩება. პრეპარატი ეფექტურად მოქმედებს ბლასტური კრიზის სტადიაზე მყოფ პაციენტებშიც: 32%-ს 12 თვით გაუხანგრძლივდა სიცოცხლე, თუმცა ხშირია დაავადების რეციდივის შემთხვევებიც. ასეთ პაციენტებში ხშირია იმატინიბისადმი რეზისტენტობა (60-90%), რაც წერტილოვან მუტაციებს უკავშირდება. ისინი ABL1 კინაზას წამლის მიმართ რეზისტენტულობას ანიჭებენ ან, შედარებით იშვიათად, *BCR-ABL1* გენის ამპლიფიკაციას იწვევენ.

ზემოთქმულის მიუხედავად, ძვლის ტვინის ალოგენური ტრანსპლანტაცია (BMT) კვლავ რჩება განკურნების ერთადერთ აღიარებულ თერაპიულ საშუალებად, ხოლო იმატინიბ მეზილატის წარმატება იმ პაციენტთა პოპულაციით შემოიფარგლება, რომლებსაც ძვლის ტვინის გადანერგვას სთავაზობენ, ასევე ბლასტური კრიზის ფაზაში მყოფი პაციენტებით. ტრანსპლანტაცია განსაკუთრებით წარმატებულია 40 წელზე ახალგაზრდა პაციენტებში, რომელთა დონორები არიან მათთან HLA-შეთავსებადი და-ძმები და შედეგი 80%-ს უახლოვდება. BMT-ის წარმატება დამოკიდებულია CML-ის სტადიაზე, პაციენტის ასაკსა და ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე, ძვლის ტვინის დონორზე (იმის მიხედვით, ნათესავია თუ არ არის ნათესავი), მომზადების რეჟიმზე, ტრანსპლანტატ-რეციპიენტის დაავადების განვითარებაზე და პოსტტრანსპლანტაციურ მკურნალობაზე. BMT-ს გრძელვადიანი წარმატება დიდად არის დამოკიდებული ტრანსპლანტატ-რეციპიენტის პასუხზე, რაც მიმართულია ლეიკემიური უჯრედების წინააღმდეგ. BMT–ის შემდეგ, ავადმყოფებზე გრძელდება მონიტორინგი რეციდივზე რევერსიული ტრანსკრიფტაზას პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის გამოყენებით, რათა გამოვლინდეს *BCR-ABL1* ტრანსკრიფტები და, საჭიროების შემთხვევაში, ჩატარდეს სათანადო მკურნალობა. წარუმატებელი BMT-ის შემთხვევაში ზოგჯერ ავადმყოფები უკეთ რეაგირებენ BMT დონორიდან გამოყოფილი T უჯრედების ინფუზიაზე.

ბლასტურ კრიზში მყოფ პაციენტებს, ჩვეულებრივ, მკურნალობენ იმატინიბ მეზილატით, ციტოტოქსიკური აგენტებით და, თუ შესაძლებელია, ძვლის ტვინის გადანერგვით. სამწუხაროდ, პაციენტების მხოლოდ 30%-ს ჰყავს მონათესავე ან არამონათესავე HLA-შეთავსებადი ძვლის ტვინის დონორი. ამ თერაპიულ საშუალებათა შედეგი ბლასტური კრიზის სტადიაზე კვლავ დაბალი რჩება.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

იმის გამო, რომ CML სომატური მუტაციის შედეგია, რომელიც გამოვლენილი არ ყოფილა გერმინაციულ უჯრედებში, პაციენტების მიერ შთამომავლობისთვის დაავადების მემკვიდრული გადაცემის ალბათობა ნულის ტოლია.

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. რა არის „მრავლობითი დარტყმის“ ჰიპოთეზა? როგორ დაუკავშირებთ მას ნეოპლაზიას?
2. განიხილეთ ადამიანებში სიმსივნის პროტოონკოგენური გააქტივების ორი დამატებითი მექანიზმი.
3. ნეოპლაზია გრაფიკულად გამოსახავს სომატური მუტაციების დაგროვების ეფექტს; თუმცა სომატური მუტაციების დაგროვების გამო ჩნდება სხვა, ნაკლებ სერიოზული დაავადებები, ყოველ შემთხვევაში, ნაწილობრივ მაინც. განიხილეთ, როგორია სომატური მუტაციების გავლენა დაბერებაზე.
4. მრავალი სომატური მუტაცია და ციტოგენეტიკური ცვლილება არასოდეს ვლინდება, რადგან მათ შემცველ უჯრედებს სელექციური უპირატესობა არ გააჩნიათ. რა უპირატესობას ანიჭებს ფილადელფიური ქრომოსომა უჯრედებს?
5. დაასახელეთ სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეები, რომლებიც გამოწვეულია შერწყმული გენებით და რასაც ონკოგენის გააქტივება მოსდევს. რომელი სხვა შემთხვევებში გამოიყენეს წარმატებით დამიზნებული თერაპია?

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Druker BJ: Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML Blood,112: 4808 – 4817, 2008 .

Jabbour E , Cortes J , Ravandi F, et al: Targeted therapies in hematology and their impact on patient care: chronic and acute myeloid leukemia, Semin Hematol 50: 271 – 283, 2013.

Krause DS, Van Etten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therap , N Engl J Med 353 : 172 – 18, 2005.

კრონის დაავადება (*NOD2* მუტაციებით გამოწვეული გაზრდილი რისკი)

მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა

ძირითადი პრინციპები

- მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა
- აუტოიმუნური დაავადება
- ეთნიკური წინასწარგანწყობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- მუცლის ეპიზოდური ტკივილი, სპაზმი, დიარეა
- პერიოდული სისხლიანი განავალი
- შესაძლოა მოიცავდეს ნაწლავური ტრაქტის რომელიმე სეგმენტს
- ტრანსმურული დაწყლულება და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გრანულომები
- ფისტულები
- თეძოს ნაწლავის ბოლოს და ასწვრივი კოლინჯის ფრაგმენტული ჩართვა
- სხვა (არანაწლავური) გამოვლინებები, მათ შორის, სახსრების, თვალებისა და კანის ანთებითი პროცესები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

პ.ლ., 14 წლის თეთრკანიანი ბიჭი, დედამ მიიყვანა გადაუდებელი თერაპიის განყოფილებაში. ბავშვს მუცლის მარჯვენა ქვედა სეგმენტში ჰქონდა მწვავე ტკივილი, მაგრამ არ ჰქონია გულისრევის შეგრძნება ან ცხელება. მისი ანამნეზიდან გაირკვა, რომ პაციენტს ერთი წლის განმავლობაში პერიოდულად ჰქონდა უსისხლო დიარეა; სერიოზული შეკრულობა არ ჰქონია. ამასთან, ნასადილევს, ერთი საათის შემდეგ ჰქონდა დეფეკაცია და ამ დროს მუცლის ქვედა მეოთხედში ეხსნებოდა ტკივილის შეგრძნება, ნაშუაღამევს კი ეწყებოდა მუცლის ისეთი ტკივილი, რომ ეღვიძებოდა. ბავშვი ვითარდებოდა ნორმალურად, თუ არ ჩავთვლით ბოლო ორი წლის განმავლობაში ზრდაში ჩამორჩენას თითქმის 50-75 პროცენტილიდან 25% პროცენტილამდე. ოჯახურ ანამნეზში ყურადღებას იქცევდა ის ფაქტი, რომ ბავშვის ბიძაშვილს მამის მხრიდან ჰქონდა კრონის დაავადება. ფიზიკურმა გამოკვლევამ გამოავლინა პერიტონეუმისთვის დამახასიათებელი ნიშნები, ხმაური ნაწლავებში, პალპაციისას დიფუზური ტკივილი მუცლის ქვედა ნაწილში, პალპაციით არ ისინჯებოდა ორგანომეგალია. განავლის გვაიაკის ტესტის შედეგი ფარულ სისხლდენაზე დადებითი იყო. პერიფერიული სისხლის ანალიზმა ლეიკოციტების ოდნავ მომატებული დონე და მიკროციტული, ჰიპოქრომული, სუსტად გამოხატული ანემია აჩვენა. შარდის ანალიზში და მუცლის რენტგენოგრამაში ცვლილებები არ აღინიშნებოდა. კომპიუტერულ-ტომოგრაფიულმა სკანირებამ ლორწოვანი გარსის ანთება აჩვენა დისტალური თეძოს ნაწლავიდან ასწვრივ კოლინჯამდე. ჩატარდა ენდოსკოპია და კოლონოსკოპია ბიოფსიასთან ერთად, რამაც, თავის მხრივ, გამოავლინა დისტალური თეძოს ნაწლავის ტრანსმურული წყლული ზომიერად ან მწვავედ გამოხატულ ილეოცეკალურ (თეძო-ბრმა ნაწლავის) წყლულთან ერთად, რაც კრონის დაავადების დამახასიათებელი ნიშანია. შემდგომმა გენეტიკურმა ანალიზმა *NOD2* (*CARD15*) გენის ერთ-ერთ ალელში Gly908Arg მუტაცია გამოავლინა, რამაც კრონის დაავადების დიაგნოზი დაადასტურა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

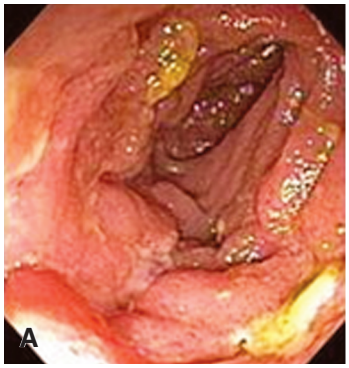
ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD) კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქრონიკული ანთებითი პათოლოგიაა, რომელიც უმთავრესად მოზარდებსა და ახალგაზრდა მოზრდილებში გვხვდება. დაავადება ორ ძირითად კატეგორიად – კრონის დაავადებად (CD) და არასპეციფიკურ წყლულოვან კოლიტად იყოფა. ორივე მათგანი დაახლოებით თანაბარი სიხშირით გვხვდება მოსახლეობაში. IBD-თ 500-1000 ადამიანიდან ერთი ავადდება. ამ დაავადების წილი აშკენაზ ებრაელთა შორის 2-4-ჯერ უფრო მაღალია თეთრკანიან არააშკენაზ ებრაელებთან შედარებით. ორივე დარღვევისთვის დამახასიათებელია მნიშვნელოვანი ოჯახური აგრეგაცია და კონკორდანტობის მაღალი მაჩვენებლები მონოზიგოტურ ტყუპებში, თუმცა განსხვავდება მენდელისეული მემკვიდრეობისგან და, შესაბამისად, კლასიფიცირდება, როგორც მულტიფაქტორული. *NOD2* გენში (რომელიც ასევე ცნობილია, როგორც *CARD15*) გამოვლენილია სამი ვარიანტი, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის CD-ს (მაგრამ არა წყლულოვანი კოლიტის) რისკს ადიტიური ეფექტის გამო. ჰეტეროზიგოტები 1,5–4-ჯერ უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან, ხოლო ჰომოზიგოტებისა და კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტებისთვის რისკი 15-40-ჯერ იზრდება. აქედან გამომდინარე, აბსოლუტური რისკი ჰომოზიგოტებისა და კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტების შემთხვევაში 1-2%-ს აღწევს.

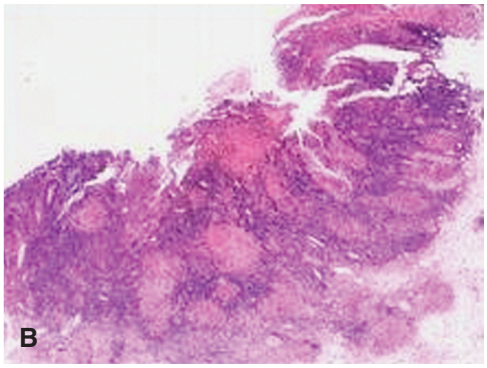
პათოგენეზი

ნაწლავური ტრაქტის ანთების გამო, IBD-ს დიდი ხნის განმავლობაში აუტოიმუნურ დაავადებად მიიჩნევდნენ. თეთრკანიანებში ჩატარებულმა ასოციაციურმა/შემთხვევა-კონტროლის კვლევებმა დაავადებასთან შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევასთან ერთად ერთეული ნუკლეოტიდის სამი პოლიმორფიზმი გამოავლინა. სამივე აღმოჩნდა *NOD2* გენის მაკოდირებულ ეგზონში, რაც ამინომჟავის ჩანაცვლებას (Gly908Arg და Arg702Trp) ან ცილის ნაადრევ ტერმინაციას (302insC) იწვევდა. CD-ის მქონე ავადმყოფთა კოჰორტულმა კვლევებმა დაადასტურა ამ ვარიანტების მჭიდრო კავშირი CD-თან.

NOD2 ცილა დაკავშირებულია გრამ-უარყოფითი ბაქტერიული უჯრედის კედელთან და ბირთვული kB ფაქტორის (NF-kB) გენეტიკური ინფორმაციის ტრანსკრიფციის ფაქტორის მონოციტურ ლეიკოციტებში გააქტიურებით, მონაწილეობს ბაქტერიის საპასუხო ანთებით რეაქციაში. სამივე ვარიანტი ამცირებს NOD2 ცილების შესაძლებლობას გააქტიუროს NF- kB, რაც მიუთითებს, რომ ამ გენის აღნიშნული ვარიანტები ცვლის მონოციტების უნარს, რეაგირება მოახდინონ ნაწლავის კედელში არსებულ ბაქტერიებზე. ეს, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ანომალიურ, ანთებით რეაქციას. როგორც ჩანს, *NOD2* ვარიანტები წარმოადგენს ალელებს, რომლებიც IBD-ის ლოკუსში პასუხისმგებელია CD-ს მიმართ გაზრდილ მგრძნობელობაზე.

NOD2 ვარიანტების არსებობა არ არის არც აუცილებელი და არც საკმარისი ფაქტორი იმისათვის, რომ CD გამოიწვიოს. არ არის აუცილებელი იმიტომ, რომ CD-ს მქონე თეთრკანიანი პაციენტების ნახევარს *NOD2* ვარიანტის ერთი ან ორი ასლი აქვს, ნახევარს - არა. შეფასებების მიხედვით კი *NOD2* ვარიანტების გენეტიკური წვლილი თეთრკანიანების IBD-ში 20%-ს არ აჭარბებს. უფრო მეტიც, ის კონკრეტული ვარიანტები, რომლებიც ევროპაში დაკავშირებულია დაავადების რისკთან, არ გვხვდება აზიის ან აფრიკის მოსახლეობაში და ამ მოსახლეობაში არსებული CD არანაირ კავშირში არ არის *NOD2*-თან. ეს ვარიანტები ასევე არ არის საკმარისი იმისთვის, რომ დაავადება გამოიწვიოს. *NOD2* ვარიანტები ევროპაში ჩვეულებრივი მოვლენაა. მოცემული ალელების მიხედვით მოსახლეობის 20% ჰეტეროზიგოტურია, თუმცა IBD-ს რაიმე ნიშანს არ ამჟღავნებს. ისეთი მაღალი რისკის მქონე გენოტიპებშიც კი, რომლებიც *NOD2* ვარიანტების მიმართ ჰომოზიგოტურები ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტურები არიან, პენეტრანტობა 10%-ზე ნაკლებია. დაბალი პენეტრანტობა *NOD2* ლოკუსის გენოტიპურ წინასწარგანწყობაზე მოქმედი სხვა გენეტიკური ან გარემო ფაქტორების არსებობაზე მიუთითებს. IBD-სა და NOD2 ცილებში სტრუქტურული ცილების ვარიანტებს შორის აშკარა კავშირი, რომელიც თანდაყოლილი ანტიბაქტერიული ანთებითი რეაქციის მოდულატორს წარმოადგენს, ძლიერი არგუმენტია იმისა, რომ ნაწლავური მიკროგარემო შეიძლება პათოგენეზის ხელშემწყობი მნიშვნელოვანი გარემო ფაქტორი აღმოჩნდეს.





სურათი C-11 **A,** ileitis ენდოსკოპიური გამოსახულება კრონის დაავადების მქონე პაციენტში; **B,** კრონის დაავადების მქონე პაციენტის წვრილი ნაწლავის კედელში არსებული მრავლობითი გრანულომები. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მოზარდებისა და მოზრდილების ასაკობრივი ჯგუფის გათვალისწინებით, CD ყველაზე მეტად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე მოქმედებს, კერძოდ, წვრილი ნაწლავის ბოლო სეგმენტზე (თეძოს ნაწლავზე) და ასწვრივი კოლინჯის ნაწილებზე; თუმცა ის შეიძლება, გრანულომატოზურ ანთებასთან ერთად, საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში ნებისმიერ ადგილზე განვითარდეს (იხ. სურ. C-9), რომელიც მოიცავს ნაწლავის კედელს, იწვევს მის დავიწროებას და ნაწიბურების წარმოქმნას. დაავადების დასაწყისი ვერაგულია, რასაც თან ახლავს მუცლის ტკივილი ღამღამობით, დიარეა და წონის თანდათანობითი კლება.

ფისტულებსა და მუცლის ღრუს აბსცესებს შეუძლია სიცოცხლეს საფრთხე შეუქმნას. CD-ს დროს ხშირია ჰოსპიტალიზაცია და აბსცესების გამო შეიძლება საჭირო გახდეს ქირურგიული ჩარევა. CD-ის შემთხვევაში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გარდა, დაავადების სიმპტომები შესაძლოა მოიცავდეს ხერხემლისა და სახსრების ართრიტს, თვალების ანთებას (უვეიტები), კანს (კვანძოვანი ერითემა და განგრენული პიოდერმა), პირველად სკლეროზულ ქოლანგიტს და ჰიპერკოაგულაციას. დიდი ხნის წინ დაწყებული CD-ს დროს გაზრდილია ნაწლავის ადენოკარცინომის წარმოქმნის რისკი, თუმცა ეს რისკი არც ისე დიდია, როგორიც წყლულოვანი კოლიტის დროს.

მართვა

ამ ეტაპზე IBD-ს განკურნების რაიმე საშუალება არ არსებობს. მკურნალობა ძირითადად მიმართულია რემისიის გამოწვევის, მის შენარჩუნების, მკურნალობის გვერდითი ეფექტების მინიმუმამდე დაყვანის და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისაკენ. CD-ს შეტევების სამკურნალოდ ხუთი ძირითადი კატეგორიის წამალი გამოიყენება ცალ-ცალკე ან კომბინირებულად. ესენია: ანტიანთებითი საშუალებები, კორტიკოსტეროიდები, ანტიბიოტიკები, იმუნომოდულატორები და შერეული ანთებითი იმუნომოდულატორები. ანთების საწინააღმდეგო ყველა პრეპარატ მესალამინის წარმოებულია, შესაბამისად, ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტების არჩევა დამოკიდებულია გვერდით ეფექტებზე და საკუთრივ ნაწლავში ანთებითი კერის ლოკალიზაციაზე. დაავადების მწვავე ფაზაში ძირითადად კორტიკოსტეროიდებით თერაპია გამოიყენება. აღნიშნული პრეპარატები, რომლებიც კვების რაციონთან არის შეჯერებული, დაავადების სიმწვავის შესასუსტებლად და შეტევების თავიდან ასაცილებლად გამოიყენება. იმის გამო, რომ ბოჭკოვანი საკვები ცუდად მოინელება, CD-ით დაავადებულებმა მისი მიღება უნდა შეამცირონ. ქრონიკული ანთებისა და ნაწიბურების განვითარების გამო საკვების არასაკმარისი მიღება ჩვეულებრივი მოვლენაა და ასეთ შემთხვევაში საჭირო ხდება ფოლიუმის მჟავის, რკინის, კალციუმისა და B12 ვიტამინის დამატება. ასევე ხშირად აუცილებელია ქირურგიული ჩარევა დაზიანებული ნაწლავის ამოსაკვეთად, აბსცესის დრენაჟი და ფისტულის არხების დახურვა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

IBD-ს მქონე პაციენტების და-ძმებში დაავადების განვითარების ემპირიული რისკი 1%-დან 8%-მდეა, მეორე რიგის ნათესავებში კი მისი პროცენტული მაჩვენებელი 0,1-0,2%-მდე მცირდება. ეს მონაცემები არ შეესაბამება კლასიკურ აუტოსომურ-რეცესიულ ან დომინანტურ მემკვიდრეობას. ამის მიუხედავად, და-ძმებში დაავადების რეციდივის რისკი ზოგად პოპულაციასთან შედარებით მაღალია (შედარებითი რისკის თანაფარდობა, λs, და-ძმებში 10-დან 30-მდეა) (იხ. მე-8 თავი). ტყუპების ერთ-ერთი ფართომასშტაბიანი კვლევისას მონოზიგოტურ ტყუპებში CD-ს მიმართ კონკორდანტობა 44% იყო, ხოლო დიზიგოტურ ტყუპებში აღნიშნული მაჩვენებელი – 4%. წყლულოვანი კოლიტის კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში სულ რაღაც 6% იყო, რაც ბევრად მაღალია დიზიგოტურ ტყუპებში არსებულ მაჩვენებელზე, სადაც ვერც ერთი კონკორდანტი ტყუპი ვერ მოინახა. ასე რომ, გენეტიკური ეპიდემიოლოგიური მონაცემები IBD-ს განვითარებაში გენეტიკური ფაქტორის დიდ წვლილს ადასტურებს კომპლექსურ მემკვიდრეობასთან ერთად.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. განიხილეთ ის შესაძლო გარემო ფაქტორები, რომლებიც გარკვეულ როლს ასრულებენ CD-ს განვითარებაში.
2. როგორია თანდაყოლილი იმუნიტეტის ცვალებადობასა და აღნიშნულ გარემო ფაქტორებს შორის ურთიერთქმედება?
3. როგორ კონსულტაციას გაუწევდით CD-ით დაავადებული პაციენტის ოჯახის წევრს, რომელსაც *NOD2*-ის ერთ-ერთი ვარიანტი აღმოაჩნდება? არის თუ არა ტესტირების ჩატარების საჭიროება? თუ არის, რატომ?

ლიტერატურა

Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease, *Lancet* 380:1590–1605, 2012.

Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al: New IBD genetics: common pathways with other diseases, *Gut* 60:1739–1753, 2011.

Parkes M: The genetics universe of Crohn's disease and ulcerative colitis, *Dig Dis* 30(Suppl 1):78–81, 2012.

Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J: The genetics of Crohn's disease, *Ann Rev Genomics Hum Genet* 10:89–116, 2009.

კისტური ფიბროზი (*CFTR*-ის მუტაცია, MIM 219700)

აუტოსომურ-რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- მუტაციის სიხშირის ეთნიკური ცვალებადობა
- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- მუტაციების ქსოვილსპეციფიკური ექსპრესია
- გენეტიკური მოდიფიკატორები
- გარემო მოდიფიკატორები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ახალშობილობიდან ზრდასრულობამდე
- ფილტვების პროგრესირებადი დაავადება
- პანკრეასის ეგზოკრინული უკმარისობა
- ობსტრუქციული აზოოსპერმია
- ქლორიდის ჭარბი კონცენტრაცია ოფლში
- ზრდის შეფერხება
- მეკონიუმის გაუვალობა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ბ., ორი წლის ვაჟი, ზრდაში შეფერხების მიზეზის გასარკვევად პედიატრიულ კლინიკაში მიიყვანეს. ახალშობილობის პერიოდში ჯ.ბ.-ს დიარეა და მუცლის არეში სპაზმური ტკივილი აღენიშნებოდა, რაც მას შემდეგ გამოსწორდა, როცა სტანდარტული კვება მკაცრი რეჟიმით ჩანაცვლდა. როდესაც ბავშვის მკაცრ დიეტას ჩვეულებრივი საკვები ემატებოდა, მას მძაფრსუნიანი და საკვების მოუნელებელი ნარჩენების შემცველი განავალი ჰქონდა. დაბადებიდან მეორე წელს ჯ.ბ.-ს ზრდა შეფერხდა. ამ პერიოდში მას ქრონიკული ხველა დაეწყო, გაუხშირდა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები. თავის მხრივ, ოჯახის ყველა წევრი ზრდაში ჩამორჩენას, კვებით დარღვევებს, ფილტვის დაავადებების არსებობას წარსულში თუ აწმყოში უარყოფდა. სამედიცინო გამოკვლევისას ჯ.ბ.-ს აღენიშნებოდა წონის, სიმაღლის, თავის გარშემოწერილობის დაბალი მაჩვენებლები, ძლიერი დიარეა, სუნთქვისას გახშირებული ხიხინი და ნაწილობრივ გამსხვილებული თითების ფალანგები. სხვა მხრივ გამოკვლევამ ნორმალური სურათი აჩვენა. დაავადების გამომწვევი შესაძლო მიზეზების მოკლე განხილვის შემდეგ პედიატრმა რამდენიმე ანალიზის ჩატარება მოითხოვა, მათ შორის, ოფლში ქლორიდების კონცენტრაციის განსაზღვრის ტესტი პილოკარპინის ელექტროფორეზით; ოფლში ქლორიდების კონცენტრაცია 75 მმოლ/ლ-ის ტოლი აღმოჩნდა (ნორმაში 40 მმოლ/ლ-ზე ნაკლებია, საშუალო სიმძიმის დარღვევებისას 40-60 მმოლ/ლ-ს შეადგენს), რაც კისტური ფიბროზის არსებობაზე მიუთითებდა. ტესტის შედეგის და დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის საფუძველზე პედიატრმა ჯ.ბ.-ს კისტური ფიბროზის დიაგნოზი დაუსვა. შემდგომი კონსულტაციების, მუტაციებზე ტესტირების და სპეციფიკური მკურნალობის მიზნით ჯ.ბ. მშობლებთან ერთად კისტური ფიბროზის კლინიკაში გადაიყვანეს (შენიშვნა: ჯ.ბ. 2008 წელს დაიბადა, მის მშობლიურ შტატში კისტური ფიბროზის ახალშობილთა სკრინინგის შემოღებამდე).

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

კისტური ფიბროზი (CF, MIM 219700) ეპითელური ქსოვილის უჯრედების იონური ტრანსპორტის აუტოსომურ-რეცესიულ დარღვევას წარმოადგენს, რომელიც CF-ის ტრანსმემბრანული გამტარებლობის მარეგულირებელ გენში (*CFTR*-ში) მომხდარი მუტაციებით არის განპირობებული. CF ყველა რასის ინდივიდებში აღინიშნება, თუმცა უპირატესად ჩრდილოეთ ევროპელებში გვხვდება. კანადაში, სამხრეთ ალბერტაში მცხოვრებ ჰუტერიტებში, CF 313 ცოცხლადშობილიდან ერთ ინდივიდში გვხვდება, ჰავაის აზიურ მოსახლეობაში კი 90 000-დან ერთში. აშშ-ის თეთრკანიან მოსახლეობაში CF-ის სიხშირე 3200-დან ერთია.

პათოგენეზი

CFTR ქლორიდის და ბიკარბონატის გამტარი ანიონური არხია. ის ATP-ით და cAMP-დამოკიდებული პროტეინ კინაზას ფოსფორილიზებით რეგულირდება. CFTR უზრუნველყოფს სასუნთქ გზებში და სადინრებში სეკრეტთა ჰიდრატაციას ქლორის ტრანსპორტისა და ნატრიუმის შთანთქმის შეკავების გზით (იხ. მე-12 თავი). CFTR-ის დისფუნქციას შეუძლია ბევრი სხვადასხვა ორგანო დააზიანოს, კერძოდ, ლორწოს გამომყოფი ორგანოები. ამ უკანასკნელთ მიეკუთვნება ზედა და ქვედა სასუნთქი გზები, პანკრეასი, სანაღვლე სისტემა, მამაკაცის სასქესო ორგანოები, ნაწლავები და საოფლე ჯირკვლები.

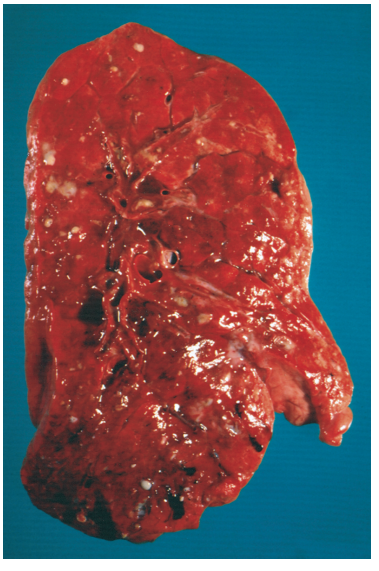
გაუწყლოებული და წებოვანი სეკრეტი CF-ით დაავადებულების ფილტვებში აბრკოლებს მუკოცილიარულ კლირენსს, ბუნებრივად წარმოშობილი ანტიმიკრობული პეპტიდების ფუნქციას თრგუნავს, პათოგენური მიკროორგანიზმების გამრავლებას უწყობს ხელს და ჰაერის ნაკადის ვენტილაციას აფერხებს. დაბადებიდან პირველ თვეებში სეკრეტი და ბაქტერიები, რომლებიც მასში მრავლდებიან, ანთებით რეაქციებს იწვევს. ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლება, რომლებიც მასპინძელ ანტიბაქტერიულ ფერმენტებს და ბაქტერიულ ფერმენტებს წარმოადგენენ, ბრონქიოლებს აზიანებს. ინფექციის განმეორებითი ციკლები, ანთება და ქსოვილთა დესტრუქცია ფილტვებში ფუნქციონირებადი ქსოვილის მოცულობას ამცირებს, საბოლოოდ კი სუნთქვის უკმარისობა ვითარდება (სურ. C-10).

პანკრეასის სადინარში CFTR-ის არხით ქლორის ტრანსპორტის მოშლა სეკრეტის ჰიდრატაციას აფერხებს და პანკრეასში ფერმენტების ეგზოგენურ გამოყოფას აკავებს. დაგროვილი ფერმენტებით გამოწვეული დაზიანებები პანკრეასის ფიბროზს იწვევს.

CFTR საოფლე სადინარებში ოფლიდან ნატრიუმის და ქლორის შეთვისებასაც არეგულირებს. ფუნქციური *CFTR*-ის არარსებობისას ოფლში ნატრიუმის ქლორიდის შემცველობა მატულობს, რაც ისტორიულად ცნობილი *„მარილიანი ბავშვის სინდრომის“* და ოფლში ქლორიდის შემცველობის დიაგნოსტიკური ტესტის საფუძველს წარმოადგენს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

CF, ჩვეულებრივ, ადრეული ბავშვობის ასაკში იჩენს თავს, თუმცა პაციენტთა 4%-ს დიაგნოზს ზრდასრულობისას უსვამენ. პაციენტთა 15-20%-ს დაბადებისთანავე მეკონიუმის გაუვალობა



სურათი C-12 CF-ით დაავადებული პაციენტის ფილტვის შუა განივკვეთის სურათი. სასუნთქ გზებში ლორწოვანი საცობები და ჩირქოვანი გამონაყოფები აღინიშნება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

აღენიშნება, დანარჩენებში ქრონიკული რესპირატორული პათოლოგიები ვლინდება (რინიტი, სინუსიტი, ფილტვების ობსტრუქციული დაავადება) ან სიცოცხლის მომდევნო პერიოდში ზრდა ფერხდება. ზრდაში ჩამორჩენის მიზეზი ფილტვების ქრონიკული ინფექციების გამო კალორიების გაძლიერებული ხარჯვა და პანკრეასის ეგზოკრინული უკმარისობით განპირობებული საკვების შეთვისების დარღვევაა. CF-ით დაავადებულთა 5-15%-ს პანკრეასის უკმარისობა არ აღენიშნება. მამაკაც პაციენტთა 95%-ზე მეტს თესლგამომტანი სადინარის ორმხრივი თანდაყოლილი არარსებობის გამო აზოოსპერმია აღენიშნება. ფილტვების დაავადების პროგრესირება ავადობის და სიკვდილიანობის ძირითადი განმსაზღვრელი ფაქტორია. პაციენტთა უმრავლესობა რესპირატორული უკმარისობის და ფილტვის პარენქიმის დესტრუქციით გამოწვეული გულის მარჯვენა პარკუჭის უკმარისობის და ფილტვის სისხლძარღვების ძლიერი წინააღმდეგობის (ფილტვისმიერი გული) მიზეზით იღუპება; გარდაცვლილთა საშუალო ასაკი ჩრდილოეთ ამერიკაში და ბევრ სხვა რეგიონში 38 წელია.

CFTR-ის მუტაციები, CF-ის გარდა, დაავადებათა მთელ სპექტრს იწვევს. მათ შორისაა ობსტუქციული აზოოსპერმია, იდიოპათიური პანკრეატიტი, გაფანტული ბრონქოექტაზია, ალერგიული ბრონქოპულმონური ასპერგილოზი, ატიპური სინოპულმონალური დაავადება, ასთმა. ამ დაავადებებიდან ზოგიერთს *CFTR*-ის ერთ ალელში წარმოშობილი მუტაციები იწვევს, სხვები, CF-ს მსგავსად, მხოლოდ მაშინ ვითარდება, როცა მუტაციები *CFTR*-ის ორივე ალელშია. მუტანტური *CFTR*-ის ალელების პირდაპირი მიზეზობრივი კავშირი დამტკიცებულია ზოგიერთი, მაგრამ არა ყველა ჩამოთვლილი დაავადების შემთხვევაში.

კორელაცია *CFTR*-ის ცალკეულ მუტანტურ ალელებსა და დაავადების სიმძიმეს შორის მხოლოდ პანკრეასის უკმარობისას შეიმჩნევა. *CFTR*-ის ალელში მეორადმა მუტაციებმა ან პოლიმორფიზმებმა შეიძლება სპლაისინგის ეფექტურობა ან ცილის ფორმირება შეცვალოს და, შედეგად, მუტაციასთან დაკავშირებულ დაავადებათა სპექტრი გააფართოვოს. ამასთან, *CFTR*-ის ზოგიერთი მუტაცია დაავადების გამოვლინებას მხოლოდ ცალკეულ ქსოვილში იწვევს; მაგალითად, სრული ტრანსკრიფტის და ცილის ქსოვილსპეციფიკურობის გამო, სპლაისინგის ეფექტურობაზე მოქმედი ზოგიერთი მუტაცია უფრო ძლიერ გავლენას ახდენს ვოლფიანის სადინარის დერივატებზე, ვიდრე სხვა ქსოვილებზე. გარემო ფაქტორები, მაგალითად, სიგარეტის კვამლის ზემოქმედება, CF-ის მქონე პაციენტებში ფილტვების დაავადებას მნიშვნელოვნად ამძიმებს.

მართვა

CFTR გენის 2000-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაცია და ვარიანტია აღწერილი. CF-ის დიაგნოზი, როგორც წესი, კლინიკურ კრიტერიუმებს და ოფლში ქლორიდის კონცენტრაციის განსაზღვრას ეფუძნება. CF-ით დაავადებულთა 1-2%-ში ოფლში ქლორიდის შემცველობა ნორმის ფარგლებშია, თუმცა იმავე პაციენტებში ანომალიური ნაზალური ტრანსეპითელური პოტენციალის განსხვავების გაზომვა, ჩვეულებრივ, CF-ის სარწმუნო სადიაგნოსტიკო ნიშანია.

დღეისათვის CF-ის განკურნება ვერ ხერხდება, თუმცა სიმპტომური თერაპიის გაუმჯობესებამ დაავადებულთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა ბავშვობის ადრეული ასაკიდან 30-40 წლის ასაკამდე გაზარდა. მედიკამენტური თერაპიის მიზანია ფილტვებში არსებული სეკრეტის გამოდევნა, ფილტვის ინფექციების კონტროლი, პანკრეასის ფერმენტების ჩანაცვლება, სათანადო კვება, ნაწლავთა გაუვალობის პრევენცია. მიუხედავად იმის, რომ მედიკამენტური თერაპია ფილტვების დაავადებების პროგრესირებას აფერხებს, CF-ის დროს რესპირატორული პათოლოგიების მკურნალობის ერთადერთ ეფექტურ საშუალებას ფილტვის გადანერგვა წარმოადგენს. პანკრეასის ფერმენტების ჩანაცვლება და ცხიმში ხსნადი ვიტამინების დამატება საკვების შეწოვის უნარს მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს. ჭარბი კალორიების მოთხოვნილების და ანორექსიის გამო კალორიული დანამატები პაციენტების უმეტესობისთვის აუცილებელია. შემუშავებულია ახალი პრეპარატები, რომლებიც ცალკეული მუტაციების მატარებელი CFTR ცილების ფუნქციის კორექციას ან გაძლიერებას ემსახურება. დაავადების ქრონიკული მიმდინარეობის და ფატალური დასასრულის პერსპექტივით წარმოშობილ ფსიქოლოგიურ ეფექტებთან გასამკლავებლად პაციენტთა უმრავლესობა ინტენსიურ კონსულტაციებსაც საჭიროებს.

CF-ს ახალშობილთა სკრინინგული გამოკვლევები აშშ-ს ორმოცდაათივე შტატში და კანადის პროვინციების უმეტესობაში დაინერგა, რადგან ახალშობილობის პერიოდში CF-ის გამოვლენა თავიდან აგვაცილებს არასწორი კვებით გამოწვეულ გართულებებს, რაც ხშირად გვხვდება კლინიკურად არადიაგნოზირებულ, პანკრეასის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. CF-ის დროს სიცოცხლის შენარჩუნების და ფილტვების დაავადებების პროგრესიის გრძელვადიანი ეფექტები გაურკვეველია.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

CF-ით დაავადებული ბავშვის გაჩენის ემპირიული რისკი წყვილებში დიდი ცვალებადობით ხასიათდება და მათ ეთნიკურ ჯგუფებში დაავადების სიხშირეზეა დამოკიდებული. ჩრდილო ამერიკელებისათვის, რომელთა ოჯახურ ისტორიაში CF არ აღინიშნება და მემკვიდრეობით ჩრდილოევროპული წარმოშობის არიან, დაავადების მატარებლობის ემპირიული რისკი 29 ინდივიდში დაახლოებით ერთს შეადგენს. შესაბამისად, CF-ით დაავადებული შვილის გაჩენის ალბათობა ასეთ წყვილებში 3200-ში ერთის ტოლია. იმ წყვილებში, რომლებსაც უკვე ჰყავთ CF-ით დაავადებული ბავშვი, CF-ის ალბათობა მომდევნო თაობებში უკვე 4-ში ერთია. 1997 წელს ჯანმრთელობის დაცვის ეროვნული ინსტიტუტების საყოველთაო შეთანხმების კონფერენციის რეკომენდაციით, CF-ის მატარებლობაზე ტესტირება უნდა შესთავაზონ ამერიკის შეერთებული შტატების არა მარტო ყველა ორსულს, არამედ ყველა წყვილს, რომელიც შვილის გაჩენას გეგმავს. მეანობისა და გინეკოლოგიის ამერიკულმა კოლეჯმა ამ რეკომენდაციას მხარი დაუჭირა.

პრენატალური დიაგნოზი ნაყოფის ქსოვილის დნმ-ში *CFTR*-ის მუტაციების, კერძოდ, ქორიონული ხაოს ან ამნიოციტების იდენტიფიკაციას ეფუძნება. ნაყოფის დაავადების ეფექტური გამოვლენისათვის საჭიროა ოჯახში CF-ის გამომწვევი მუტაციების წინასწარ განსაზღვრა.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ახალშობილების სკრინინგი CF-ზე მხოლოდ იმუნორეაქტიული ტრიფსინოგენის (IRT) ტესტირებით უნდა შემოიფარგლოს თუ აუცილებელია მუტაციის გამოსავლენი სკრინინგის ჩატარებაც? განიხილეთ ახალშობილთა სკრინინგის პანელისთვის *CFTR*-ის მუტაციის სკრინინგის დამატების რისკები და სარგებელი.
2. CF-ის დროს ყველაზე ხშირ მუტაციას ΔF508 წარმოადგენს; მთელ მსოფლიოში ის მუტანტი *CFTR* ალელების დაახლოებით 70%-ს მოიცავს. როგორი იქნება ჩრდილოევროპული წარმოშობის წყვილის რისკი, რომ მათ CF-ით დაავადებული ბავშვი ეყოლებათ, თუ ΔF508-ის ტესტი ორივეში უარყოფითია? როგორია რისკი მაშინ, როცა ΔF508-ის ტესტი ერთში არის უარყოფითი, მეორეში კი დადებითი?
3. რა არის CF-ის მიზეზი – გენის მუტაცია თუ მუტაციით განპირობებული ფენოტიპი? *CFTR* გენის მუტაციის გამოვლენა იმ პაციენტებში, რომელთაც თესლგამომტანი სადინარის ორმხრივი თანდაყოლილი აპლაზია აღენიშნებათ, ნიშნავს თუ არა იმას, რომ ისინი CF-ით არიან დაავადებულები?

ლიტერატურა

Barrett PM, Alagely A, Topol EJ: Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy, *Hum Mol Genet* 21(R1):R66–R71, 2012.

Boyle MP, de Boeck K: A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect, *Lancet Respir Med* 1:158–163, 2013.

Cystic Fibrosis Mutation Database. Available at: http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/.

Ferec C, Cutting GR: Assessing the disease-liability of mutations in CFTR, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a009480, 2012.

Milla CE: Cystic fibrosis in the era of genomic medicine, *Curr Opin Pediatr* 25:323– 328, 2013.

Tsui LC, Dorfman R: The cystic fibrosis gene: a molecular genetic perspective, *Cold Spring Harb Perspect Med* 3:a009472, 2013.

სიყრუე (არასინდრომული) (*GJB2*-ის მუტაცია, MIM 220290)

აუტოსომურ-დომინანტური და რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- დომინანტური და რეცესიული მემკვიდრეობით განპირობებული ალელური ჰეტეროგენურობა
- ახალშობილთა სმენის სკრინინგი
- კონსულტაციების დროს გასათვალისწინებელი რჩევები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- თანდაყოლილი სიყრუის რეცესიული ფორმა
- ბავშვთა პროგრესირებადი სიყრუის დომინანტური ფორმა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.კ.-სა და ჯ.კ.-ს ოჯახურ წყვილს ოტორინოლარინგოლოგმა ურჩია, მიემართათ გენეტიკოსისათვის მათი ექვსი კვირის ქალიშვილის, ბ.კ.-ის თაობაზე, რომელსაც თანდაყოლილი სიყრუის დიაგნოზი დაუსვეს. ბავშვს ჯერ ახალშობილთა სმენის რუტინული სკრინინგი ჩაუტარეს (ოტოაკუსტიკური ემისიით გამოწვეული ტესტირება), შემდეგ კი ტვინის ღეროს სმენის პასუხის (ABR-ის) რეგისტრაციის მეთოდით გამოიკვლიეს. კვლევამ სმენის საშუალო ხარისხის დაქვეითება გამოავლინა. ბ.კ.-ს მშობლების ევროპული წარმომავლობა აქვთ. არც დედის და არც მამის მხრივ როგორც ინდივიდუალურად, ისე ოჯახში ბავშვობის ასაკში სმენასთან დაკავშირებული პრობლემები არ დაფიქსირებულა. მხოლოდ მამა აღნიშნავს, რომ მის დეიდას ხანდაზმულობისას სმენის მხრივ თითქოს გარკვეული სირთულეები ჰქონდა. ბ.კ. დაიბადა დროული, გაურთულებელი ორსულობის შედეგად. გამოკვლევისას ბ.კ.-ს დისმორფიზმის ნიშნები, თავის ქალისა და სახის რაიმე სიმახინჯე, რომელსაც შეეძლო ყურის ნიჟარაზე ან გარეთა სასმენ მილზე ემოქმედა, არ აღენიშნებოდა. კარგად ჩანდა და ნორმალურად გამოიყურებოდა ორივე დაფის აპკი. ასაკის გამო ოფთალმოსკოპიური გამოკვლევა შეზღუდული იყო, თუმცა რაიმე ანომალია არ გამოვლენილა. კანი და ფარისებრი ჯირკვალი გამოკვლევით იყო ინტაქტური. ლაბორატიულმა ტესტირებამ საშუალო და მაღალ სიხშირეთა დიაპაზონში (500-2000 ჰც და >2000 ჰც) 60 დბ სიდიდის სმენის ორმხრივი დაქვეითება გამოავლინა. ელექტროკარდიოგრაფიული მონაცემები ნორმის ფარგლებში იყო. საფეთქლის ძვლის და ლოკოკინის კომპიუტერულ-ტომოგრაფიულმა სკანირებამ ნორმალური სურათი აჩვენა, ლოკოკინის არხების დეფორმაციების თუ გაფართოებების გარეშე. ბ.კ-ს *GJB2* გენის მუტაციებზე დნმ-ის გამოკვლევა ჩაუტარდა. *GJB2* გენის 35 delG-ს გავრცელებული წაკითხვის ჩარჩოს გადანაცვლების მუტაციის მიხედვით ბ.კ. ჰომოზიგოტური აღმოჩნდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

500-1000 ახალშობილიდან ერთს კლინიკურად მნიშვნელოვანი სმენის თანდაყოლილი დაქვეითება აღენიშნება. დაქვეითება შუა ყურის ბგერის გამტარი აპარატის ან შიგნითა ყურის პათოლოგიის შედეგია. თანდაყოლილი სიყრუის შემთხვევათა ერთი მესა-მედიდან ნახევრამდე პათოლოგია გენეტიკური ეტიოლოგიისაა. სმენის დარღვევების მემკვიდრეობითი ფორმების დაახლოებით სამი მეოთხედი არასინდრომულია ანუ მხოლოდ სიყრუით ვლინდება. დანარჩენ ერთ-მეოთხედში სიყრუე სინდრომულია ანუ სხვა პათოლოგიებთან ასოცირდება.

არასინდრომული სიყრუის მემკვიდრეობით ფორმებს შორის ყველაზე ხშირად *GJB2*-ის მუტაციები გვხვდება, თუმცა ეს მდგომარეობა შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს სხვა ათეულობით გენის მუტაციასთან. *GJB2*-ის მუტაციები DFNB1-ს (MIM 220290) იწვევენ, რაზეც თანდაყოლილი არასინდრომული აუტოსომურ-რეცესიული სიყრუის შემთხვევათა ნახევარი მოდის. მუტაციები ასევე DFNA3-ს (MIM 601544) იწვევენ, რაც ბავშვობის ასაკში დაწყებული პროგრესირებადი აუტოსომურ-დომინანტური წარმოშობის სიყრუის იშვიათ ფორმას განაპირობებს. თეთრკანიან მოსახლეობაში, მაგრამ არა სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში, 35 delG მუტაციაზე იდენტიფიცირებული აუტოსომურ-რეცესიული *GJB2*-ის მუტაციების დაახლოებით ორი მესამედი მოდის. ჩინელებს შორის, მაგალითად, 235 delC-ი *GJB2*-ის პრედომინანტური მუტაციაა, რასაც DFNB1-მდე მივყავართ.

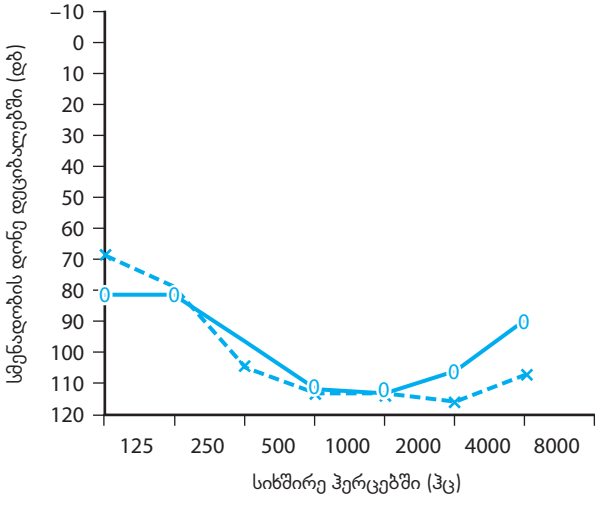
პათოგენეზი

GJB2 გენი კონექსინ 26-ს ანუ ცილების იმ ოჯახის წევრთაგან ერთ-ერთს კოდირებს, რომლებიც ნაპრალებს შორის კავშირს განაპირობებენ. ნაპრალები ერთიანდებიან და უჯრედებს შორის ფორებს წარმოქმნიან, რომლებიც იონთა ურთიერთგაცვლას და უჯრედებს შორის ელექტრული მუხტის გატარებას უზრუნველყოფენ. კონექსინ 26 ძლიერ ექსპრესირდება ლოკოკინაში ანუ შიგნითა ყურის იმ ნაწილში, სადაც ბგერითი ტალღები ელექტრულ იმპულსებად გარდაიქმნებიან. ფუნქციონირებადი ნაპრალებსშორისი კავშირების არარსებობა ლოკოკინას ფუნქციას აკარგვინებს, თუმცა დეფიციტი თავისთავად ვესტიბულურ აპარატზე ან სმენის ნერვზე გავლენას არ ახდენს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

GJB2-ის მუტაციებით გამოწვეული აუტოსომურ-რეცესიული სიყრუე თანდაყოლილი ხასიათის და საშუალო ან მძიმე ხარისხისაა (სურ. C-13). კოგნიტური დეფიციტი დარღვევის შემადგენელი კომპონენტი არ არის, თუ სმენის დაქვეითება ადრეულ ასაკში ვლინდება და პაციენტის მართვა სათანადოდ მიმდინარეობს, რაც ბავშვის მეტყველების ან ნიშნების ენის განვითარებას უწყობს ხელს.

GJB2-ის მუტაციებით გამოწვეული აუტოსომურ-დომინანტური სიყრუეც არსებობს. სმენის დაქვეითება ბავშვობის ადრეულ ასაკში იწყება და ნეიროსენსორული ხასიათის, პროგრესირებადი, საშუალოდან მძიმე ხარისხის მაღალსიხშირიანი სიყრუით გამოვლინდება. აუტოსომურ-რეცესიული სიყრუის მსგავსად, არც ეს შემთხვევებია კოგნიტურ დეფიციტთან ასოცირებული.



სურათი C-13 სმენის უმძიმესი ხარისხის დაქვეითება ბავშვში, რომელიც ჰომოზიგოტურია *GJB2* გენის მუტაციების მიხედვით. ნაჩვენებია მარჯვენა და მარცხენა ყურის აუდიოგრამები (შესაბამისად, X და O). წარმოდგენილ აუდიომეტრიულ სიხშირეთა დიაპაზონში ნორმალური სმენის ზღურბლები 0-20 დბ-ის ფარგლებშია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

მართვა

თანდაყოლილ სიყრუეს, როგორც წესი, ახალშობილთა სმენის სკრინინგი ავლენს. სკრინინგი, ჩვეულებრივ, გამოწვეული ოტოაკუსტიკური ემისიის რეგისტრაციის მეთოდის გამოყენებით ხორციელდება. ემისია ნორმალური ლოკოკინის რეცეპტორული აპარატის ვიბრაციას გამოხატავს. ზოგჯერ სკრინინგი ტვინის ღეროს სმენის პასუხის, ABR-ის, ავტომატიზებული რეგისტრაციით რეალიზდება. ABR ბგერის საპასუხოდ ტვინში აღმოცენებული ელექტრული სიგნალებია. ახალშობილთა მასობრივმა სკრინინგმა სმენის დიაგნოსტიკის ასაკი 3-დან 6 თვემდე შეამცირა. დროული დიაგნოსტიკის გამო სასმენი აპარატების და აუდიოთერაპიის სხვა ფორმების გამოყენება ადრეული ასაკიდანვე ხდება. თუ რეაბილიტაცია და თერაპია ჩვილებში 6 თვის ასაკამდე იწყება და არა მოგვიანებით, მეტყველება კარგად ვითარდება.

სმენის დაქვეითების დადგენისთანავე, მისი გამომწვევი მიზეზისგან დამოუკიდებლად, სათანადო ჩარევა ადრეულ სტადიაზევე აუცილებელია. პროფესიონალებისაგან, კერძოდ, აუდიოლოგებისაგან, კოხლეარული იმპლანტაციის სპეციალისტებისაგან, ოტოლარინგოლოგებისაგან, მეტყველების პათოლოგიის მცოდნეებისაგან სხვადასხვა ვარიანტების დადებითი და უარყოფითი მხარეების შესახებ ინფორმაციის მიღების შემდეგ მშობლები იმ სარეაბილიტაციო ღონისძიებების შერჩევაში გვეხმარებიან, რომელთა გამოყენება მათი ოჯახისათვის ყველაზე მისაღები იქნება. ასაკის გათვალისწინებით, ნიშნებისა და სამეტყველო ენის შესწავლის პროცედურებით, პარალელურად კი სასმენი აპარატების აუცილებელი გამოყენებით მეტყველების ინტენსიური თერაპია დაუყოვნებლივ უნდა დაიწყოს. მშობლებს შესაძლოა კოხლეარული იმპლანტის ანუ იმ მოწყობილობის ჩანერგვა შესთავაზონ, რომელიც ფუნქციადაკარგული ლოკოკინის ალტერნატივას წარმოადგენს. სამი წლის ასაკამდე ბავშვებში კოხლეარულ იმპლანტაციას მეტყველების და ენის დაუფლების მხრივ უკეთესი შედეგი მოაქვს, ვიდრე უფროსი ასაკის ბავშვებში.

სინდრომული და არასინდრომული სიყრუის ზოგიერთი ფორმის კლინიკური დიფერენციაცია ახალშობილებში რთულია. სირთულე ზოგიერთ სინდრომულ მახასიათებელს უკავშირდება, მაგალითად, ჩიყვს პენდრედის სინდრომისას და პიგმენტურ რეტინიტს აშერის რომელიმე სინდრომისას, რომლებიც ბავშვებში მოგვიანებით ან სულაც ზრდასრულობისას ვლინდება. ყურადსაღებია, რომ ზუსტი დიაგნოზის დასმა პროგნოზის, მკურნალობისა და კონსულტაციისთვის ხშირად არსებითია. ამდენად, დეტალურ ოჯახურ ისტორიას, დნმ-ის ანალიზს *GJB2*-ის და ზოგიერთი სხვა გენის მუტაციების გამოვლენის მიზნით პრინციპული მნიშვნელობა აქვს დიაგნოზიის დასადგენად. სიყრუის არასინდრომული ფორმების იდენტიფიკაცია სათანადო თერაპიის შერჩევისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

თანდაყოლილი სიყრუის უმძიმესი ფორმა, რომელიც *GJB2*-გენის (DFNB1) ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით არის გამოწვეული, ტიპური აუტოსომურ-რეცესიული გზით მემკვიდრეობს. ჯანსაღ მშობელთაგან ერთი ნორმალური და ერთი შეცვლილი გენის მატარებელია. ორივე მშობელს ოთხიდან ერთი შანსი აქვს, რომ თითოეული ორსულობის შემდეგ ბავშვი თანდაყოლილი სიყრუით დაიბადოს. პრენატალური დიაგნოზის დასმა დნმ-ში მუტაციის პირდაპირი გამოვლენის გზით არის შესაძლებელი.

იმ ოჯახებში, სადაც *GJB2*-ის მუტაციების (DFNA3) მიზეზით არასინდრომული პროგრესირებადი სიყრუე გვხვდება, მემკვიდრულობა აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათისაა, დაავადებულ მშობელში კი ყრუ შვილის გაჩენის რისკის ალბათობა ყოველი ორი ორსულობიდან ერთია.

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. რატომ შეუძლია *GJB2*-ის ზოგიერთ მისენს-მუტაციას დომინანტური, პროგრესირებადი სმენის დაკარგვა გამოიწვიოს მაშინ, როცა სხვა სახის მუტაცია (წაკითხვის ჩარჩოს გადანაცვლება) რეცესიულ, არაპროგრესირებად სიყრუეს იწვევს?
2. რა სახის სპეციფიკური გარემოებები და პრობლემები შეიძლება წამოიჭრას, როცა სმენადაქვეითებულ წყვილს სმენადაქვეითებული ბავშვის გაჩენის რისკთან დაკავშირებით გენეტიკურ კონსულტაციას უტარებენ? რა იგულისხმება ტერმინში *ყრუ კულტურა*?
3. თეთრკანიანთა ოჯახებში, სადაც *GJB2*-ის მუტაციების მიზეზით აუტოსომურ-რეცესიული სიყრუე აღინიშნება, გენეტიკური ანალიზი *GJB2* მუტაციებს შემთხვევათა მხოლოდ 95%-ში ავლენს. პარალელურად *GJB2* გენში ბევრი სხვა მუტაცია ვლინდება. მშობლებმა თქვენთან თანდაყოლილი სიყრუის მქონე შვილი მოიყვანეს. მუტაციის ანალიზმა მხოლოდ ერთ მშობელში გამოავლინა *GJB2*-ის თანამიმდევრობის ვარიაცია, რომელიც ადრე დაავადებასთან არ ასოცირდებოდა. როგორ კონსულტაციას გაუწევდით მათ მომდევნო ბავშვის ყოლისას შესაბამისი რისკისა და გენეტიკური ეტიოლოგიის შესახებ? ხომ არ იქნებოდა თქვენი კონსულტაცია განსხვავებული, თუ *GJB2*-ის თანამიმდევრობის ვარიაცია ადრე დაავადებასთან ასოცირდებოდა? რას შეეძლო გამოეწვია მნიშვნელოვანი ასოციაცია? ხომ არ იქნებოდა თქვენი კონსულტაცია განსხვავებული იმ შემთხვევაში, თუ პროგრესირებადი სიყრუე ბავშვს ადრეული ასაკიდანვე ექნებოდა გამოხატული?
4. რატომ სწავლობს კოხლეარული იმპლანტის მქონე ბავშვი სამეტყველო ენის გარდა ნიშნების ენას?
5. სმენის დაქვეითების რეცესიული არასინდრომული ფორმის საფუძველი შეიძლება იყოს მრავალი სხვადასხვა გენის მუტაცია. განიხილეთ მოლეკულური დიაგნოსტიკის სხვადასხვა მიდგომა ნებისმიერი მოცემული შემთხვევისათვის: *GJB2* ტესტირება, ცნობილი გენების პანელის ტესტირება, სრული ეგზომის სექვენირება ან სრული გენომის სექვენირება.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Duman D, Tekin M : Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review, Front Biosci 17: 2213 – 2236, 2012.

Shearer AE, Smith RJ: Genetics: advances in genetic testing for deafness, Curr Opin Pediatr 24: 679 – 686, 2012.

Smith R JH, S hearer A E, H idebrand M S, e t al: D eafness and hereditary hearing loss overview . Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/.

Smith RJH, Van Camp G: Nonsyndromic hearing loss and deafness, DFNB1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1272/.

Vona B, Muller T, Nanda I, et al: Targeted next-generation sequencing of deafness genes in hearing-impaired individuals uncovers informative mutations, Genet Med 16:945 – 953, 2014.

ᲓᲘᲣᲨᲔᲜᲘᲡ ᲙᲣᲜᲗᲝᲕᲐᲜᲘ ᲓᲘᲡᲢᲠᲝᲤᲘᲐ (დისტროფინის (*DMD*) მუტაცია, MIM 310200)

X-შეჭიდული

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲞᲠᲘᲜᲪᲘᲞᲔᲑᲘ

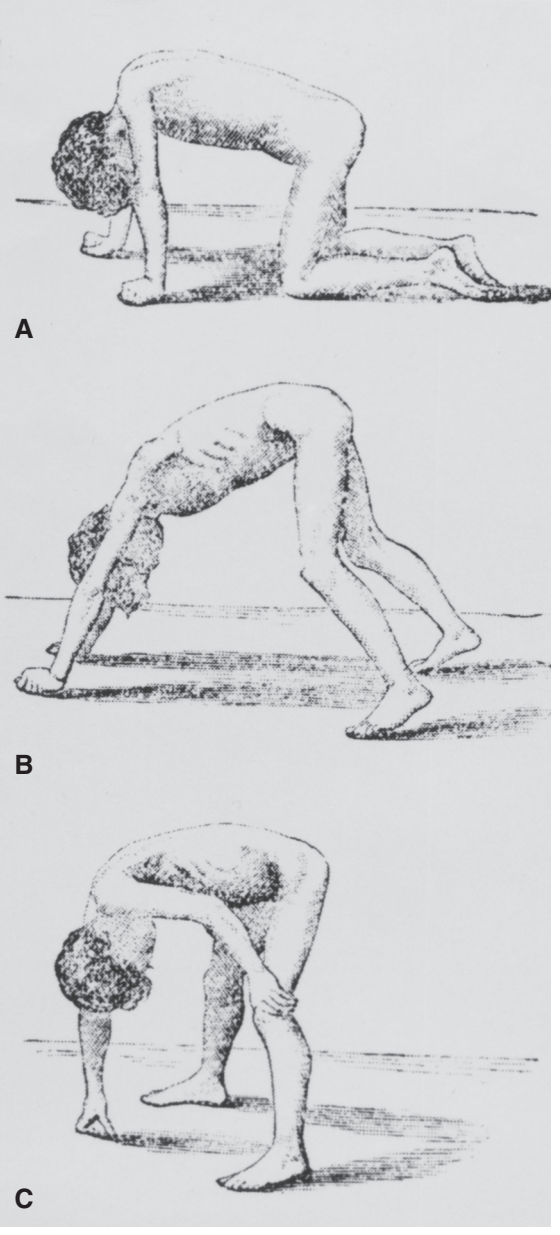
- ახალი მუტაციების მაღალი სიხშირე
- ალელური ჰეტეროგენურობა
- მატარებლები გამოვლენილი ფენოტიპით
- ფენოტიპური ცვალებადობა

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲤᲔᲜᲝᲢᲘᲞᲣᲠᲘ ᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲘ

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობის ასაკი
- კუნთების სისუსტე
- წვივის ფსევდოჰიპერტროფია
- მსუბუქი გონებრივი უნარშეზღუდულობა
- სისხლის შრატში კრეატინ კინაზას მომატებული დონე

ᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᲘᲡᲢᲝᲠᲘᲐ ᲓᲐ ᲤᲘᲖᲘᲙᲣᲠᲘ ᲒᲐᲛᲝᲕᲚᲘᲜᲔᲑᲔᲑᲘ

ა.ი., 6 წლის ბიჭი, განვითარებაში მსუბუქი ჩამორჩენის გამო მშობლებმა კლინიკაში მოიყვანეს. მათი გადმოცემით, ბავშვს უჭირს კიბეზე ასვლა, სირბილი, ენერგიული ფიზიკური აქტივობა. ძალა და ამტანობა დაქვეითებული აქვს. ბავშვის როგორც მშობლები, ისე ორივე ძმა და ერთი და ჯანმრთელები არიან. ოჯახის არც ერთ წევრს მსგავსი რამ არ აღენიშნება. გამოკვლევის დროს ბავშვს გასასინჯ მაგიდაზე ახტომა გაუჭირდა. აღინიშნა გოვერსის სიმპტომი – იატაკზე მჯდომარე მდგომარეობიდან ფეხზე წამოდგომისას შესრულებულ მოძრაობათა დამახასიათებელი კომპლექსი (სურ. C-14). პაციენტს პროქსიმალური სისუსტე აღენიშნებოდა, ბაჯბაჯით დადიოდა, დაჭიმული ჰქონდა ქუსლის იოგები, მნიშვნელოვნად იყო შესქელებული წვივის კუნთები. სისხლის შრატში კრეატინ კინაზას შემცველობა 50-ჯერ აღემატებოდა ნორმას. დაავადების ისტორია, სამედიცინო გამოკვლევის მონაცემები და სისხლის შრატში კრეატინ კინაზას მაღალი დონე აშკარად მიუთითებდა მიოპათიის არსებობაზე. შემდგომი გამოკვლევებისათვის ა.ი. ნეიროგენეტიკურ კლინიკაში გადაიგზავნა. კუნთის ბიოფსიურმა გამოკვლევამ კუნთოვანი ბოჭკოების ზომის მნიშვნელოვანი ცვლილებები დაადასტურა. გამოვლინდა კუნთოვანი ბოჭკოების ნეკროზი, ცხიმოვან და შემაერთებელ ქსოვილთა პროლიფერაცია. დისტროფინის შეღებვა ვერ მოხერხდა. აღნიშული შედეგების საფუძველზე წინასწარ დიაგნოზად დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD) განისაზღვრა და დისტროფინის გენის დელეციის არსებობაზე სპეციალური ტესტი ჩატარდა. 45-48 ეგზონებს შორის აღმოჩნდა დელეცია. შემდგომმა ტესტმა უჩვენა, რომ პათოლოგიის მატარებელი დედამისი იყო. შესაბამისად, ოჯახს აცნობეს, რომ მომავალში დაბადებული ვაჟების 50%-ს დაავადების საფრთხე ემუქრებოდა. ხოლო გოგონებში დაავადების რისკი უფრო დაბალი და X ინაქტივაციის გადახრაზე დამოკიდებული იქნებოდა; ამასთან, მომდევნო ქალიშვილების მატარებლობის რისკიც 50%-იანი იყო. მატარებლობის სტატუსის გამო ბავშვის დედა გულის მხრივ გართულებათა მაღალი რისკის გამო კარდიოლოგიურ გამოკვლევებზე გაიგზავნა.



სურათი C-14 გამოსახულია დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიით დაავადებული ვაჟი, რომელიც იატაკზე მჯდომარე მდგომარეობიდან ფეხზე გოვერსის მანერით დგება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები..*

ᲖᲝ�გᲐᲓᲘ ᲓᲐᲮᲐᲡᲘᲐᲗᲔᲑᲐ

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია (DMD, MIM 310200) პან-ეთნიკური, X-შეჭიდული პროგრესული მიოპათიაა, რომელსაც *DMD* გენის მუტაციები განაპირობებს. პათოლოგია მამრობითი სქესის დაახლოებით 3500 ინდივიდიდან ერთში გვხვდება.

პათოგენეზი

DMD დისტროფინს ანუ იმ უჯრედშიდა ცილას კოდირებს, რომელიც უპირატესად გლუვ, ჩონჩხის და გულის კუნთში, აგრეთვე ტვინის ზოგიერთ ნეირონში ექსპრესირებს (იხ. მე-12 თავი). ჩონჩხის კუნთებში დისტროფინი სარკოლემასთან ასოცირებული ცილების იმ დიდი კომპლექსის ერთი-ერთი ნაწილია, რომელიც სარკოლემის სტაბილურობას უზრუნველყოფს (იხ. სურათი 12-20).

DMD-ის გამომწვევი *DMD* მუტაციები დიდი ზომის დელეციებს (60-65%-ში), დიდი ზომის დუპლიკაციებს (5-10%-ში), მცირე ზომის დელეციებს, ინსერციებს ან ნუკლეოტიდების ცვლილებებს (25-30%-ში) იწვევს. ყველაზე დიდი ზომის დელეციები ორი ცხელი წერტილიდან ერთ-ერთში გვხვდება. ნუკლეოტიდის ცვლილებები მთლიანად გენს მოიცავს, უპირატესად – CpG დინუკლეოტიდებს. დე ნოვო მუტაციები დაახლოებით თანაბარი სიხშირით წარმოიშობა ოოგენეზის და სპერმატოგენეზის დროს; დე ნოვო მუტაციისას დიდი ზომის დელეციები უმეტესად ოოგენეზის, ხოლო ნუკლეოტიდური ცვლილებები სპერმატოგენეზის დროს აღინიშნება.

მუტაციები, რომლებიც დისტროფინის ნულოვან ფენოტიპურ ეფექტს იწვევენ, უფრო მძიმე კუნთოვან დაავადებებს განაპირობებენ, ვიდრე მუტანტური *DMD* ალელები, რომლებიც ნაწილობრივ ფუნქციონირებად დისტროფინს ექსპრესირებენ. ინტელექტუალურ დარღვევებთან მდგრადი გენოტიპურ-ფენოტიპური კორელაცია არ აღინიშნება.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მამაკაცები

DMD პროგრესული მიოპათიაა, რომელიც კუნთების დეგენერაციას და სისუსტეს იწვევს. კუნთების სისუსტე თეძოს სარტყლისა და კისრის მომხრელი კუნთებიდან იწყება და თანდათანობით მხრის სარტყლისა და კიდურების დისტალური ნაწილის და ტორსის კუნთებზე ვრცელდება. DMD ახალშობილობის პერიოდში ჰიპოტონიით ან ზრდაში ჩამორჩენით ვლინდება. მამრობითი სქესის DMD-ით დაავადებულ ბავშვთა უმეტესობა 3-5 წლის ასაკში ნორმალურად ვერ დადის. 5 წლის ასაკის პაციენტთა მეტი წილი გოვერსის მანერით წამოდგება ფეხზე. უმეტესობას წვივის ფსევდოჰიპერტროფია აღენიშნება, რაც კუნთოვანი ბოჭკოების ცხიმით და შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლებას გულისხმობს, ეს კი წვივის გამსხვილებას იწვევს. 12 წლის ასაკში პაციენტთა უმეტესობა გადაადგილებისას ბორბლებიან სავარძელს იყენებს. ამ დროს მათ უკვე აქვთ ან უვითარდებათ კონტრაქტურები და სკოლიოზი. პაციენტთა უმრავლესობა ფილტვების დისფუნქციით და პნევმონიით იღუპება. გარდაცვლილთა საშუალო ასაკი 18 წელია.

DMD-ით დაავადებულთა დაახლოებით 95%-ს გულის გართულებები აწუხებს – ან დილატაციური კარდიომიოპათია, ან ელექტროკარდიოგრაფიული ცვლილებები, ან ორივე. გარდაცვლილთა 84%-ში აუტოფსიისას გულის გამოხატული პათოლოგიები ვლინდება. გულის ქრონიკული უკმარისობა პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში გვხვდება. იშვიათად, გულის უკმარისობა DMD-ით დაავადებულთა წამყვანი ჩივილია. დისტროფინს გლუვი კუნთებიც შეიცავს, თუმცა გლუვკუნთოვანი გართულებები DMD-ს დროს იშვიათია. ასეთი პათოლოგიები კუჭის გაფართოებას, ნაწლავთა გაუვალობას და ნაღვლის ბუშტის დამბლას მოიცავს.

DMD-ით დაავადებულთა ინტელექტის საშუალო კოეფიციენტი (IQ) დაახლოებით 1 სტანდარტული გადახრით ჩამორჩება ნორმას. პაციენტების დაახლოებით მესამედს სხვადასხვა ხარისხის გონებრივი უნარშეზღუდულობა აღენიშნება. ამგვარი შეზღუდულობის საფუძველი ჯერჯერობით გაურკვეველია.

ქალები

DMD-ს დაწყების დრო და პათოლოგიის ხარისხი X ინაქტივაციის გადახრაზეა დამოკიდებული (იხ. მე-6 თავი). თუ მუტანტური *DMD* ალელის მატარებელი X ქრომოსომა უჯრედთა უმრავლესობაში აქტიურია, DMD-ის ნიშნები ქალებშიც ვლინდება. თუ ნორმალური D *DMD* MD ალელის მატარებელი X ქრომოსომა უმეტესწილად აქტიურია, DMD მდედრობითი სქესის ინდივიდებში სუსტი სიმპტომებით ან საერთოდ არ მჟღავნდება. სხეულის კუნთების სისუსტის კლინიკური სიმპტომების არსებობის თუ არარსებობის მიუხედავად, DMD-ს მატარებელი ქალების უმეტესობას გულის ანომალიები აღენიშნება, მაგალითად, დილატაციური კარდიოპათია და მარცხენა პარკუჭის დილატაცია, ასევე ელეტროკარდიოგრაფიული ცვლილებები.

მართვა

DMD-ს დიაგნოზი ოჯახის ისტორიას და დისტროფინის იმუნორეაქტივობის განსაზღვრას, დნმ-ის ანალიზს ან კუნთის ბიოფსიის შედეგებს ეფუძნება. ამჟამად DMD განუკურნებელია, თუმცა სიმპტომური თერაპიის გაუმჯობესებამ სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა ბავშვობის გვიანი ასაკიდან მოწიფულობის ადრეულ ასაკამდე გაზარდა. მკურნალობის მიზანს დაავადების მიმდინარეობის შესუსტება, მობილურობის შენარჩუნება, კონტრაქტურებისა და სკოლიოზის პრევენცია და კორექცია, წონის კონტროლი, ფილტვისა და გულის ფუნქციების ოპტიმიზაცია წარმოადგენს. გლუკოკორტიკოიდულ თერაპიას რამდენიმე წლით შეუძლია შეანელოს DMD-ს პროგრესი. ამჟამად ექსპერიმენტული თერაპიის რამდენიმე სქემა, გენის გადატანის ჩათვლით. შესწავლის პროცესშია. მათ ქრონიკულ მძიმე დაავადებასთან დაკავშირებით პაციენტების უმეტესობას ფსიქოლოგიურ სტრესთან გამკლავება უწევს, რის გამოც ისინი ინტენსიურ კონსულტაციებს საჭიროებენ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

იმ დედების დაახლოებით ერთი მესამედი, რომლებსაც DMD-ით დაავადებული ერთი ვაჟი ჰყავთ, თვითონ არ არის *DMD*-ის გენის მუტაციის მატარებელი (იხ. მე-16 თავი). მატარებლობის სტატუსის განსაზღვრა მდედრობითი სქესის დაახლოებით 30-35%-ში, წერტილოვანი მუტაციისას ან მცირე ზომის ინდელებისას, წარსულში გართულებული იყო დისტროფინის გენში დიდი რაოდენობით ეგზონების არსებობის გამო. დნმ-ის სექვენირების დახვეწამ სამიზნე ეგზომის სექვენირება ბევრად ეფექტური გახადა. ოჯახში დაავადების განმეორების რისკის განსაზღვრისას მხედველობაში უნდა მივიღოთ გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის მაღალი სიხშირე (დაახლოებით 14%).

როცა პათოლოგიის მატარებელი დედაა, მისი თითოეული ვაჟი DMD-თი დაავადების 50%-იან რისკს ატარებს, თითოეულ გოგონას კი *DMD* მუტაციის მემკვიდრეობით შეძენის ასევე 50%-იანი რისკი გააჩნია. X ქრომოსომის ინაქტივაციის შემთხვევითი ხასიათის გამო გოგონებს, რომლებიც *DMD* მუტაციებს მემკვიდრეობით იღებენ, DMD-ს დაბალი რისკი აქვთ, თუმცა, ბოლომდე გაურკვეველი მიზეზების გამო, კარდიალურ დარღვევათა რისკი მათში 50-60%-ს შეიძლება აღწევდეს. თუ დნმ-ის ანალიზის საფუძველზე დედა აშკარად არ არის მატარებელი, გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის გამო მას მაინც აქვს DMD-თი დაავადებული ვაჟის დაბადების დაახლოებით 7%-იანი რისკი (იხ. მე-7 თავი). ასეთი დედები კონსულტაციებს და, ალბათ, პრენატალურ დიაგნოსტიკასაც საჭიროებენ.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რატომ ითვლება DMD გენეტიკურად ლეტალურ მდგომარეობად? რა ნიშნები ახასიათებს DMD-ს, როგორც გენეტიკურად ლეტალურ მდგომარეობას?
2. განიხილეთ, რა მექანიზმებმა შეიძლება გამოიწვიოს გენდერული გადახრა სხვადასხვა ტიპის მუტაციის დროს. DMD-ს გარდა, დაასახელეთ სხვა დაავადებები, რომლის დროსაც ეს ხდება; კერძოდ,. იმსჯელეთ, CpG დინუკლეოტიდების მუტაციების მაღალი სიხშირის მექანიზმზე სპერმატოგენეზის დროს.
3. რას უდრის დაავადების სიხშირე გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის დროს? დაასახელეთ სხვა დაავადებები, რომლებიც გერმინაციული უჯრედების მოზაიციზმის მაღალი სიხშირით ხასიათდებიან.
4. შეადარეთ ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის ფენოტიპი DMD-ს. რა არის ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიის მსუბუქი ფენოტიპის პრინციპული საფუძველი?

ლიტერატურა

Darras BT, Miller DT, Urion DK: Dystrophinopathies. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/.

Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE: Therapy for Duchenne muscular dystrophy: renewed optimism from genetic approaches, Nat Rev Genet 14:373 – 378, 2013.

Shieh PB: Muscular dystrophies and other genetic myopathies, Neurol Clin 31:1009 – 1029, 2013.

ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი
(*APC* მუტაცია, MIM 175100)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენეზი
- სომატური მუტაცია
- ციტოგენეტიკური და გენომური არასტაბილურობა
- ცვალებადი ექსპრესიულობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: მოზარდობიდან შუახნის ასაკამდე
- კოლორექტული ადენომატოზური პოლიპები
- კოლორექტული სიმსივნე
- მრავლობითი პირველადი სიმსივნური კერები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.პ., 35 წლის მამაკაცი, ექიმ-ონკოლოგმა მიავლინა სიმსივნეების გენეტიკური კვლევის კლინიკაში. მას ადრე გაკეთებული ჰქონდა ტოტალური კოლექტომია. მსხვილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსი 2000-ზე მეტ პოლიპს შეიცავდა და აღენიშნებოდა პათოლოგიური ცვლილებები, რომლებიც დამახასიათებელია მსხვილი ნაწლავის ადენომატოზური პოლიპოზისათვის. მუცელზე არსებულ ნაწიბურებთან და კოლექტომიასთან ერთად, პაციენტს ბადურის პიგმენტაციის ანომალიებიც აღენიშნებოდა, რაც დამახასიათებელია ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმის თანდაყოლილი ჰიპერტროფიისათვის. რ.პ-ს რამდენიმე ნათესავი გარდაცვლილი იყო ავთვისებიანი სიმსივნით. პაციენტს და მისი ოჯახის წევრებს ჯანმრთელობის მხრივ სხვა პრობლემები არ ჰქონდათ. სამედიცინო ისტორიის და ოჯახური ანამნეზის საფუძველზე გენეტიკოსებმა რ.პ-ს აცნობეს, რომ სავარაუდოდ, მას ადენომატოზური პოლიპოზის ოჯახური ფორმა ჰქონდა. გენეტიკოსებმა აუხსნეს პაციენტს, რომ მისი შვილებიც დაავადების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ იყვნენ და ურჩიეს, მათთვის მოლეკულური ტესტირება ჩაეტარებინა დაავადების რისკის განსაზღვრის მიზნით. რადგან პაციენტს ოჯახთან კონტაქტი არ ჰქონდა, ოჯახური კვლევა ვერ ჩატარდა, ამიტომაც რ.პ.-მ არჩია პირდაპირი სკრინინგ-ტესტი ჩაეტარებინა მსხვილი ნაწლავის ადენომატოზური პოლიპოზის გენის *(APC)* მატარებლობაზე; მას ნონსენს მუტაცია აღმოაჩნდა *APC*-ს ერთი ალელის მე-15 ეგზონში.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

დასავლეთში 70 წელს მიღწეული ინდივიდების სულ მცირე 50%-ს კოლორექტული სიმსივნეები უვითარდება, კეთილთვისებიანი პოლიპების ჩათვლით, ხოლო მათ თითქმის 10%-ს – კოლორექტული კარცინომა. კოლორექტული სიმსივნეების დაახლოებით 15%, ადენომატოზური პოლიპოზის (FAP, MIM 175100) და მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტული სიმსივნის ჩათვლით, ოჯახური ფორმისაა. FAP სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობის სინდრომია აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობით, რომელიც გამოწვეულია *APC* გენის მემკვიდრული მუტაციებით. მისი გავრცელების სიხშირეა 2-3/100000-ში, რაც მსხვილი ნაწლავის კიბოს სიმსივნეების მხოლოდ 1%-ს შეადგენს. *APC* გენის მუტაციები სპორადულ კოლორექტულ სიმსივნეთა 80%-ში გვხვდება (იხ. მე-15 თავი).

პათოგენეზი

APC ცილა პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით არეგულირებს ტრანსკრიფციას, უჯრედების ადჰეზიას, მიკრომილაკოვან ციტოჩონჩხს, უჯრედების მიგრაციას, კრიპტების დაშლას, აპოპტოზს და უჯრედულ პროლიფერაციას. ის კომპლექსებს წარმოქმნის რამდენიმე სხვადასხვა სახის ცილასთან, მათ შორის, β-კატენინთან.

ადენომის ფორმირებისათვის *APC* გენის ორივე ალელის ინაქტივაცია უნდა მოხდეს. *APC* გენის მეორე ალელის მიერ სომატური ფუნქციის დაკარგვის მაღალი სიხშირე განსაზღვრავს FAP-ს, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ დაავადებას. როგორც მე-15 თავშია აღწერილი, სომატური ფუნქციის დაკარგვა შეიძლება სხვადასხვა მექანიზმით მოხდეს: ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვით, გენშიდა მუტაციით, ტრანსკრიფციული ინაქტივაციით და, იშვიათად, მემკვიდრული მუტანტური ალელის დომინანტური ნეგატიური ეფექტებით. გენშიდა *APC* მუტაციების 95%-ზე მეტი იწვევს APC ცილის სტრუქტურის დამოკლებას. ფუნქციური *APC* გენის დაკარგვა, ჩვეულებრივ, იწვევს თავისუფალი ციტოზოლის β–კატენინის დონეების ამაღლებას; თავისუფალი β–კატენინი მიგრირებს ბირთვში, უკავშირდება T უჯრედულ მე-4 ფაქტორს და იწვევს გენის ექსპრესიის არასათანადო გააქტივებას. ამ მექანიზმის შესაბამისად, β–კატენინის გენის მუტაციები *APC*-ის მუტაციის გარეშე იდენტიფიცირებულია ზოგიერთი კოლორექტული კარცინომის შემთხვევაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ფუნქციადაკარგული *APC* გენი ნაწლავის კრიპტებში დაზიანებული უჯრესების წარმოქმნას და დისპლაზიური უბნების ჩამოყალიბებას იწვევს, ეს უჯრედები სიმსივნური არ არის და პროცესის ავთვისებიანად გარდაქმნისათვის საჭიროა სხვა სომატური მუტაციები განიცადონ (იხ. მე-15 თავი). სიმსივნის პროგრესული განვითარება ხასიათდება ციტოგენეტიკური არასტაბილურობით, რასაც მოსდევს დიდი ქრომოსომული სეგმენტების და, შესაბამისად, ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვაც. ამ პროგრესულ განვითარებაში ჩართული სპეციფიკური გენეტიკური ცვლილებები გულისხმობს *KRAS* ან *NRAS* ონკოგენების გააქტივებას, მე-18 ქრომოსომაზე მდებარე სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაციას, *TP53* გენის ინაქტივაციას და მეთილირების ცვლილებებს, რასაც სიმსივნის სუპრესორი გენების ტრანსკრიფციულ „გაჩუმებამდე“ მივყავართ. უჯრედებში მუტაციების აკუმულირებასთან ერთად ისინი ნეოპლაზიურობას იძენენ და საბოლოოდ ინვაზიურ და მეტასტაზურ კარცინომებს წარმოქმნიან.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

FAP მსხვილ ნაწლავში ასეულ ათასობით ადენომატოზური პოლიპის განვითარებით ხასიათდება (სურ. C-15). კლინიკურად მისი დიაგნოსტიკა ხდება იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს 100-ზე მეტი კოლორექტული ადენომატოზური პოლიპი აქვს ან, თუ ინდივიდს 10-დან 100-მდე პოლიპი აქვს და FAP-ით დაავადებული ნათესავი ჰყავს. ადენომატოზური პოლიპები, ჩვეულებრივ, ვლინდება 7-დან 40 წლამდე ასაკში და მათი რაოდენობა ძალიან სწრაფად იზრდება. მკურნალობის გარეშე პაციენტთა 7%-ს კოლორექტული სიმსივნე უვითარდება 21 წლის ასაკში, 87%-ს 45 წლის, ხოლო 93%-ს 50 წლის ასაკისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ პენეტრანტობა ძალზე მაღალია, პაციენტებს *APC* გენის გერმინაციული მუტაციებით ყოველთვის არ უვითარდებათ ადენომები ან კოლორექტული სიმსივნე; ასეთი ინდივიდი მხოლოდ სიმსივნისადმი წინასწარგანწყობილია. ადენომის განვითარებაში გადამწყვეტი ნაბიჯია ველური ტიპის *APC* ალელის სომატური მუტაცია. ადენომიდან კარცინომის განვითარებისათვის სხვა ტიპის გენეტიკური ცვლილებების აკუმულაციაა საჭირო. ორი მიზეზის გამო FAP-ით დაავადებული ინდივიდები მთელ მოსახლეობასთან შედარებით კოლორექტული სიმსივნის განვითარების უფრო დიდი რისკის ქვეშ იმყოფებიან: პირველი, მიუხედავად იმისა, რომ ადენომის კარცინომაში გადაზრდის საშუალო ხანგრძლივობა დაახლოებით 23 წელია, FAP-ით დაავადებულებს ადენომა უფრო ადრეულ ასაკში უვითარდებათ და კარცინომის განვითარებამდე მათი სხვა მიზეზით გარდაცვალება ნაკლებად სავარაუდოა; მეორე,

სურათი C-15 ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზით დაავადებული პაციენტის ასწვრივი კოლინჯის ლორწოვანი გარსი. ყურადღება მიაქციეთ პოლიპების უჩვეულოდ დიდ რაოდენობას. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ადენომის კარცინომად გადაგვარების მოსალოდნელობა 1%-ზე ნაკლებია, თუმცა FAP-ით დაავადებულები ათიათასობით ადენომას შეიცავენ და თითოეული მათგანი პოტენციურად შეიძლება კარცინომად გარდაიქმნას. ამრიგად, იმის ალბათობა, რომ თუნდაც ერთი ადენომიდან ადენოკარცინომა განვითარდეს, რეალობასთან ახლოს არის.

APC გენის მუტაციების პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა დამოკიდებულია კონკრეტულ *APC* მუტაციაზე, გენეტიკურ ფონზე და გარემო პირობებზე. გენის სხვადასხვა უბნის მუტაციები სხვადასხვა სახით არის დაკავშირებული გარდნერის სინდრომთან (კავშირი მსხვილი ნაწლავის ადენომატოზურ პოლიპოზთან, ოსტეომებთან და რბილი ქსოვილების სიმსივნეებთან), ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმის თანდაყოლილ ჰიპერტროფიასთან, მსხვილი ნაწლავის ატენუირებულ ადენომატოზურ პოლიპოზთან ან ტარკოტის სინდრომთან (მსხვილი ნაწლავის კიბოსთან და ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეებთან, ჩვეულებრივ, მედულობლასტომასთან). ადამიანის გენომში არსებულ გენ-მოდიფიკატორებს იდენტური გერმინაციული მუტაციების მატარებელ ინდივიდებში შეუძლიათ დაავადების სხვადასხვა კლინიკური ნიშნებით გამოვლინება გამოიწვიონ. სპორადული, კოლორექტული სიმსივნის წარმოშობის მექანიზმების მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის განვითარების რისკს საკვებში ცხოველური ცხიმის მაღალი შემცველობა ზრდის, რაც ალბათ, FAP-ის განვითარებაშიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს.

მართვა

FAP-ის ადრეული გამოვლენა აუცილებელია კოლორექტული სიმსივნის ეფექტური პრევენციისთვის. პოლიპების განვითარების შემდეგ საბოლოო მკურნალობაა ტოტალური კოლექტომია. FAP–ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე პირებისთვის რეკომენდებულია კოლონოსკოპია 10-12 წლის ასაკიდან ერთ-ორ წელიწადში ერთხელ. კონტროლისთვის რეკომენდებულია აგრეთვე მოლეკულური ტესტირება რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახის წევრების გამოვლენის მიზნით.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

დასავლურ პოპულაციებში კოლორექტული სიმსივნის რისკი 5-6%-ს შეადგენს. რისკი მნიშვნელოვნად იცვლება, თუ პაციენტის ოჯახურ ისტორიაში დაავადებების შემთხვევებია. იმ პაციენტების ფარდობითი რისკი, რომლებსაც და-ძმა ჰყავთ ადენომატოზური პოლიპებით, კოლორექტული სიმსივნის ოჯახური ანამნეზის გარეშე, 1,78-ს ტოლია; ფარდობითი რისკი 2,59-მდე იზრდება, თუ დას ან ძმას ადენომები 60 წლის ასაკამდე განუვითარდება. პაციენტების ფარდობითი რისკი, რომელთაც კოლორექტული სიმსივნით დაავადებული პირველი რიგის ნათესავები ჰყავთ, 1,72-ს ტოლია; ეს ფარდობითი რისკი 2,75-მდე იზრდება, თუ ორ ან მეტ პირველი რიგის ნათესავს აქვს კოლორექტული სიმსივნე. თუ პირველი რიგის ნათესავს კოლორექტული სიმსივნე 44 წლის ასაკამდე განუვითარდა, ფარდობითი რისკი 5-ს აღემატება.

კოლორექტული სიმსივნის ყველა ამ მაჩვენებლისგან განსხვავებით, პაციენტებს, რომელთაც FAP ან *APC* გერმინაციული მუტაცია აქვთ, თითოეული ფეხმძიმობიდან დაავადებული შვილების ყოლის 50% რისკი ექნებათ. ოჯახური კოლორექტული სიმსივნის არარსებობა არ გამორიცხავს მშობლის FAP-ის დიაგნოზს, რადგან პაციენტთა დაახლოებით 20-30% ახალი გერმინაციული *APC* მუტაცია აქვს. პრენატალური დიაგნოზი შეიძლება დაისვას შეჭიდულობის ანალიზით ან მუტაციაზე ტესტირებით იმ შემთხვევაში, თუ მშობლის მუტაცია განსაზღვრულია. ექსპრესიულობის შიდაოჯახური ცვალებადობის გამო დაავადების სიმძიმის, დაწყების ასაკის და მასთან დაკავშირებული ფუნქციების წინასწარ განსაზღვრა არ შეიძლება.

გერმინაციული *APC* მუტაციების გამოვლენა არ ხდება იმ ინდივიდების 10-30%-ში, რომელთაც ტიპური FAP-ის კლინიკური ფენოტიპი აქვთ, აგრეთვე ინდივიდების 90%-ში „ატენუირებული“ FAP-ით (FAP-ის ფენოტიპით, იმ შემთხვევების გარდა, როდესაც ადენომების რაოდენობა 100-ზე ნაკლებია). ამ პაციენტებს შორის 10% გერმინაციული ჰომოზიგოტი ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტია დნმ-ის რეპარაციის *MYH* გენის მიხედვით; კიდევ 10% გერმინაციულ უჯრედებში ერთ მუტანტურ *MYH* ალელს ატარებს. მუტანტური *MYH* ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურობა 3-ჯერ ზრდის მსხვილი ნაწლავის კიბოს რისკს; ორივე მუტანტური ალელის მატარებლობა 50-ჯერ ზრდის რისკს. FAP-ით დაავადებულმა ინდივიდებმა, რომელთაც *APC* მუტაცია არა აქვთ, უნდა ჩაიტარონ გამოკვლევა *MYH* მუტაციებზე, კერძოდ, მაშინ, თუ ოჯახური ანამნეზი დაავადების აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრეობას ადასტურებს (იხ. FAP2, MIM 608456).

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. დაასახელეთ სხვა დარღვევები, რომლებიც აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრეობაზე მიუთითებს, მაგრამ მოლეკულურ დონეზე რეცესიულია. რატომ ამჟღავნებენ ეს დაავადებები აუტოსომურ-დომინანტურ მემკვიდრეობას, თუ დაავადების ექსპრესიისთვის ორი მუტაციაა საჭირო?
2. განიხილეთ ზოგიერთი სხვა მენდელისეული დარღვევა, რომლის საფუძველზე მოდელი შეიქმნა ან რომელიც უფრო გავრცელებული დაავადებების ჩაწვდომაში დაგვეხმარა; დაასახელეთ სიმსივნის და დემენციის სულ მცირე თითო მაგალითი.
3. რა ბიოქიმიური საფუძველი აქვს მსხვილი ნაწლავის ატენუირებული ადენომატოზური პოლიპოზის კავშირს კლასიკურ FAP-თან?

ლიტერატურა

Jasperson KW , Burt RW : APC-associated polyposis conditions . Available from : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/ .

Jenkins MA , Croitoru ME , Monga N , et al : Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study , *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 : 312 – 314 , 2006 .

Kerr SE , Thomas CB , Thibodeau SN , et al : APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests , *J Mol Diagn* 15 : 31 – 43 , 2013 .

ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია (დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორის (*LDLR*) მუტაცია, MIM 143890)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- გარემო მოდიფიკატორები
- დამფუძნებლის ეფექტები
- გენის დოზირება
- გენეტიკური მოდიფიკატორები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ჰეტეროზიგოტებში – ადრეულიდან შუახნის ზრდასრულობამდე; ჰომოზიგოტებში – ბავშვობის ასაკი
- ჰიპერქოლესტეროლემია
- ათეროსკლეროზი
- ქსანტომები
- რქოვანას რკალი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.ლ. ჯანმრთელი, 45 წლის, ფრანგული წარმომავლობის კანადელი პოეტი იყო, რომელმაც მიოკარდიუმის ინფარქტი გადაიტანა. მარჯვენა ფეხის აქილევსის მყესზე მცირე ქსანტომა ჰქონდა. მის ძმასაც ჰქონდა გულის კორონარული დაავადება (CAD). დედა, ბებია და ორი ბიძა დედის მხრიდან CAD-ით გარდაიცვალნენ. ოჯახური ისტორიის და სქესის გარდა, მისთვის CAD-ის და ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორები იყო პლაზმაში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) ქოლესტეროლის მომატებული დონე, ზომიერად ჭარბი წონა, დაბალი ფიზიკური აქტივობა და მწეველობა. ოჯახური ისტორიის საფუძველზე, ლ.ლ-ს უნდა ჰქონოდა ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის (FH) აუტოსომურ-დომინანტური ფორმა. მოლეკულურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ იგი ჰეტეროზიგოტი იყო LDL-ის რეცეპტორის გენის 5' დაბოლოების დელეციის მიხედვით (*LDLR*); ეს მუტაცია აღმოჩენილია FH-ით დაავადებული კანადელი ფრანგების 59%-ში. მისი შვილების სკრინინგმა გამოავლინა, რომ სამიდან ორს LDL ქოლესტეროლის დონე მომატებული ჰქონდა. კარდიოლოგმა ლ.ლ.-ს აუხსნა, რომ წამლებით მკურნალობის გარდა, მისი მისი CAD-ის ეფექტური მკურნალობისთვის საჭირო იყო დიეტის დაცვა და ცხოვრების წესის შეცვლა, კერძოდ, ნაჯერი ცხიმით და ქოლესტეროლით ღარიბი საკვების მიღება, ფიზიკური აქტივობის გაზრდა, წონის დაკლება და სიგარეტისთვის თავის დანებება. ლ.ლ-მ. დანიშნულება არ დაიცვა და ერთი წლის შემდეგ მიოკარდიუმის ინფარქტით გარდაიცვალა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ოჯახური ქოლესტეროლემია (FH, MIM 143890) ქოლესტეროლის და ლიპიდების მეტაბოლიზმის აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია *LDLR* მუტაციებით (იხ. მე-12 თავი). FH ყველა რასაში გვხვდება და მისი გავრცელების სიხშირე თეთრკანიან მოსახლეობაში არის 1/500. ეს ჰიპერქოლესტეროლემიით დაავადებულთა 5%-ზე ოდნავ ნაკლებია.

პათოგენეზი

LDL რეცეპტორი, ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინი, უპირატესად ექსპრესირდება ღვიძლსა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან ნაწილში და მთავარ როლს თამაშობს ქოლესტეროლის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. იგი ქიმიური ბმით უკავშირდება აპოლიპოპროტეინ B-100-ს, LDL-ის ერთეულ ცილას, და აპოლიპოპროტეინ E-ს, რომელიც აღმოჩენილია ძალიან დაბალი სიმკვრივის, საშუალო და ზოგიერთი მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინში და ქილომიკრონებში. ღვიძლის LDL რეცეპტორები საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაახლოებით 50%-ს და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს 66-80%-ს სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან, ენდოციტოზის გზით ითვისებენ. LDL-ის დანარჩენი ნაწილის შეთვისება LDL რეცეპტორებისაგან დამოუკიდებელი მეტაბოლური გზებით ხორციელდება, რომელთა მექანიზმი ნაკლებადაა ცნობილი.

FH-თან დაკავშირებული მუტაციები მთელ *LDLR*-ში ხდება; 2-10% შემთხვევებში ეს არის დიდი ზომის ინსერციები, დელეციები ან რეარანჟირებასთან დაკავშირებული მუტაციები, რომლებიც *LDLR*-ში Alu განმეორებადობებს შორის რეკომბინაციებითაა გამოწვეული. აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთი მუტაცია ნეგატიურ-დომინანტურია. მუტაციების უმეტესობა ლოკალური ხასიათის „კერძო“ მუტაციას წარმოადგენს, თუმცა ზოგიერთ პოპულაციაში – ლიბანელებში, ფრანგული წარმომავლობის კანადელებში, სამხრეთ აფრიკელ ინდოელებში, სამხრეთ აფრიკელ აშკენაზის ებრაელებში და აფრიკანდერებში გვხვდება საზიარო მუტაციები და დაავადების გავრცელების მაღალი სიხშირე, რაც დამფუძნებლის ეფექტით აიხსნება.

LDLR-ის ჰომოზიგოტური ან ჰეტეროზიგოტური მუტაციები ამცირებს საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინის და LDL-ის ენდოციტოზის ეფექტურობას და იწვევს პლაზმური LDL-ის დაგროვებას, ერთი მხრივ, საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინებიდან LDL-ის პროდუქციის ზრდის და, მეორე მხრივ, ღვიძლის მიერ LDL-ის დაქვეითებული კლირენსის გამო. პლაზმური LDL-ის დონის აწევა იწვევს ათეროსკლეროზს LDL-ის კლირენსის გაზრდის გზით LDL რეცეპტორ-დამოუკიდებული მეტაბოლური მექანიზმებით, როგორიცაა, მაგალითად, დაჟანგული LDL-ის ენდოციტოზი მაკროფაგებითა და ჰისტოციტებით. მონოციტები, რომლებიც არტერიების შიდა შრის ინფილტრაციას და დაჟანგული LDL-ის ენდოციტოზს განიცდიან, ქაფისებურ უჯრედებს წარმოქმნიან და ციტოკინებს გამოყოფენ, რომლებიც არტერიის კედლის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას იწვევენ. საწყის ეტაპზე გლუვკუნთოვანი უჯრედები კოლაგენის და მატრიცული ცილების საკმარის რაოდენობას გამოიმუშავებენ იმისათვის, რომ ქაფისებური უჯრედები ფიბროზული „კეპით“ შემოფარგლონ, თუმცა იმის გამო, რომ ქაფისებრი უჯრედები კვლავ განაგრძობენ დაჟანგული LDL-ის ენდოციტოზს, ისინი გაარღვევენ ფიბროზულ „კეპს“, გადადიან არტერიის სანათურში და იწყებენ თრომბის ფორმირებას, რაც მიოკარდიუმის ინფარქტისა და ინსულტის მთავარი მიზეზი ხდება.

გარემო, სქესი და გენეტიკური წარმომავლობა ცვლის LDL რეცეპტორების მუტაციების ეფექტს პლაზმური LDL-ის დონეზე და, შესაბამისად, ათეროსკლეროზის განვითარებას განაპირობებს. კვების რეჟიმი პლაზმური LDL-ის დონის ძირითად გარემო მოდიფიკატორს წარმოადგენს; მაგალითად, ჰეტეროზიგოტი ტუნისელების უმეტესობას ტიპური ჩრდილოამერიკელისთვის დამახასიათებელი LDL-ის დონე აქვს და იშვიათად უვითარდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და ქსანტომები. ანალოგიურად, ჩინეთში მცხოვრებ ჰეტეროზიგოტ ჩინელებს იშვიათად ემართებათ ქსანტომები და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, მაშინ, როდესაც დასავლურ საზოგადოებაში მცხოვრებ ჩინელებს თეთრკანიანი ჰეტეროზიგოტების მსგავსი FH-ის კლინიკური გამოვლინებები აღენიშნებათ. საკვებთან ერთად მიღებული ქოლესტეროლი თრგუნავს LDL-ის სინთეზს და, ამავდროულად, იწვევს პლაზმური LDL-ის დონის მომატებას. საკვები ქოლესტეროლის ასეთ ეფექტს აძლიერებს ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები, როგორიცაა პალმიტატი რძის პროდუქტებში და ამცირებს უჯერი ცხიმოვანი მჟავები, როგორიცაა ოლეატი და ლინოლატი. რადგანაც კვების ერთნაირი ხასიათი არათანაბრად იწვევს LDL-ის დონის მატებას სხვადასხვა პაციენტში, LDL-ის მეტაბოლიზმზე სხვა გარემო მოდიფიკატორებიც უნდა ზემოქმედებდნენ. FH-ით დაავადებულთა რამდენიმე ოჯახში გამოიყო სხვადასხვა დომინანტური ლოკუსი, რომელიც პლაზმაში LDL-ის შემცველობას ამცირებს; ეს კი გენეტიკური მოდიფიკატორის არსებობას ადასტურებს. FH-ის სხვა ფორმებია B ჰიპერქოლესტეროლემიის (MIM 144010), რაც განპირობებულია ლიგანდ-დეფექტური აპოლიპოპროტეინ B-100-ით და აუტოსომურ-დომინანტური ჰიპერქოლესტეროლემია (MIM 603776), *PCSK9* მუტაციების შედეგად. *LDLR*-ის IVS14 + 1G-A მუტაციის შემთხვევაში ფენოტიპი შესაძლებელია ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის (SNP) გამო ცვალებადობდეს *APOA2*-ში, *EPHX2*-ში ან *GHR*-ში. SNP G-სუბსტრატის გენის (*GSBS*) პრომოტორის უბანში თანაფარდობაშია პლაზმის საერთო

სურათი C-16 ჰიპერქოლესტეროლემიის ოჯახური ფორმით დაავადებული პაციენტის აქილევსის მყესის ქსანტომა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

ქოლესტეროლის დონეების მომატებასთან. SNP *ITIH4* გენის მე-17 ინტრონში იაპონელთა პოპულაციაში ჰიპერქოლესტეროლემიის წინასწარგანწყობასთან იყო დაკავშირებული.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

FH-ის ყველაზე ადრეული თავისებურება, ჰიპერქოლესტეროლემია, ჩვეულებრივ, დაბადებისთანავე ვლინდება და ჰეტეროზიგოტურ პაციენტებში სიცოცხლის პირველი ათი წლის განმავლობაში ერთადერთი კლინიკური ნიშანია. ნებისმიერი ასაკის პაციენტთა 95%-ს პლაზმური ქოლესტეროლის კონცენტრაცია 95 პროცენტილზე მაღალი აქვს. მეორე ათწლეულის ბოლოს ჩნდება რქოვანას რკალი და მყესის ქსანტომები. FH-ით დაავადებული, გარდაცვლილი, ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების 80%-ს აღენიშნება ქსანტომები (სურ. C-16). მოზრდილ პაციენტთა დაახლოებით 40%-ს მორეციდივე არაპროგრესული პოლიართრიტი და ტენოსინოვიტი აქვს. როგორც ცხრილში ჩანს, FH-ით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში გულის კორონარული დაავადების განვითარება დამოკიდებულია ასაკზე და სქესზე. ზოგადად, არანამკურნალებ შემთხვევაში ქოლესტეროლის დონე 300 მგ/დლ-ზე მაღალია.

ჰომოზიგოტურ FH პაციენტებში სიცოცხლის პირველი ათი წლის განმავლობაში ჩნდება რქოვანას რკალი და მყესის ქსანტომები. ინტენსიური მკურნალობის გარეშე FH-ით დაავადებულ ჰომოზიგოტებში დაავადება პირველი ათი წლის განმავლობაში წარმოდგენილია მყესის ქსანტომებით და რქოვანას რკალით. ასეთი პაციენტები, როგორც წესი, აგრესიული მკურნალობის გარეშე 30 წლის ასაკისთვის იღუპებიან. არანამკურნალებ პაციენტებში ქოლესტეროლის კონცენტრაცია 600-დან 1000 მგ/დლ-მდე მერყეობს.

მართვა

პლაზმაში მომატებული LDL ქოლესტეროლი, ჰიპერქოლესტეროლემიის ოჯახური ისტორია, ქსანტომები ან ნაადრევი გულის კორონარული დაავადება (CAD) მყარი მტკიცებულებებია FH დიაგნოზისათვის. დიაგნოზის დადასტურება მოითხოვს პაციენტის კანის ფიბრობლასტებში LDL რეცეპტორის ფუნქციის რაოდენობრივ განსაზღვრას ან *LDLR* მუტაციის იდენტიფიკაციას. პოპულაციების უმეტესობაში *LDLR* მუტაციების მრავალფეროვნება ხელისშემშლელ ფაქტორს წარმოადგენს დნმ-ის პირდაპირი ანალიზისათვის, თუკი არ არსებობს სერიოზული ეჭვი გარკვეული მუტაციის არსებობაზე. თუ დნმ-ს ანალიზი არ დაადასტურებს FH-ს, ეს გავლენას არ უნდა ახდენდეს მკურნალობაზე, რადგან მოლეკულური დიაგნოზი არ გვაძლევს ისეთ მნიშვნელოვან პროგნოზულ ან თერაპიულ ინფორმაციას, რასაც უკვე არსებული ოჯახური ანამნეზი და პლაზმური LDL ქოლესტეროლის დონე იძლევა.

ყველა პაციენტს, რომელსაც მომატებული აქვს პლაზმური LDL-ის დონე, მიუხედავად იმისა, აქვთ თუ არა მათ FH, კორონარული დაავადებების რისკის შესამცირებლად პლაზმური LDL-ის კონცენტრაციის დარეგულირება ესაჭიროება. LDL ქოლესტეროლის კონცენტრაციის მკაცრმა ნორმალიზებამ შეიძლება თავიდან აგვაცილოს ათეროსკლეროზი. FH-ით დაავადებულ ჰეტეროზიგოტებში ცხიმებით ღარიბი, ნახშირწყლებით მდიდარი კვება, ჩვეულებრივ, 10-20%-ით ამცირებს LDL ქოლესტეროლის დონეს, თუმცა ამას გარდა პაციენტების უმეტესობას ჩამოთვლილი სამი ჯგუფიდან ერთ-ერთი მედიკამენტი ან მათი კომბინაცია ენიშნება: ნაღვლის მჟავას ექსკრეციის გამაძლიერებლები, 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილის A კოფერმენტის რედუქტაზას ინჰიბიტორები და ნიკოტინის მჟავა (იხ. მე-13 თავი). ამჟამად რეკომენდებულია მედიკამენტური თერაპიის დაწყება 10 წლის ასაკიდან პაციენტებში LDL ქოლესტეროლის მომატებული დონით (190 მგ/დლ-ზე მაღალი) და ნაადრევი CAD-ის უარყოფითი ოჯახური ისტორიით, აგრეთვე პაციენტებს LDL ქოლესტეროლის შედარებით დაბალი (160 მგ/დლ) დონით და ნაადრევი CAD-ის დადებითი ოჯახური ანამნეზით. FH ჰომოზიგოტებში LDL-ის აფერეზს შეუძლია 70%-მდე შეამციროს პლაზმური ქოლესტეროლის დონე. აფერეზის თერაპიული ეფექტურობა იზრდება, თუ მას ვატარებთ სტატინითა და ნიკოტინის მჟავით ინტენსიურ მკურნალობასთან კომბინაციაში. იშვიათ შემთხვევებში ღვიძლის ტრანსპლანტაციასაც მიმართავენ.

ასაკსა და სქესზე დამოკიდებულების მაჩვენებლები (%) კორონარული არტერიული დაავადების (CAD) და სიკვდილიანობის ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს

	მამრობითი სქესი		მდედრობითი სქესი	
ასაკი	CAD	სიკვდილიანობა	CAD	სიკვდილიანობა
30	5	—	0	—
40	20-24	—	0-3	0
50	45-51	25	12-20	2
60	75-85	50	45-57	15
70	100	80	75	30

CAD, Coronary artery disease.
From Rader DJ, Hobbs HH: Disorders of lipoprotein metabolism. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors: Harrison's principles of internal medicine, ed 16, New York, 2004, McGraw-Hill.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

იმის გამო, რომ FH აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევაა, დაავადებული მშობლის ყოველ ბავშვს *LDLR*-ის მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი აქვს. მკურნალობის გარეშე დარჩენილ FH ჰეტეროზიგოტ მამაკაცებს 70 წლის ასაკში CAD-ის განვითარების 100%-იანი რისკი აქვთ, ხოლო ქალებში რისკი 75%-ს შეადგენს (იხ. ცხრილი). თანამედროვე მედიკამენტური თერაპია პლაზმური ქოლესტეროლის კონცენტრაციის ნორმალიზაციის გზით ამ რისკს საგრძნობლად ამცირებს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რა დამატებით ინფორმაციას გვაძლევს FH ათეროსკლეროზისა და CAD-ის ყველაზე გავრცელებულ პოლიგენურ მიზეზებზე?
2. ოჯახური დეფექტური აპოლიპოპროტეინი B-100 FH-ის გენოკოპიაა. ახსენით, რატომ?
3. მცენარეული ზეთების ჰიდროგენიზაციით ზოგიერთი სახის მარგარინი მიიღება. რა გავლენა ექნება LDL რეცეპტორის ექსპრესიაზე საკვები მარგარინის მიღებას მცენარეული ზეთის მოხმარებასთან შედარებით?
4. განიხილეთ ინფექციისადმი გენეტიკური წინასწარგანწყობა და ჰეტეროზიგოტების შესაძლო უპირატესობა LDL რეცეპტორის როლის კონტექსტში C ჰეპატიტით ინფიცირების შემთხვევაში.

ლიტერატურა

Rader DJ , Hobbs HH : Disorders of lipoprotein metabolism . In Longo D, Fauci AS , Kasper DL , et al , editors : Harrison' s principles of internal medicine , ed 18 , New York , 2012 , McGraw-Hill .

Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S: The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies, J Am Coll Cardiol 63 : 1935 – 1947 , 2014 . Varghese MJ: Familial hypercholesterolemia: a review , Ann Pediatr Cardiol 7 : 107 – 117, 2014.

Youngblom E , Knowles JW : Familial hypercholesterolemia . Available from: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/. lipoprotein metabolism. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2004

ფრაგილური X სინდრომი (*FMR1* მუტაცია, MIM 300624)

X-შეჭიდული

ძირითადი პრინციპები

- ტრიპლეტური განმეორებების ექსპანსია
- სომატური მოზაიციზმი
- სქეს-სპეციფიკური ანტიციპაცია
- დნმ-ის მეთილირება
- ჰაპლოტიპის ეფექტი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობის ასაკი
- გონებრივი უნარშეზღუდულობა
- დისმორფული სახე
- მამაკაცის პოსტპუბერტული მაკროორქიდიზმი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.ლ., 6 წლის ბიჭი, გადაიყვანეს განვითარების დარღვევათა პედიატრიულ კლინიკაში გონებრივი უნარშეზღუდულობის და ჰიპერაქტიურობის შესაფასებლად. მისი ყოფნა საბავშვო ბაღში წარუმატებელი გამოდგა, რადგან არ შეეძლო დავალებების შესრულება, ვერ ლაპარაკობდა გამართულად და ჩამორჩებოდა მოტორულ განვითარებაში. პაციენტის განვითარება თავიდანვე შეზღუდული იყო, თუმცა შეძენილი უნარ-ჩვევები არ დაუკარგავს: ჯდომა დაიწყო 10-11 თვის ასაკში, გაიარა დაახლოებით 20 თვის ასაკში და პირველი სიტყვების მკაფიოდ წარმოთქმა დაიწყო 24 თვის ასაკისთვის. სხვა მხრივ, იგი ჯანმრთელი იყო. დედა და დეიდა ბავშვობაში მცირედ ჩამორჩებოდნენ სწავლაში, ბიძა დედის მხრიდან გონებრივად უნარშეზღუდული იყო, მისი ფიზიკური გამოკვლევის მონაცემები, გარდა ჰიპერაქტიურობისა, ნორმალური იყო. ექიმმა მშობლებს რამდენიმე ტესტის ჩატარება ურჩია, მათ შორის იყო კარიოტიპირება, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის გამოკვლევები და დნმ-ის ანალიზი ფრაგილურ X სინდრომზე. *FMR1* გენის დიაგნოსტიკური ანალიზით X ფრაგილური სინდრომი დადასტურდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

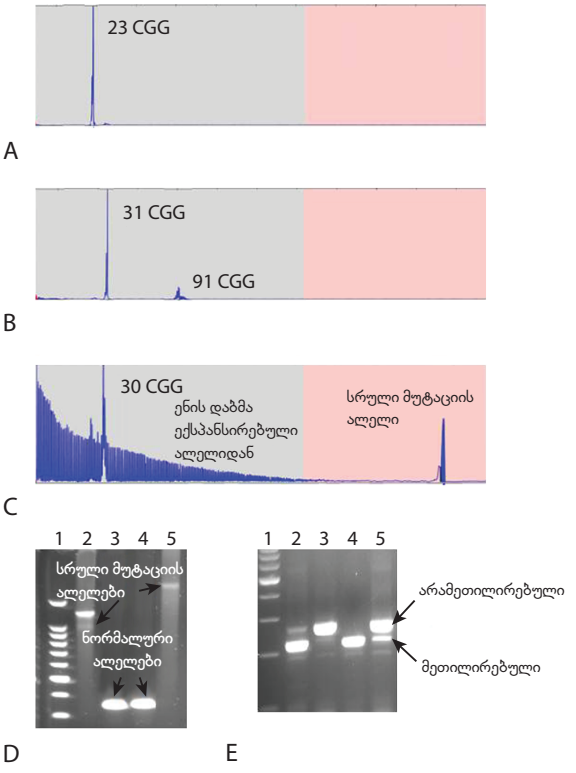
ფრაგილური X სინდრომი (MIM 300624) გონებრივი უნარ-შეზღუდულობის X-შეჭიდულ ფორმას წარმოადგენს, რომელიც გამოწვეულია Xq27.3 უბანში *FMR1*გენის მუტაციით (იხ. მე-12 თავი). მამაკაცების მთელ პოპულაციაში მისი გავრცელება არის დაახლოებით 16-25 ყოველ 100,000-ზე, ხოლო ქალებში – ნახევარი. ფრაგილური X სინდრომი გონებრივი უნარ-შეზღუდულობის 3-6%-ს შეადგენს თანდაყოლილი დეფექტების მხრივ დადებითი ოჯახური ისტორიის მქონე ვაჟებში, რომლებსაც დაბადებისას რაიმე მანკი არ აღენიშნებათ.

პათოგენეზი

FMR1 გენის პროდუქტი, FMRP ცილა მრავალი ტიპის უჯრედში ექსპრესირდება, მაგრამ ყველაზე ჭარბად გვხვდება ნეირონებში. FMRP-მა შესაძლოა შაპერონის ფუნქცია შეასრულოს და ი-რნმ-ების ქვეკლასი ბირთვიდან ტრანსლაციურ მექანიზმში გადაიყვანოს.

FMR1 მუტაციების 99%-ზე მეტი (CGG)n–ის განმეორებითი თანამიმდევრობების ექსპანსიას წარმოადგენს გენის 5’ არა-ტრანსლირებად უბანში (იხ. მე-12 თავი). *FMR1*-ის ნორმალურ ალელებში CGG განმეორებადობის რიცხვი დაახლოებით 6-დან 50-მდე ინტერვალში მერყეობს. დაავადების გამომწვევ ალელებში ან სრული მუტაციის დროს განმეორებათა რიცხვი 200-ზე მეტია. ალელებს, რომლებიც CGG განმეორების 200-ზე მეტ ასლს შეიცავენ, ჩვეულებრივ, ახასიათებთ CGG განმეორებების და მიმდებარე პრომოტორების თანამიმდევრობათა ჰიპერმეთი-ლირება (სურ. C-17). ჰიპერმეთილირება *FMR1* პრომოტორის ეპიგენეტიკურ ინაქტივაციას და FMRP-ის ექსპრესიის დაკარგვას იწვევს.

სრული მუტაციები პრემუტაციური ალელებისგან წარმოიშობა (დაახლოებით 59-200 CGG განმეორება), სადაც მუტანტური *FMR1*ალელის გადაცემა ხდება დედისგან, მაგრამ არა მამისგან; საინტერესოა, რომ რიგ შემთხვევებში პრემუტაცია მცირდება, როდესაც იგი მამისგან გადაეცემა. სრული მუტაციები არ წარმოიქმნება ნორმალური ალელებისგან. იმის გამო, რომ



სურათი C-17 *FMR1* გენის CGG განმეორებადობის პოლი-მერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) ანალიზი ჯანმრთელ მამაკაცში (**A**), პრემუტაციის მატარებელ ქალში (**B**) და სრული მუტაციის მქონე ქალში (**C**). CGG განმეორებადობების რიცხვი ნაჩვენებია X ღერძზე, ხოლო ფლუორესცენტული ინტენსიურობა Y ღერძზე. ნორმალური და პრემუტაციის დიაპაზონი აღნიშნულია *ნაცრისფერი* ფონით; სრული მუტაციის დიაპაზონი აღნიშნულია *ვარდისფერი* ფონით; აგრეთვე *ნაცრისფერ ველში* ნაჩვენებია დამახასიათებელი „ენის დაბმის“ მსგავსი განმეორებადობაზე მიმართული პრაიმერის გამოყენებით. **D**, ექსპანსირებული ალელების განცალკევება აგაროზას გელით, *FMR1*-სპეციფიკური პრაიმერებით განხორციელებული PCR-ის შემდეგ. *სვეტი 1*, ზომის მარკერები; *სვეტი 2*, სრული მუტაციის მქონე მოზაიკური მამაკაცი, რომელსაც აქვს დაახლოებით 280 და დაახლოებით 350 CGG ალელი; *სვეტი 3* და *სვეტი 4*, ჯანმრთელი მამაკაცები; *სვეტი 5*, სრული მუტაციის მქონე მამაკაცები. **E**, მეთილირება-მგრძნობიარე PCR ადგენს პრემუტაცია/სრული მუტაციის მოსაზღვრე ალელების მეთილირების სტატუსს მამაკაცებში; ნაჩვენებია მეთილირებული და არამეთილირებული ალელების მდებარეობა; *სვეტი 1*, ზომის მარკერები; *სვეტი 2*, დაავადებული მამაკაცი დაახლოებით 140, დაახლოებით 350 და დაახლოებით 770 CGG ალელის მოზაიკური მეთილირებით; *სვეტი 3*, პრემუტაციის დიაპაზონის მქონე მამაკაცი ექსპანსირებული არამეთილირებული განმეორებადობით; *სვეტი 4*, დაავადებული მამაკაცი სრული მეთილირებით; *სვეტი 5*, მამაკაცი მოზაიკური მეთილირებით. ყურადღება მიაქციეთ, რომ მეთილირების სტატუსის განსაზღვრა ქალებში შესაძლებელია მხოლოდ საუზერნ ბლოტინგის მეთოდით (იხ. სურ. 7-22). *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები*

დედისგან გადაცემის შემთხვევაში არასტაბილური CGG განმეორებების სიგრძე ყოველ თაობაში იზრდება, აღმოჩენილია, რომ, როგორც წესი, პაციენტის ოჯახში დაავადებული შთამომავლების რიცხვი შემდგომ თაობებში მატულობს; ამას გენეტიკური ანტიციპაციის მოვლენა ეწოდება (იხ. მე-7 თავი).

პრემუტაციების ექსპანსიის რისკი სრულ მუტაციებამდე პრემუტაციების განმეორებების სიგრძის ზრდასთან ერთად იზრდება (იხ. სურ. 7-23). თუმცა ყველა პრემუტაცია ერთნაირად არ არის წინასწარგანწყობილი ექსპანსიისადმი. მიუხედავად იმისა, რომ პრემუტაციები საკმაოდ გავრცელებულია, მათი სრულ მუტაციებამდე გარდაქმნა ჰაპლოტიპების მცირე ჯგუფში გვხვდება, რაც იმის მანიშნებელია, რომ არსებობს ზოგიერთი ჰაპლოტიპის წინასწარგანწყობა ექსპანსიისადმი. ჰაპლოტიპების ასეთი წინასწარგანწყობა შესაძლოა ნაწილობრივ დაკავშირებული იყოს რამდენიმე AGG ტრიპლეტის CGG განმეორებების ძაფში ჩართვასთან; როგორც ჩანს, ეს AGG ტრიპლეტები ინჰიბირებს CGG განმეორებების ექსპანსიას და მათი არარსებობა ზოგიერთ ჰაპლოტიპში ექსპანსიისადმი მათ წინასწარგანწყობას განსაზღვრავს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ფრაგილური X სინდრომი დაავადებულ მამაკაცებში საშუალო სიმძიმის გონებრივ უნარშეზღუდულობას, ხოლო დაავადებულ ქალებში გონებრივი უნარშეზღუდულობის მსუბუქ ფორმას იწვევს. დაავადებული ინდივიდების უმეტესობას აგრეთვე ახასიათებს ქცევითი ანომალიები, მათ შორის, ჰიპერაქტიურობა, ხელების უაზრო ქნევა ან კბენის ჩვევა, ისტერია და აუტისტური ნიშნები. მამაკაცებში ფიზიკური ნიშნების ცვალებადობა მომწიფების ასაკთანაა დაკავშირებული; მომწიფების ასაკამდე მათ აქვთ შედარებით დიდი თავი და სხვა მცირედ გამოხატული ნიშნები, ხოლო მომწიფების ასაკის შემდეგ მათ გარეგნობაში უფრო იკვეთება დამახასიათებელი ნიშნები (მოგრძო სახე წინ წამოწეული ქვედაყბით და შუბლით, დიდი ყურები და მაკროორქიდიზმი). რადგან ეს კლინიკური მონაცემები მხოლოდ ფრაგილური X სინდრომისთვის არ არის დამახასიათებელი, დიაგნოზი დამოკიდებულია მუტაციების მოლეკულური ანალიზით გამოვლენაზე. ფრაგილური X სინდრომის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა ნორმის ფარგლებშია.

თითქმის ყველა მამაკაცს და ქალების 40-50%-ს, რომელთაც მემკვიდრეობით სრული მუტაცია მიიღეს, ფრაგილური X-სინდრომი ექნება. ფენოტიპის სიმძიმე დამოკიდებულია მოზაიციზმის განმეორებადობის სიგრძეზე და მეთილირების განმეორებადობაზე (იხ. სურ. C17). იმის გამო, რომ სრული მუტაციები მიტოზურად არასტაბილურია, ზოგიერთ პაციენტს აქვს განმეორებადობის სიგრძის მიხედვით განსხვავებული უჯრედების „ნარევი“, რომელიც პრემუტაციებიდან სრულ მუტაციებამდე მერყეობს (განმეორებადობათა სიგრძის მოზაიციზმი). ყველა მამაკაცი, რომელიც მოზაიკურია განმეორებადობის სიგრძის მიხედვით, დაავადებულია, თუმცა, როგორც წესი, მათ უკეთესი გონებრივი შესაძლებლობები აქვთ, ვიდრე ყველა უჯრედში სრული მუტაციის მატარებლებს. ქალები განმეორებადობის სიგრძის მოზაიციზმით შეიძლება ჯანმრთელები ან დაავადებულები იყვნენ. ანალოგიურად, ზოგიერთი ინდივიდი შეიცავს მეთილირებული და არამეთილირებული CGG განმეორებების მატარებელი უჯრედების ,,ნარევს“ (განმეორებადობათა მეთილირების მოზაიციზმი). ყველა მამაკაცი მეთილირების მოზაიციზმით დაავადებულია, თუმცა ხშირად მათ უკეთესი გონებრივი შესაძლებლობები აქვთ, ვიდრე მამაკაცებს ყველა ჰიპერმეთილირებული უჯრედით. ქალები მეთილირების მოზაიციზმით, შეიძლება ჯანმრთელები ან დაავადებულები იყვნენ. ძალზე იშვიათად პაციენტებს სრული მუტაცია აქვთ, რომელიც ყველა უჯრედში არამეთილირებულია. ეს პაციენტები, ქალებიც და მამაკაცებიც, შეიძლება იყვნენ ჯანმრთელებიც და სერიოზულად დაავადებულებიც. ამასთანავე, ქალებში ფენოტიპი დამოკიდებულია X ქრომოსომის ინაქტივაციის გადახრის ხარისხზე (იხ. მე-6 თავი).

პრემუტაციების (მაგრამ არა სრული მუტაციების) მატარებელ ქალებს საკვერცხეების ნაადრევი უკმარისობის განვითარების 20%-იანი რისკი აქვთ. პრემუტაციის მატარებელი მამაკაცები ფრაგილური X ასოცირებული ტრემორ/ატაქსიის სინდრომის (FXTAS) განვითარების რისკის ქვეშ არიან. FXTAS გვიან ასაკში მეჟღავნდება, პროგრესული ნათხემისმიერი ატაქსიის და ტრემორის სახით. დაავადებულ ინდივიდებს შესაძლებელია აგრეთვე ჰქონდეს ხანმოკლე მეხსიერების დაკარგვა, გაანგარიშების უნარის და კოგნიტური ფუნქციის დაკარგვა, ასევე პარკინსონიზმი, პერიფერიული ნეიროპათია, ქვედა კიდურების პროქსიმალური კუნთების სისუსტე და ვეგეტატიური ნერვული სისტემის დისფუნქცია. FXTAS-ის პენეტრანტობა დამოკიდებულია ასაკზე, 17%-ში ვლინდება 50 წლის ზემოთ, 38%-ში - 60 წლის, 47% - 70 წლის და 47%-ში – 80 წლის ზემოთ. FXTAS შეიძლება ზოგიერთ პრემუტაციის მატარებელ ქალში გამოვლინდეს.

მართვა

ფრაგილური X სინდრომის განკურნება ამჟამად შეუძლებელია. თერაპია პაციენტთა განათლებაზე და ქცევითი პრობლემების ფარმაკოლოგიურ მართვაზეა ფოკუსირებული.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

იმის რისკი, რომ პრემუტაციის მქონე ქალს დაავადებული შვილი ეყოლება, განისაზღვრება პრემუტაციის ზომით, ნაყოფის სქესით და ოჯახური ანამნეზით. ემპირიულად, პრემუტაციის მატარებლისთვის დაავადებული შვილის ყოლის რისკი 50%-ია ყოველი ვაჟის შემთხვევაში და 25% – ყოველი გოგონას შემთხვევაში, თუმცა ეს პრემუტაციის ზომაზეა დამოკიდებული. მატარებელი დედების შედარებით მცირერიცხოვანი ჯგუფის ანალიზის საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ რეციდივის რისკი ქვეითდება, როდესაც პრემუტაცია 100-დან 56 განმეორებადობამდე მცირდება. პრენატალური ტესტირება შესაძლებელია ჩატარდეს ქორიონული ხაოდან ან ამნიოციტებიდან გამოყოფილი ფეტალური დნმ-ის გამოყენებით.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. იმსჯელეთ ჰაპლოტიპურ გადახრაზე ანუ იმაზე, თუ როგორია ჰაპლოტიპის გავლენა მუტაციის განვითარებაზე (ფრაგილური X სინდრომის დროს), დაავადების სიმძიმეზე (ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების დროს) ან დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობაზე (აუტოიმუნური დაავადებების დროს).
2. ფრაგილური X სინდრომი, მიოტონური დისტროფია, ფრიდრიხის ატაქსია, ჰანტინგტონის დაავადება და ზოგიერთი სხვა დარღვევა გამოწვეულია განმეორებადი თანამიმდევრობების ექსპანსიით. თითოეული ამ დარღვევისათვის შეადარეთ მექანიზმები, რომელთა მიხედვით განმეორებადობის ექსპანსია დაავადების განვითარებას იწვევს. რატომ ავლენს ზოგიერთი დარღვევა ანტიციპაციას, სხვები კი – არა?
3. *FMR1* მუტაციების გადაცემაზე გავლენას ახდენს სქესიდან გადახრა, რაც იმითაა განპირობებული, რომ FMRP ექსპრესია აუცილებელია სიცოცხლისუნარიანი სპერმატოზოიდების ფორმირებისათვის. შეადარეთ სქესიდან გადახრის გავლენა ფრაგილური X სინდრომის და ჰანტინგტონის დაავადების გადაცემაზე. განიხილეთ მექანიზმები, რითაც შეიძლება აიხსნას გადახრები სქესის გადაცემაში სხვადასხვა დაავადების დროს.
4. რა უნდა ვიცოდეთ ოჯახური ისტორიის და დიაგნოსტიკური ინფორმაციის შესახებ ფრაგილური X სინდრომის პრენატალური დიაგნოზის დასამადე?
5. როგორ კონსულტაციას გაუწევდით ორსულ ქალს, რომელიც ატარებს 60 განმეორებადობის შემცველ 46,XY ნაყოფს? 60 განმეორებადობის შემცველ 46,XX ნაყოფს? 300-ზე მეტი განმეორებადობის შემცველ 46,XX ნაყოფს?

ლიტერატურა

Besterman AD, Wilke SA , Milligan TE, et al: Towards an understanding of neuropsychiatricmanifestations in fragile X premutation carriers, *Future Neurol* 9:227–239, 2014.

Hagerman R, Hagerman P: Advances in clinical and molecular understanding of the*FMR1* premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome , *LancetNeurol* 12:786–798, 2013.

Saul RA, Tarleton JC: *FMR1*-related disorders. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/.

Tassone F: Newborn screening for fragile X syndrome, *JAMA Neurol* 71:355–359,2014.

პირველი ტიპის (არანეიროპათიური) გოშეს დაავადება
(*GBA1* მუტაცია, MIM 230800)

X-შეჭიდული

ძირითადი პრინციპები

- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- ასიმპტომური ჰომოზიგოტები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულობამდე
- ჰეპატოსპლენომეგალია
- ანემია
- თრომბოციტოპენია
- ძვლების ტკივილი
- ტანმორჩილობა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

8 წლის აშკენაზის გვარის ებრაელმა გოგონამ მომართა კლინიკას შემდეგი ჩივილებით: გახანგრძლივებული სისხლდენა და სისხლჩაქცევები, ადვილად დაღლა, ტანმორჩილობა და გადიდებული მუცელი. მუცლის ულტრაბგერითი გამოკვლევით გამოვლინდა გადიდებული ღვიძლი და ელენთა; სისხლის საერთო ანალიზში აღინიშნებოდა პანციტოპენია, ხოლო ძვლოვანი სისტემის გასინჯვით ერლენმაიერის კოლბის დეფორმაციააღმოჩნდა. მისი შშობლები ჯანმრთელებიიყვნენ და კიდევ ერთი ჯანმრთელი, 6 წლის შვილიჰყავდათ. არც ერთი შშობლის ოჯახურ ისტორიაში არ აღინიშნებოდა ძვლოვანი სისტემის, სისხლის ან ღვიძლისა და ელენთის დაავადება. პაციენტის კლინიკური ისტორიის და ფიზიკური მონაცემების საფუძველზე მას ჩაუტარდა β-გლუკოცერებროზიდაზასანალიზი, რომლის აქტივობა ლეიკოციტებში დაბალი აღმოჩნდა. დნმ-ის ტესტირებით გამოვლინდა *GBA1* გენის Asn370Ser ჰომოზიგოტური მუტაცია.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

პირველი ტიპის (არანეიროპათიური) გოშეს დაავადება (MIM 230800) ყველაზე გავრცელებული ლიზოსომური დეპონირების დარღვევაა, ისევე, როგორც გოშეს დაავადების ფენოტიპის ყველაზე ხშირი ტიპი, რომელიც გოშეს დაავადების მქონე ყველა პაციენტის 90%-ში გამოვლინდება. ეს აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომელსაც იწვევს *GBA1* გენის მუტაცია და β-გლუკოცერებროზიდაზას დეფიციტს განაპირობებს. პირველი ტიპის გოშეს დაავადების სიხშირე მთელ მსოფლიოში არის დაახლოებით 1:50,000-100,000, ხოლო მისი სიხშირე აშკენაზი ებრაელების გვარის ინდივიდებში არის დაახლოებით 1:480-1280.

პათოგენეზი

გოშეს დაავადებას იწვევს ლიზოსომური ფერმენტის მჟავას β-გლუკოზიდაზას (გლუკოცერებროზიდაზას) მემკვიდრული დეფიციტი, რაც განაპირობებს გლუკოცერებროზიდის დაგროვებას მაკროფაგების ლიზოსომებში. გლიკოლიპიდ-ლიპიდების შემცველი ამ უჯრედების (ე.წ. გოშეს უჯრედების) სისტემური დაგროვება იწვევს სპლენომეგალიას და მასთან ასოცირებულ აბდომინალურ დისკომფორტს; პაციენტებს აგრეთვე აღენიშნებათ ანემია, რომელიც ასოცირებულია ქრონიკულ დაღლასთან, თრომბოციტოპენიით გამოწვეული სისხლდენა ან/და გოშეს დაავადებასთან ასოცირებული კოაგულოპათია, ჰეპატომეგალია, ღვიძლის ფუნქციის ანომალიური ანალიზები და ძვლოვანი სისტემის დაავადების სხვადასხვაგვარი გამოვლინებები. ნეიტროფილების ფუნქციის დაქვეითებამ და ნეიტროპენიამ შეიძლება ინფექციებისკენ მიდრეკილება გამოიწვიოს. იშვიათად შეიძლება დაზიანებული იყოს ფილტვები, ლიმფური სისტემა, კანი, თვალები, თირკმელები და გული, ხოლო იშვიათი ნეიროპათიური ფორმის დროს ვითარდება ნეიროდეგენერაციული დაავადება. გოშეს დაავადება სამ ძირითად ფენოტიპურ ჯგუფად იყოფა: პირველი ტიპის (არანეიროპათიური დაავადება); მე-2 ტიპის (MIM 230900) უეცარი ნეიროპათიური დაავადება, რომელიც ახალშობილობის პერიოდში სიკვდილს იწვევს; და მე-3 ტიპის (MIM 231000), ქრონიკული ნეიროპათიური დაავადება, რომელიც, ჩვეულებრივ, ბავშვობაში ან ადრეული ზრდასრულობის პერიოდში სიკვდილით მთავრდება. დღემდე იდენტიფიცირებულია *GBA1* გენის 360-ზე მეტი მუტაცია. *GBA1* მუტაციების სპექტრი ძალზე ცვალებადია სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში, ხოლო *Asn370Ser* მუტაციის ჰომოზიგოტურობა ყველაზე ხშირი გენოტიპია აშკენაზის გვარის ებრაელებში, რომლებშიც ეს მუტაცია დაავადების გამომწვევი ყველა ალელის 70%-ს შეადგენს. მთელ მსოფლიოში *GBA1*გენის ყველაზე გავრცელებული ალელია Leu444Pro მუტაცია, რომელიც ახლომდებარე შეჭიდული ფსევდოგენის თანამიმდევრობაში ხდება; თვლიან, რომ გენის გარდაქმნა მუტაციას იწვევს აქტიურ გენში. ევროპული წარმოშობის პოპულაციებში პირველი ტიპის გოშეს დაავადების ყველაზე ხშირი გენოტიპია Asn370Ser/Leu444Pro. ზოგადად, ეს გენოტიპი დაავადების უფრო მძიმე ფორმას იწვევს, ვიდრე Asn370Ser ჰომოზიგოტურობა.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

პირველი ტიპის გოშეს დაავადებას ყველაზე ფართო ფენოტიპური სპექტრი ახასიათებს დაავადების გამოვლინების ასაკის, პროგრესირების და დაავადებული ორგანოების თვალსაზრისით. სიმპტომები შეიძლება გამოვლინდეს ადრეული ბავშვობის ასაკში, ამიტომაც ასიმპტომური ბებია-ბაბუების იდენტიფიკაცია მათი სიმპტომური შვილიშვილების საშუალებით შეიძლება. პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ სპლენომეგალია ბავშვობის ან ადრეული ზრდასრულობის ასაკში. ჰეპატომეგალია, ჩვეულებრივ, ისეთი მძიმე არ არის, როგორიც სპლენომეგალია. თრომბოციტოპენიის და ანემიის დადგენა სირთულეს არ წარმოადგენს; ადვილად შესამჩნევია აგრეთვე ძვლოვანი სისტემის თავისებურებები, როგორიცაა ოსტეოპენია, ოსტეონეკროზი, ძვლების ტკივილი, ტანმორჩილობა, სკოლიოზი და მრავლობითი მოტეხილობები. B-უჯრედოვანი ლიმფომა დაავადების ატიპური გამოვლინებაა, თუმცა შესაძლოა განვითარდეს მრავლობითი მიელომა, როგორც დაავადების გვიანი გართულება.

მართვა

გოშეს დაავადების დიაგნოზისთვის ზოგჯერ ძვლის ტვინის ან ღვიძლის ბიოფსია კეთდება, სადაც ჩანს ტიპური გოშეს უჯრედები – ლიპიდებით სავსე მაკროფაგები, თუმცა დიაგნოზის „ოქროს სტანდარტს“ წარმოადგენს დეფიციტური β-გლუკოცერებროზიდაზას აქტივობის დეფიციტის დადასტურება ლეიკოციტებში. ეს არაინვაზიური ტესტი მგრძნობიარეცაა და სპეციფიკურიც. დიაგნოზისთვის ასევე გამოიყენება გენეტიკური ტესტირება, თუმცა *GBA1* გენის მოლეკულური ანალიზი გართულებულია მაღალჰომოლოგიური ფსევდოგენის არსებობის გამო, რომელიც რამდენიმე მუტაციას ატარებს, ხოლო ამ მუტაციების აქტიურ გენში არსებობა გოშეს დაავადებას გამოიწვევს. სკრინინგის უარყოფითი პასუხი *GBA1* გენის გავრცელებულ მუტაციებზე არ გამორიცხავს გოშეს დაავადებას. ასე რომ, *GBA1* გენის მაკოდირებელი უბნის სექვენირება რეკომენდებულია პაციენტებში, რომელთა ფენოტიპი გოშეს დაავადების არსებობაზე ეჭვს იწვევს და სკრინინგი *GBA1* გენის გავრცელებულ მუტაციებზე ნეგატიურია. *GBA1* გენის მუტაციის ანალიზმა შესაძლოა გარკვეული პროგნოზული ინფორმაცია მოგვცეს, თუმცა დაავადების სიმძიმე შეიძლება

სურათი C-18 **A**, გოშეს დაავადების მქონე 5 წლის გოგონას მენჯის და ბარძაყის ძვლის T1 კორონარული სურათი ფერმენტული თერაპიის ჩატარებამდე. ჩანს დისტალური ბარძაყების ერლენმეიერის კოლბის კლასიკური დეფორმაცია და ძვლის ტვინის ანომალიური განაწილება შუალედური სიგნალით ბარძაყის პროქსიმალურ და დისტალურ ეპიფიზებში და დიაფიზებში. **B**, ბარძაყის ძვლის T1 კორონარული სურათი გოშეს დაავადების ფერმენტული თერაპიის დაწყებიდან დაახლოებით 1 წლის შემდეგ. ძვლის ტვინის განაწილება აჩვენებს მომატებულ სიგნალს, რაც ნორმის ფარგლებში დაბრუნებაზე მიუთითებს, თუმცაკვლავ რჩება ბარძაყის ერლენმეიერის კოლბის დეფორმაციები. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ძლიერ განსხვავდებოდეს იდენტური *GBA1* გენოტიპების მქონე პაციენტებშიც კი. დაავადების სიმძიმის დასადგენად გამოიყენება აგრეთვე ბიომარკერების მომატებული აქტივობა, როგორიცაა მჟავე ფოსფატაზა, ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტი, ქიტოთრიოზიდაზა და ფერიტინი.

1993 წლიდან, მას შემდეგ, რაც ხელმისაწვდომი გახდა რეკომბინანტული β-გლუკოცერებროზიდაზა, ფერმენტის ჩანაცვლებითმა თერაპიამ (ERT) მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა გოშეს დაავადების კლინიკური გამოსავალი (სურ. C-18). კერძოდ, ERT შესამჩნევად მოქმედებს ჰეპატოსპლენომეგალიასა და ჰემატოლოგიურ დარღვევებზე როგორც არანეიროპათიური, ისე ქრონიკული ფორმით დაავადებულ პაციენტებში. ამჟამად ERT მკურნალობის სტანდარტულ მეთოდს წარმოადგენს გოშეს არანეიროპათიური დაავადების დროს; აღსანიშნავია, რომ მკურნალობის ფონზე ბიომარკერების (ქიტოთრიოზიდაზა, მჟავე ფოსფატაზა და ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტი) დონეები ქვეითდება. თუმცა, იმის გამო, რომ რეკომბინანტული ფერმენტი ვერ გადალახავს ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, მას არ შეუძლია ნევროლოგიური დაზიანების პრევენცია გოშეს ნეიროპათიური დაავადების მქონე პაციენტებში. კლინიკური კვლევის პროცესშია მაკროფაგებზე ორიენტირებული ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპიის სხვა ვარიანტები: ველაგლუცერაზა, ადამიანის ფიბრობლასტებიდან მიღებული ფერმენტი, რომელიც ახლახან დაუშვეს პირველი ტიპის გოშეს დაავადების სამკურნალოდ, და ტალიგლუცერაზა, მცენარეული ფერმენტი, რომელიც კლინიკური კვლევის სტადიაშია.

სუბსტრატის შემცირების თერაპია (SRT; მიგლუსტატი [Zavesca]) ნებადართულია გოშეს დაავადების იოლი ფორმის მქონე პაციენტებში, რომლებიც ვერ იღებენ ERT-ს. SRT N-ბუთილდეოქსინოჯირიმიცინით (მიგლუსტატი) მცირე ზომის იმინოშაქრის მოლეკულაა და შექცევითად აინჰიბირებს გლიკოზილკერამიდ სინთაზას (კერამიდ-სპეციფიკური გლიკოზილტრანსფერაზა, რომელიც აკატალიზებს გლიკოსფინგოლიპიდის სინთეზის პირველ საფეხურს) და ამ გზით ამცირებს გლიკოზილკერამიდის უჯრედშიდა დაგროვებას. უახლესი მონაცემებით დადასტურდა მიგლუსტატის ეფექტურობა პირობებში პირველი ტიპის გოშეს დაავადების გრძელვადიანი თერაპიის დროს, სადაც მიგლუსტატს დადებითი ეფექტი ჰქონდა როგორც ძვლის ტვინის, ისე თავად ძვლის ქსოვილზე. გლუკოზილკერამიდის სინთეზის უფრო სპეციფიკური და პოტენტური ინჰიბიტორია ელიგლუსტატ ტარტრატი, რომელიც ამჟამად კლინიკური კვლევის III ფაზაშია; იგი ეფექტური და უსაფრთხო აღმოჩნდა კვლევის II ფაზის დასრულების შემდეგ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

პირველი ტიპის გოშეს დაავადების მქონე შვილის ჯანმრთელი მშობლებისთვის რეციდივის რისკი მომავალი შვილებისთვის 25%-ია, ხოლო *GBA1* მუტაციის არსებობის ცოდნა პრობანდში ხელს უწყობს ოჯახის სხვა წევრების გამოკვლევას სათანადო გენეტიკური კონსულტაციის ჩატარების მიზნით, რადგან ჰეტეროზიგოტი მატარებლების სარწმუნო იდენტიფიკაცია შესაძლოა ფერმენტული ანალიზით ვერ მოხერხდეს. თუმცა პენეტრანტობა შეიძლება ძალიან განსხვავდებული იყოს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. დაასახელეთ და განიხილეთ სხვა დაავადებები, რომელთა შემთხვევაში ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია გამოიყენება.
2. როგორი გავლენა აქვს *GBA1* მუტაციებს ი-რნმ-ის და ცილის წარმოქმნაზე?
3. *GBA1* გენში *N370S* მუტაციის მქონე ასიმპტომური ჰომოზიგოტების მაღალი სიხშირის მიზეზი უცნობია. რა შესაძლო ახსნა შეიძლება მოუძებნოთ ამ მოვლენას?
4. როგორ გამოიყენება ქიმიური შაპერონის თერაპია გოშეს დაავადების დროს?

ლიტერატურა

Desnick RJ, Schuchman EH: Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases:lessons from 20 years of experience and remaining challenges, *Annu Rev GenomicsHum Genet* 13:307– 335, 2012.

Mignot C, Gelot A, De Villemeur TB: Gaucher disease, *Handb Clin Neurol* 113:1709–715, 2013.

Pastores GM, Hughes DA: Gaucher disease. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/.

Thomas AS, Mehta A, Hughes DA: Gaucher disease: haematological presentationsand complications, *Br J Haematol* 165:427–440, 2014.

ᲒᲚᲣᲙᲝᲖᲐ-6-ᲤᲝᲡᲤᲐᲢ ᲓᲔᲰᲘᲓᲠᲝᲒᲔᲜᲐᲖᲐᲡ ᲓᲔᲤᲘᲪᲘᲢᲘ

(*G6PD* მუტაცია, MIM 305900)

X-შეჭიდული

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲞᲠᲘᲜᲪᲘᲞᲔᲑᲘ

- ჰეტეროზიგოტურობის უპირატესობა
- ფარმაკოგენეტიკა

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲤᲔᲜᲝᲢᲘᲞᲣᲠᲘ ᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲘ

- დაავადების დაწყების ასაკი: ნეონატალური
- ჰემოლიზური ანემია
- ნეონატალური სიყვითლე

ᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᲘᲡᲢᲝᲠᲘᲐ ᲓᲐ ᲤᲘᲖᲘᲙᲣᲠᲘ ᲒᲐᲛᲝᲕᲚᲘᲜᲔᲑᲔᲑᲘ

ლ.მ., მანამდე ჯანმრთელი 5 წლის ბიჭი, სასწრაფო დახმარების განყოფილებაში სიცხიანი, ფერმკრთალი, ტაქიკარდიით, აჩქარებული სუნთქვით და მინიმალური რეაგირების უნარით მიიყვანეს; დანარჩენი მაჩვენებლები ფიზიკური გასინჯვისას ნორმალური იყო. წინა დილას იგი სრულიად ჯანმრთელად გრძნობდა თავს, მაგრამ ნაშუადღევს დაეწყო მუცლის და თავის ტკივილი და ცხელება; გვიან საღამოსთვის მას გახშირებული სუნთქვა და არაადეკვატური რეაქციები ჰქონდა. ბავშვს რაიმე მედიკამენტი ან ცნობილი ტოქსინი არ მიუღია, ხოლო შარდის ტოქსიკოლოგიური ანალიზის შედეგი უარყოფითი იყო. სხვა ლაბორატორიული ტესტების შედეგები მასიურ არაიმუნურ ინტრავასკულურ ჰემოლიზს და ჰემოგლობინურიას უჩვენებდა. რეანიმაციის შემდეგ ლ.მ.-ს ჰოსპიტალიზაცია მოხდა; ჰემოლიზი შემდგომი ჩარევის გარეშე გაუმჯობესდა. ლ.მ. ეთნიკური ბერძენი იყო, მისი მშობლები ჰემოლიზის ოჯახურ ისტორიას უარყოფდნენ, თუმცა პაციენტის დედას ევროპაში ჰყავდა ბიძაშვილები, რომელთაც „სისხლის პრობლემა“ ჰქონდათ. შემდგომმა გამოკითხვამ გამოავლინა, რომ საავადმყოფოში შემოსვლის წინა დილას ლ.მ. ცერცვს ჭამდა იმ დროს, როდესაც მისი დედა ეზოში მუშაობდა. ექიმმა აუხსნა მშობლებს, რომ ლ.მ-ს, ალბათ, გლუკოზა-6 ფოსფატ დეჰიდროგენაზას (G6PD) დეფიციტი ჰქონდა; ამიტომაც გახდა ცუდად ცერცვის ჭამის შემდეგ. ლ.მ.-ს ერითროციტების G6PD აქტივობის გაზომვამ დაადასტურა, რომ მას G6PD დეფიციტი ჰქონდა. მშობლები გააფრთხილეს ლ.მ-ს მწვავე ჰემოლიზის რისკის შესახებ გარკვეული წამლებისა და ტოქსინების ზემოქმედების შემდეგ და მისცეს იმ ნივთიერებათა ჩამონათვალი, რომელთათვისაც ლ.მ.-ს თავი უნდა აერიდებინა.

ᲖᲝ�გᲐᲓᲘ ᲓᲐᲮᲐᲡᲘᲐᲗᲔᲑᲐ

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

G6PD-ს დეფიციტი (MIM305900), ჰემოლიზისადმი მემკვიდრეული წინასწარგანწობა, ანტიოქსიდანტური ჰომეოსტაზის X-შეჭიდული დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია *G6PD* გენის მუტაციებით. იმ რეგიონებში, სადაც მალარია ენდემურია, G6PD-ს დეფიციტი მოსახლეობის 5-25%-ს აქვს; არაენდემურ რეგიონებში მისი გავრცელება 0,5%-ზე ნაკლებია (სურ. C-19). ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მსგავსად, G6PD დეფიციტის სიხშირე საკმაოდ მაღალია ზოგიერთ რეგიონში, რადგან G6PD-ის მატარებელი ჰეტეროზიგოტი ინდივიდები რეზისტენტულნი არიან მალარიის მიმართ და ამის გამო გადარჩენის უპირატესობა აქვთ (იხ. მე-9 თავი).

პათოგენეზი

G6PD პირველი ფერმენტია ჰექსოზა მონოფოსფატურ ჯაჭვში, რომელიც მნიშვნელოვანია ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის გენერაციისათვის (NADPH). NADPH საჭიროა აღდგენილი გლუტათიონის რეგენერაციისთვის. ერითროციტებში აღდგენილი გლუტათიონი გამოიყენება ოქსიდანტების დეტოქსიკაციისათვის, რომლებიც წარმოიქმნება ჰემოგლობინის და ჟანგბადის ურთიერთქმედებით და ეგზოგენური ფაქტორებით, როგორიცაა მედიკამენტები, ინფექციები და მეტაბოლური აციდოზი.

ხშირად G6PD დეფიციტი იმის გამო იქმნება, რომ მუტაციები X-შეჭიდულ *G6PD* გენში ამცირებს კატალიზურ აქტივობას ან G6PD-ის სტაბილურობას, ან ორივეს. როდესაც G6PD აქტივობა საკმაოდ შემცირებულია ან არის მისი დეფიციტი, არასაკმარის NADPH-ს შეუძლია ხელახლა წარმოქმნას აღდგენილი გლუტათიონი ოქსიდაციური სტრესის დროს; ეს უჯრედშიდა ცილების (ჰაინცის სხეულების) დაჟანგვას და აგრეგაციას (იხ. სურ. 11-8) და მყიფე ერითროციტების წარმოქმნას იწვევს, რომლებიც ადვილად ჰემოლიზდებიან.

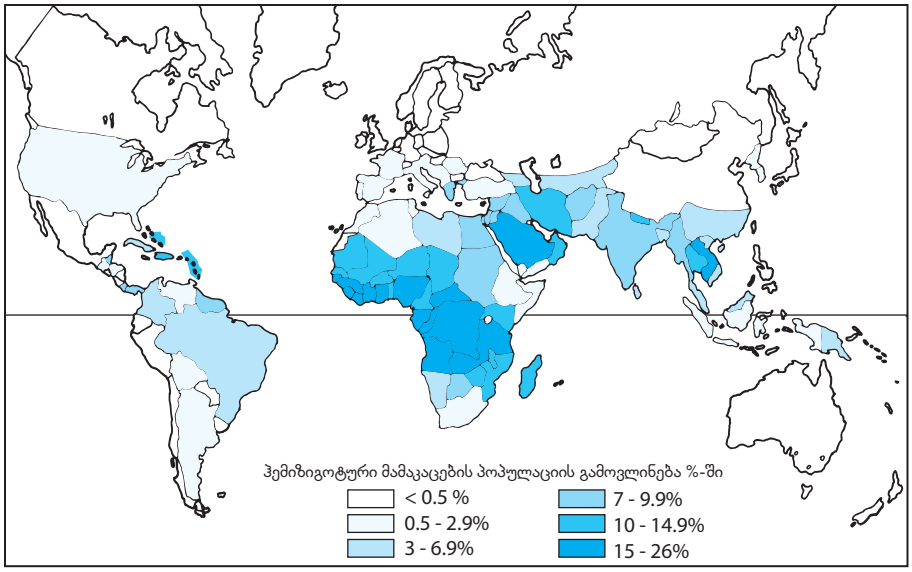
უფრო ფართოდ გავრცელებულ *G6PD* ალელებთან ერთად, რომლებიც ცილების არასტაბილურობას იწვევენ, ერითროციტების ასაკთან ერთად G6PD-ის დეფიციტი ერითროციტებში იზრდება. იმის გამო, რომ ერითროციტებს ბირთვი არა აქვთ, შეუძლებელია ახალი G6PD ი-რნმ-ის სინთეზი; ამდენად, ერითროციტებს არ აქვთ G6PD-ს ჩანაცვლების უნარი მას შემდეგ, რაც ის დაიშლება. ოქსიდაციური სტრესის ეპიზოდის ზემოქმედების განმავლობაში ჰემოლიზი ყველაზე ზრდასრული ერითროციტებიდან იწყება და თანდათან ჩაითრევს ახალგაზრდა ერითროციტებს, რაც დამოკიდებულია ოქსიდაციური სტრესის სიმძიმეზე.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

X ქრომოსომასთან შეჭიდული სხვა დარღვევების მსგავსად, G6PD დეფიციტი ძირითადად და უფრო მწვავედ ვლინდება მამაკაცებში. იშვიათად, ასეთი სიმპტომების მატარებელ ქალებს X ქრომოსომის ინაქტივაციიდან გადახრა აღენიშნებათ; ასე, მაგალითად, მუტანტური *G6PD* ალელის მატარებელი X ქრომოსომა აქტიური X ქრომოსომაა ერითროციტების წინამორბედ უჯრედებში (იხ. მე-6 თავი).

სქესის გარდა G6PD დეფიციტის სიმძიმე დამოკიდებულია *G6PD* სპეციფიკურ მუტაციაზე. საერთოდ, მუტაციები, რომლებიც გავრცელებულია ხმელთაშუა ზღვის აუზის ქვეყნებში (მაგ.,G6PD B^- ანუ ხმელთაშუა ზღვის) უფრო მძიმედ მიმდინარეობს, ვიდრე აფრიკაში გავრცელებული მუტაციები (მაგ., G6PD A^- ვარიანტები) (იხ. სურ. C-19). ხმელთაშუა ზღვის ვარიანტის მქონე პაციენტების ერითროციტებში G6PD-ის აქტივობა არასაკმარის დონემდე მცირდება ერითროციტების სისხლის მიმოქცევის წრეში გადასვლიდან 5-10 დღის განმავლობაში, ხოლო $G6PDA^-$ ვარიანტების მქონე პაციენტების ერითროციტებში G6PD აქტივობა არასაკმარის დონემდე მცირდება ერითროციტების სისხლის მიმოქცევის წრეში გადასვლიდან 50-60 დღის განმავლობაში. შესაბამისად, იმ პაციენტებში, რომელთაც G6PD დეფიციტის ისეთი მძიმე ფორმები აქვთ, როგორიცაა ხმელთაშუა ზღვის G6PD, ერითროციტების უმეტესი ნაწილი ჰემოლიზისადმი წინასწარგანწყობილია, მაგრამ G6PDA ვარიანტების მქონე პაციენტებში ჰემოლიზისადმი წინასწარგანწყობა ერითროციტების მხოლოდ 20-30%-ს აქვს.

G6PD დეფიციტის ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა ნეონატალური სიყვითლე ან მწვავე ჰემოლიზური ანემია. ნეონატალური სიყვითლე პიკს სიცოცხლის პირველ 2-3 დღეში აღწევს. სიყვითლის სიმძიმე სუბკლინიკურიდან ბილირუბინის ენცეფალოპათიის (კერნიქტერუსის) ფორმამდე ცვალებადობს. ამ დროს ანემია თითქმის ყოველთვის იოლად მიმდინარეობს. მწვავე ჰემოლიზური ანემიის ეპიზოდები, ჩვეულებრივ, ოქსიდაციური სტრესის პირველ საათებში იწყება და G6PD დეფიციტის მქონე ერითროციტების ჰემოლიზით მთავრდება, ამიტომაც მწვავე ჰემოლიზური ანემიის ამ ეპიზოდებთან დაკავშირებული ანემიის სიმძიმე G6PD დეფიციტისა და ოქსიდაციური სტრესის პროპორციულია. ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციები ყველაზე გავრცელებული ტრიგერებია, თუმცა ჰემოლიზის გამოწვევა ბევრ პრეპარატს და ტოქსინსაც შეუძლია. დარღვევა, რომელსაც *ფავიზმი* ეწოდება, ჰემოლიზის



სურათი C-19 G6PD დეფიციტის განაწილება მსოფლიოში. G6PD დეფიციტის სიხშირეები მამაკაცებში სხვადასხვა ქვეყანაში ალელის სიხშირეებიც არის, რადგან ამ დაავადების გამომწვევი გენი X-შეჭიდულია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

შედეგია, რომელიც მეორადად ვითარდება უფრო მძიმე ფორმის G6PD დეფიციტის (მაგ., ხმელთაშუა ზღვის) მქონე პაციენტებში ცერცვის მარცვლების მიღების შემდეგ; ცერცვის მარცვლები β–გლიკოზიდებს, ბუნებრივად არსებულ ოქსიდანტებს შეიცავს.

ნეონატალური სიყვითლისა და მწვავე ჰემოლიზური ანემიის გარდა G6PD დეფიციტი იშვიათად იწვევს თანდაყოლილ ან ქრონიკულ არასფეროციტულ ჰემოლიზურ ანემიას. ქრონიკული არასფეროციტული ჰემოლიზური ანემიით დაავადებულ პაციენტებს ზოგადად ახასიათებთ G6PD-ს მნიშვნელოვანი დეფიციტი, რაც ქრონიკულ ანემიას და ინფექციისადმი მომატებულ მიდრეკილებას იწვევს. ეს იმიტომ ხდება, რომ გრანულოციტებში NADPH-ის მარაგი არაადეკვატურია სათანადო ოქსიდაციური დონის შესანარჩუნებლად, რაც აუცილებელია შთანთქმული ბაქტერიების გასანადგურებლად.

მართვა

G6PD დეფიციტი უნდა ვივარაუდოთ აფრიკული, ხმელთაშუა ზღვის აუზის ან აზიური წარმოშობის პაციენტებში, რომელთაც მწვავე ჰემოლიზური ეპიზოდი ან ნეონატალური სიყვითლე აღენიშნებათ. G6PD დეფიციტის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ერითროციტებში G6PD აქტივობის განსაზღვრით; ეს აქტივობა უნდა განისაზღვროს მხოლოდ მაშინ, როდესაც პაციენტს არც მიმდინარე გადასხმა აქვს ჩატარებული და არც ჰემოლიზური ეპიზოდია გამოვლენილი (იმის გამო, რომ G6PD დეფიციტი უპირატესად ზრდასრულ ერითროციტებში გვხვდება, G6PD აქტივობის განსაზღვრა ახალგაზრდა ერითროციტებში ჰემოლიზური ეპიზოდის მიმდინარეობისას ან მისი დასრულებისთანავე ხშირად ცრუ უარყოფით პასუხს გვაძლევს).

G6PD დეფიციტის მართვის მთავარი ამოცანაა ჰემოლიზის პრევენცია ინფექციების სწრაფი მკურნალობით და ოქსიდაციური პრეპარატებისაგან (მაგ., სულფონამიდები, სულფონები, ნიტროფურანები) და ტოქსინებისაგან (მაგ., ნაფტალინი) თავის არიდებით. მიუხედავად იმისა, რომ ჰემოლიზური ეპიზოდების მქონე პაციენტების უმეტესობას არ ესაჭიროება სამედიცინო ჩარევა, მათ, ვისაც მძიმე ანემია და ჰემოლიზი აქვთ, შეიძლება რეანიმაცია და ერითროციტული მასის გადასხმა დასჭირდეთ. ნეონატალური სიყვითლის მქონე პაციენტები კარგად რეაგირებენ იგივე თერაპიულ მეთოდებზე, როგორიც ნეონატალური სიყვითლის მქონე ჩვილებს უტარდებათ (ჰიდრატაცია, სინათლით თერაპია და გაცვლითი გადასხმები)

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

G6PD მუტაციის მატარებელი დედის ყოველ ვაჟს აქვს დაავადების გამოვლინების 50%-იანი ალბათობა, ხოლო ყოველ ქალიშვილს – ამ დაავადების მატარებლობის 50%-იანი ალბათობა. დაავადებული მამის ყოველი ქალიშვილი ამ დაავადების მატარებელია, მაგრამ არც ერთი ვაჟი არ დაავადდება, რადგან დაავადებული მამისგან მის ვაჟებს X ქრომოსომა არ გადაეცემა. რისკი, რომ დაავადების მატარებელ ქალიშვილებს შესაძლოა კლინიკურად მნიშვნელოვანი სიმპტომები აღმოაჩნდეთ, დაბალია, რადგან X ქრომოსომის ინაქტივაციიდან გადახრა შედარებით იშვიათი მოვლენაა.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ბევრ რეგიონში ცერცვის მარცვლების საკვებად მოხმარება და G6PD დეფიციტი ერთმანეთს ემთხვევა. რა ევოლუციური უპირატესობის მიცემა შეუძლია ცერცვის საკვებად მოხმარებას G6PD დეფიციტის მქონე პოპულაციებისათვის?
2. აღწერილია G6PD დეფიციტის გამომწვევი ასობით სხვადასხვა მუტაცია. საბედნიეროდ, ყველა ეს მუტაცია გადარჩევის გამო შენარჩუნდა. განიხილეთ ჰეტეროზიგოტურობის უპირატესობა G6PD უკმარისობის კონტექსტში.
3. რა არის ფარმაკოგენეტიკა? როგორ ასახავს G6PD უკმარისობა ფარმაკოგენეტიკის პრინციპებს?

ლიტერატურა

Bunn HF: The triumph of good over evil: protection by the sickle gene againstmalaria, *Blood* 121:20–25, 2013.

Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, et al: G6PD defi ciency: global distribution,genetic variants and primaquine therapy, *Adv Parasitol* 81:133–201, 2013.

Luzzatto L, Seneca E: G6PD defi ciency: a classic example of pharmacogenetics withon-going clinical implications, *Br J Haematol* 164:469–480, 2014

მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი (*HFE* მუტაცია, MIM 235200)

აუტოსომურ-რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა
- სქესის მიხედვით განსხვავებული პენეტრანტობა
- პოპულაციური სკრინინგი და რისკის ქვეშ მყოფ პირთა ტესტირება
- მოლეკულური და ბიოქიმიური ტესტირება

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: მამაკაცებში 40-60 წელი, ქალებში მენოპაუზის შემდეგ
- დაღლილობა, იმპოტენცია, ჰიპერპიგმენტაცია (ბრინჯაოსფერი კანი), დიაბეტი, ციროზი, კარდიომიოპათია
- შრატში რკინით გაჯერებული ტრანსფერინის დონის მომატება
- შრატის ფერიტინის დონის მომატება

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.ფ., -მ, 30 წლის ჯანმრთელმა თეთრკანიანმა მამაკაცმა, კონსულტაციისთვის მიმართა გენეტიკურ კლინიკას, რადგანაც მის 55 წლის მამას მემკვიდრული ჰემოქრომატოზით განპირობებული ციროზის დიაგნოზი დაუსვეს. ავადმყოფობის ისტორია და ფიზიკური გამოკვლევის შედეგები ნორმალური იყო. მისი ტრანსფერინის რკინით გაჯერების მაჩვენებელი 48% იყო (ნორმა: 20%-დან 50%-მდე). შრატის ფერიტინის დონე (<300 ნგ/მლ) და ღვიძლის ტრანსამინაზას აქტივობაც ნორმალური აღმოჩნდა. ს.ფ. ამ დაავადების ობლიგატური მატარებელი იყო, მისი დედის პოპულაციური რისკი მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის გენის (*HFE*) მუტაციის მატარებლობაზე კი 11% იყო; აქედან გამომდინარე, ს.ფ.-ს რისკი ორი მუტანტური *HFE* ალელის მატარებლობაზე 5.5%-ს უდრიდა. ს.ფ-მ გადაწყვიტა ჩაეტარებინა *HFE* გენის გენეტიკური ანალიზი ჰემოქრომატოზის ორ ფართოდ გავრცელებულ ვარიანტზე. მოლეკულურმა ტესტირებამ აჩვენა, რომ იგი ჰომოზიგოტური იყო Cys28Tyr მუტაციის მიმართ, რაც მას ჰემოქრომატოზის განვითარების რისკის ქვეშ აყენებდა. პაციენტი მის ოჯახის ექიმთან გაიგზავნა ყოველ სამ თვეში ერთხელ შრატის ფერიტინის დონეების განსაზღვრისთვის და, საჭიროებისამებრ, შესაბამისი თერაპიის ჩასატარებლად.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი (MIM135200) რკინის შემცველობის სიჭარბით გამოწვეული დაავადებაა, რომელიც *HFE* გენის ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური მუტაციების მქონე ზოგიერთ ინდივიდში გვხვდება. მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის მქონე პაციენტების უმრავლესობა (90-95%) ჰომოზიგოტურია Cys28Tyr მუტაციის მიხედვით, ხოლო დანარჩენი პაციენტების 5-10% კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტია Cys28Tyr და His63Asp მუტაციების მიხედვით. His63Asp ჰომოზიგოტურობა არ იწვევს კლინიკურ ჰემოქრომატოზს, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც რკინის შემცველობის სიჭარბე სხვა მიზეზითაა გამოწვეული. ჩრდილოეთ ამერიკის თეთრკანიანი მოსახლეობის დაახლოებით 11% Cys28Tyr მატარებელია, ხოლო დაახლოებით 27% ატარებს His63Asp ვარიანტს. ეს იმას ნიშნავს, რომ 330-დან ერთი ადამიანი Cys28Tyr-ის მიმართ ჰომოზიგოტურია, ხოლო 135 ადამიანიდან ერთი კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტია *HFE* დაავადების გამომწვევი მუტაციების მიხედვით. ამ მუტაციების სიხშირე ბევრად ნაკლებია აზიელებში, აფრიკელებში და ამერიკის ადგილობრივ მკვიდრებში.

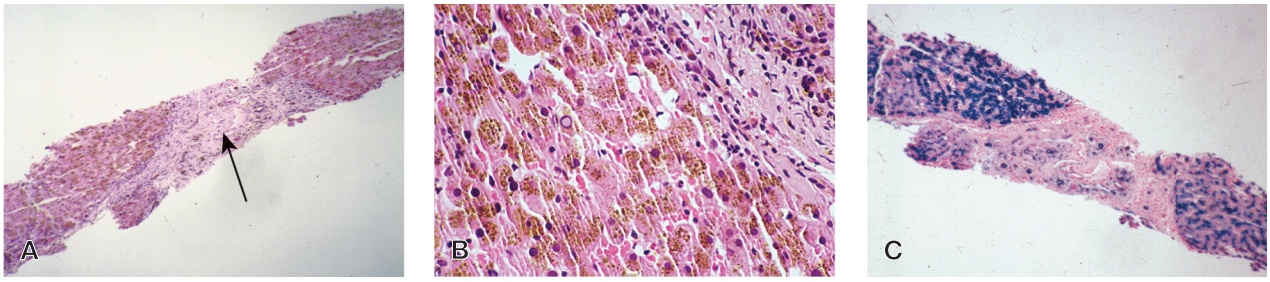
კლინიკური მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის პენეტრანტობის განსაზღვრა რთულია. გამოთვლები 10%-დან 70%-მდე მერყეობს, რაც დამოკიდებულია იმაზე, მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი ორგანოს დაზიანებად განისაზღვრება, რომელიც გამოწვეულია რკინის შემცველობის სიჭარბის პათოლოგიით, თუ ფერიტინისა და ტრანსფერინის გაჯერების მომატების ბიოქიმიურად დადასტურებით. მაგალითად, ოჯახებში ჩატარებულმა კვლევებმა უჩვენა, რომ დაავადებული პირების ჰომოზიგოტური ნათესავების 75%-დან-90%-მდე ასიმპტომურები იყვნენ. პოპულაციური კვლევებით, რომლებიც მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის ბიოქიმიურად დადასტურებას ეფუძნებოდა, დაავადების 25%-50%-იანი პენეტრანტობა აჩვენა, თუმცა პენეტრანტობა შეიძლება უფრო მაღალიც იყოს, თუ ფარული ციროზის გამოსავლენად ღვიძლის ბიოფსია კეთდება. როგორიც არ უნდა იყოს პენეტრანტობა, ცხადია, რომ მამაკაცები უფრო ხშირად ავადდებიან, ვიდრე ქალები და Cys282Tyr/His63Asp კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტები მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის უფრო დაბალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან, ვიდრე Cys282Tyr ჰომოზიგოტები. მიუხედავად იმისა, რომ Cys282Tyr ჰომოზიგოტების პენეტრანტობა ჯერ კიდევ ზუსტადაა დასადგენი, ცხადია, რომ მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის დროს პენეტრანტობა არასრულია.

კლინიკური, ბიოქიმიური და გენეტიკური მახასიათებლების საფუძველზე გამოყოფენ რკინის დაგროვებით გამოწვეული ჰემოქრომატოზის მინიმუმ ოთხ ფორმას. აუტოსომურ-რეცესიული იუვენილური ჰემოქრომატოზი, ანუ მე-2 ტიპის ჰემოქრომატოზი (*HFE2*), რომელიც იყოფა ორ ფორმად: HFE2A, გამოწვეული *HJV* მუტაციით, და HFE2B, გამოწვეული *HAMP* მუტაციით.აუტოსომურ-რეცესიული მე-3 ტიპის ჰემოქრომატოზი, გამოწვეული *TFR2* მუტაციით. აუტოსომურ-დომინანტური მე-4 ტიპის ჰემოქრომატოზი, გამოწვეული SLC40A1 მუტაციით.

პათოგენეზი

მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი რკინის შემცველობის სიჭარბით გამოწვეული დაავადებაა. ორგანიზმის რკინის მარაგი მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრულია წვრილი ნაწლავის ენტეროციტების მიერ რკინის გარკვეული რაოდენობის შეწოვით და მაკროფაგებიდან ენდოგენური რკინის გამოთავისუფლებით, რომლებსაც ერითროციტები შთანთქავენ. ენტეროციტებიდან და მაკროფაგებიდან (ერითროციტების ფაგოციტოზის გამო) რკინის გამოთავისუფლება სისხლის მიმოქცევაში არსებულ რკინაზე მორეაგირე ჰორმონით – ჰეფციდინით - რეგულირდება, რომელიც ღვიძლში სინთეზდება და, როდესაც რკინის მიწოდება ადეკვატურია, რკინის შემდგომი შეწოვის შესაფერხებლად, ხდება მისი გამოყოფა. მუტანტური *HFE* ხელს უშლის ჰეფციდინის გამოყოფას, რაც ენტეროციტებისა და მაკროფაგების სტიმულირებას იწვევს რკინის გამოსაყოფად. ორგანიზმი, რკინის შემცველობის სიჭარბის მიუხედავად, რკინის შეწოვასა და გადამუშავებას განაგრძობს.

საბოლოოდ, *HFE* გენის ორი მუტაციის მქონე ინდივიდთა შედარებით მცირე რაოდენობას განუვითარდება რკინის შემცველობის სიჭარბის სიმპტომები. საწყისი სიმპტომებია დაღლილობა, სახსრების ტკივილი, დაქვეითებული სქესობრივი ლტოლვა და მუცლის ტკივილი. დამატებითი გამოვლინებაა ტრანსფერინის რკინით გაჯერების ან ფერიტინის მომატებული დონე ჩვეულებრივი გამოკვლევისას. რკინის ჭარბი შემცველობის გვიანი გამოვლინებაა ჰეპატომეგალია, ციროზი (იხ. სურ. C-20), ღვიძლის უჯრედების კარცინომა, შაქრიანი დიაბეტი, კარდიომიოპათია, ჰიპოგონადიზმი, ართრიტი და კანის გაზრდილი პიგმენტაცია (ბრინჯაოსფერი კანი). მამაკაცებში ამ სიმპტომის გამოვლენა 40-60 წლის ასაკში ხდება. ქალებს, რომელთაც აღნიშნული სიმპტომები უვითარდებათ, მამაკაცების მაჩვენებლის ერთი მეხუთედი ან ერთი მეათედი აქვთ; სიმპტომები ძირითადად მენოპაუზის შემდეგ იჩენს თავს. პროგნოზი კეთილსაიმედოა იმ პაციენტებისთვის, რომელთა დიაგნოზი დაისვა და მკურნალობა



სურათი C-20 მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის მქონე პაციენტის ღვიძლი, სადაც ნაჩვენებია რკინის დანალექები და ციროზი. **A,** მცირე გადიდება, რომელიც ფიბროზის მიდამოებს უჩვენებს (*ისრით* ნაჩვენებია ჰემატოქსილინის და ეოზინის საღებავი). **B,** დიდი გადიდება, რომელიც ფიბროზის მიდამოების (ჰემატოქსილინის და ეოზინის საღებავი) გვერდით რკინის დანალექებს უჩვენებს (ჰეპატოციტებში შემჩნეულია *ყავისფერი* პიგმენტი). **C,** პერლით შეღებვა, სადაც რკინა *ლურჯად* იღებება. ჰეპატოციტებში არსებული ბევრი ლაქა ფიბროზის მიდამოებს ესაზღვრება, სადაც რკინის დანალექები ბევრად ნაკლებია. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები*

დაიწყო ღვიძლის ციროზის განვითარებამდე. იმ პაციენტებს, რომელთაც ციროზის დიაგნოზი აქვთ და ეფექტური მკურნალობა უტარდებათ ფლებოტომიით, წლების შემდეგ ღვიძლის კიბოს განვითარების 10-30%-იანი რისკი მაინც აქვთ.

მართვა

HFE გენთან დაკავშირებული, კლინიკური მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის დიაგნოზი ინდივიდებში, რომელთაც კლინიკური გამოკვლევებით ეს პათოლოგია დაუდგინეს და ბიოქიმიურად *HFE* გენთან დაკავშირებული, მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის დიაგნოზი, ჩვეულებრივ, დაფუძნებულია ტრანსფერინის რკინით გაჯერების გაზრდილ მაჩვენებელზე (45% და მეტი) და შრატის ფერიტინის კონცენტრაციაზე, როდესაც ის ნორმის ზედა ზღვარს აჭარბებს (ანუ >300 ნგ/მლ-ს მამაკაცებში და >200 ნგ/მლ-ს ქალებში), ასევე *HFE* გენთან დაკავშირებული მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის გამომწვევი ორი მუტაციის არსებობის დამადასტურებელ *HFE* გენის ტესტირებაზე

მიუხედავად იმისა, რომ *HFE* გენთან დაკავშირებული მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის მქონე არანამკურნალებ ინდივიდებში შრატის ფერიტინის კონცენტრაციამ შეიძლება დროთა განმავლობაში თანდათან მოიმატოს, ეს ამ მდგომარეობისთვის სპეციფიკური არ არის და ამიტომაც *HFE* გენთან დაკავშირებული მემკვიდრული ჰემოქრომატოზის მქონე ინდივიდების საიდენტიფიკაციოდ მხოლოდ ამ მაჩვენებლის გამოყენება არ შეიძლება.

გენოტიპით განპირობებული რისკის მქონე პაციენტების შემოწმება ყოველწლიურად ხდება შრატის ფერიტინის დონის განსაზღვრით. იმ შემთხვევაში, თუ დონე 50 ნგ/მლ-ზე მაღალია, რეკომენდებულია ფლებოტომია სისხლის გარკვეული რაოდენობის მოცილების გზით ფერიტინის ნორმალური დონის შენარჩუნების მიზნით. ფლებოტომიას იმეორებენ, ვიდრე ფერიტინის კონცენტრაცია ნორმალურ დონეს არ მიაღწევს. თუ ფლებოტომიის დაწყებიდან სამი თვის განმავლობაში ფერიტინის კონცენტრაციის ნორმალური დონის მიღწევა ვერ შეძლეს, ეს ცუდი პროგნოზული ნიშანია. როდესაც ფერიტინის კონცენტრაციის დონე 50 ნგ/მლ-ზე დაბალი იქნება, უნდა გაგრძელდეს შემანარჩუნებელი ფლებოტომია, მამაკაცებისთვის ყოველ 3-4 თვეში ერთხელ, ქალებში კი ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ. სიმპტომურ პაციენტებში, რომელთა ფერიტინის საწყისი კონცენტრაცია 1000 ნგ/მლ-ზე მაღალია, ციროზის დიაგნოზის დადგენის მიზნით უნდა ჩატარდეს ღვიძლის ბიოფსია. იმ პაციენტებში კი, რომელთაც ბიოქიმიური ანომალიები აღმოაჩნდათ, ფლებოტომია ყოველკვირეულად უნდა ჩატარდეს, ვიდრე ჰემატოკრიტი საბაზისო მაჩვენებლის 75%-ს არ მიაღწევს, ხოლო ფერიტინის კონცენტრაცია 50 ნგ/მლ-ზე დაბალი არ იქნება.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა დაქვეითებული პენეტრანტობით. ალბათობა იმისა, რომ დაავადებული ადამიანის და-ძმებს ჰქონდეთ ორი მუტაცია, 25%-ია. დაავადებული ინდივიდის შვილი მატარებელი იქნება, ხოლო თუ ორივე მშობელი თეთრკანიანია, მაშინ ალბათობა იმისა, რომ ბავშვს ექნება ორი მუტანტური ალელი, 5%-ია. ამ დაავადების აშკარად დაბალი პენეტრანტობის გამო პოპულაციების საყოველთაო გამოკვლევა *HFE* მუტაციაზე გათვალისწინებული არ არის. ამის მიუხედავად, აღნიშნული დარღვევის სიჭარბის, ჭეშმარიტ პენეტრანტობასთან დაკავშირებული გაურკვევლობისა და იოლი და ეფექტური მკურნალობის ხელმისაწვომობის გამო, თეთრკანიანი მოზრდილებისა და არალათინური წარმოშობის ჩრდილოეთ ევროპელი მამაკაცების შრატის ტრანსფერინის რკინით გაჯერების და ფერიტინის კონცენტრაციის ერთჯერადი გამოკვლევა შეიძლება გამართლებულად ჩაითვალოს.

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. რატომ არის ჰემოქრომატოზის სიხშირე გაცილებით დაბალი ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში?
2. ფლებოტომიის გარდა რკინის შემცველობის სიჭარბის თავიდან ასაცილებლად სხვა რომელ დიეტურ ჩარევას მიუთითებდით?
3. განიხილეთ თეთრკანიან მოსახლეობაში Cys282Tyr მუტაციის ფართო გავრცელების შესაძლო მიზეზები.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Barton JC: Hemochromatosis and iron overload: from bench to clinic, *Am J Med Sci*346:403–412, 2013.

Kanwar P, Kowdley KV: Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis:an update, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 7:517–530, 2013.

Kowdley KV, Bennett RL, Motulsky AG: *HFE*-associated hereditary hemochromatosis. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1440/

ჰემოფილია (*F8* ან *F9* მუტაცია)

X-შეჭიდული

ძირითადი პრინციპები

- შიდაქრომოსომული რეკომბინაცია
- ტრანსპოზიციური ელემენტების ინსერცია
- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- ცილის ჩანაცვლებითი თერაპია

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ჩვილობიდან ზრდასრულობამდე
- სისხლმდენი დიათეზი
- ჰემართროზები
- ჰემატომები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.ტ., ჯანმრთელი 38 წლის ქალი, ჩაეწერა კონსულტაციაზე, რომ გაეგო თავისი რისკის შესახებ, ეყოლებოდა თუ არა ჰემოფილიით დაავადებული შვილი. მას ჰყავდა ბიძა დედის მხრიდან, რომელიც ჰემოფილიისაგან გარდაიცვალა ბავშვობაში და ძმა, რომელსაც მცირეწლოვან ასაკში სისხლდენასთან დაკავშირებული პრობლემები ჰქონდა. ძმას ეს პრობლემა მოზარდობის პერიოდში მოეხსნა. ოჯახის სხვა წევრებს არ ჰქონიათ რაიმე გართულება სისხლდენასთან დაკავშირებით. გენეტიკოსმა აუხსნა ს.ტ.-ს, რომ მისი ოჯახის ისტორიის მიხედვით სავარაუდო იყო, რომ ოჯახის წევრებს X-თან შეჭიდული კოაგულაციის ანომალიაჰქონდათ, კერძოდ, A ან B ჰემოფილია და რომ მისი ძმის გამოჯანმრთელება, როგორც ჩანს, დაკავშირებული იყო B ვარიანტთან, ლეიდენის IX ფაქტორთან. ჰემოფილიის დიაგნოზის დასადასტურებლად გენეტიკოსმა ს.ტ.-ს ჯერ მისი ძმის გამოკვლევაშესთავაზა, რადგან იზოლირებული მატარებლის იდენტიფიკაცია რთული იქნებოდა ძმა დათახმდა. ამ უკანასკნელის ჩანაწერების გადასინჯვამ აჩვენა, რომ ბავშვობაში მას ნამდვილად დაუსვეს IX ფაქტორის დეფიციტის დიაგნოზი, თუმცა ამჟამად ამ ფაქტორის დონე პლაზმაში თითქმის ნორმას აღწევდა. დნმ-ის მუტაციის ანალიზმა *F9* გენის პრომოტორში მუტაციის არსებობა დაადასტურა, რაც ლეიდენის IX ფაქტორის არსებობას ამტკიცებდა. ს.ტ.-ს შემდგომმა ტესტირებამ აჩვენა, რომ ის არ ატარებდა მუტაციას, რომელიც მისი ძმის გენოტიპში აღმოაჩინეს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰემოფილია A (MIM 307600) და ჰემოფილია B (MIM 306900) შედედების X-შეჭიდული დარღვევებია, რომლებიც გამოწვეულია, შესაბამისად, *F8* და *F9* გენების მუტაციებით. *F8* გენის მუტაციები შედედების VIII ფაქტორის დეფიციტის ან დისფუნქციის მიზეზია; *F9* გენის მუტაციები კი - IX ფაქტორის დეფიციტის ან დისფუნქციის. ჰემოფილია პანეთნიკური დარღვევაა, რასობრივი კუთვნილების გარეშე. ჰემოფილია A ვლინდება 5 000-10 000 ახალშობილი ვაჟიდან ერთში. ჰემოფილია B გაცილებით იშვიათია – 100000-დან ერთი შემთხვევა.

პათოგენეზი

კოაგულაციის სისტემა არეგულირებს სისხლძარღვების შიგთავსის სრულყოფილ ბალანსს, თრომბის ფორმირების და მისი წარმოქმნის შეკავების გზით. პროტეაზები და ცილების კოფაქტორები ქმნიან შედედების კასკადს. ისინი წარმოდგენილია სისხლის მიმოქცევაში, როგორც არააქტიური წინამორბედები და თანამიმდევრულად უნდა გააქტიურდნენ დაზიანებულ ადგილას ფიბრინის კოლტის წარმოსაქმნელად. კოლტის დროული და აქტიური ფორმირება პროტეაზების კასკადის გაძლიერებულ მოქმედებას საჭიროებს; შედედების VIII და IXფაქტორთა ერთობლივი მოქმედება ამგვარი გააქტივების გასაღებია; ისინი ააქტიურებენ შედედების X ფაქტორს, ის კი რიგრიგობით ააქტივებს მეტი რაოდენობით IX და VII Iფაქტორებს (იხ. სურ. 8-8). IX ფაქტორი პროტეაზას როლს ასრულებს, ხოლო VIII ფაქტორი - კოფაქტორისას; ამ ორი ფაქტორიდან ერთ-ერთის დეფიციტი ან დისფუნქცია ჰემოფილიას იწვევს.

F8 გენის მუტაციები შეიძლება იყოს დელეციები, ინსერციები, ინვერსიები და წერტილოვანი მუტაციები. ყველაზე გავრცელებულია VIII ფაქტორის კარბოქსილური დაბოლოების ინვერსიული დელეცია; ის განაპირობებს A ჰემოფილიის ყველა ფორმის 25%-ს და მწვავე ფორმის 40-50%-ს. ეს ინვერსია ქრომოსომათაშორისი რეკომბინაციის შედეგია: *F8*-ს 22-ე ინტრონის თანამიმდევრობებს შორის და *F8*-ს ჰომოლოგიურ ტელომერულ თანამიმდევრობებს შორის. მუტაციის მეორე საინტერესო კლასი მოიცავს გენში L1 განმეორებადობების რეტროტრანსპოზიციას. Yოველი *F8* მუტაციისათვის VIII და IX ფაქტორების კომპლექსის ნარჩენი ფერმენტული აქტივობა თანაფარდობაშია დაავადების კლინიკურ სიმძიმესთან.(იხ. ცხრილი).

B ჰემოფილიითდაავადებულ პაციენტებშიბევრი სხვადასხვა მუტაცია აღმოაჩინეს, თუმცა A ჰემოფილიის დროს *F8*-ს სიხშირის ნაწილობრივი ინვერსიისაგან განსხვავებით, B ჰემოფილიის შემთხვევაში *F9*-ს გავრცელებული მუტაცია არ აღმოჩნდალეიდენის IX ფაქტორი*FF9*-ის უჩვეულო ვარიანტია, რომელიც გამოწვეულია წერტილოვანი მუტაციით F9-ის პრომოტორში. ის დაკავშირებულია IX ფაქტორის ძალიან დაბალ დონესთან და ბავშვობის ასაკის მძიმე ჰემოფილიასთან, მაგრამ დაავადება სქესობრივი მომწიფების ასაკში თავისთავად ქრება, რადგან IX ფაქტორი თითქმის ნორმალურ დონეს უბრუნდება. Yოველი *F9* მუტაციისთვის VIII და IX ფაქტორების კომპლექსის ნარჩენი ფერმენტული აქტივობა თანაფარდობაშია დაავადების კლინიკურ სიმძიმესთან (იხ. ცხრილი).

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ჰემოფილია მამაკაცთა კლასიკურ დაავადებას წარმოადგენს, თუმცა იშვიათად ქალებიც ავადდებიან X ქრომოსომის ინაქტივაციის გადახრის გამო. კლინიკურად A და B ჰემოფილია ერთმანეთისაგან არ განირჩევა; ორივე ტიპი ხასიათდება სისხლდენით რბილ ქსოვილებში, კუნთებში და იმ სახსრებში, რომლებიც დიდ დატვირთვას განიცდის (სურ. C-18). სისხლდენა ტრავმის მიღებიდან რამდენიმე საათში იწყება და ხშირად დღეების ან კვირების განმავლობაში გრძელდება. მძიმე ჰემოფილიის დიაგნოზი, ჩვეულებრივ, დაისმება ახალშობილებში დიდი ზომის ცეფალოჰემატომების, ჭიპიდან ან წინადაცვეთისას მიღებული ჭრილობებიდან ხანგრძლივი სისხლდენის გამო. ჰემოფილიის ზომიერი ფორმით დაავადებულებს ხშირად არ უვითარდებათ სისხლჩაქცევები ორგანოებში (ჰემატომები) ან სახსრებში (ჰემართროზები), ვიდრე ისინი ხოხვას ან სიარულს არ დაიწყებენ, ამიტომ ამ დრომდე მათი დიაგნოსტიკა არ ხდება. მსუბუქი ფორმით დაავადებულები ხშირად პათოლოგიას მოზარდობის ან ზრდასრულ ასაკში აღმოაჩენენ ჰემართროზებით (სახსრებში სისხლჩაქცევებით) ან ოპერაციის ან ტრავმის შემდეგ ხანგრძლივი სისხლდენით.

ჰემოფილიის A და B ფორმების დიაგნოსტიკა და ერთმანეთისაგან გარჩევა შესაძლებელია VIII და IX ფაქტორების დონეების აქტივობის გაზომვით. ორივე ტიპისათვის VIII და IX ფაქტორების აქტივობის დონე დაავადების კლინიკურ სიმძიმეზე მიგვითითებს

კლინიკური კლასიფიკაცია და შედედების ფაქტორის დონეები

კლასიფიკაცია	VIII ან IX ფაქტორების აქტივობა%
მძიმე	<1
ზომიერი	1-5
მსუბუქი	5-25

სურათი C-21 ჰემოფილიით დაავადებული ვაჟის შუბლის კანქვეშა ჰემატომა. ფოტოსურათი გადაღებულია მსუბუქი კონტუზიიდან 4 დღის შემდეგ. შუბლი ნორმალურ მდგომარეობას 6 თვეში დაუბრუნდა *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

მართვა

ჰემოფილია A-ს დიაგნოზი დამყარებულია VIII ფაქტორის შედეგების დაბალ აქტივობაზე ვონ ვილებრანდის ფაქტორის ნორმალური დონის არსებობისას. VIII ფაქტორის მაკოდირებელი *F8* გენის მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტირებით ჰემოფილია A-თი დაავადებულ ინდივიდთა დაახლოებით 98%-ში დაავადების გამომწვევი მუტაციების იდენტიფიკაცია ხდება. ჰემოფილია B-ს დიაგნოზი VIII ფაქტორის შედეგების დაბალ აქტივობას ემყარება. IX ფაქტორის მაკოდირებელი *F9* გენის მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტირებით ჰემოფილია B-თი დაავადებულ ინდივიდთა დაახლოებით 99%-ში დაავადების გამომწვევი მუტაციების იდენტიფიკაცია ხდება. ორივე ტესტი კლინიკურად ხელმისაწვდომია.

მიუხედავად იმისა, რომ გენური თერაპიის თანამედროვე კვლევები იმედისმომცემია, ჯერჯერობით არ არსებობს A და B ჰემოფილიის წარმატებული მკურნალობა, გარდა ღვიძლის ტრანსპლანტაციისა (იხ. მე-13 თავი). მკურნალობის ამჟამინდელი სტანდარტია დეფიციტური ფაქტორის ინტრავენური ჩანაცვლება. ფაქტორის ჩანაცვლების თერაპიამ დღეისათვის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 65 წლამდე გაზარდა მაშინ, როდესაც მე-20 საუკუნის დასაწყისში სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 1,4 წელი იყო.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თუ ქალს აქვს ჰემოფილიის ოჯახური ისტორია, მისი, როგორც მატარებლის, სტატუსი შეიძლება განისაზღვროს შეჭიდულობის ანალიზით ან ოჯახთან დაკავშირებული *F8* ან *F9* მუტაციის აღმოჩენით. მუტაციის ჩვეულებრივი იდენტიფიკაცია შესაძლებელია მხოლოდ გავრცელებული *F8* ინვერსიის შემთხვევაში, თუმცა დნმ-ის წარმატებულმა სექვენირებამ ეგზომის ტარგეტული სექვენირება უფრო ეფექტური გახადა. მატარებლის გამოვლენა ფერმენტული მეთოდით რთულია და ყველასთვის ხელმისაწვდომი არ არის.

თუ დედა მატარებელია, ყოველ ვაჟს ჰემოფილიით დაავადების 50%-იანი რისკი აქვს, ხოლო ყოველ გოგონას – *F8* ან *F9* მუტაციის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. X ქრომოსომის ინაქტივაციის კლინიკურად შესამჩნევი გადახრის დაბალი სიხშირის გავლენით გოგონებს, რომლებსაც მემკვიდრეობითგადაეცათ *F8* ან *F9* მუტაცია, ჰემოფილიით დაავადების დაბალი რისკი აქვთ.

თუ დედას, ვაჟიშვილის გარდა, ნათესაობაში ჰემოფილიით დაავადებული არავინ ჰყავს, მისი მატარებლობის რისკი დამოკიდებულია მუტაციის ტიპზე. წერტილოვანი მუტაციები და გავრცელებული *F8* ინვერსიები თითქმის ყოველთვის წარმოიშობა მამაკაცის მეიოზის დროს; შედეგად, ერთ-ერთი ამ მუტაციის მქონე ვაჟების დედების 98% მატარებელია მამისგან (ანუ დაავადებული ვაჟის ბაბუისგან დედის მხრიდან) მიღებულიახალი მუტაციის გამო. ამისგან განსხვავებით, დელეციური მუტაციები, ჩვეულებრივ, წარმოიშობა ქალის მეიოზის დროს. თუ მუტაციის ტიპი არ არის ცნობილი, მაშინ თვლიან, რომ პაციენტების მესამედს *F8*-ის ან*F9*-ის ახალი მუტაცია აქვს. ბეისის თეორემის გამოყენებით, ასეთი რისკი შეიძლება შეიცვალოს ოჯახშიჯანმრთელი ვაჟების რაოდენობის გათვალისწინებით (იხ. მე-16 თავი).

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რომელ სხვა დაავადებებს იწვევს გენომის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის რეკომბინაცია? შეადარეთ და განასხვავეთ ჰემოფილია A-ს დროს ნანახი რეკომბინაციის მექანიზმი სმიტ-მაგენის სინდრომის და ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს ნანახი მექანიზმებისაგან.
2. *F8*-ს ერთ-ერთი ყველაზე უჩვეულო მუტაციაა L1 ელემენტის მე-14 ეგზონში ინსერცია. რა არის ტრანსპოზონული ელემენტები? როგორ გადააგილდებიან ტრანსპოზონული ელემენტები გენომში? დაასახელეთ სხვა დაავადება, რომელიც გამოწვეულია ტრანსპოზონული ელემენტების გადაადგილებით.
3. რატომ ქრება სქესობრივი მომწიფებისას ლეიდენის IX ფაქტორით განპირობებულ B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში IX ფაქტორის დეფიციტი?
4. შეადარეთ და განასხვავეთ ცილის ჩანაცვლება ჰემოფილიისა და გოშეს დაავადების დროს. ჰემოფილიით დაავადებულთა დაახლოებით 10%-ს უვითარდება კლინიკურად მნიშვნელოვანი ანტისხეულის ტიტრი VIII ან IX ფაქტორის საწინააღმდეგოდ. რატომ? არსებობს თუ არაანტისხეულების განვითარების გენეტიკური წინასწარგანწყობა ჩანაცვლების ფაქტორების წინააღმდეგ? როგორ შეიძლება ამ იმუნურ რეაქციას გვერდი ავუაროთ? დაეხმარება თუ არა გენური თერაპია ანტისხეულების მქონე პაციენტებს?
5. განიხილეთ გენური თერაპიის დღევანდელი მიდგომები ჰემოფილია B-ს დროს.

ლიტერატურა

Konkle BA , Josephson NC , Nakaya Fletcher S : Hemophilia A . Available from : http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/ .

Konkle BA , Josephson NC , Nakaya Fletcher S : Hemophilia B . Available from : http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/ .

Santagostino E , Fasulo MR : Hemophilia A and hemophilia B: different types of diseases? *Semin Thromb Hemost* 39 : 697 – 701 , 2013 .

ჰირშპრუნგის დაავადება (ნეიროკრისტოპათია, MIM 142623)

აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული, მულტიგენური

ძირითადი პრინციპები

- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა
- გენეტიკური მოდიფიკატორები
- სქესზე დამოკიდებული პენეტრანტობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ახალშობილობიდან ზრდასრულობამდე
- ყაბზობა
- მუცლის ღრუს შებერვა
- ენტეროკოლიტი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ს.ლ.-მ და პ.ლ.-მ, ახალგაზრდა წყვილმა, მიმართა გენეტიკურ კლინიკას მათი რისკის განხილვისთვის, მეორე შვილს ექნებოდა თუ არა ჰირშპრუნგის დაავადება. მათი უფროსი ქალიშვილი გრძელსეგმენტური ჰირშპრუნგის დაავადებით დაიბადა და წარმატებით გაუკეთდა მსხვილი ნაწლავის აგანგლიური სეგმენტის ქირურგიული ამოკვეთა. გასინჯვით და ანამნეზით გოგონას სხვა დაავადებების სიმპტომები არ აღენიშნებოდა. დედამ იცოდა, რომ მისი ძმა და ბიძა ბავშვობის ასაკში ნაწლავების გაუვალობით გარდაიცვალნენ. კონსულტანტ-გენეტიკოსმა აუხსნა, რომ მოკლესეგმენტური ჰირშპრუნგის დაავადებისგან განსხვავებით გრძელსეგმენტური ჰირშპრუნგის დაავადება აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათისაა არასრული პენეტრანტობით და ხშირად გამოწვეულია *RET* გენის (ტრანსფექციის განმავლობაში რეარანჟირება) მუტაციით, რომელიც უჯრედის ზედაპირის თიროზინ კინაზას რეცეპტორს კოდირებს. შემდგომმა კვლევამ აჩვენა, რომ დაავადებული გოგონა და მისი დედა *RET* გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურები იყვნენ.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰირშპრუნგის დაავადება (HSCR, MIM 142623) თანდაყოლილი დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს პარასიმპათიკური განგლიური უჯრედების არარსებობა ნაწლავების სხვადასხვა სიგრძეზე სუბლორწოვანი გარსის და კუნთოვანი შრის (მიენტერულ) წნულებში, (სურ. C-22); თუ აგანგლიური ზონა ვრცელდება სწორი ნაწლავის შიდა სფინქტერიდან პროქსიმალურად ელენთის ნაკეცამდე მას გრძელი სეგმენტის დაავადება ეწოდება, ხოლო თუ აგანგლიური ზონა ვრცელდება ელენთის ნაკეცის პროქსიმალურ და დისტალურ ნაწილებს შორის – მოკლე სეგმენტის დაავადება. HSCR-ს დაახლოებით 70% ვითარდება, როგორც იზოლირებული ნიშანი, აქედან 12% უკავშირდება ცნობილ ქრომოსომულ ანომალიას, ხოლო 18% – მრავლობით თანდაყოლილ ანომალიებს (ვაარდენბურგ-შას სინდრომი, მოუატ-უილსონის სინდრომი,G გოლდბერგ-შპრინცზენის მეგაკოლონური სინდრომი და თანდაყოლილი ცენტრალური ჰიპოვენტილაციის სინდრომი). იზოლირებული ან არასინდრომული HSCR პანეთნიკური, არასრული პენეტრანტობის, სქესზე დამოკიდებული დარღვევაა, ექსპრესიულობის შიდაოჯახური და ოჯახთაშორისი ცვალე-ბადობით; მისი სიხშირე ევროპელებში შეადგენს 1,8-ს ყოველ 10000 ცოცხლადშობილში, ხოლო აზიელებში – 2,8-ს ყოველ 10000 ცოცხლადშობილში. გრძელსეგმენტური დაავადება, მთლიანი მსხვილი ნაწლავის აგანგლიონოზის ჩათვლით, ზოგადად, ხასიათდება, როგორც აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევა, დაბალი პენეტრანტობით; მოკლესეგმენტურ დაავადებას, ჩვეულებრივ, აუტოსომურ-რეცესიული ან მულტიგენური მემკვიდრეობა ახასიათებს.

პათოგენეზი

ნაწლავის ნერვული სისტემა ძირითადად ყალიბდება ცთომილი ნერვის ქედის უჯრედებიდან, რომლებიც კრანიოკაუდალურად მიგრირებენ ორსულობის მე-5-12 კვირების განმავლობაში. ზოგი ნაწლავური ნეირონი ასევე კრანიალურად მიგრირებს გავის ნერვული ქედიდან, თუმცა ამ უჯრედების სწორი მიგრაცია და დიფერენციაცია დამოკიდებულია ცთომილი ნერვის განგლიური ნერვული ქედის უჯრედებზე. HSCR უკანა ნაწლავში ცთომილი ნერვის განგლიური ნერვული ქედის უჯრედების კრანიოკაუდალური მიგრაციის ვადაზე ადრე შეწყვეტის გამო წარმოიშობა და პაციენტების დაზიანებული ნაწლავის სუბლორწოვანი და კუნთოვანი შრის წნულებში პარასიმპათიკური განგლიური უჯრედების არარსებობით ხასიათდება. HSCR-ში ჩართული გენებია: *RET, EDNRB, EDN3, GDNF* და *NRTN*. როგორ იწვევს ამ გენების მუტაციები ცთომილი ნერვის ქედის უჯრედების კრანიოკაუდალური მიგრაციის დროზე ადრე შეჩერებას, გაურკვეველი რჩება. ყველა შემთხვევაში, განგლიური უჯრედების არარსებობის შედეგია პერისტალტიკის მოშლა და, შესაბამისად, - ნაწლავების ობსტრუქცია.

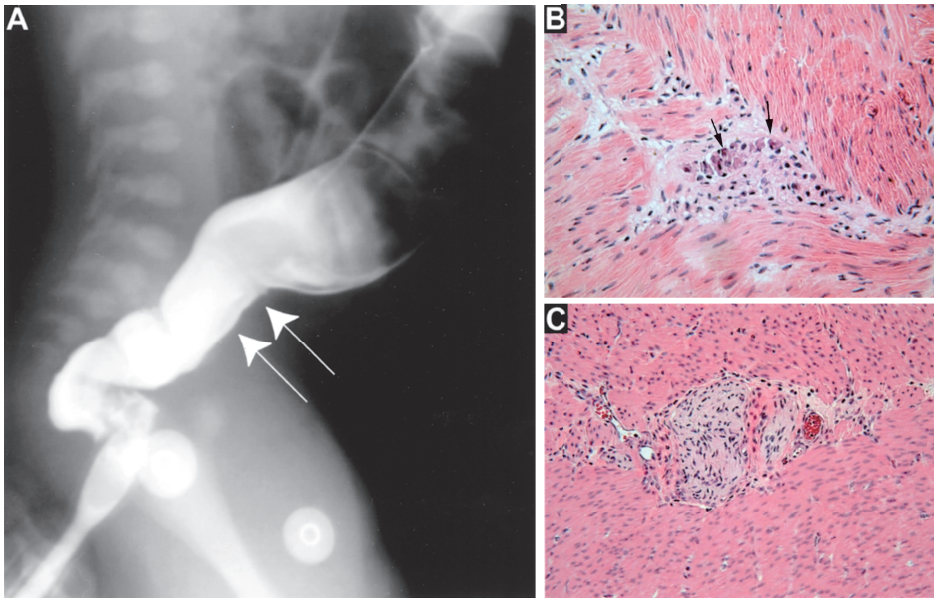
RET წინასწარგანწყობის მთავარი გენია იზოლირებული HSCR–ის შემთხვევაში. თითქმის ყველა ოჯახი, სადაც ერთზე მეტი პაციენტია, *RET* ლოკუსისადმი შეჭიდულობას ამჟღავნებს. თუმცა *RET*-ის მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში მუტაციების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია პაციენტების მხოლოდ 50%-ში ჰირშპრუნგის ოჯახური დაავადებით და 15-35%-ში სპორადული ჰირშპრუნგით. ამასთან, იმ ოჯახებში, სადაც მუტანტური *RET* ალელების სეგრეგაციაა, პენეტრანტობა მამაკაცებში მხოლოდ 65%-ის, ხოლო ქალებში 45%-ის ტოლია. ნაჩვენებია, რომ *RET*–ის ინტრონ 1-ში დაკონსერვებული ენჰანსერის მსგავსი თანამიმდევრობის გავრცელებული არამაკოდირებელი ვარიანტი დაკავშირებულია HSCR–თან, რაც არასრულ პენეტრანტობას და სქესის მიხედვით განსხვავებას განაპირობებს (იხ. მე-8 თავი). ამასთან, ეს ვარიანტი ბევრად ხშირია აზიელებში, ვიდრე თეთრკანიანებში, რაც პოპულაციათა განსხვავებით აიხსნება.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

HSCR პაციენტების სიცოცხლის ადრეულ პერიოდში ნაწლავების მოტორიკის გაუარესებით გამოვლინდება, თუმცა მათ 10-15%-ში ერთი წლის ასაკამდე არ არის იდენტიფიცირებული. პაციენტების დაახლოებით 50-90%-ს არ შეუძლია დაბადებიდან პირველ 48 საათში მეკონიუმის გამოყოფა. ახალშობილობის პერიოდის შემდეგ პაციენტებს ეწყებათ ყაბზობა (68%), მუცლის შებერილობა (64%), ღებინება (37%) ან ზოგჯერ დიარეა; ამ პაციენტების 40%-ს ანამნეზში მეკონიუმის შეფერხებით გამოყოფა აღენიშნება.

არანამკურნალები ჰირშპრუნგის დაავადება, ზოგადად, ფატალურია. განავლის გამოყოფის შეფერხება საბოლოოდ პროქსიმალური ნაწლავის გაფართოებას იწვევს, ზრდის სანათურის შიდა წნევას, ამცირებს სისხლის ნაკადს, აუარესებს ლორწოვან ბარიერს, იწვევს ბაქტერიების შეჭრას და ენტეროკოლიტს; HSCR-ის დადგენა ენტეროკოლიტის დაწყებამდე არსებითია ავადობისა და სიკვდილიანობის შესამცირებლად.

HSCR-ს ხშირად სინდრომის ნაწილის ან განვითარების კომპლექსური მანკების სახით გვხვდება. ნეიროკრისტოპათიის სახით HSCR იმ დაავადებების მთლიანობის ნაწილია, რომლებიც მოიცავს ნერვული განგლიური ქედის წარმომშობ ქსოვილებს, როგორიცაა პერიფერიული ნეირონები, შვანის უჯრედები, მელანოციტები, კონოტრუნკალური გულის ქსოვილი და ენდოკრინული და პარაენდოკრინული ქსოვილები. ამ მთლიანობის ილუსტრაციაა IV ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომი, რომელიც ხასიათდება HSCR–ით, სიყრუით და ეპიდერმული მელანოციტების არარსებობით.



სურათი C-22 A დაუნის სინდრომის და მძიმე ყაბზობის ისტორიის მქონე 3 თვის ბავშვის გამოკვლევა ბარიუმის რექტალური შეყვანით. ყურადღება მიაქციეთ დისტალური მსხვილი ნაწლავის შევიწროებას, *ისრებით* აღნიშნულია, გაფართოებულიდან შევიწროებულ მსხვილ ნაწლავზე გადასვლა; ლორწოვანი გარსის ბიოფსიამ აჩვენა მიენტერული განგლიური უჯრედების არარსებობა, რაც ჰირშპრუნგის დაავადებას ადასტურებს. **B,** ნორმალური მიენტერული განგლია. მიენტერული განგლიური უჯრედები (*ისრები*) განლაგებულია ნორმალურად საკუთარი კუნთების გასწვრივი და ირგვლივი შრეების წნულში. **C**, ჰირშპრუნგის დაავადების აგანგლიური დისტალური ნაწლავი. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები*

სქესზე დამოკიდებული რეციდივის რისკი HSCR-ით დაავადებული პრობანდის და-ძმებში

პრობანდის სქესი	და-ძმის სქესი	პრობანდის ფენოტიპი	რეციდივის რისკი (%)
მამრობითი	მამრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	17
		მოკლესეგმენტური HSCR	5
	მდედრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	13
		მოკლესეგმენტური HSCR	1
მდედრობითი	მამრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	33
		მოკლესეგმენტური HSCR	5
	მდედრობითი	გრძელსეგმენტური HSCR	9
		მოკლესეგმენტური HSCR	3

HSCR, Hirschsprung disease.
From Parisi M: Hirschsprung disease overview. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1439/.

მართვა

HSCR-ის დიაგნოზი დისტალურ სწორ ნაწლავში განგლიური უჯრედების არარსებობის ჰისტოპათოლოგიურ დადასტურებას საჭიროებს (სურ. C-20). ბიოფსიური მასალა ასეთი ტესტირებისთვის, ჩვეულებრივ, მიიღება სწორი ნაწლავის ლორწოვანი და სუბლორწოვანი შრის ასპირაციული ბიოფსიით.

HSCR-ის საბოლოო მკურნალობა ნაწლავის აგანგლიური სეგმენტის მოცილებას ან შუნტირებას გულისხმობს. ქირურგიული პროცედურა, ჩვეულებრივ, მოიცავს ასევე ინერვირებული ნაწლავის ანასტომოზს სწორი ნაწლავის სფინქტერთან და არა მუდმივ კოლოსტომიას. ქირურგიულად ნამკურნალევი პაციენტების პროგნოზი ზოგადად კარგია და მათი უმეტესობა განავლის შეკავებას ახერხებს; თუმცა რამდენიმე პაციენტს ოპერაციის შემდგომი პრობლემები აქვს, მათ შორის, ენტეროკოლიტი, სტენოზები, პროლაფსი, პერიანალური აბსცესები და შეუკავებლობა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

არასინდრომული HSCR–ის სიხშირის შეფარდება მამაკაცებსა და ქალებში არის 4:1, ისევე, როგორც ცვალებადი ექსპრესიულობა და არასრული პენეტრანტობა. HSCR–ის რეციდივის ემპირიული რისკი და-ძმებში დამოკიდებულია პრობანდის სქესზე, პრობანდში აგანგლიონოზის სიგრძეზე და და-ძმის სქესზე (იხ. ცხრილი).

არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა ართულებს პრენატალურ კონსულტაციას. მაშინაც კი, როდესაც ოჯახში იდენტიფიცირებულია მუტაცია, შეუძლებელია მოკლე- ან გრძელსეგმენტური HSCR-ს და არასინდრომული ან სინდრომული HSCR-ს წინასწარ განჭვრეტა. უფრო მეტიც, პრენატალური დიაგნოზი ამჟამად კიდევ უფრო გართულებულია მოლეკულური ტესტირების არარსებობით.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. *RET* გენში მუტაციები მრავლობით ენდოკრინულ ნეოპლაზიასაც იწვევს; ზოგადად, რითი განსხვავდება ეს მუტაციები HSCR–ის დროს ნანახი მუტაციებისგან? ზოგჯერ ერთმა და იმავე მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს როგორც HSCR, ისე მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზია; იმსჯელეთ ამ მოვლენის სავარაუდო ახსნაზე.
2. იმსჯელეთ, როგორ შეუძლიათ სტოქასტიკურ, გენეტიკურ და გარემო ფაქტორებს გამოიწვიონ არასრული პენეტრანტობა და მოიყვანეთ თითოეულისთვის შესაბამისი მაგალითი.
3. ჰადადის სინდრომი (თანდაყოლილი ცენტრალური ჰიპოვენტილაცია და HSCR), ასევე დაკავშირებულია *RET*, *GDNF* და *EDN3* მუტაციებთან. აღწერეთ HSCR-ისა და თანდაყოლილი ცენტრალური ჰიპოვენტილაციის განვითარების კავშირი და პათოლოგია.
4. ტრანსკრიფციის ფაქტორის *SOX10* მუტაციები იწვევს IV ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის დემიელინიზაციასთან ერთად. ენდოთელიუმის გზის მუტაციები იწვევს HSCR-ს და IV ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს, დემიელინიზაციის გარეშე. *RET* გენის და მისი ლიგანდების მუტაციები იწვევს HSCR-ს, მაგრამ არა IV ტიპის ვაარდენბურგის სინდრომს ან დემიელინიზაციას. იმსჯელეთ, რას გვეუბნება ეს დაკვირვებები ამ სამი გზის კავშირისა და მათ მიერ ნერვული ქედის უჯრედების რეგულაციის შესახებ.
5. შეადარეთ და განასხვავეთ მულტიგენური მემკვიდრეობის სხვადასხვა ფორმები, როგორიცაა დამატებითი, გამრავლებითი, შერეული გამრავლებითი და ეპისტაზური მემკვიდრეობა.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ:

Emison E, McCallion AS, Cashuk CS, et al: A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk, *Nature* 434:857–863, 2005.
Langer JC: Hirschsprung disease, *Curr Opin Pediatr* 25:368–374, 2013. Parisi MA: Hirschsprung disease overview. Available from: http://www.ncb. nlm.nih.gov/books/NBK1439/.

ჰოლოპროზენცეფალია (არასინდრომული ფორმა) („ზღარბი სონიკის“ (*SHH*) მუტაცია, MIM236100)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- განვითარების მარეგულირებელი გენი
- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- მდებარეობის ეფექტის მუტაციები
- არასრული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- ვენტრალური წინა ტვინის განუვითარებლობა
- სახის დისმორფიზმი
- განვითარების შეფერხება

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

დოქტორმა დ.-მ, 37 წლის ფიზიკოსმა, მეუღლესთან ერთად მიმართა გენეტიკურ კლინიკას. მათი პირველი ბავშვი დაბადებისთანავე დაიღუპა ჰოლოპროზენცეფალიით. ქალის ორსულობა გართულებების გარეშე მიმდინარეობდა, ასევე ნორმალური იყო ბავშვის კარიოტიპი. არც დ. დ.-ს და არც მის მეუღლეს ჯანმრთელობის რაიმე სერიოზული პრობლემა არ ჰქონია. ფიზიკოსი ნაშვილები ბავშვი იყო და ამიტომ მან არაფერი იცოდა საკუთარი ბიოლოგიური ოჯახის წევრების სამედიცინო ისტორიის შესახებ; მისი მეუღლის ოჯახური ანამნეზი კი გენეტიკური დარღვევებზე არ მიანიშნებდა. დოქტორ დ.-ის და მისი ცოლის საფუძვლიანი გასინჯვით გამოვლინდა, რომ ქმარს არ ჰქონდა ზედა ტუჩის ლაგამი და აღენიშნებოდა უმნიშვნელო ჰიპოტელორიზმი, თუმცა, სხვა დისმორფულ გამოვლინებებს ადგილი არ ჰქონია. როგორც ექიმმა დ.-ს აუხსნა, მისი შვილის ჰოლოპროზენცეფალია, თავად მისი ზედა ტუჩის ლაგამის არარსებობა და მცირე ჰიპოტელორიზმი აუტოსომურ-დომინანტურ ჰოლოპროზენცეფალიაზე მიუთითებდა. შემდგომმა მოლეკულურმა ტესტირებამ დაადასტურა, რომ დოქტორ დ.-ს „ზღარბი სონიკის„ გენის (Sonic hedgehog gene (*SHH*)) მუტაცია ჰქონდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰოლოპროზენცეფალიის (HPE, MIM236100) სიხშირე 1 შემთხვევაა ყოველ 10000-12000 ახალშობილზე და თავის ტვინის თანდაყოლილი დეფექტის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა ადამიანებში. HPE გოგონებში ორჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე ვაჟებში.

HPE-ის მიზეზი შეიძლება სხვადასხვა იყოს, მათ შორის, ქრომოსომული ან ერთეული გენის დარღვევები, გარემო ფაქტორები, როგორიცაა დედის დიაბეტი და დედის მიერ ქოლესტეროლის დამაქვეითებელი საშუალებების (სტატინების) შესაძლო მიღება. დაავადება გვხვდება როგორც იზოლირებულად, ისე სხვადასხვა სინდრომის ნაწილის სახით, მაგალითად სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომის დროს. არასინდრომული ოჯახური HPE ძირითადად აუტოსომურ-დომინანტური გზით მემკვიდრეობს, თუმცა აღწერილია აუტოსომურ-რეცესიული და X ქრომოსომასთან შეჭიდული მემკვიდრეობაც. HPE-ის ყველა შემთხვევის დაახლოებით 25-50% ქრომოსომულ ანომალიასთანაა დაკავშირებული; ქრომოსომული დარღვევები არაშემთხვევითადაა განაწილებული სულ მცირე 12 სხვადასხვა HPE ლოკუსში, მათ შორის, 7q36, 13q32, 2p21, 18q11.3 და 21q22.3.

SHH პირველი იდენტიფიცირებული გენია, რომლის მუტაციებიც იწვევს HPE-ს და რომელიც 7q36-ში მდებარეობს. *SHH* მუტაციები იწვევს ოჯახური არასინდრომული აუტოსომურ-დომინანტური HPE-ის დაახლოებით 30-40%-ს, თუმცა იგი პასუხისმგებელია ყველა არასინდრომული HPE-ის შემთხვევათა 5%-ზე. აუტოსომურ-დომინანტურ არასინდრომულ HPE-ს სხვა გენებიც იწვევს, მაგალითად, *ZIC2*, რომელზეც HPE-ს შემთხვევათა 5% მოდის; *SIX3* და *TGIF*, თითოეულზე 1,3%; იშვიათად HPE-ს შეიძლება იწვევდეს *PTCH1*, *CDON*, *GLI2*, *FOXH1*, *NODAL* , *HPE6* და *HPE8* გენები.

პათოგენეზი

SHH სეკრეტორულ სასიგნალო ცილას წარმოადგენს, რომელიც საჭიროა როგორც ძუძუმწოვრების, ისე მწერების ჩამოყალიბებისა და განვითარებისათვის (იხ. მე-14 თავი).

ადამიანის *SHH* მუტაციები ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებს მიეკუთვნება. ზოგი ციტოგენეტიკური ანომალია, რომელიც *SHH*-ის ექსპრესიაზე მოქმედებს, არის ტრანსლოკაციები, რომლებიც *SHH*-ის მაკოდირებელი უბნის 5’ ბოლოში 15-256 კილობასის დაშორებით ხდება. ასეთ ტრანსლოკაციებს მდებარეობის ეფექტის მუტაციებსაც უწოდებენ, ვინაიდან ისინი არ ცვლიან მაკოდირებელ თანამიმდევრობას, თუმცა აზიანებენ დაშორებულ რეგულატორულ ელემენტებს, ქრომატინის სტრუქტურას ან ორივეს ერთად, რაც *SHH*-ის ექსპრესიას ცვლის.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

HPE-ს პროზენცეფალური მანკები სიმძიმის მიხედვით განსხვავდება, თუმცა, ჩვეულებრივ, რამდენიმე ქვეჯგუფად იყოფა: ალობარული HPE (ნაპრალი ნახევარსფეროებს შორის არ აღინიშნება); სემილობარული HPE (ნაპრალი მხოლოდ უკანა ნახევარსფეროებს შორის არის) და ლობარული HPE (გაყოფილია როგორც პარკუჭები, ისე თითქმის მთლიანი ქერქი) (სურ. C-23). ნორმალური კარიოტიპის მქონე HPE პაციენტების 63%-ს აღენიშნება ალობარული HPE, 28%-ს - სემილობარული HPE, ხოლო 9%-ს - ლობარული HPE. დანარჩენი მანკები ზოგადად დაკავშირებულია ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან (გაუყოფელი თალამუსი, განუვითარებელი კორძიანი სხეული, ჰიპოპლაზიური საყნოსავი ბოლქვები და ტრაქტები, ჰიპოპლაზიური მხედველობის ბორცვები და ტრაქტები და ჰიპოფიზის განუვითარებლობა).

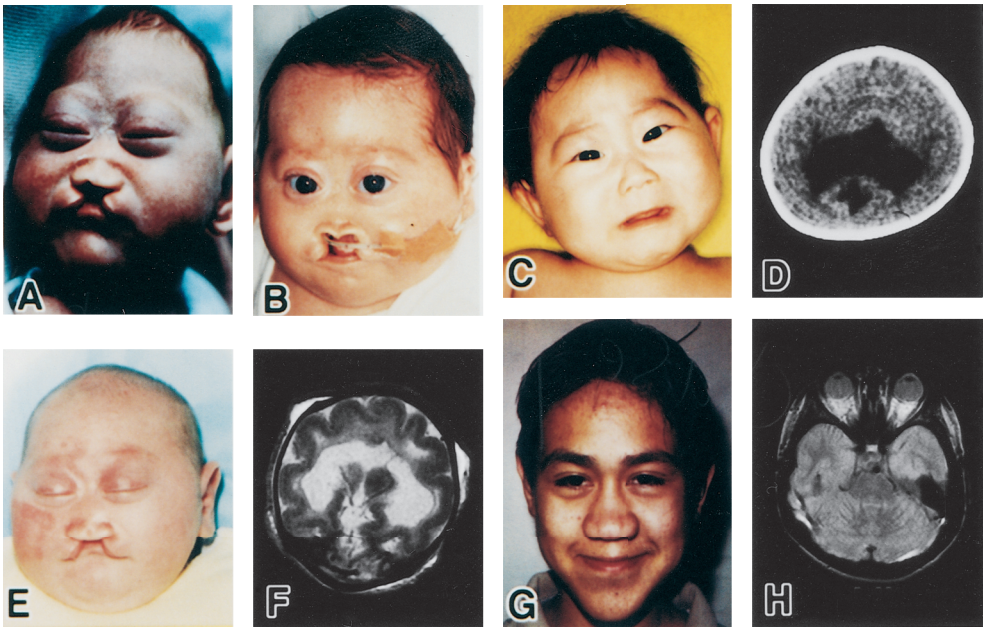
HPE-ის დროს სახის დისმორფიზმის სპექტრი ციკლოპიიდან ნორმალურ სახემდე ვრცელდება და, ჩვეულებრივ, ცენტრალური ნერვული სისტემის მანკების სიმძიმეს ასახავს. HPE-თან ასოცირებულ (მაგრამ არადიაგნოსტიკური) დისმორფულ ნიშნებში შედის მიკროცეფალია ან მაკროცეფალია, ანოფთალმია ან მიკროფთალმია, ჰიპოტელორიზმი ან ჰიპერტელორიზმი, დისმორფული ცხვირი, სასის ანომალიები, გაყოფილი ენა, ერთი წინა საჭრელი კბილი და ზედა ტუჩის ლაგამის არარსებობა.

თითქმის ყველა HPE პაციენტს ახასიათებს განვითარების შეფერხება. შეფერხების სიმძიმე კორელირებს ცენტრალური ნერვული სისტემის მანკების სიმძიმესთან; ასე რომ, ტვინის ნორმალური გამოსახულების შემთხვევაში, როგორც წესი, პაციენტის გონებრივი განვითარებაც ნორმალურია. განვითარების შეფერხებასთან ერთად ხშირად პაციენტებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ კრუნჩხვები, ტვინის ღეროს დისფუნქცია და ძილის დარღვევა.

პაციენტების გადარჩენის ალბათობა, რომელთაც ქრომოსომული ანომალიები არა აქვთ, სახის ფენოტიპის სიმძიმის უკუპროპორციულია. ციკლოპიის ან ეთმოცეფალიის მქონე პაციენტები, როგორც წესი, ერთ კვირასაც ვერ ცოცხლობენ; ალობარული HPE პაციენტების დაახლოებით 50% 4-5 თვის ასაკამდე იღუპება, 80% კი – ერთ წლამდე ასაკში; იზოლირებული სემილობარული ან ლობარული HPE პაციენტების 50% ერთ წელს ცოცხლობენ.

მართვა

სიცოცხლის პირველსავე დღეებში აუცილებელია HPE პაციენტების სასწრაფო გამოკვლევა. მკურნალობა ძირითადად სიმპტომური და დამხმარეა. გარდა სამედიცინო მოვლისა, პაციენტების მართვის ძირითად მხარეს წარმოადგენს როგორც



სურათი C-23 ᰰᲝᲚᲝᲞᲠᲝᲖᲔᲜᲪᲔᲤᲐᲚᲘᲐ (HPE) *SHH* ᰰᲣᲢᲐᲪᲘᲘᲡ ᰰᲥᲝᲜᲔ ᰰᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲔᲑᲨᲘ. **A**, ᰰᲘᲪᲠᲝᲪᲔᲤᲐᲚᲘᲐ, ᰰᲪᲮᲕᲘᲠᲘᲡ ᰰᲫᲕᲚᲘᲡ ᰰᲐᲠᲐᲠᲡᲔᲑᲝᲑᲐ, ᰰᲣᲐ ᰰᲮᲐᲖᲖᲔ ᰰᲒᲐᲮᲚᲔᲩᲘᲚᲘ ᰰᲡᲐᲡᲐ ᰰᲓᲐ ᰰᲡᲔᲛᲘᲚᲝᲑᲐᲠᲣᲚᲘ ᰰᲰᲠᲔ. **B**, ᰰᲡᲔᲛᲘᲚᲝᲑᲐᲠᲣᲚᲘ ᰰᲰᲠᲔ, ᰰᲖᲔᲓᲐ ᰰᲧᲑᲘᲡ ᰰᲐᲒᲔᲜᲔᲑᲘᲐ, ᰰᲣᲐ ᰰᲮᲐᲖᲖᲔ ᰰᲒᲐᲮᲚᲔᲩᲘᲚᲘ ᰰᲢᲣᲩᲘ. **C** ᰰᲓᲐ **D,** ᰰᲡᲐᲮᲘᲡ ᰰᲖᲝᲛᲘᲔᲠᲘ ᰰᲓᲘᲡᲛᲝᲠᲤᲘᲖᲛᲘ ᰰᲛᲫᲘᲛᲔ ᰰᲡᲔᲛᲘᲚᲝᲑᲐᲠᲣᲚᲘ ᰰᲰᲠᲔ-ᰰᲘᲗ ᰰᲛᲐᲒᲜᲘᲢᲣᲠ-ᰰᲠᲔᲖᲝᲜᲐᲜᲡᲣᲚ ᰰᲒᲐᲛᲝᲡᲐᲮᲣᲚᲔᲑᲐᲖᲔ. **E** ᰰᲓᲐ **F,** ᰰᲛᲘᲙᲠᲝᲪᲔᲤᲐᲚᲘᲐ, ᰰᲐᲛᲝᲑᲣᲠᲪᲣᲚᲘ ᰰᲗᲕᲐᲚᲘᲡ ᰰᲑᲣᲓᲔᲔᲑᲘᲗ ᰰᲓᲐ ᰰᲖᲔᲓᲐ ᰰᲧᲑᲘᲡ ᰰᲐᲒᲔᲜᲔᲑᲘᲐ, ᰰᲒᲐᲮᲚᲔᲩᲘᲚᲘ ᰰᲢᲣᲩᲘ ᰰᲛᲫᲘᲛᲔ ᰰᲡᲔᲛᲘᲚᲝᲑᲐᲠᲣᲚᲘ ᰰᲰᲠᲔ-ᰰᲘᲗ ᰰᲛᲐᲒᲜᲘᲢᲣᲠ-ᰰᲠᲔᲖᲝᲜᲐᲜᲡᲣᲚ ᰰᲒᲐᲛᲝᲡᲐᲮᲣᲚᲔᲑᲐᲖᲔ. **G** ᰰᲓᲐ **H,** ᰰᲛᲘᲙᲠᲝᲪᲔᲤᲐᲚᲘᲐ, ᰰᲗᲕᲐᲚᲘᲡ ᰰᲰᲘ�პᲝᲢᲔᲚᲝᲠᲘᲖᲛᲘ, ᰰᲛᲘᲭᲧᲚᲔᲢᲘᲚᲘ ᰰᲪᲮᲕᲘᲠᲘ ᰰᲮᲠᲢᲘᲚᲘᲡ ᰰᲒᲐᲠᲔᲨᲔ, ᰰᲡᲐᲮᲘᲡ ᰰᲨᲣᲐ ᰰᲜᲐᲬᲘᲚᲘᲡ ᰰᲓᲐ ᰰᲢᲣᲩᲘᲖᲔᲓᲐ ᰰᲦᲐᲠᲘᲡ ᰰᲰᲘ�პᲝᲰᲚᲐᲖᲘᲐ; ᰰᲜᲝᲠᲛᲐᲚᲣᲠᲘ ᰰᲐᲖᲠᲝᲕᲜᲔᲑᲐ ᰰᲓᲐ ᰰᲢᲕᲘᲜᲘᲡ ᰰᲜᲝᲠᲛᲐᲚᲣᲠᲘ ᰰᲛᲓᲒᲝᲛᲐᲠᲔᲝᲑᲐ ᰰᲛᲐᲒᲜᲘᲢᲣᲠ-ᰰᲠᲔᲖᲝᲜᲐᲜᲡᲣᲚ ᰰᲒᲐᲛᲝᲡᲐᲮᲣᲚᲔᲑᲐᲖᲔ. ᰰᲧᲕᲔᲚᲐ ᰰᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᰰᲐᲦᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲐ *SHH* ᰰᲣᲢᲐᲪᲘᲐ. ᰰᲐᲛᲐᲡᲗᲐᲜ, **A** ᰰᲓᲐ **B** ᰰᲤᲝᲢᲝᲑᲖᲔ ᰰᲒᲐᲛᲝᲡᲐᲮᲣᲚ ᰰᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲔᲑᲘᲡ ᰰᲐᲦᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲐᲗ *TGIF* ᰰᲣᲢᲐᲪᲘᲘᲑᲘᲪ, **C** ᰰᲤᲝᲢᲝᲖᲔ ᰰᲒᲐᲛᲝᲡᲐᲮᲣᲚ ᰰᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᰰᲐᲡᲔᲕᲔ ᰰᲐᲦᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲐ *ZIC2*-ᰰᲘᲡ ᰰᲣᲢᲐᲪᲘᲐ. *TGIF* ᰰᲣᲢᲐᲪᲘᲘᲑᲘᲐ ᰰᲐᲠᲐᲐᲠᲘᲠᲓᲐᲐᲠᲘᲠᲘ ᰰᲒᲖᲘᲗ ᰰᲐᲛᲪᲘᲠᲔᲑᲡ SHH ᰰᲔᲥᲡᲞᲠᲔᲡᲘᲐᲡ. *ᰰᲘᲮ.ᰰᲬᲧᲐᲠᲝᲔᲑᲘ ᰰᲓᲐ ᰰᲛᲢᲙᲘᲪᲔᲑᲣᲚᲔᲑᲘᲗ*

კონსულტაციების გაწევა და პაციენტის მშობლების სათანადო მხარდაჭერა, ისე თავად HPE-ის გამომწვევი მიზეზის დადგენა.

ᰰᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᰰᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᰰᲠᲘᲡᲙᲘ

ეტიოლოგიური თვალსაზრისით, HPE უკიდურესად ჰეტერო-გენურია და მისი ოჯახური რეციდივის რისკი დამოკიდებულია დაავადების მიზეზის დადგენაზე. დიაბეტით დაავადებულ დედებში HPE-ს მქონე ბავშვის გაჩენის რისკი 1%-ს შეადგენს. ციტოგენეტიკური ანომალიით დაავადებული პაციენტის მშობლების შემთხვევაში რეციდივის რისკი დამოკიდებულია იმაზე, აღენიშნება თუ არა რომელიმე მშობელს ციტოგენეტიკური ანომალია, რაც შესაძლოა პაციენტის ანომალიის წარმოშობის მიზეზი იყოს. სინდრომული HPE-ის მქონე პაციენტის მშობლების შემთხვევაში რეციდივის რისკი დამოკიდებულია იმაზე ,თუ ერთ ერთ მათგანს აქვს თუ არა ციტოგენეტიკური ანომალია , რომელმაც გამოიწვია ამ პაციენტის ანომალიურობა. იმ შემთხვევაში, თუ არ აღინიშნება HPE ოჯახური ისტორია ან HPE-ის ციტოგენეტიკური ან სინდრომული მიზეზი, აუცილებელია მშობლებისა და და-ძმების საფუძვლიანი გამოკვლევა მიკროფორმების შესწავლის მიზნით, ასევე, HPE-სთან კავშირში მყოფი უმნიშვნელო მახასიათებლების (მაგ., ზედა ტუჩის ლაგამის არარსებობა ან ერთი ზედა საჭრელი კბილი) აღმოჩენის მიზნით. იმ შემთხვევაში, როდესაც მშობლების ოჯახური ისტორია ნეგატიურია, არ არის დადგენილი HPE-ს მიზეზები და არ არის გამოვლენილი HPE-ს აუტოსომურ-დომინანტური მიკროფორმები, ემპირიული რეციდივის რისკი დაახლოებით 4-5%-ს შეადგენს. ზოგიერთ შემთხვევაში *SHH* მუტაციების დაქეითებული პენეტრანტობა შეიძლება დიგენური მემკვიდრეობით აიხსნას.

იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც HPE-ს აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული ფორმა გამოხატულია, ოჯახების უმრავლესობაში, რომელთაც მემკვიდრეობის დადგენილი ფორმა აქვთ, აუტოსომურ- დომინანტური მემკვიდრეობა ვლინდება. HPE-ს აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის პენეტრანტობა დაახლოებით 70%-ს შეადგენს. HPE-ს აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის ობლიგატურ მატარებელთა შორის ბავშვის HPE-ს მძიმე ფორმით დაავადების რისკი 16%-დან 21%-მდე მერყეობს, ხოლო მიკროფორმის შემთხვევაში – 13%-დან 14%-მდე. მატარებლის ფენოტიპი არ მოქმედებს დაავადებული ბავშვის დაბადების რისკზე და არც ფენოტიპური გამოვლინების სიმძიმეს განსაზღვრავს. ამჟამად კლინიკურად ხელმისაწვდომია HPE-ს ზოგიერთ მუტაციაზე მოლეკულური ტესტირების ჩატარება.

მძიმე ფორმის HPE შესაძლოა პრენატალური ულტრაბგერითი გამოკვლევის საფუძველზე, ფეხმძიმობის მე-16-დან მე-18 კვირამდე გამოვლინდეს.

ᰰᲛᲪᲘᲠᲔ ᰰᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᰰᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᰰᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. რა ფაქტორებით შეიძლება აიხსნას *SHH* მუტაციების ცვალებადი ექსპრესიულობა და პენეტრანტობა და-ძმებში?
2. განიხილეთ სქესზე დამოკიდებული გენეტიკური დარღვევები და მათი გამომწვევი მექანიზმები. მაგალითებისათვის გაითვალისწინეთ რეტის სინდრომი, ნაყოფის სქესზე დამოკიდებული ლეტალობის საჩვენებლად; პილოროსტენოზი დაავადების სიხშირეზე სქესის გავლენის საილუსტრაციოდ და გულის იშემიური დაავადება ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს დაავადებათა სიმძიმის სქესზე დამოკიდებულების საილუსტრაციოდ.
3. იმის გათვალისწინებით, რომ არსებობს HPE-თან ასოცირებული მრავალი ლოკუსი, განიხილეთ, რატომ წარმოშობს იდენტურ ფენოტიპებს სხვადასხვა გენის მუტაციები.
4. იმის გათვალისწინებით, რომ *GLI3* მონაწილეობს SHH-ის სასიგნალო გადაცემათა კასკადში, იმსჯელეთ, რატომ არ წარმოშობს *GLI3* ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები იგივე ფენოტიპს, როგორსაც *SHH*-ის ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია.
5. იმსჯელეთ ტვინის მორფოგენეზში ქოლესტეროლის როლის შესახებ.

ᰰᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Kauvar EF, Muenke M: Holoprosencephaly: recommendations for diagnosis andmanagement, *Curr Opin Pediatr* 22:687–695, 2010.

Solomon BD, Gropman A, Muenke M: Holoprosencephaly overview. Available from:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/.

ჰანტინგტონის დაავადება (*HD* მუტაცია, MIM143100)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ტრიპლეტური განმეორებადობების ექსპანსია
- ახალი ნიშნის განმსაზღვრელი მუტაცია
- სქეს-სპეციფიკური ანტიციპაცია
- დაქვეითებული პენეტრანტობა და ცვალებადი ექსპრესიულობა
- პრესიმპტომური კონსულტაცია

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან შუახნის ასაკამდე
- მოძრაობის დარღვევები
- კოგნიტური დარღვევები
- ფსიქიკური დარღვევები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

მ.პ., 45 წლის მამაკაცი, დაავადება დაეწყო მეხსიერებისა და ყურადღების კონცენტრაციის დაქვეითებით. M მომდევნო წელს მას უკვე აღენიშნებოდა გონებრივი ფუნქციების დარღვევა და ხელის და ფეხის თითების, აგრეთვე სახის მიმიკური კუნთების უნებლიე მოძრაობები. პაციენტს გაცნობიერებული ჰქონდა თავისი მდგომარეობა და დეპრესია დაემართა. აქამდე ის ჯანმრთელი იყო და არ ჰყავდა ნათესავები მსგავსი დაავადებით; მშობლები ორმოცი წლის ასაკში ავტოკატასტროფაში დაეღუპა. მ.პ.-ს ერთი ჯანმრთელი ქალიშვილი ჰყავდა. მრავალმხრივი გამოკვლევის შემდეგ, ნევროლოგმა მისი მდგომარეობა ჰანტინგტონის დაავადებად ჩათვალა. ჰანტინგტონის დაავადების დიაგნოზი დადასტურდა დნმ-ის ანალიზით, რომელმაც აჩვენა 43 CAG განმეორებადობის არსებობა მის ერთ-ერთ *HD* ალელში (ნორმაში <26). მისი ქალიშვილის შემდგომმა პრესიმპტომურმა ტესტირებამ უჩვენა, რომ მასაც მემკვიდრეობით ჰქონდა მიღებული მუტანტური *HD* ალელი (სურ. C-24). ორივემ დეტალური კონსულტაცია მიიღო.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

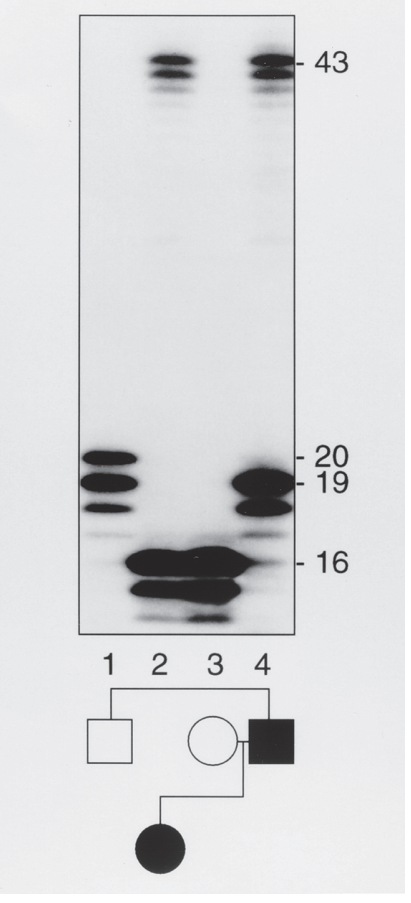
ჰანტინგტონის დაავადება (HD, MIM 143100) პანეთნიკური აუტოსომურ-დომინანტური, პროგრესული ნეიროდეგენერაციული დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია *HD* გენის მუტაციებით (იხ. მე-12 თავი). დასავლეთ ევროპელებში HD-ს გავრცელება დაახლოებით 3-7 ადამიანია ყოველ 100 000 მოსახლეზე, ხოლო იაპონელებში 0,1-0,38 ყოველ 100 000 მოსახლეზე. გავრცელების ასეთი ცვალებადობა ასახავს *HD* ალელების და ჰაპლოტიპების განაწილების ცვალებადობას, რაც მუტაციებისთვის ერთგვარ წინასწარგანწყობას ქმნის.

პათოგენეზი

HD გენის პროდუქტი, ჰანტინგტინი, ყველგან ექსპრესირდება. ჰანტინგტინის ფუნქცია დღემდე უცნობია.

დაავადების გამომწვევი მუტაციები *HD*-ს ეგზონ 1-ში პოლიგლუტამინის მაკოდირებელი CAG განმეორებადი თანა-მიმდევრობების ექსპანსიის შედეგია; ნორმალურ *HD* ალელებს 10-დან 26-მდე CAG განმეორებადობა აქვთ მაშინ, როდესაც მუტანტურ ალელებს აქვთ 36-ზე მეტი განმეორებადობა (იხ. მე-12 თავი). პაციენტების დაახლოებით 3%-ს HD ახალი CAG განმეორებადობების ექსპანსიის შედეგად უვითარდება; 97% მემკვიდრეობით იღებს მუტანტურ *HD* ალელს დაავადებული მშობლისაგან. ახალი მუტანტური *HD* გენები წარმოიშობა პრემუტაციის ექსპანსიით (27-დან 35-მდე CAG განმეორებადობა) სრულ მუტაციამდე. როდესაც პაციენტს მიღებული აქვს სრული მუტაცია პრემუტაციის მატარებელი მშობლისგან, ეს მშობელი თითქმის ყოველთვის მამაა.

როგორც ჩანს, ჰანტინგტინის პოლიგლუტამინური ტრაქტის ექსპანსია მას ძლიერ საზიანო ახალ თვისებას ანიჭებს, რაც აუცილებელი და საკმარისი პირობაა HD-ს მსგავსი ფენოტიპის გამოსაწვევად. გარდა ნეოსტრიატუმის დიფუზური, მძიმე ატროფიისა, რაც HD-ს ნიშანია, მუტანტური ჰანტინგტინის ექსპრესია ნეირონების დისფუნქციას, ტვინის გენერალიზებულ ატროფიას, ნეიროტრანსმიტერების დონეების ცვლილებას, ნეირონების ბირთვული და ციტოპლაზმური აგრეგატების აკუმულაციას იწვევს; საბოლოოდ მუტანტური ჰანტინგტინის ექსპრესია ნეირონის კვდომას განაპირობებს; მეორე მხრივ, სავარაუდოა, რომ კლინიკური სიმპტომები და ნეირონული დისფუნქცია წინ უსწრებს უჯრედშიდა აგრეგატების განვითარებას და ნეირონების სიკვდილს. მექანიზმი, რითაც ექსპანსირებული პოლიგლუტამინური ტრაქტის ექსპრესია HD-ს იწვევს, უცნობია.



სურათი C-24 *HD* გენის მუტაციის სეგრეგაცია ჰანტინგტონის დაავადების მქონე ოჯახში და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის საუზერნ-ბლოტინგის ანალიზის პროდუქტები, რომლებიც მიღებულია *HD* გენის ეგზონ 1-ში CAG განმეორებადობების ამპლიფიკაციით. ყოველი ალელი წარმოშობს სრული სიგრძის, აგრეთვე ორ ან მეტ მოკლე ფრაგმენტს ტრიპლეტური განმეორებადობების გასწვრივ PCR-ის შეფერხების გამო. მიაქციეთ ყურადღება, რომ დაავადებულ მამას და მის ქალიშვილს სრული მუტაციის ალელი (43 CAG განმეორებადობა) და ნორმალური ალელი აქვთ (შესაბამისად, 19 და 16 განმეორებადობა). ქალიშვილის ჯანმრთელ დედას და მის ჯანმრთელ ბიძას, მამის მხრიდან, აქვთ *HD* ალელები CAG განმეორებადობების ნორმალური რიცხვით. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

პაციენტებში დაავადების დაწყების ასაკი CAG განმეორებადობების რიცხვის უკუპროპორციულია. პაციენტებს, რომლებსაც ზრდასრულობაში ეწყებათ დაავადება, აქვთ 40-55 CAG განმეორებადობა; ყმაწვილობაში დაწყებული ფორმის დროს, ჩვეულებრივ, 60-ზე მეტი განმეორებადობა აქვთ (იხ.სურ. 7-20). პაციენტი 36-41 CAG განმეორებადობით დაქვეითებულ პენეტრანტობას ავლენს; ანუ მას შეიძლება განუვითარდეს ან არ განუვითარდეს HD მთელი ცხოვრების მანძილზე. გარდა დაავადების დაწყების ასაკისა, განმეორებადობების რაოდენობა არ არის კორელაციაში HD-ს სხვა ნიშნებთან.

მუტანტურ *HD* ალელებში CAG განმეორებადობების არასტაბილურობა და ექსპანსია ხშირად ანტიციპაციის შედეგია, ანუ მომავალ თაობებში დაავადება სულ უფრო ადრეული ასაკიდან იწყება. როგორც კი CAG განმეორებების რიცხვი 36-ს გადააჭარბებს, CAG განმეორებადობების ექსპანსიის დიაპაზონი, ჩვეულებრივ, იზრდება მამისაგან გადაცემის შემთხვევაში; ექსპანსიები დედისგან ტრანსმისიის დროს ნაკლებად ხშირია და უფრო მოკლე. ვინაიდან CAG განმეორებადობების დიაპაზონი უკუპროპორციულია დაავადების დაწყების ასაკის, პირებს, რომელთაც დაავადება ადრეულ ასაკში დაეწყოთ, CAG განმეორებადობების მასიური ექსპანსია აღენიშნებათ; მოზარდი პაციენტების დაახლოებით 80% მასიურად ექსპანსირებულ მუტანტურ *HD* ალელს მემკვიდრეობით იღებს მამისაგან, რომელიც უკვე სრული მუტაციის მატარებელია.

პაციენტთა დაახლოებით ერთ მესამედს ფსიქიკური აშლილობები აქვს, ორ მესამედს – კოგნიტური და მოტორული დარღვევების კომბინაცია. პაციენტთა საშუალო ასაკი დაავადების გამოვლენისას 35-44 წელია; თუმცა პაციენტთა დაახლოებით ერთ მეოთხედს HD 50 წლის ასაკის შემდეგ უვითარდება, ხოლო ერთ მეათედს - 20 წლის ასაკამდე. დიაგნოზის დასმის შემდეგ სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 15-დან 18 წლამდეა, ხოლო გარდაცვალების საშუალო ასაკი 55 წელია.

HD პროგრესული მოტორული, კოგნიტური და ფსიქიკური აშლილობებით ხასიათდება. მოტორული დარღვევები მოიცავს როგორც ნებით, ისე უნებლიე მოძრაობებს. თავდაპირველად ასეთი მოძრაობები მცირედ უშლის ხელს ყოველდღიურ აქტივობას, მაგრამ ზოგადად, HD-ს პროგრესირებასთან ერთად, შრომის უნარიანობის დაქვეითებას იწვევს. ქორეა, რომელიც აღენიშნება პაციენტების 90%-ზე მეტს, ყველაზე გავრცელებული უნებლიე მოძრაობაა; მას ახასიათებს არაგანმეორებადი, არაპერიოდული კრთომები, რომელთა დათრგუნვა ნებით შეუძლებელია. კოგნიტური დარღვევები იწყება დაავადების მიმდინარეობის ადრეულ პერიოდში და შემეცნების ყველა ასპექტს მოიცავს; მეტყველების დარღვევა უფრო გვიან ხდება, ვიდრე სხვა შემეცნებითი ფუნქციებისა. ქცევის დარღვევები, რომელიც, ჩვეულებრივ, დაავადების გვიან სტადიაზე ვითარდება, გულისხმობს თავშეუკავებლობას (დისინჰიბიცია), აგრესიას, აფეთქებას, აპათიას, სექსუალურ გადახრებს და გაძლიერებულ მადას. ფსიქიკურმა გამოვლინებებმა დაავადების მიმდინარეობის ნებისმიერ ეტაპზე შეიძლება იჩინოს თავი, მათ შორისაა პიროვნული თვისებების შეცვლა, აფექტური ფსიქოზი და შიზოფრენია.

HD-ს ბოლო სტადიებზე პაციენტს როგორც წესი, ისეთი მძიმე მოტორული დარღვევები უვითარდება, რომ იგი მთლიანად დამოკიდებული ხდება სხვებზე. მათ აგრეთვე აღენიშნებათ წონაში დაკლება, ძილის დარღვევები, დეფეკაციის შეუკავებლობა და მუტიზმი. მათი ქცევითი დარღვევები მცირდება დაავადების განვითარებასთან ერთად.

მართვა

ამჟამად HD-ს მკურნალობის მეთოდები არ არსებობს. თერაპია დაფუძნებულია მხარდაჭერასა და ზრუნვაზე, ასევე ქცევითი და ნევროლოგიური პრობლემების ფარმაკოლოგიურ მართვაზე.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

HD-ს მქონე მშობლის ყოველ შვილს აქვს მუტანტური *HD* ალელის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. გარდა არასრული პენეტრანტობის მქონე ალელებისა (36-39CAGგანმეორებადობა), ყველა შვილს, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღებს *HD* მუტანტურ ალელს, განუვითარდება HD, თუ მათ სიცოცხლის ნორმალური ხანგრძლივობა ექნებათ.

პრემუტაციის მატარებელი მამების შვილებს დაახლოებით 3%-იანი რისკი აქვთ, მემკვიდრეობით მიიღონ *HD*-ს ისეთი ალელი, რომელშიც პრემუტაცია სრულ მუტაციაში გადაიზრდება, თუმცა პრემუტაციის მატარებელ ყველა მამაკაცს თანაბრად არ შეუძლია სრული მუტაციის გადაცემა.

არსებობს პრესიმპტომური და პრენატალური ტესტირება *HD* გენის ეგზონ 1-ში CAG განმეორებადობების რიცხვის ანალიზისთვის. პრესიმპტომური და პრენატალური ტესტირება პროგნოზული ტესტირების ფორმებია (იხ. მე-16 თავი) და მათი ინტერპრეტაცია ყველაზე უკეთ შეიძლება მას შემდეგ, რაც CAG ექსპანსია ოჯახის დაავადებულ წევრში დადასტურდება. რეკომენდაციები, რომლებიც ეხება განუკურნებადი მდგომარეობების პრესიმპტომურ გენეტიკურ ტესტირებას, როგორიცაა, მაგალითად, ჰანტინტონის დაავადება, გულისხმობს ნევროლოგიური და ფსიქოლოგიური შეფასების საჭიროებას ტესტირებამდე და ოჯახის წევრების და მეგობრების ფსიქოლოგიური მხარდაჭერის აუცილებლობას. უფრო მეტიც, პაციენტი უნდა იყოს 18 წლის ან მეტის და უნდა შესწევდეს ინფორმირებული გადაწყვეტილების მიღების უნარი იმის შესახებ, სურს თუ არა მას პრესიმპტომური ტესტის შედეგები ჰქონდეს. ცხადია, რომ ამ შედეგებმა შესაძლოა მისი ცხოვრება შეცვალოს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. პაციენტებს *HD* ჰეტეროზიგოტური და ჰომოზიგოტური მუტაციებით HD-ს მსგავსი კლინიკური გამოვლინება აქვთ, მაშინ, როდესაც 4p ქრომოსომაზე ერთი *HD* ალელის დელეციის მქონე ინდივიდებს ნორმალური ფენოტიპი აქვთ. როგორ ახსნით ამას?
2. ზოგიერთი გამოკვლევა აჩვენებს, რომ მამას, რომელსაც პრემუტაცია აქვს და ჰყავს დაავადებული შვილი, სრული მუტაციის გადაცემის უფრო მაღალი რისკი აქვს, ვიდრე მამას, რომელსაც პრემუტაცია აქვს და შვილები არ არიან დაავადებულნი. იმსჯელეთ *HD* მუტაციების გადაცემისადმი ამ წინასწარგანწყობის შესაძლო მექანიზმებზე.
3. *HD* პრემუტაციების ექსპანსია სრულ მუტაციებამდე ხდება მამაკაცის გერმინაციულ უჯრედებში, ხოლო *FMR1*-ის (ფრაგილური X სინდრომი) პრემუტაციების ექსპანსია სრულ მუტაციებამდე – ქალის გერმინაციულ უჯრედებში. იმსჯელეთ დაავადების გადაცემის სქესთან კავშირის შესაძლო მექანიზმებზე.
4. საერთაშორისო შეთანხმებით, რისკის ქვეშ მყოფ უსიმპტომო ბავშვებს ტესტირება *HD* მუტაციებზე არ უტარდებათ, რადგან ტესტირება ართმევს ბავშვს არჩევანს, იცოდეს ან არ იცოდეს მისი შედეგების შესახებ; ტესტირების შედეგები ბავშვს ოჯახურ და სოციალური სტიგმატიზაციის საფრთხეს უქმნის და მათ შეიძლება გავლენა მოახდინონ საგანმანათლებლო და კარიერულ გადაწყვეტილებებზე. როდის იქნება მიზანშეწონილი რისკის ქვეშ მყოფი უსიმპტომო ბავშვების ტესტირება? მედიცინის რა მიღწევებია აუცილებელი, რომ მისაღები გახდეს ყველა რისკის ქვეშ მყოფი უსიმპტომო ბავშვის ტესტირება? (განიხილეთ მიზეზები, რომლებიც ახალშობილთა სკრინინგს უდევს საფუძვლად).

ლიტერატურა

Bordelon YM: Clinical neurogenetics: Huntington disease, *Neurol Clin* 31:1085–1094, 2013.

Warby SC, Graham RK, Hayden MR: Huntington disease. Available from: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/.

ᲰᲘ�პᲔᲠᲢᲠᲝᲤᲘᲣᲚᲘ ᲙᲐᲠᲓᲘᲝᲛᲘᲝᲠᲗᲘᲐ (გულის სარკომერის გენის მუტაციები MIM 192600)

აუტოსომურ-დომინანტური

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲞᲠᲘᲜᲪᲘᲞᲔᲑᲘ

- ლოკუსური ჰეტეროგენურობა
- ასაკთან დაკავშირებული პენეტრანტობა
- ცვალებადი ექსპრესიულობა

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲤᲔᲜᲝᲢᲘᲞᲣᲠᲘ ᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲘ

- დაავადების დაწყების ასაკი: მოზარდობის და ადრეული ზრდასრულობის(12-დან 21 წლამდე)
- მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია
- მიოკარდიული კრიპტები ან ნაწიბურები
- მიტრალური სარქვლის დაგრძელებული აფრები
- დიასტოლური ფუნქციის მოშლა
- გულის უკმარისობა
- უეცარი სიკვდილი

ᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᲘᲡᲢᲝᲠᲘᲐ ᲓᲐ ᲤᲘᲖᲘᲙᲣᲠᲘ ᲒᲐᲛᲝᲕᲚᲘᲜᲔᲑᲔᲑᲘ

30 წლის ჯანმრთელი მამაკაცი შემოვიდა კლინიკაში ქოშინის, გულის ფრიალისა და გულმკერდის არეში ტკივილის ჩივილებით.პაციენტის მამას აქვს გულის ქრონიკული უკმარისობა, ხოლო ძმა 18 წლის ასაკში გულის უეცარი შეტევით გარდაიცვალა ფეხბურთის ვარჯიშის დროს. კარდიოლოგმა პაციენტს აუხსნა, რომ შესაძლოა ოჯახში იყოს მემკვიდრული ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათია. გულის გასინჯვით გამოვლინდა მწვერვალის გაორმაგებული იმპულსი და ლატერალურად წანაცვლებული პულსაციის მეორე ტონის გახლეჩვა, გულის მეოთხე ტონი, საუღლე ვენის პულსაცია და საძილე არტერიის გაორმაგებული პულსი. ექოკარდიოგრამით გამოვლინდა ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიის სადიაგნოსტიკო ნიშანი - ძგიდის ასიმეტრიული ჰიპერტროფია სტრუქტურული ანომალიების გარეშე. კლინიკური ანამნეზის, ფიზიკური გასინჯვით მიღებული შედეგებისა და ოჯახური ისტორიის გათვალისწინებით და დნმ-ის ტესტირებით პაციენტს დაუდგინდა Arg403Gln მუტაცია *MYH7* გენში.

ᲖᲝᲒᲐᲓᲘ ᲓᲐᲮᲐᲡᲘᲐᲗᲔᲑᲐ

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათია (HCM, MIM 192600), გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ყველაზე გავრცელებული მონოგენურიდაავადებაა, რომელიც აუტოსომურ-დომინანტურად მემკვიდრეობს და გამოწვეულია გულის სარკომერის ცილების მაკოდირებელი დაახლოებით 20 გენის მუტაციებით. დადებითი გენეტიკური ტესტის მქონე პაციენტების შემთხვევათა დაახლოებით 70%-ში გვხვდება ორი ყველაზე გავრცელებული გენის - *MYH7* და *MYBPC3*- მუტაციები, ხოლო პაციენტთა მცირე ნაწილში (1%-დან 5%-მდე) აღინიშნება მუტაციები სხვა გენებში, რომლებიც ტროპონინ T-ს, ტროპონინ I-ს, *ტროპომიოზინ 1*-ს და ალფა-აქტინს კოდირებენ.

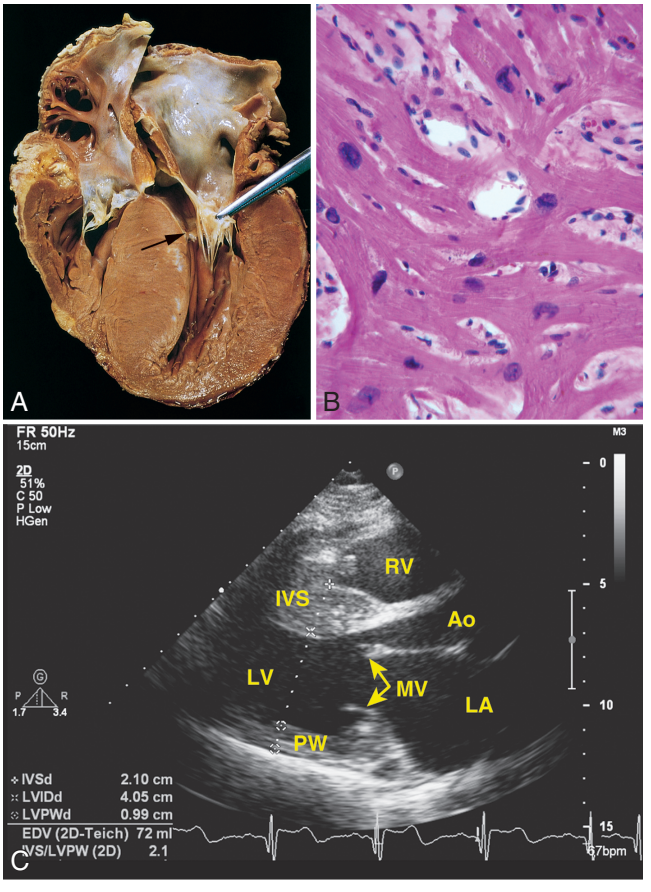
პათოგენეზი

სარკომერის მსხვილი და წვრილი მიოფილამენტების ან Z დისკის მოსაზღვრე ცილების მაკოდირებელი გენების 1500-ზე მეტი მუტაციაა აღწერილი. გამოვლენილია მუტაციები სარკომერის რამდენიმე დამატებით (ან კალციუმის „დამჭერ„) გენშიც, მაგრამ პათოგენეზის პროცესში მათი როლი ნაკლებადაა დამტკიცებული.

ზრდასრულ და პედიატრიულ პაციენტთა დაახლოებით 60%-ში HCM-ის ოჯახური ისტორიით იდენტიფიცირებულია სარკომერის მუტაცია. ამის საპირისპიროდ, შედეგები დადებითია ოჯახური ისტორიის გარეშე პაციენტთა მხოლოდ დაახლოებით 30%-ში, რაც ხშირად სპორადული ან დე ნოვო მუტაციების შედეგია(პრობანდთა 65%), რომელიც შეიძლება მომავალ თაობას გადაეცეს. HCM-ის მქონე მამაკაცთა დაახლოებით 3-4%-საქვს ფაბრის არაიდენტიფიცირებული დაავადება, რომელიც წარმოადგენს α გალაქტოზიდაზა A გენის მუტაციებით გამოწვეულ ლიზოსომური დეპონირების დაავადებას

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

HCM ხასიათდება მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიით (LVH) (სურ. C-25) გულის დაავადებების (მაგ., აორტის სტენოზი) ან გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების (მაგ., ხანგრძლივი ჰიპერტენზია)წინასწარგანწყობის გარეშე. HCM-ის კლინიკური გამოვლინებები მრავალფეროვანია ასიმპტომურიდან გულის პროგრესულ უკმარისობამდე გულის შეტევით გამოწვეული



სურათი C-25 ᲰᲘᲠᲢᲠᲝᲤᲘᲣᲚᲘᲙᲐᲠᲓᲘᲝᲛᲘᲝᲠᲗᲘᲐ ᲫᲒᲘᲓᲘᲡ ᲐᲡᲘᲛᲔᲢᲠᲘᲣᲚᲘ ᲰᲘᲠᲢᲠᲝᲤᲘᲘᲗ.A, ძგიდის კუნთი ჩადის მარცხენა პარკუჭის გამოდევნის ტრაქტში, მარცხენა წინაგულიც გადიდებულია. წინა მიტრალური აფრა დაშორებულია ძგიდიდან და მოჩანს ფიბროზული ენდოკარდიული ნადები *(ისარი)* (იხ. ტექსტი). **B**,ჰისტოლოგიური სურათი, რომელიც ასახავსარასწორად განლაგებულ მიოციტებს, უკიდურეს ჰიპერტროფიას და მიოციტების გადაჭარბებულ განშტოებას; ასევე ჩანს დამახასიათებელი ინტერსტიციული ფიბროზი (კოლაგენი *ლურჯი*ფერისაა მასონის ტრიქრომით შეღებვისას). **C**,ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიის ექოკარდიოგრაფიული გამოსახულება. პარასტერნული გრძელი ღერძის ჭრილი ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიის მქონე პაციენტში ძგიდის ასიმეტრიულ ჰიპერტროფიას აჩვენებს. ინტერვენრიტიკულური ძგიდის (IVS) სისქე არის 2.1 სმ, (ნორმა 0.6-1.0 სმ), უკანა კედლის სისქე არის 0.99 სმ.Ao - აორტა; LA - მარცხენა წინაგული; LV - მარცხენა პარკუჭი; MV - მიტრალური სარქველი; PW - უკანა კედელი; RV - მარჯვენა პარკუჭი.*იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

უეცარი სიკვდილის ჩათვლით. სიმპტომები მკვეთრად განსხვავებულია სხვადასხვა ინდივიდში ერთი ოჯახის წევრებს შორისაც კი. ხშირი სიმპტომებია: სუნთქვის უკმარისობა (განსაკუთრებით, დატვირთვისას), ტკივილი გულმკერდის არეში, გულის ფრიალი, ორთოსტაზი, პრესინკოპე და სინკოპე. HCM-ის დროს მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტოფია ყველაზე ხშირად მოზარდობის ან ადრეული ზრდასრულობის ასაკში ვლინდება, თუმცა შეიძლება ხანდაზმულ, ჩვილობის ან ბავშვობის ასაკშიც განვითარდეს.

მართვა

HCM-ის გამომწვევი გენების იდენტიფიკაციამდე დიაგნოზის დასმა შესაძლებელი იყო მხოლოდ ფიზიკური გასინჯვის, ელექტროკარდიოგრაფიის, ექოკარდიოგრაფიის და ინვაზიური ანგიოგრაფიული/ჰემოდინამიკური კვლევების ინტეგრაციის საფუძველზე, სადაც ყველაზე ხშირად პაციენტებს აღენიშნებოდათ მარცხენა პარკუჭოვანი გამოდევნის ობსტრუქცია. HCM-ის გენეტიკური ტესტირება ამჟამად ხელმისაწვდომია და შეუძლია მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვაწოდოს ოჯახების მართვის შესახებ რისკის ქვეშ მყოფი ნათესავების ზუსტი იდენტიფიკაციის საშუალებით(მაგ., ინდივიდებისა, რომელთაც მემკვიდრეობით მიიღეს ოჯახური პათოგენური მუტაცია). მუტაციები პათოგენურად მიიჩნევა შემდეგი კრიტერიუმების საფუძველზე: (1) დაკავშირებულია ოჯახის წევრებში გამოვლენილ HCM-ის ფენოტიპთან; (2) ადრე აღწერილი ან იდენტიფიცირებულია, როგორც HCM-ის გამომწვევი მიზეზი; (3) არ გვხვდება არამონათესავე და ეთნიკური ჯგუფების ჯანმრთელ საკონტროლო ინდივიდებში; (4) აღინიშნება მნიშვნელოვანი ცვლილება ცილის სტრუქტურასა და ფუნქციაში და (5) ამინომჟავური თანამიმდევრობა შეცვლილია ევოლუციის პროცესში მაღალი კონსერვაციის მქონე ცილის მონაკვეთში. თუმცა, მიუხედავად ამ კრიტერიუმების გამოყენებისა, ვარიანტთა მნიშვნელოვანი რაოდენობა კლასიფიცირებულია, როგორც უცნობი მნიშვნელობის ვარიანტები (VUS-variants of unknown significance) (იხ. მე-16 თავი), რაც ტესტის შედეგების გაურკვევლობას იწვევს.

ვინაიდან დიაგნოზიც და უეცარი სიკვდილიც დაკავშირებულია LVH-ის არსებობასთან და LVH-ის პენეტრანტობა ასაკ-დამოკიდებულია, აუცილებელია ხანგრძლივი კლინიკური შეფასება. სკრინინგი მოზარდობისა და ადრეული ზრდასრულობის პერიოდში ყოველწლიურია, რადგან LVH ყველაზე ხშირად, სწორედ ამ ასაკობრივ ჯგუფებში იჩენს თავს. სკრინინგი ადრეული ბავშვობის ასაკში მისაღებია მაშინ, როდესაც აღინიშნება დაავადების დაწყების ადრეული ასაკის ოჯახური ისტორია ან სხვა პრობლემები. ზრდასრულების სკრინინგი რეკომენდებულია ყოველ 5 წელიწადში ერთხელ ან კლინიკური ცვლილებების მიხედვით, რადგან LVH შესაძლოა მოგვიანებითაც განვითარდეს. პირველადი სკრინინგი დადებითი ფენოტიპის მქონე ნათესავების იდენტიფიკაციისთვის გულისხმობს კლინიკურ შეფასებას ექოკარდიოგრაფიითა და ელექტროკარდიოგრაფიით. გენეტიკური ტესტირება შეიძლება ჩატარდეს ოჯახის იმ წევრების გამოსავლენადაც, რომლებსაც LVH არ აქვთ, მაგრამ დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ არიან.

ამჟამად არ არსებობს თერაპიული საშუალებები დაავადების პრევენციის ან არსებული კლინიკური გამოვლინებების უკუგანვითარებისათვის. კლინიკური გამოვლინებების მკურნალობაში შედის დიასტოლური დისფუნქციის მედიკამენტური მართვა, მედიკამენტური ან ქირურგიული ჩარევა პარკუჭის ობსტრუქციის დროს, სინუსური რიტმის აღდგენა და შენარჩუნება წინაგულების ციმციმის დროს, კარდიოსტიმულატორ-დეფიბრილატორის ჩანერგვა პაციენტებში რომელთაც ადრე გული გაუჩერდათ ან იმყოფებიან გულის გაჩერების რისკის ქვეშ, გულის უკმარისობის მედიკამენტურიმკურნალობა და საჭიროების შემთხვევაში გულის გადანერგვის საკითხის დაყენება. მეორადი გართულებების პრევენცია გულისხმობს ანტიკოაგულაციური თერაპიის დაწყებას წინაგულების პერსისტენტული ან პაროქსიზმული ციმციმის დროს თრომბოემბოლიის რისკის შესამცირებლად; საჭიროებისამებრ პროფილაქტიკური ანტიბიოტიკოთერაპიის განხილვას და HCM-ით დაავადებული ორსული პაციენტის მართვას გამოცდილი კარდიოლოგისა და მეანის მიერ. პაციენტები უნდა მოერიდონ სპორტის იმ სახეობებს, რომლებიც დიდ ფიზიკურ დატვირთვას მოითხოვს (მაგ., სპრინტი), ინტენსიურ იზომეტრულ ვარჯიშს (მაგ., სიმძიმის აწევა), დეჰიდრატაციას, ჰიპოვოლემიას (ე.ი. შარდმდენების ფრთხილად გამოყენება) და მედიკამენტებს, რომლებიც ამცირებენ პოსტდატვირთვას (მაგ., ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის [ACE] ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორები, და სხვა პირდაპირი ვაზოდილატატორები). თუმცა ბეთესდას 36-ე კონფერენციის ერთობლივი რეკომენდაციები პათოგენური მუტაციების მატარებელ ინდივიდებს, კლინიკური გამოვლინების გარეშე, სპორტულ აქტივობას არ უკრძალავს.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

HCM აუტოსომურ-დომინანტური გზით გადაეცემა და ხასიათდება ცვალებადი ექსპრესიულობით და არასრული, ასაკთან დაკავშირებული პენეტრანტობით; დაავადებული პაციენტის თითოეულ პირველი რიგის ნათესავს მუტაციის მატარებლობისა და დაავადების შესაძლო განვითარების 50%-იანი რისკი აქვს. ამისგან განსხვავებით, სპორადული შემთხვევები შეიძლება გამოწვეული იყოს დე ნოვო მუტაციებით პრობანდში, ისე, რომ მისი მშობლები ამ მუტაციის მატარებლები არ იყვნენ.

ამჟამად შესაძლებელია დაავადების გენეტიკურ ტესტირებაზე დაფუძნებული პრევენცია პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკის (PGD) ან პრენატალური დიაგნოსტიკის გამოყენებით დაავადებული ნაყოფის შემთხვევაში ორსულობის შემდგომი შეწყვეტის გზით (იხ. მე-17 თავი)

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. დაასახელეთ სხვა დაავადებები, რომლებიც ასაკთან დამოკიდებულ პენეტრანტობას ავლენენ.რა ტიპის მუტაციებია დაკავშირებული ამ დაავადებებთან?
2. HCM-ის შემთხვევაში იმსჯელეთ ლოკუსური ჰეტეროგენურობის შესაძლო მიზეზებზე.
3. რა კრიტერიუმების მიხედვით შეიძლება ვარიანტი კეთილთვისებიანად ჩაითვალოს?
4. როდისაა გენეტიკური ტესტირება ნაჩვენები სავარაუდოდ HCM-ის მქონე პრობანდის შემთხვევაში?

ლიტერატურა

Cirino AL, Ho C: Familial hypertrophic cardiomyopathy overview. Available from:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/.

Ho CY: Genetic considerations in hypertrophic cardiomyopathy,*Prog Cardio Dis*54:456–460, 2012.

Maron BJ, Maron MS, Semsarian C: Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after20 years: clinical perspectives,*J Am Coll Cardiol* 60:705–715, 2012.

Maron BJ, Zipes DP: 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations forcompetitive athletes with cardiovascular abnormalities,*J Am Coll Cardiol*45:1312–1375, 2005

ინსულინ-დამოკიდებული (I ტიპის) შაქრიანი დიაბეტი
(კუნძულოვანი β უჯრედების აუტოიმუნური დაზიანება)

მულტიფაქტორული

ძირითადი პრინციპები

- პოლიგენური დაავადება
- მაპროვოცირებელი გარემო ფაქტორი
- წინასწარგანწყობის ალელი
- დამცველი ალელი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან მთელი ზრდასრულობის განმავლობაში
- პოლიურია, პოლიდიფსია,პოლიფაგია
- ჰიპერგლიკემია
- კეტოზი
- განლევა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ფ.კ., 45 წლის მამა გვიან დაწყებული შაქრიანი დიაბეტით გაიგზავნა გენეტიკურ კლინიკაში კონსულტაციისათვის იმის თაობაზე, ექნებოდათ თუ არა დიაბეტის რისკი მის შვილებს. პაციენტს 39 წლის ასაკში განუვითარდა გლუკოზის მიმართ არატოლერანტულობა (შაქრის მიღების შემდეგ სისხლში გლუკოზის ნორმალური დონის შენარჩუნების უუნარობა), ხოლო 45 წლის ასაკში–ჰიპერგლიკემია უზმოზე. სხვა სამედიცინო ან ქირურგიული პრობლემები არ ჰქონია.ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები ნორმის ფარგლებში იყო, გარდა მუცლის ზომიერი სიმსუქნისა: მისი სხეულის მასის ინდექსი [წონა კილოგრამებში /(სიმაღლე მეტრებში)^2] იყო 31,3 ჭარბი ცხიმიანობით, რომელიც უპირატესად წელის მიდამოში იყო განაწილებული. მას 5 შვილი ჰყავდა ორი სხვადასხვა პარტნიორისგან; თითო ბავშვს თითოეული კავშირიდან 10 წლის ასაკამდე განუვითარდა ინსულინ-დამოკიდებული (I ტიპის) შაქრიანი დიაბეტი (IDDM). მის დას IDDM ბავშვობაში განუვითარდა და სქესობრივი მომწიფების პერიოდში დიაბეტური კეტოაციდოზით გარდაიცვალა. გენეტიკოსმა პაციენტს აუხსნა, რომ, მისი ოჯახის ისტორიის გათვალისწინებით, მასაც შესაძლებელია ჰქონოდა გვიან გამოვლენილი IDDM-ის ფორმა და ამჟამინდელი ინსულინ-დამოუკიდებული შაქრიანი დიაბეტი, სავარაუდოდ, IDDM-ის განვითარების წინაპირობა იყო. IDDM-ის განვითარების შესაძლო მიზეზებისა და პროგნოზული ფაქტორების განხილვის შემდეგ პაციენტმა არჩია, რომ ის და მისი მცირეწლოვანი შვილები ჩართულიყვნენ IDDM-ის პრევენციის შემსწავლელ კვლევით პროგრამაში. ამ პროგრამის ფარგლებში მას და მის შვილებს ჩაუტარდათ ტესტი ანტი-კუნძულოვან ანტისხეულებზე. პაციენტს და მის ჯანმრთელ ქალიშვილს ანტი-კუნძულოვანი ანტისხეულების მაღალი ტიტრი აღმოაჩნდათ; ქალიშვილს გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობაც დარღვეული ჰქონდა, მაგრამ შიმშილის დროს ჰიპერგლიკემია არ აღენიშნებოდა. კვლევის პროგრამის თანახმად, ფ.კ.-ს და მის ქალიშვილს დაენიშნათ ინსულინის ინექციები დაბალი დოზით.

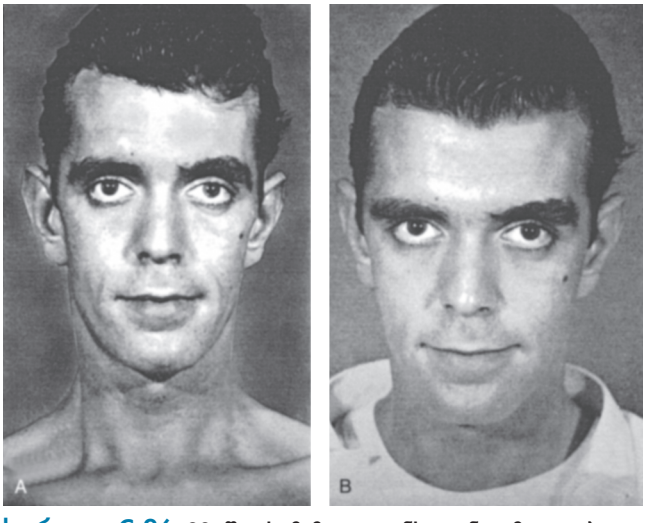
ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

IDDM (რომელსაც, როგორც წესი, I ტიპის დიაბეტს უწოდებენ, MIM 222100), ჩვეულებრივ, გამოწვეულია პანკრეასის კუნძულოვანი β–უჯრედების აუტოიმუნური დესტრუქციით. ამ აუტოიმუნური რეაქციის ჩართვა უცნობი მექანიზმით ხდება. კუნძულოვანი β–უჯრედების დესტრუქცია იწვევს ინსულინის დეფიციტს, რის შედეგადაც ანაბოლიზმის და კატაბოლიზმის რეგულაცია ირღვევა, ეს კი განაპირობებს მეტაბოლურ ცვლილებებს, რომელიც სრული შიმშილის დროს ნანახი ცვლილებების მსგავსია (სურ. C-26). ჩრდილოამერიკელ თეთრკანიანებში IDDM-ს მეორე ადგილი უკავია ბავშვებში ყველაზე გავრცელებულ ქრონიკულ დაავადებებს შორის; მისი სიხშირე ასაკთან ერთად იზრდება – 1/2500-ში 5 წლის ასაკში და 1/300-ში 18 წლის ასაკში.

პათოგენეზი

IDDM, ჩვეულებრივ, გენეტიკური წინასწარგანწყობის შედეგია გარემო ფაქტორებთან ერთად (იხ. მე-8 თავი) და იშვიათად – მხოლოდ გარემო ფაქტორების ან მხოლოდ გენეტიკური მუტაციის. მიუხედავად იმისა, რომ IDDM-ის დაახლოებით 90% ისეთ ოჯახებზე მოდის, სადაც არ აღინიშნება დიაბეტის შემთხვევები, დაკვირვებები, რომლებიც დაავადებების მიმართ გენეტიკურ წინასწარგანწყობას ადასტურებს, მოიცავს მონოზიგოტურ (33-50%) და დიზიგოტურ ტყუპებს (1-14%) შორის განსხვავებას კონკორდანტობის მიხედვით, ოჯახური შემთხვევების დაგროვებას, სხვადასხვა პოპულაციაში სიხშირეთა განსხვავებას (იხ. მე-8 თავი). ადამიანებში ცნობილია 10-ზე მეტი გენეტიკური წინასწარგანწყობის ლოკუსი, თუმცა მათგან მხოლოდ რამდენიმეა იდენტიფიცირებული. ცნობილი ლოკუსებიდან ერთ-ერთს წარმოადგენს HLA ლოკუსი, რომელიც პასუხისმგებელია დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარ-განწყობის შემთხვევათა 30-60%-ში. დაავადებული თეთრკანიანი ინდივიდების დაახლოებით 95%-ში, ჯანმრთელი ინდივიდების საკონტროლო ჯგუფის 50%-ისგან განსხვავებით, ექსპრესირდება DR3 ან DR4 ალელი, ან ორივე ერთად; ასეთი ასოციაცია სავარაუდოდ წარმოიქმნება არა იმიტომ, რომ DR3 და DR4 წინასწარგანწყობის ალელებია, არამედ DR-სა და DQ-ს შორის შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის გამო. DQβ1*0201 ალელი, რომელიც სეგრეგირდება DR3-თან, და DQβ1*0302 ალელი, რომელიც სეგრეგირდება DR4-თან, სავარაუდოდ, პირველადი წინასწარგანწყობის ალელებია. მათგან განსხვავებით, DQβ1*602, რომელიც სეგრეგირდება DR2-თან, წარმოადგენს დამცავ ალელს ანუ ის თრგუნავს წინასწარგანწყობის ალელის მოქმედებას, როდესაც ორივე ერთდროულადაა წარმოდგენილი. DQβ1-ის ორივე წინასწარგანწყობის ალელს გააჩნია ნეიტრალური ამინომჟავა 57-ე პოზიციაში, რომელიც ნავარაუდევი ანტიგენდამაკავშირებელი ნაპრალის საიტს წარმოადგენს, ხოლო დამცავ ან ნეიტრალურ DQβ1ალელებს 57-ე პოზიციაში ასპარაგინის მჟავა აქვთ. არაპოლარული ამინომჟავის ჩანაცვლება ასპარაგინის მჟავით ცვლის ანტიგენის DQ მოლეკულასთან დაკავშირების სპეციფიკურობას.



სურათი C-26 **28 წლის მამაკაცი ინსულინ-დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტით**. **A**, ფოტო პოლიდიფსიის და პოლიურიის გამოვლენიდან 3 კვირის შემდეგ. **B,** ფოტო 5 კგ-ით წონაში მომატების შემდეგ, ინსულინით ჩანაცვლების დაწყებიდან 10 დღეში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები*

არსებობს მონაცემები, რომელებიც ადასტურებს გარემო კომპონენტის როლს IDDM-ის განვითარებაში გენეტიკური წინასწასწარგანწყობის მქონე ინდივიდებში - 50%-ზე ნაკლები კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში, დაავადების სიხშირის სეზონური ცვალებადობა, დიაბეტის გაზრდილი სიხშირე ბავშვებში თანდაყოლილი წითურას დროს. გარემოს მაპროვოცირებელ ფაქტორებში შედის ვირუსული ინფექციები და ხარის ალბუმინის ზემოქმედება ადრეულ ასაკში. ვირუსებისა და ხარის ალბუმინის ზეგავლენამ შეიძლება გამოიწვიოს β-უჯრედების აუტოიმუნური დესტრუქცია მოლეკულური მიმიკრიით, ანუ ანტიგენური დეტერმინანტების გაზიარება β-უჯრედების ცილებსა და ვირუსს ან ხარის ალბუმინს შორის. ახლად დიაგნოზირებული IDDM პაციენტების თითქმის 80-90%-ს აქვს კუნძულოვანი უჯრედების საწინააღმდეგო ანტისხეულები. ეს ანტისხეულები ამოიცნობენ ციტოპლაზმურ და უჯრედის ზედაპირულ დეტერმინანტებს, როგორიცაა გლუტამინის მჟავას დეკარბოქსილაზა, კარბოქსიპეპტიდაზა H, განგლიოზიდური ანტიგენები, კუნძულოვანი უჯრედის ანტიგენი 69 (ICA69) და ცილა თიროზინ ფოსფატაზა. გლუტამინის მჟავას დეკარბოქსილაზას და ICA69-ს, შესაბამისად, საზიარო ანტიგენური დეტერმინანტები აქვთ კოქსაკი-ვირუს B4-თან და ხარის შრატის ალბუმინთან.

ამრიგად, IDDM წარმოადგენს აუტოიმუნურ დაავადებას, თუმცა კუნძულოვანი უჯრედების აუტოანტისხეულების ზუსტი როლი გაურკვეველია. IDDM-ის აუტოიმუნური მექანიზმის სასარგებლოდ მეტყველებს აგრეთვე სხვა აუტოიმუნური დაავადებების გაზრდილი სიხშირე, კუნძულების მონობირთვული უჯრედოვანი ინფილტრატები და β-უჯრედების განმეორებითი დესტრუქცია მონოზიგოტური ტყუპის ცალიდან ტრანსპლანტაციის შემდეგ. მეორე მხრივ, ორგვარი მონაცემი მიუთითებს იმაზე, რომ IDDM-ის პროგრესი უფრო მეტია, ვიდრე აუტოანტისხეულების განვითარება. პირველი, დიაბეტი მთელი მოსახლეობის 1%-ზე ნაკლებს უვითარდება იმის მიუხედავად, რომ 10%-ს კუნძულოვანი აუტოანტისხეულები აქვს; და მეორე, პირველი რიგის ნათესავებს და სასკოლო ასაკის ბავშვებს 10-78%-იანი რემისიის ხარისხი აქვთ კუნძულოვანი უჯრედების ანტისხეულების მიმართ.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ინსულინის მარაგის დაკარგვა რამდენიმედან მრავალი წლის განმავლობაში მიმდინარეობს. დარღვევის ყველაზე ადრეული ნიშანია კუნძულოვანი აუტოანტისხეულების განვითარება, როდესაც სისხლში გლუკოზის კონცენტრაცია, გლუკოზისადმი ტოლერანტობა (უნარი, შეინარჩუნოს სისხლში გლუკოზის ნორმალური დონე შაქრის მიღების შემდეგ) და ინსულინის პასუხი გლუკოზაზე ნორმის ფარგლებშია. ამ პერიოდს მოსდევს გლუკოზის მიმართ დაქვეითებული ტოლერანტობის ფაზა, მაგრამ შიმშილის დროს შენარჩუნებულია სისხლში გლუკოზის ნორმალური კონცენტრაცია. როდესაც β-უჯრედების დაკარგვა გრძელდება, საბოლოოდ ვითარდება ჰიპერგლიკემიური შიმშილი, მაგრამ ჯერ კიდევ გამომუშავდება საკმარისი ინსულინი, რათა არ განვითარდეს კეტოზი; ამ პერიოდში პაციენტებს ინსულინდამოუკიდებელი შაქრიანი დიაბეტი აქვთ. საბოლოოდ, ინსულინის წარმოქმნა კრიტიკული ზღურბლის ქვემოთ ეცემა, პაციენტები გარედან მიღებულ ინსულინზე დამოკიდებულები ხდებიან და კეტოაციდოზისადმი არიან მიდრეკილნი. ხალგაზრდა პაციენტებში, ზოგადად, ეს ფაზები უფრო სწრაფად პროგრესირებს, ვიდრე ასაკოვან პაციენტებში.

მიუხედავად იმისა, რომ დიაბეტის მწვავე გართულებების კონტროლი შესაძლებელია ეგზოგენური ინსულინის შეყვანით, ენდოგენური ინსულინის გამომუშავების დაკარგვა მრავალ პრობლემას ქმნის, მათ შორისაა, ათეროსკლეროზი, პერიფერიული ნეიროპათია, თირკმლის დაავადება, კატარაქტა და რეტინოპათია. პაციენტების 50%-მდე საბოლოოდ თირკმლის უკმარისობით იღუპება. ამ გართულებების განვითარება და სიმძიმე დაკავშირებულია გენეტიკურ ფონთან და მეტაბოლური კონტროლის დონესთან. სისხლში გლუკოზის დონის ინტენსიური კონტროლი გართულებების რისკს 35-75%-ით ამცირებს.

მართვა

მიუხედავად იმისა, რომ პანკრეასის ან კუნძულების გადანერგვას შეუძლია IDDM განკურნოს, გადასანერგი ქსოვილის სიმწირე და იმუნური რეაქციების დათრგუნვის გართულებები ზღუდავს ამ თერაპიას. პაციენტების მართვა უპირატესად ითვალისწინებს სისხლში გლუკოზის დონის ინტენსიურ კონტროლს ეგზოგენური ინსულინის ინექციის საშუალებით. IDDM-ის დაწყებამდე რამდენიმე წლით ადრე კუნძულოვანი აუტოანტისხეულების განვითარებამ დასაბამი მისცა იმ კვლევების წარმოებას, რომლებიც IDDM-ის პროგნოზისა და პრევენციის საშუალებას იძლევა. ზოგიერთ პაციენტში ინსულინის ან ნიკოტინამიდის შეყვანა IDDM-ის განვითარებას აყოვნებს.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

IDDM-ის რისკი მთელ მოსახლეობაში დაახლოებით 1/300-ია. ერთი დაავადებული და-ძმის არსებობისას რისკი იზრდება 1/14-მდე (1/6-მდე, თუ HLA იდენტურია; 1/20-მდე, თუ HLA ჰაპლოიდენტურია). რისკი1/6-მდე იზრდება, როდესაც დაავადებული და-ძმის გარდა არსებობს მეორე დაავადებული პირველი ხარისხის ნათესავი და 1/3-მდე დაავადებული მონოზიგოტური ტყუპის ცალის შემთხვევაში. დაავადებული დედის შვილებს აქვთ 1/50დან 1/33-მდე IDDM-ის განვითარების რისკი, ხოლო დაავადებული მამის შვილებისთვის რისკის მაჩვენებელი1/25 – 1/16-მდე ცვალებადობს. მამასთან დაკავშირებული ეს გაზრდილი რისკი, როგორც ჩანს, შეზღუდულია იმ მამების შემთხვევაში, რომელთაც HLA DR4 ალელი აქვთ.

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. იმსჯელეთ პოლიგენური დაავადებების გენეტიკური კომპონენტების იდენტიფიკაციის სიძნელეებზე.
2. როგორ შეიძლება HLA წინასწარგანწყობის ალელებმა იმოქმედონ დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობაზე, ხოლო დამცავმა ალელებმა – დაცვაზე?
3. იმსჯელეთ იმ მექანიზმებზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს IDDM-ის პრევენციას ეგზოგენური ინსულინის ინექციებით.
4. შეადარეთ IDDM-იანი მამებისა და დედების რისკი. იმსჯელეთ დედის დიაბეტის ტერატოგენური რისკებისა და მექანიზმების შესახებ.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Alemzadeh R, Ali O: Diabetes mellitus. In Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW,et al , editors: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 19, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 1968–1997.

Bluestone JA , Herold K , Eisenbarth G: Genetics, pathogenesis and clinical interventionsin type 1 diabetes, *Nature* 464:1293–1300, 2010.

Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al: Type 1 diabetes through the life span: aposition statement of the American Diabetes Association, *Diabetes Care*37:2034–2054, 2014.

საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა (ნაყოფის ანომალიური კარიოტიპი)

სპონტანური ქრომოსომული დელეცია

ძირითადი პრინციპები

- პრენატალური დიაგნოზი
- ულტრაბგერითი სკრინინგი
- ინტერსტიციული დელეცია
- ციტოგენეტიკური და გენომური ანალიზი
- გენეტიკური კონსულტაცია
- ორსულობის მართვის შესაძლებლობები

ძირითადი შენოტიპური ნიშნები

- გამოვლინების ასაკი: პრენატალური
- საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა
- გადიდებული კისრის ნაოჭი
- დისმორფული სახე

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ა.გ-ს, 26 წლის თეთრკანიან ქალს, მეორე ორსულობის დროს ჩაუტარდა, ნაყოფის დეტალური ანატომიური ულტრასონოგრაფული გამოკვლევა. ა.გ.-ს თქმით, ორსულობის პერიოდში არ მიუღია რაიმე სახის მედიკამენტი, ნარკოტიკი თუ ალკოჰოლი; ორივე მშობელი ჯანმრთელი ჰყავდა. ნაყოფის ანატომიურმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ბიომეტრიული პარამეტრებით ნაყოფი 17,5 კვირისა იყო. თუმცა ულტრაბგერითი გამოკვლევის ჩატარების პირველი ტრიმესტრისა და პაციენტის ბოლო მენსტრუალური ციკლის თარიღის გათვალისწინებით აღმოჩნდა, რომ ნაყოფი ორსულობის დაახლოებით 22-ე კვირაში უნდა ყოფილიყო. ასეთი მონაცემების საფუძველზე ივარაუდეს საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა (IUGR). შემდგომმა გამოკვლევამ კისრის ნაოჭის მომატებული სისქეც აჩვენა– 6,1-დან 7,3 მმ-მდე. ნაყოფის ანეუპლოიდიის მაღალი რისკის გამო წყვილს გაუწიეს სათანადო კონსულტაცია და ჩატარდა ამნიოცენტეზი. ქრომოსომული ანალიზის მონაცემების საფუძველზე გამოვლინდა ინტერსტიციული 4p დელეცია 46,XX,del(4) (p.15.1p.15.32) კარიოტიპით. მშობლების ქრომოსომები ნორმალური იყო. გენეტიკური კონსულტაციის შემდეგ წყვილმა ორსულობის შეწყვეტა გადაწყვიტა. აუტოფსიამ გამოავლინა, რომ ზომის მიხედვით ნაყოფი შეესაბამებოდა1 9-კვირიან ნაყოფს (თუმცა ვადებით 22,5 კვირის იყო) და ჰქონდა ორმხრივი ეპიკანტუსი, მოკლე ქვედა კიდურები, დაბლა მდგომი და უკან გადახრილი ყურები, ამოწეული ცხვირის ძგიდე და მიკროგნათია. ასევე აღინიშნებოდა კისრის ნაოჭის მომატებული სისქე.

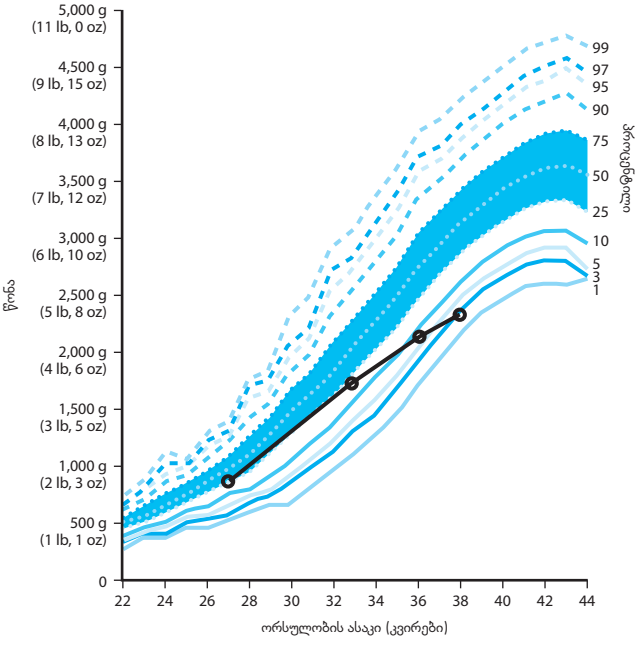
ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

IUGR-ის დიაგნოზი ისმება მაშინ, როდესაც ნაყოფის ან ახალშობილის წონა მე-10-ე პროცენტილის ქვევითაა (აშშ-ში ეს მაჩვენებელი დროული ახალშობილისათვის 2500 გრამზე ნაკლები) (სურ. C-27). IUGR ახალშობილი უნდა განვასხვავოთ ახალშობილისგან, რომელიც გესტაციურ ასაკთან შედარებით პატარაა (small for gestational age - SGA); მისი ზომა ასევე მე-10-ე პერსენტილის ქვევითაა, თუმცა ამ შემთხვევაში მცირე ზომა გამოწვეულია ფიზიოლოგიური მიზეზებით, მაგალითად, მშობლების ტანმორჩილობა. მცირე ზომის ნაყოფი ორსულთა დაახლოებით 7%-ში გვხვდება და აქედან რვიდან ერთი ჭეშმარიტი IUGR-ია.

IUGR შეიძლება გამოიწვიოს საშვილოსნო-პლაცენტის უკმარისობამ, ნარკოტიკების ან ალკოჰოლის მიღებამ, თანდაყოლილმა ინფექციებმა ან გენეტიკური მიზეზებით გამოწვეულმა ზრდის უნარის შეზღუდვამ. როდესაც ზრდაში ჩამორჩენა გამოწვეულია არასათანადო კვებით, ნაყოფის თავი ნაკლებად ჩამორჩება ზრდაში სხეულის დანარჩენ ნაწილებთან შედარებით. IUGR-თან ასოცირდება რამდენიმე ქრომოსომული დარღვევა, ხოლო IUGR-ის ადრეული ან სიმეტრიული გამოვლინება ზრდის იმის ალბათობას, რომ ნაყოფს შეიძლება ჰქონდეს ქრომოსომული ანომალია, როგორიცაა მე-18 ქრომოსომის ტრისომია, ტრიპლოიდია, მე-7 ან მე-14 ქრომოსომის დედისეული უნიპარენტული დისომია. პირველ ტრიმესტრში (11-დან 14-კვირამდე) კისრის ნაოჭის სისქე 3 მმ-ზე მეტია, მეორე ტრიმესტრში კი ეს მაჩვენებელი 6 მმ-ს აჭარბებს; თუ კისრის ნაოჭის სისქე ამ მაჩვენებელზე მაღალია, მაშინ უფრო სავარაუდოა დაუნის სინდრომის არსებობა. დაახლოებით შვიდიდან ერთ ნაყოფს მეორე ტრიმესტრში კისრის ნაოჭის გასქელებით დაუნის სინდრომი ექნება. ა.გ.-ის შემთხვევაში ნაყოფის ულტრაბგერითი კვლევის მონაცემებმა უფრო გაზარდა ეჭვი ანეუპლოიდიის არსებობაზე და საბოლოოდ დადასტურდა 4p მცირე ინტერსტიციული დელეციის არსებობა, რამაც, სავარაუდოდ, ნაყოფის ანომალიები გამოიწვია.

ამგვარი იშვიათი დელეციის ეტიოლოგია და სიხშირე სრულიად შეუსწავლელია, განსაკუთრებით, მშობლების ნორმალური ქრომოსომების შემთხვევაში. დე ნოვო დელეციების უმეტესობის წარმოშობას მეიოზს უკავშირებენ, თუმცა შესაძლოა ისინი მიტოზის დროსაც წარმოიქმნას – გამეტოგენეზში, მეიოზამდე; ასე რომ, მშობელი ერთგვარ გონადურ მოზაიკს წარმოადგენს. გონადური მოზაიციზმის დადგენა მშობლების ფიბრობლასტური ან ლიმფობლასტური ტესტირებით დიდი სიზუსტით ვერ ხერხდება; ამდენად, მომდევნო ორსულობისას წყვილს პრენატალურ ტესტირებას სთავაზობენ.



სურათი C-27 მე-18 ქრომოსომის ტრისომიის მატარებელი ნაყოფის საშვილოსნოში ზრდის მრუდი (შავი ხაზი) – საშვილოსნოსშიდა და პოსტნატალური ზრდის ცხრილის სტანდარტზე დაყრდნობით, რომელიც გამოთვლილია აშშ-ს მოსახლეობის ორივე სქესისათვის (ნაჩვენებია ლურჯი ფერით). ანეუპლოიდური ნაყოფის ზრდის მრუდი იწყება 27 კვირის ორსულობის 30-ე პროცენტილზე, შემდეგ გადაკვეთს პროცენტილის ხაზებს, კულმინაციას აღწევს დაბადებისას 38 კვირის ვადაზე, როდესაც ნაყოფის წონა მე-3 პერსენტილზე დაბალია. ნაყოფის წონა ორსულობის პერიოდში გამოითვლება ფორმულით, რომელიც ეყრდნობა ნაყოფის თავის ქალას ყიფლიბანდის (პარიეტულ) ძვლებს შორის მანძილის (ბიპარიეტული დიამეტრი), თავის გარშემოწერილობის, მუცლის გარშემოწერილობის და ბარძაყის სიგრძის ულტრაბგერით მონაცემებს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

პათოგენეზი

გაწყვეტები 46,XX,del(4)(p.15.1p.15.32) მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხრის დნმ-ის 14,5 მბ სიდიდის დელეციას იწვევს. ამ უბანში ადამიანის გენომის თანამიმდევრობის ანალიზი ადასტურებს, რომ აქ ლოკალიზებულია ცნობილი 47 ცილის მაკოდირებელი გენი, რომლებიც დელეციის შედეგად იკარგება; ამ გენებიდან ერთ-ერთის ან რამდენიმეს ჰაპლოუკმარისობა, სავარაუდოდ, ნაყოფის ზემოთ აღწერილი ფენოტიპის მიზეზია. ქრომოსომების ტესტირება მიკროარეის მეთოდით საშუალებას იძლევა უფრო მეტი სიზუსტით ინახოს ქრომოსომების გაწყვეტის ადგილები დელეციების და დუპლიკაციების დროს, ვიდრე პრენატალური კარიოტიპირებისას; შესაბამისად, შესაძლებელია დელეცირებულ უბანში მდებარე გენების იდენტიფიკაცია. ამგვარად, შესაძლებელია უფრო ზუსტი პროგნოზული ინფორმაციის მიღება, თუ საკითხი კრიტიკული გენების იდენტიფიკაციას ეხება.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ყველა ორსულობას, მიუხედავად ოჯახური, სამედიცინო თუ ორსულობის ისტორიისა, შეიძლება ჰქონდეს განვითარების შეფერხების ან თანდაყოლილი დეფექტის არსებობის დაახლოებით 3-5%-იანი რისკი. მიუხედავად იმისა, რომ ზემოთ განხილულ მაგალითში წყვილს არ ჰქონდა რაიმე მაღალი რისკი, მეორე ტრიმესტრში რუტინულმა ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ ნაყოფის ანეუპლოიდიის ეჭვი საგრძნობლად გაზარდა. ინტერსტიციული დელეციის გამოვლენამ ნათელი მოჰფინა ულტრაბგერითი შემოწმების მონაცემებს. თუმცა ეს კონკრეტული დელეცია ადრე არ იყო ნანახი, მე-4 ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეციების უმეტესობა ასოცირებულია თანდაყოლილ დეფექტებთან. მაგ., ვოლფ-ჰირშჰორნის სინდრომი 4p-ს მიკროდელეციის შედეგია, რომელიც იწვევსროგორც ფიზიკურ ანომალიებს, ისე მძიმე გონებრივ უნარშეზღუდულობას. FISH ანალიზმა ამ ნაყოფში გამოავლინა, რომ 4p16.3 ვოლფ-ჰირშჰორნის სინდრომისთვის დამახასიათებელი კრიტიკული უბნის თანამიმდევრობა იყო მე-4 ქრომოსომის ორივე ასლზე და დელეცია ამ შემთხვევაში იყო უფრო პროქსიმალური, p15 ბენდში. ამ კერძო შემთხვევაში აუტოსომაში ქრომოსომული მასალის როგორც დანაკარგი, ისე ნამატი, რომელიც ადრე სხვა პაციენტებში არ უნახავთ, უნდა მოიცავდეს როგორც ფიზიკური, ისე ნევროლოგიური ხასიათის დარღვევებს, რომელთა სიმძიმის ხარისხის პროგნოზირება შეუძლებელია.

მართვა

ქრომოსომული ანომალიის მკურნალობის რაიმე საშუალებები არ არსებობს. მრავალი წყვილისთვის უმთავრესი შეკითხვა მათი ჯერ არდაბადებული შვილის გამოსავალთან დაკავშირებით ის არის, ნაყოფს გონებრივი უნარშეზღუდულობა ემუქრება თუ შესამჩნევი თანდაყოლილი დეფექტი. უკვე არსებული ულტრაბგერითი ანომალიებისა და დადგენილი ქრომოსომული დარღვევების ფონზე ნათლად ჩანს, რომ ნაყოფი მძიმე შედეგების რეალური რისკის წინაშე დგას, რომელთა მასშტაბის წინასწარ განჭვრეტა შეუძლებელია. ასეთ შემთხვევაში წყვილს დეტალურ კონსულტაციას უტარებენ და განიხილავენ არსებულ ინფორმაციას, სადაც ფეხმძიმობის მოსალოდნელი შედეგის ზუსტად განსაზღვრის შეუძლებლობაც მოიაზრება. ერთ-ერთი შესაძლებლობაა ორსულობის გაგრძელება მოსალოდნელი შედეგებით რაც იმას გულისხმობს, გააშვილონ თუ არა ახალშობილი, ხოლო მეორე – ორსულობის შეწყვეტა.

შემდგომი ულტრაბგერითი გამოკვლევებით შეიძლება შეფასდეს ნაყოფის ზრდა-განვითარების პროცესი. ხანგრძლივი პროგრესირებადი IUGR საკმაოდ ცუდ პროგნოზს იძლევა. მეორე ტრიმესტრის ბოლოსთვის შესაძლებელი ხდება გულის ისეთი დაზიანებების დადგენა, რომლებიც დაბადებისთანავე სათანადო სამედიცინო ჩარევას მოითხოვს. ნეონატოლოგებთან, დედათა და ჩვილ ბავშვთა სპეციალისტებთან სათანადო კონსულტაციებით შესაძლებელია საჭირო ინფორმაციის მიღება იმის შესახებ, რა არის მოსალოდნელი მშობიარობისას და მშობიარობის შემდგომ ნაყოფის შეფასების რა ტიპები უნდა განვიხილოთ. მიღებული ინფორმაციის გათვალისწინებით შესაძლებელი ხდება მშობიარობა საგანგებო პალატაში, რომელიც აღჭურვილია ნეონატალური ინტენსიური თერაპიის და ქირურგიის საშუალებებით.

შეერთებულ შტატებში დღეს კანონით დაშვებულია ორსულობის შეწყვეტა, თუმცა ეს ყოველთვის არ შეიძლება. ფეხმძიმობის მეორე ტრიმესტრის ბოლოს აღნიშნული პროცედურა უნდა ჩატარდეს დილატაციის და ევაკუაციის გზით ან მშობიარობის დაჩქარებით (პროსტაგლანდინის ინდუქციით). ეს უკანასკნელი, ჩვეულებრივ, არ კეთდება, თუ ფეხმძიმობის ვადა 24 კვირას აღემატება. პროსტაგლანდინის ინდუქციის შემთხვევაში წყვილს ეძლევა აუტოფსიის შესაძლებლობა, მაგრამ თუ მანამდე უკვე ცნობილი იყო მძიმე ქრომოსომული ანომალიის არსებობის შესახებ, აუტოფსიის პასუხი, როგორც წესი, რაიმე ახალ, დამატებით ინფორმაციას არ იძლევა მომავალი ორსულობისას რისკის რეციდივზე ან პრენატალური ტესტირების საჭიროებაზე. პაციენტის მიერ ორსულობის შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღების შემთხვევაში აუცილებელია პაციენტის ემოციური და ფიზიკური მდგომარეობის გათვალისწინებაც (იხ. მე-17 თავი). აშშ-ს შტატების უმეტესობაში ორსულობის შეწყვეტას კერძო სამედიცინო დაზღვევა არ ფარავს გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც პრენატალური დიაგნოზით მძიმე თანდაყოლილი დეფექტის ჩვენებაა. ხარჯები შესაძლოა რამდენიმე ათას დოლარს აღემატებოდეს, ასეთმა ფინანსურმა ტვირთმა კი შეიძლება გავლენა იქონიოს ზოგი ინდივიდის მიერ სათანადო გადაწყვეტილების მიღებაზე. და ბოლოს, ერთ-ერთი ალტერნატივაა, რომ მშობლებს სთავაზობენ ახალშობილის გაშვილებას იმ შემთხვევაში, თუ ისინი ჩათვლიან, რომ ორსულობის შეწყვეტა მიუღებელია ან, თუ ანომალია ერთობ გვიან გამოვლინდა და ორსულობის შეწყვეტა აღარ შეიძლება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

დე ნოვო დელეციების რეციდივის რისკი დაბალია, თუ არც ერთ მშობელში გონადური მოზაიციზმი არ ვლინდება. პრენატალური ტესტირება, როგორიცაა ქორიონული ხაოს ნიმუშის გამოკვლევა ან ამნიოცენტეზი, შესაძლებელია და ხელმისაწვდომია მომავალი ორსულობების დროს, თუმცა ამ პროცედურის შედეგად ორსულობის შეწყვეტის რისკი შესაძლოა რეციდივის გამოთვლილი არსებული ემპირიული რისკის ტოლი იყოს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რა განსხვავებაა ამ ორ ტერმინს შორის – „ორსულობის ასაკისათვის პატარა“ (SGA) და „საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვა“ (IUGR)?
2. რა დადებითი და უარყოფითი შედეგები შეიძლება ჰქონდეს კარიოტიპირების მიზნით ჩატარებულ ამნიოცენტეზს 24 კვირის ორსულობის დროს IUGR-ის სავარაუდო არსებობისას, როდესაც ამნიოცენტეზი აჩვენებს ქრომოსომულ ანომალიას, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ სოციალური ნორმები და თავად ოჯახი ორსულობის შეწყვეტას ეწინააღმდეგება?

ლიტერატურა

Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, et al: *Fetology: diagnosis and managementof the fetal patient*, ed 2, New York, 2010, McGraw Hill.

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and geneticcounseling*, ed 4, Oxford, England, 2012, Oxford University Press.

South ST, Corson VL, McMichael JL, et al: Prenatal detection of an interstitialdeletion in 4p15 in a fetus with an increased nuchal skin fold measurement, *FetalDiagn Ther* 20:58–63, 2005.

გრძელი QT სინდრომი
(გულის იონური არხის გენის მუტაციები; MIM 120435)
აუტოსომურ-დომინანტური ან რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- ლოკუსური ჰეტეროგენურობა
- არასრული პენეტრანტობა
- წამლების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- QTc გახანგრძლივება (>470 მ/წმ კაცებში, >480 მ/წმ ქალებში)
- ტაქიარითმია (torsades de pointes)
- სინკოპური ეპიზოდები
- უეცარი სიკვდილი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ა.ბ.-მ, 30 წლის ქალმა გრძელი QT (LQT) სინდრომით მეუღლესთან ერთად მიმართა გენეტიკურ კლინიკას ორსულობის დაგეგმვასთან დაკავშირებით. წყვილს აინტერესებს დაავადების რეციდივის რისკი მათ მომავალ შვილებში და აგრეთვე მათთვის ხელმისაწვდომი გენეტიკური ტესტირებისა და პრენატალური დიაგნოსტირების შესაძლებლობები. ქალს ისიც აინტერესებს, რა შესაძლო საფრთხე შეიძლება შეექმნას მის ჯანმრთელობას ორსულობის პერიოდში. პაციენტს LQT სინდრომი დაახლოებით 20 წლის ასაკში დაუსვეს, მას შემდეგ, რაც სამედიცინო შემოწმება გაიარა მისი 15 წლის ძმის უეცარი სიკვდილის გამო. პაციენტი ზოგადად ჯანმრთელია, აქვს ნორმალური სმენა, არ აღენიშნება დისმორფული ნიშნები და რაიმე დარღვევები შინაგანი ორგანოების მხრივ. გონების დაკარგვის ეპიზოდები არასოდეს ჰქონია. შემდგომმა ელექტროკარდიოგრაფულმა კვლევამ ა.ბ.-ს დიაგნოზი დაადასტურა; იგივე დიაგნოზი დაუსვეს მის მამიდას, თუმცა არა მის მამას, რომელსაც ნორმალური QTc ინტერვალი ჰქონდა. მოლეკულური ტესტირებით გამოვლინდა მისენს მუტაცია *KCNH2* გენში, რომელიც მანამდე რომანო-უორდის სინდრომის (LQT2ტიპი) მქონე სხვა ოჯახებში იყო გამოვლენილი. თავდაპირველად ა.ბ.-ს თავიდან β-ბლოკადით მკურნალობა დაუნიშნეს, რომელსაც იგი აგრძელებს, თუმცა LQT2-ის დროს β-ბლოკერების არასაკმარისი ეფექტურობისა და ა.ბ.-ს ძმის სიკვდილის გათვალისწინებით, მისმა კარდიოლოგებმა გადაწყვიტეს ჩასანერგი კარდიოსტიმულატორ-დეფიბრილატორის გამოყენება ა.ბ.-სთვის და ოჯახის სხვა დაავადებული წევრებისათვის .ა.ბ. მისი ოჯახის პირველი წევრია, რომელმაც LQT სინდრომის გამო გენეტიკური კონსულტაცია მიიღო.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

გრძელი QT სინდრომი წარმოადგენს დაავადებათა ჰეტერო-გენურ, პანეთნიკურ ჯგუფს, რომელიც გამოწვეულია გულის იონური არხების დეფექტით. LQT დაავადების სიხშირეა 1/5000-დან 1/7000-მდე.

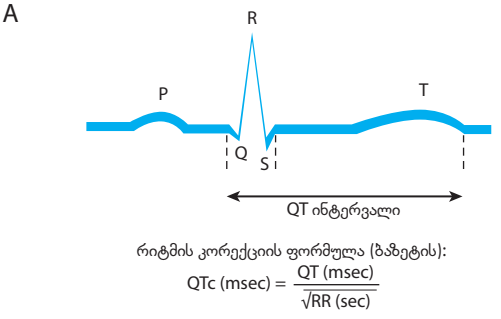
LQT სინდრომების გენეტიკური საფუძველი კომპლექსურია. პირველი, მათთვის დამახასიათებელია ლოკუსური ჰეტერო-გენურობა. LQT სინდრომების შემთხვევათა უმეტესობა გამოწვეულია გულის იონური არხების, სულ მცირე, ხუთი ცნობილი გენიდან (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1*და*KCNE2*) ერთ-ერთის მუტაციებით; ცნობილია სხვა გენების მუტაციებიც, თუმცა ისინი გაცილებით იშვიათად გვხვდება. მეორე, ერთსა და იმავე ლოკუსში მდებარე სხვადასხვა მუტანტური ალელი LQT სინდრომის ორ განსხვავებულ ტიპს განაპირობებს ორი სხვადასხვა მემკვიდრეობის ტიპით; ესენია რომანო-უორდის სინდრომი და აუტოსომურ-რეცესიული ჯერველის და ლანგე-ნილსენის სინდრომი (MIM 220400).

პათოგენეზი

LQT სინდრომი გულის უჯრედებში რეპოლარიზაციის დეფექტების შედეგს წარმოადგენს. რეპოლარიზაცია მაკონტრო-ლებელი პროცესია, რომელიც მოითხოვს შემავალი ნატრიუმისა და კალციუმის და გამომავალი კალიუმის ნაკადების დაბა-ლანსებას. დისბალანსი დროთა განმავლობაში უჯრედების მოქმედების პოტენციალის ზრდას ან კლებას იწვევს, რასაც შედეგად მოსდევს ელექტროკარდიოგრამაზე QT ინტერვალის, შესაბამისად, გახანგრძლივება ან შემოკლება. LQT სინდრომთა მეტი წილი გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციით იმ გენებში, რომლებიც სუბერთეულებს და რეგულატორულ ცილებს კოდირებენ კალიუმის არხებისათვის (გენები, რომელთა დასახელებაც იწყება *KCN*-ით). ეს მუტაციები ამცირებს გამავალ რეპოლარიზაციურ დენს, რაც მოქმედების პოტენციალს ახანგრძლივებს და მომდევნო დეპოლარიზაციის ზღურბლს აქვეითებს. LQT სინდრომის მატარებელ სხვა პაციენტებში ნატრიუმის არხის გენის, *SCN5A*, ფუნქციის გაზრდის მუტაციები იწვევს შემავალი ნატრიუმის ნაკადის გაზრდას, რისი შედეგიც არის მოქმედების პოტენციალისა და რეპოლარიზაციის ეფექტების მსგავსი შეცვლა.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

LQT სინდრომები ელექტროკარდიოგრამაზე QT ინტერვალის გახანგრძლივებით და T-კბილის ნორმიდან გადახრით



რიტმის კორექციის ფორმულა (ბაზეტის):

$$QTc\ (msec) = \frac{QT\ (msec)}{\sqrt{RR\ (sec)}}$$

სურათი C-28 **A**, QT ინტერვალის გაზომვა ელექტროკარდიოგრამის გამოყენებით. დიაგრამაზე ნაჩვენებია ნორმალური კარდიოგრამა P კბილით, რომელიც ასახავს წინაგულის გააქტივებას; მოცემულია ასევე QRS კომპლექსი, რომელიც პარკუჭის გააქტივებას და პარკუჭის შეკუმშვის დაწყებას გამოხატავს; T კბილი ასახავს პარკუჭის რეპოლარიზაციას. QT ინტერვალში გულის რიტმის მგრძნობელობის მონაცემის შემთხვევაში ეს პარამეტრი უტოლდება გულისცემის რიტმს (როგორც ეს ასახულია გულისცემის RR ინტერვალში) და შეესაბამება QTc-ს. ორივე – QTc და QT – შეიძლება გამოისახოს წამის მეათასედებში ან წამებში. **B**, არითმია გრძელი QT სინდრომის დროს. სამი ერთდროული (და ერთმანეთისაგან გამიჯნული) ელექტროკარდიოგრაფიული არხის ჩანაწერი გრძელი QT სინდრომის მქონე პაციენტში - მუდმივად იცვლება პოლიმორფული პარკუჭოვანი ტაქიკარდია (torsades de pointes). Torsades de pointes შეიძლება სპონტანურად გაქრეს ან პარკუჭოვანი ფიბრილაცია და გულის გაჩერება განვითარდეს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ხასიათდება (სურ. C-28), ასევე ტაქიარითმიით და Torsade de pointes (პარკუჭის ქაოტური პოლიმორფული ტაქიკარდია) – პარკუჭოვანი ტაქიკარდიით, რომელსაც ახასიათებს ამპლიტუდის ცვალებადობა და QRS კომპლექსის შემობრუნება. Torsade de pointes ასოცირდება QT ინტერვალის გახანგრძლივებასთან და, ჩვეულებრივ, სპონტანურად წყდება, თუმცა შესაძლებელია შენარჩუნდეს და პარკუჭოვან ფიბრილაციამდე გაუარესდეს.

ყველაზე გავრცელებული LQT სინდრომის, რომანო-უორდის, დროს ყველაზე ხშირი სიმპტომია სინკოპე გულის არითმიის გამო. დიაგნოზის არარსებობის ან არასწორი მკურნალობის ფონზე იგი მეორდება და 10%-დან 15%-მდე შემთხვევაში შესაძლოა სიკვდილით დასრულდეს. თუმცა ამ სინდრომის მქონე პაციენტების 30-50%-ში სინკოპური სიმპტომი არასოდეს ვლინდება. გულის შეტევის ეპიზოდები ყველაზე ხშირია სქესობრივი მომწიფების პერიოდიდან 20 წლამდე; რისკი დროთა გამავლობაში მცირდება. ეპიზოდები შეიძლება ნებისმიერ ასაკში შეგვხვდეს, როდესაც მათ პროვოცირებას QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელი მედიკამენტები უწყობს ხელს (იხ. ჩამონათვალი: http://www.qtdrugs.org). რომანო-უორდის სინდრომის დროს კარდიალური მოვლენების არაფარმაკოლოგიური ტრიგერები პასუხისმგებელი გენის მიხედვით განსხვავდება. LQT1-ის გამშვები მექანიზმები ტიპური ადრენერგული სტიმულებია – ფიზიკური დატვირთვის და უეცარი ემოციის ჩათვლით. LQT2-ით დაავადებული ინდივიდები საშიშროების წინაშე დგანან როგორც ვარჯიშის, ისე დასვენების დროს და ბგერითი გამღიზიანებლების ზემოქმედებისას (მაგ., როგორიცაა მაღვიძარა საათის ან ტელეფონის ხმა). LQT3-ის მატარებელ პირებს დასვენებისა და ძილის დროს გულის რიტმის შენელების ეპიზოდები აქვთ. ამასთან, LQT1-ის შემთხვევათა 40% სიმპტომურია 10 წლის ასაკამდე; LQT2-ის შემთხვევათა 10%-ში და იშვიათად LQT3-ის შემთხვევებში სიმპტომები ათი წლის ასაკამდე იჩენს თავს. LQT სინდრომთან ასოცირებულია დაახლოებით 10 გენი, რომელთაგან ორი - *KCNQ1* და *KCNH2* - შემთხვევათა 80%-ს განაპირობებს.

LQT სინდრომს ახასიათებს დაქვეითებული პენეტრანტობა როგორც ელექტროკარდიოგრაფიული ანომალიების, ისე სინკოპეს ეპიზოდების მხრივ. დაავადებულ პირთა 30%-ს შეიძლება აღენიშნებოდეს QT ინტერვალები, რომლებიც დადგენილ ზღვარს სცილდება. დაავადების ცვალებადი ექსპრესიულობა გვხვდება როგორც სხვადასხვა ოჯახში, ისე ოჯახის სხვადასხვა წევრებს შორის. დაქვეითებული პენეტრანტობის გამო ელექტროკარდიოგრაფია ხშირად გამოიყენება რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახის წევრების დიაგნოსტიკის მიზნით, თუმცა ამ მეთოდს 100%-იანი მგრძნობელობა არ ახასიათებს.

LQT სინდრომებს შესაძლოა ახლდეს ფიზიკური გასინჯვისას სხვა მაჩვენებლები. მაგ., ჯერველისა და ლანგე-ნილსენის სინდრომი (MIM 220400) ხასიათდება სენსორულ-ნერვული სმენის თანდაყოლილი დაკარგვისა და LQT სინდრომის ერთობლიობით. ეს უტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია განსაზღვრული მუტაციებით იმავე ორი გენიდან (*KCNQ1* და *KCNE1*) ერთ-ერთში, რომელიც აუტოსომურ-დომინანტურ რომანო-უორდის სინდრომს უკავშირდება. ჯერველისა და ლანგე-ნილსენის სინდრომით დაავადებული პაციენტების ჰეტეროზიგოტურ ნათესავებს ნორმალური სმენა აქვთ, მაგრამ LQT სინდრომის მიმართ მათი რისკი 25%-ია.

მართვა

LQT სინდრომის მკურნალობის მიზანია სინკოპური ეპიზოდებისა და გულის გაჩერების პრევენცია. ოპტიმალური მკურნალობისათვის საჭიროა მოცემულ შემთხვევაზე პასუხისმგებელი გენის იდენტიფიკაცია. მაგ., β-ბლოკატორით თერაპია სიმპტომების დაწყებამდე ყველაზე ეფექტურია LQT1-ში, მეტნაკლებად ეფექტური – LQT2-ში, ხოლო LQT3-ში მისი ეფექტურობა საკმაოდ დაბალია. β-ბლოკადით თერაპია მკაცრად უნდა კონტროლდებოდეს ასაკის მიხედვით დოზის რეგულირებით; აუცილებელია ის, რომ პაციენტმა დოზები არ გამოტოვოს. შესაძლოა საჭირო გახდეს ელექტროკარდიოსტიმულატორის ჩანერგვა ბრადიკარდიით დაავადებულ პირთათვის; ასევე შეიძლება მისაღები იყოს გარეგანი დეფიბრილატორების გამოყენება. ჩასანერგი კარდიოვერტერ-დეფიბრილატორები შეიძლება საჭირო გახდეს LQT3 პაციენტებისათვის ან LQT სინდრომის მატარებელი სხვა პირებისათვის, რომელთათვისაც β-ბლოკერებით თერაპია პრობლემას წარმოადგენს – მაგ., ასთმის, დიაბეტის და დეპრესიის დროს და იმათთვის, ვისაც ოჯახური ისტორიაში გულის გაჩერების შემთხვევები აღენიშნება. არ უნდა დაინიშნოს ისეთი წამლები, როგორიცაა ანტიდეპრესანტი ამიტრიპტილინი, ურეცეპტოდ გასაცემი გაციების საწინააღმდეგო მედიკამენტები (ფენილეფრინი ან დიფენილჰიდრამინი) ან სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები, როგორიცაა ფლუკონაზოლი და კეტოკონაზოლი, ვინაიდან აღნიშნულმა მედიკამენტებმა შესაძლოა QT ინტერვალის გახანგრძლივება ან სიმპათიკური ტონუსის გაზრდა გამოიწვიოს. ასევე, თავი უნდა ავარიდოთ ისეთ საქმიანობას და სპორტის ისეთ სახეობებს, რომლებიც ინტენსიურ ფიზიკურ აქტივობას მოითხოვს, ემოციებს და სტრესს.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რომანო-უორდის სინდრომით დაავადებული ინდივიდები შვილებს მუტაციების მატარებელ გენს 50%-იანი ალბათობით გადასცემენ. დე ნოვო მუტაციების დაბალი მაჩვენებლის შემთხვევებში მშობელთა უმეტესობა დაავადებულია (თუმცა შესაძლოა ასიმპტომური იყოს). დეტალური ოჯახური ისტორია და ოჯახის წევრებში გულის დეტალური გამოკვლევა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან მას სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს. მშობელთა და-ძმებში ჯერველისა და ლანგე-ნილსენის სინდრომის რეციდივის რისკი 25%-ია, როგორც მოსალოდნელია აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობის დროს. LQT-ს პენეტრანტობა, სიყრუის გარეშე, ჯერველისა და ლანგე-ნილსენის სინდრომიანი ოჯახების ჰეტეროზიგიტურ მატარებლებში 25%-ს შეადგენს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ზოგიერთი გენეტიკური სინდრომის დიაგნოზი ეყრდნობა კლინიკურ მონაცემებს, მაშინაც კი, როდესაც შესაძლებელია სადიაგნოსტიკოდ მოლეკულური ტესტირების ჩატარება. LQT-ს შემთხვევაში რას მიმართავდით იმ პაციენტთა შემთხვევაში, რომელთაც ოჯახურ ისტორიაში LQT აღენიშნებათ? რატომ?
2. განიხილეთ უმცირესობებში ამ მდგომარეობის დროს ტესტირების ეთიკური საკითხები.
3. თქვენ ახლახან დაუსვით ბავშვს ჯერველის და ლანგე-ნილსენის სინდრომის დიაგნოზი. რა სახის კონსულტაციას ჩაუტარებდით მის ოჯახს რეციდივის რისკის და ოჯახის სხვა წევრების მართვის თვალსაზრისით?

ლიტერატურა

Alders M, Mannens MMAM: Romano-Ward syndrome. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/.

Guidicessi JR, Ackerman MJ: Genotype- and phenotype-guided management ofcongenital long QT syndrome, *Curr Probl Cardiol* 38:417–455, 2013.

Martin CA, Huang CL, Matthews GD: The role of ion channelopathies in suddencardiac death: implications for clinical practice, *Ann Med* 45:364–374, 2013.

Tranebjaerg L, Samson RA, Green GE: Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Availablefrom: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1405/.

ლინჩის სინდრომი (დნმ-ის შეუსაბამო რეპარაციის გენის მუტაციები, MIM 120435)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- სიმსივნის წინასწარგანწყობის გენები
- მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენეზი
- სომატური მუტაცია
- მიკროსატელიტური არასტაბილურობა
- ცვალებადი ექსპრესიულობა და არასრული პენეტრანტობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: შუახნის
- კოლორექტული სიმსივნე
- მრავლობითი პირველადი სიმსივნეები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

პ.პ.-მ, 38 წლის ბანკირმა და სამი შვილის დედამ, მისი მკურნალი ექიმის რჩევით კონსულტაციისთვის მიმართა სიმსივნის გენეტიკის კლინიკას სიმსივნის ოჯახური ისტორიის არსებობის გამო. მის მამას, ძმას, ძმისწულს, დისწულს და მამის ბიძას განუვითარდათ კოლორექტული სიმსივნე, ხოლო ბებიას მამის მხრიდან 40 წლის ასაკში საშვილოსნოს სიმსივნის დიაგნოზი დაუსვეს. პ.პ.-ს ანამნეზში სამედიცინო და ქირურგიული პრობლემები არ ჰქონია. ფიზიკური გასინჯვის შედეგად მიღებული მონაცემები ნორმის ფარგლებში იყო. გენეტიკოსმა პ.პ.-ს აუხსნა, რომ მისი ოჯახური ისტორია სავარაუდოდ ლინჩის სინდრომზე მიუთითებდა (ცნობილია ასევე, როგორც მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული არაპოლიპოზური სიმსივნე - HNPCC) და ყველაზე ამომწურავი და ეფექტური გზა მის ოჯახურ ანამნეზში ლინჩის სინდრომის გენეტიკური მიზეზის განსაზღვრისთვის იყო ოჯახის ცოცხალი, დაავადებული წევრის მოლეკულური ტესტირება. თავის დისწულთან, ოჯახიდან ერთადერთ გადარჩენილ დაავადებულ ინდივიდთან, მოლაპარაკების შემდეგ პ.პ. მასთან ერთად დაუბრუნდა კლინიკას ტესტირებისთვის. დისწულის ამოკვეთილი ნაწლავიდან შემონახული სიმსივნის ნიმუშის ტესტირებით გამოვლინდა მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI), ხოლო სისხლის ნიმუშიდან მოპოვებული დნმ-ის სექვენირებამ უჯრედების გერმინაციულ ხაზში აჩვენა მუტაცია *MLH1*-ში. აღმოჩნდა, რომ პ.პ. მუტაციას არ ატარებდა, ამიტომაც გენეტიკოსმა მას აუხსნა, რომ სიმსივნის განვითარების რისკი მისი და მისი შვილებისთვის იმდენივე იყო, რამდენიც ზოგად პოპულაციაში. პაციენტის ჯანმრთელ ძმას მუტაცია აღმოაჩნდა და მან ყოველწლიური კოლონოსკოპიური გამოკვლევა. გააგრძელა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

დასავლურ პოპულაციებში ინდივიდთა, სულ მცირე, 50%-ს 70 წლის ასაკისთვის უვითარდება კოლორექტული სიმსივნე, ხოლო საბოლოოდ ამ ინდივიდთა დაახლოებით 10%-ს - კოლორექტული კიბო. ლინჩის სინდრომი (MIM 120435) გენეტიკურად ჰეტეროგენური აუტოსომურ-დომინანტური სიმსივნის წინასწარგანწყობის სინდრომია, რომელიც ხშირ შემთხვევაში გამოწვეულია მუტაციებით დნმ-ის შეუსაბამო (არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდების რეპარაციის) გენებში. ლინჩის სინდრომის გავრცელება დაახლოებით 2-5-ია ყოველ 1000 ინდივიდზე და მასზე კოლორექტული სიმსივნის დაახლოებით 3-8% მოდის.

პათოგენეზი

კოლორექტულ სიმსივნეთა უმეტესობაში, ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის ჩათვლით, სიმსივნის კარიოტიპი თანდათან სულ უფრო ანეუპლოიდური ხდება (იხ. მე-15 თავი). კოლორექტული სიმსივნეების დაახლოებით 15%-ს არა აქვს ამგვარი ქრომოსომული არასტაბილურობა, თუმცა ინსერციის ან დელეციის მუტაციები აქვთ განმეორებად თანამიმდევრობებში (MSI). მიკროსატელიტური არასტაბილურობა ლინჩის სინდრომის სიმსივნეთა 85-90%-ში გვხვდება. ამ დაკვირვების თანახმად, კარცინომის მქონე ლინჩის სინდრომიანი ოჯახების 70%-ს აღენიშნება მუტაციები უჯრედთა გერმინაციულ ხაზში დნმ-ის შეუსაბამო/არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდების რეპარაციის ოთხი გენიდან ერთ-ერთში: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* ან *PMS2*.

დნმ-ის შეუსაბამო/არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდების რეპარაცია 1000-ჯერ ამცირებს დნმ-ის რეპლიკაციის შეცდომებს. დნმ-ის სინთეზის პროცესში მომხდარი შეცდომები ნუკლეოტიდების არასწორ დაწყვილებას და დნმ-ის ორმაგი სპირალის დეფორმაციას იწვევს. დნმ-ის არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდების რეპარაციის ცილების კომპლექსი „მოიზიდავს“ სხვა ფერმენტებს, რომელთა საშუალებით დნმ-ის ახლად დასინთეზებულ ჯაჭვში ამოიჭრება არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდების სეგმენტი და ხელახლა სინთეზდება.

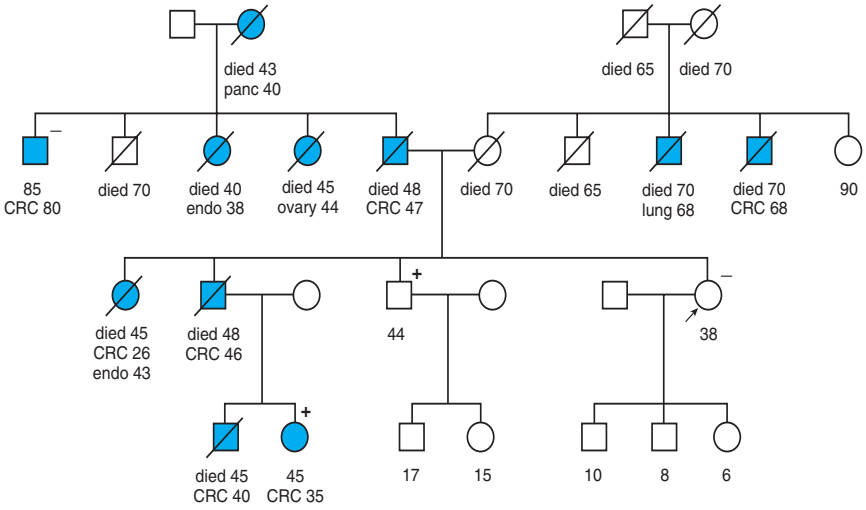
ტიპური სიმსივნის სუპრესორი გენების ანალოგიურად, MSI-ის გამოსაწვევად დნმ-ის არასწორად დაწყვილებული ნუკლეოტიდების რეპარაციის გენების ორივე ალელმა უნდა დაკარგოს ფუნქცია. ფუნქციის სომატური დაკარგვა შეიძლება მოხდეს ჰეტეროზიგოტურობის „დაკარგვით“, ინტრაგენური მუტაციით ან პრომოტორის ჰიპერმეთილირებით.

ლინჩის სინდრომის შემთხვევაში ადენომის კარცინომად პროგრესირების პროცესში რიგი მიკროსატელიტური ლოკუსებისა მუტაციას განიცდის. მიკროსატელიტური თანამიმდევრობების შემცველი გენების ინაქტივაციამ შეიძლება საკვანძო როლი შეასრულოს სიმსივნის პროგრესირებაში. მაგალითად, MSI ფრეიმშიფტ მუტაციებს წარმოქმნის გარდამქმნელი ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ II-ის გენში (*TGFBR2*). მუტაციები *TGFBR2* გენში იწვევს TGFβRII-ის ექსპრესიის „დაკარგვას“, რაც ამცირებს TGFβ-ის უნარს, შეაკავოს მსხვილი ნაწლავის ეპითელური უჯრედების ზრდა. *TGFBR* 2-ის მუტაციები ლინჩის სინდრომის ადრეულ ეტაპზე გვხვდება და შესაძლოა ხელს უწყობდეს ადენომების ზრდას. ლინჩის სინდრომი ასევე ვითარდება *MSH2*-ის ეპიგენეტიკური გაჩუმების გამო, რაც, თავის მხრივ, გამოწვეულია *EPCAM*-ის 3′ ეგზონების და *MSH2*-ის გენთაშორისი უბნების დელეციით.

ლინჩის სინდრომიან ოჯახებში *MSH1*-სა და *MSH2*-ის გერმინაციული მუტაციები 90%-მდე აღწევს, *MSH6*-ის მუტაციები 7-10%-ს, ხოლო *PMS2*-ის მუტაციები - 5%-ზე ნაკლებს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მიუხედავად იმისა, რომ ლინჩის სინდრომის მქონე პაციენტებს პოლიპები ისეთივე რაოდენობით უვითარდებათ, როგორც ზოგად პოპულაციაში, ეს უფრო ადრეულ ასაკში ხდება. კოლორექტული ადენოკარცინომის დიაგნოზის დასმის საშუალო ასაკი მათთვის 50 წელზე ნაკლებია, ანუ ზოგად პოპულაციურთან შედარებით 10-15 წლით ადრე (სურ. C-29). ლინჩის სინდრომის მქონე პაციენტებს, რომელთაც დადასტურებული აქვთ *MSH1* ან *MSH2* გერმინაციული მუტაცია, სიცოცხლის მანძილზე კოლორექტული სიმსივნის განვითარების 80%-იანი რისკი აქვთ; *MSH6* და *PMS2* მუტაციათა პენეტრანტობა გაცილებით დაბალია. ლინჩის სინდრომის შემთხვევაში ადენომებისა და კარცინომების 60-70% კოლინჯის მარცხენა ხვეულსა და ილეოცეკალურ კუთხეს შორის გვხვდება. აღნიშნულის საპირისპიროდ, სპორადულ კოლორექტულ სიმსივნეთა უმეტესობა (და სიმსივნე ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის დროს) (შემთხვევა 15) დასწვრივ და სიგმოიდურ კოლინჯში ვითარდება. ლინჩის სინდრომის დროს არსებულ კარცინომებში ქრომოსომული არასტაბილურობა და ანეუპლოიდია ნაკლებად აღინიშნება და მათი ფენოტიპიც, მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნეებისგან განსხვავებით, ნაკლებად აგრესიულია. ამ მიზეზით ლინჩის სინდრომის მქონე პაციენტებში ასაკთან ან სტადიასთან დაკავშირებული პროგნოზი უკეთესია, ვიდრე ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის ან კოლორექტული სიმსივნეების იმ შემთხვევებში, რომელთაც ქრომოსომული არასტაბილურობა ახასიათებთ.



სურათი C-29 ოჯახი, სადაც *MLN1* მუტაციის სეგრეგაციაა. ყურადღება მიაქციეთ კოლორექტული სიმსივნის სიხშირეს, ისევე, როგორც ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული სხვა სიმსივნეების არსებობას, როგორიცაა ენდომეტრიუმის, პანკრეასის და საკვერცხეების სიმსივნე. ყურადღება მიაქციეთ აგრეთვე იმას, რომ ოჯახის ერთ წევრს ჰქონდა კოლორექტული და ენდომეტრიუმის სიმსივნე, მეორეს კი - მსხვილი ნაწლავის სპორადული სიმსივნე (რომელიც უარყოფითი იყო ოჯახური მუტაციის მიმართ). კონსულტანდი აღნიშნულია *ისრით. დაჩრდილული სიმბოლოები* აღნიშნავს სიმსივნის დიაგნოზს. ასაკიმი თითებულია ყოველი სიმბოლოს ქვეშ. *პლიუს* ნიშანი აღნიშნავს *MLN1* მუტაციის მატარებლებს, ხოლო *მინუს* ნიშანი აღნიშნავს, რომ ინდივიდი არ არის მატარებელი. სიმსივნის დიაგნოზების გვერდით ნაჩვენებია დიაგნოზის დადგენის ასაკი. CRC, კოლორექტული სიმსივნე; endo, ენდომეტრიული სიმსივნე; lung, ფილტვის სიმსივნე; ovary, საკვერცხის სიმსივნე; panc, პანკრეასის სიმსივნე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გარდა კოლორექტული სიმსივნისა, ლინჩის სინდრომთან ასოცირდება კუჭის, წვრილი ნაწლავის, პანკრეასის, თირკმელების, ენდომეტრიუმისა და საკვერცხეების სიმსივნეებიც; ფილტვისა და ძუძუს კიბოსთან კავშირი არ ვლინდება (იხ. სურ. C-29). ლინჩის სინდრომიან პაციენტებს, რომელთაც დადასტურებული აქვთ გერმინაციული მუტაცია, მთელი სიცოცხლის განმავლობაში კოლორექტული სიმსივნის, ერთ-ერთი ზემოთ ნახსენები ასოცირებული სიმსივნის ან ორივეს ერთად განვითარების 90%-ზე მეტი რისკი აქვთ.

მართვა

ლინჩის სინდრომის მქონე პაციენტებს არ აქვთ განმასხვავებელი ფიზიკური მახასიათებლები. მინიმალური კრიტერიუმი ლინჩის სინდრომის დასადგენად არის კოლორექტული სიმსივნე ან ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული სხვა სიმსივნე ოჯახის სამ წევრში, რომელთაგან, სულ მცირე, ორი პირველი რიგის ნათესავია, ვლინდება ორ ან სამ თაობაში და კოლორექტული სიმსივნე უვითარდება, სულ მცირე, ერთ დაავადებულ ინდივიდს 50 წლის ასაკამდე. იმ პაციენტებში, რომელთაც არა აქვთ ოჯახური ანამნეზი, მაგრამ ადრეულ ასაკში გამოუვლინდათ კოლორექტული სიმსივნე, როგორც წესი, გენეტიკური ტესტირება ეტაპობრივად ტარდება: სიმსივნური ქსოვილის შეფასება MSI-ზე მოლეკულური MSI ტესტირებით და/ან შეუსაბამო (არასწორად დაწყვილებულ ნუკლეოტიდთა) რეპარაციის ოთხი ცილის იმუნოჰისტოქიმიური შესწავლა. სიმსივნეებში მხოლოდ MSI-ის არსებობა ლინჩის სინდრომის დიაგნოზის დასადგენად საკმარისი არ არის, რადგან სპორადულ კოლორექტულ სიმსივნეთა 10-15%-ში MSI აღინიშნება *MLH1*-ის პრომოტორის სომატური ჰიპერმეთილირების გამო. იმუნოჰისტოქიმიური ტესტირება გვეხმარება არასწორად დაწყვილებულ ნუკლეოტიდთა რეპარაციის გენის იდენტიფიკაციაში, რომელიც, სავარაუდოდ, გერმინაციულ მუტაციას შეიცავს.

ლინჩის სინდრომის ადრეული გამოვლენა აუცილებელია ეფექტური ჩარევისათვის. პროქსიმალური მსხვილი ნაწლავის კოლონოსკოპიური მეთვალყურეობის დაწყება 25 წლის ასაკიდან სიცოცხლეს 13.5 წლით ახანგრძლივებს, ხოლო ამავე ასაკში მსხვილი ნაწლავის პროფილაქტიკური ამოკვეთა - 15 წელზე მეტით. ენდომეტრიუმის ბიოფსიები და მუცლის ღრუს ულტრასონოგრაფიული კვლევები რისკის ქვეშ მყოფ ქალებში არ წარმოადგენს ეფექტურ პრევენციულ ზომებს ამ სინდრომთან ასოცირებული საშვილოსნოს ან საკვერცხეების სიმსივნისათვის. ოჯახებში, რომლებშიც დადასტურებულია გერმინაციული მუტაციების არსებობა, დნმ-ის შეუსაბამო რეპარაციის გენის მუტაციის იდენტიფიკაცია შესაძლოა ამ მუტაციის მატარებელი ინდივიდების მეთვალყურეობის მიზეზი გახდეს, თუმცა მაინც საჭიროა ლინჩის სინდრომის მქონე იმ ოჯახების ხშირი გამოკვლევა, რომლებშიც გერმინაციული მუტაცია არ აღმოჩნდა.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

დასავლეთის მთელ მოსახლეობაში კოლორექტული სიმსივნის განვითარების ემპირიული რისკი 5-6%-ია.რისკის ამ მაჩვენებელს მკვეთრად ცვლის ოჯახური ისტორია. თუ პაციენტის პირველი რიგის ნათესავს კოლორექტული სიმსივნე აქვს, მისი ფარდობითი რისკი არის1.7; ეს რისკი 2.75-მდე იზრდება, თუ კოლორექტული სიმსივნე ორ ან მეტ პირველი რიგის ნათესავს აქვს. თუ პირველი რიგის დაავადებულ ნათესავს კოლორექტული სიმსივნე 44 წლამდე განუვითარდა, პაციენტის ფარდობითი რისკი 5-ს გადააჭარბებს.

ზემოთ თქმულის საპირისპიროდ, თუ პაციენტს აქვს მუტაცია გერმინაციულ უჯრედთა შეუსაბამო რეპარაციის გენში, გერმინაციული მუტაციის მატარებელი ბავშვის ყოლის ალბათობა 50%-ია. თითოეული ბავშვის შემთხვევაში, რომელიც ატარებს ამგვარ მუტაციას, სიცოცხლის განმავლობაში სიმსივნის განვითარების რისკი 90%-ს აღწევს. *MLH1*-სა და *MLH2*-ის მუტაციათა პენეტრანტობა 80%-ის ტოლია. პრენატალური დიაგნოსტიკა კამათის საგანია და ჩვეულებრივ გამოკვლევებში არ შედის, თუმცა თეორიულად შესაძლებელია, თუ მშობელს გერმინაციული მუტაცია აღმოაჩნდა. არასრული პენეტრანტობისა და ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო ლინჩის სინდრომის სიმძიმემის, აღმოცენების და მასთან დაკავშირებული სიმსივნეების განვითარების წინასწარმეტყველება შეუძლებელია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. შეადარეთ სიმსივნის წარმოშობის მექანიზმები ნუკლეოტიდთა ექსციზიური რეპარაციის, ქრომოსომული და მიკროსატელიტური არასტაბილურობის დარღვევებში.
2. რა სახის კონსულტაცია უნდა გავუწიოთ ლინჩის სინდრომის ოჯახური ანამნეზის მქონე პაციენტს, თუ დნმ-ის შეუსამაბამო რეპარაციის გენის მუტაციის ტესტირების პასუხი დადებითია? უარყოფითია?
3. განიხილეთ უმცირესობებში ლინჩის სინდრომზე ტესტირების ეთიკური ასპექტები.

ლიტერატურა

Brenner H, Kloor M, Pox CP: Colorectal cancer,*Lancet* 383:1490–1502, 2014.

KohlmannW, Gruber SB: Lynch syndrome. 2004 [Updated 2014]. In PagonRA, BirdTD, Dolan CR, et al, editors:*GeneReview*. Available from:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/.

MatloffJ, Lucas A, Polydorides AD, et al: Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer,*J Natl ComprCancNetw*11:1380–1385,2013.

მარფანის სინდრომი (*FBN1* მუტაცია, MIM 154700)

აუტოსომურ-დომინანტური

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲞᲠᲘᲜᲪᲘᲞᲔᲑᲘ

- დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციები
- ცვალებადი ექსპრესიულობა

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲤᲔᲜᲝᲢᲘᲞᲣᲠᲘ ᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲘ

- დაავადების დაწყების ასაკი: ადრეული ბავშვობის
- არაპროპორციულად მაღალი აღნაგობა
- ჩონჩხის ანომალიები
- ბროლის ექტოპია
- მიტრალური სარქვლის პროლაფსი
- აორტის გაგანიერება და გარღვევა
- სპონტანური პნევმოთორაქსი
- გავა-წელის მაგარი გარსის ექტაზია

ᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᲘᲡᲢᲝᲠᲘᲐ ᲓᲐ ᲤᲘᲖᲘᲙᲣᲠᲘ ᲒᲐᲛᲝᲕᲚᲘᲜᲔᲑᲔᲑᲘ

ჯ.ლ., 16 წლის ვაჟი, სკოლის საკალათბურთო ნაკრების ვარსკვლავი, გააგზავნეს გენეტიკურ კლინიკაში მარფანის სინდრომზე გამოსაკვლევად. აღნაგობით ის ძალიან ჰგავდა მამას, რომელიც მაღალი და გამხდარი იყო და დაიღუპა დილის სირბილის დროს. ოჯახის დანარჩენ წევრებს ანამნეზში არ ჰქონდათ ჩონჩხის ანომალიები, უეცარი სიკვდილი, მხედველობის დაკარგვა ან თანდაყოლილი ანომალიები. ფიზიკური გასინჯვით პაციენტი იყო ასთენიური აღნაგობის, ჰქონდა მაღალთაღიანი სასა, ზომიერად ამოწეული გულმკერდი, არაქნოდაქტილია, მხრის სიგანის თანაფარდობა სიგრძესთან იყო 1:1, დიასტოლური შუილი, დაჭიმულობის ნიშნები მხრებსა და ბარძაყებზე. ჯ.ლ. გააგზავნეს ექოკარდიოგრაფიაზე, რომელმაც აჩვენა აორტის ფესვის გაგანიერება აორტის რეგურგიტაციით. ოფთალმოლოგიურმა გამოკვლევებმა გამოავლინა ფერადი გარსის ორმხრივი განლევა და ბროლის წინა ნაწილის მსუბუქი დისპლაზია. ფიზიკური გასინჯვის და ტესტირების შედეგების საფუძველზე ექიმმა-გენეტიკოსმა აუხსნა პაციენტს და მის დედას, რომ მას ჰქონდა მარფანის სინდრომი.

ᲖᲝ�გᲐᲓᲘ ᲓᲐᲮᲐᲡᲘᲐᲗᲔᲑᲐ

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

მარფანის სინდრომი (MIM 154700) შემაერთებელი ქსოვილის პანეთნიკური, აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია მუტაციებით ფიბრილინ-1 გენში (*FBN1*, MIM 134797). მარფანის სინდრომის სიხშირეა დაახლოებით 1/5000. პაციენტთა 25-35%-ს აქვს დე ნოვო მუტაციები. მარფანის სინდრომის გამომწვევი მუტაციები გაფანტულია გენის მთელი სიგრძის გასწვრივ და, ჩვეულებრივ, ყოველი მუტაცია უნიკალურია თითოეული ოჯახისათვის.

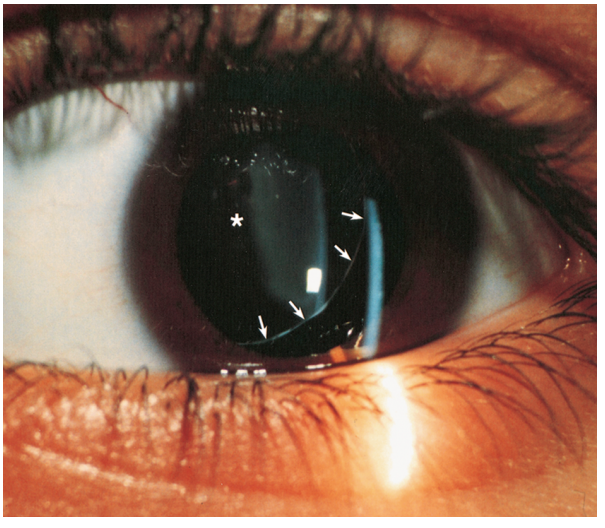
პათოგენეზი

FBN1 კოდირებს ცილა ფიბრილინ-1-ს, უჯრედგარე მატრიცულ გლიკოპროტეინს, რომელიც ფართოდ არის გავრცელებული. ფიბრილინ-1 პოლიმერიზდება და მიკროფიბრილებს წარმოქმნის ელასტიურ და არაელასტიურ ქსოვილებში, როგორიცაა: აორტის ადვენტიცია, წამწამოვანი სარტყელი და კანი.

მუტაციები არღვევს ფიბრილინ-1-ის სინთეზს, პროცესინგს, სეკრეციას, პოლიმერიზაციას ან სტაბილურობას. ფიბრილინ-1-ის დაგროვების და მისი უჯრედული კულტურების ექსპრესიის კვლევებით დადგინდა მისი დომინანტურ-ნეგატიური პათოგენეზი; მუტანტური ფიბრილინ-1-ის პროდუქცია იწვევს ნორმალური ფიბრილინ-1-ის მიერ ნორმალური მიკროფიბრილების წარმოქმნის ინჰიბირებას ან უჯრედგარე მიკროფიბრილების არასათანადო პროტეოლიზის სტიმულაციას. ბოლო წლებში მარფანის სინდრომის თაგვის მოდელებზე ჩატარებული გამოკვლევები მიუთითებს, რომ ნორმალური ფიბრილინ-1-ის განახევრებული რაოდენობა არასაკმარისია მიკროფიბრილების ასაწყობად. ამრიგად, ჰაპლოუკმარისობამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს დაავადების პათოგენეზს.

მარფანის სინდრომის გარდა, *FBN1* მუტაციებს შეუძლია სხვა სინდრომებიც გამოიწვიოს, მათ შორის, ნეონატალური მარფანის სინდრომი, ჩონჩხის იზოლირებული თავისებურებები, თვალის ბროლის აუტოსომურ-დომინანტური ექტოპია და MASS ფენოტიპი (მარფანოიდური ნიშნები, მათ შორის, მიტრალური სარქვლის პროლაფსი ან მიოპია, აორტის პათოლოგიასთან მოსაზღვრე და არაპროგრესული გაფართოება და ჩონჩხის და კანის არასპეციფიკური ნიშნები). ზოგადად, ფენოტიპები ოჯახის შიგნით მსგავსია, თუმცა ფენოტიპის სიმძიმე შეიძლება ძლიერ განსხვავებული იყოს. დღეისათვის დადგენილი არ არის მკაფიოდ გამოხატული კორელაცია გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის. ოჯახისშიგნით და ოჯახებს შორის ცვალებადობა იმ ფაქტზე მიუთითებს, რომ გარემო და ეპიგენეტიკური ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ფენოტიპის განსაზღვრაში.

თაგვის მოდელებზე უკანასკნელ წლებში მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ფიბრილინ-1 არ წარმოადგენს უბრალოდ სტრუქტურულ ცილას და რომ მარფანის სინდრომი ქსოვილების სტრუქტურული სისუსტით არ არის გამოწვეული. უფრო სავარაუდოა, რომ ფიბრილინ-1-ის მიკროფიბრილები ნორმალურ პირობებში უკავშირდება ზრდის ფაქტორებს და ამცირებს მათ კონცენტრაციას და აქტივობას TGFβ-ის სუპეროჯახში. ფიბრილინ-1-ის დაკარგვა ზრდის თავისუფალი TGFβ-ის ლოკალურ რაოდენობას და TGFβ-ის სიგნალის ლოკალურ აქტივობას. რაც მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს პათოგენეზს, რადგან TGFβ ანტაგონიზმი საკმარისია იმისთვის, რომ ცვლილებებისგან დაიცვას ფილტვები და სისხლძარღვები, რაც ნანახია ფიბრილინ-1-ის დეფიციტის მქონე თაგვებში (იხ. მე-13 თავი).



სურათი C-30 ბროლის ექტოპია. მარფანის სინდრომის მქონე პაციენტის მარცხენა თვალის სურათი ნაპრალიანი ნათურის ქვეშ. *ფიფქით* ნაჩვენებია თვალის ბროლის ცენტრი, რომელსაც შეცვლილი აქვს მდებარეობა ზევით და ცხვირისკენ; ნორმაში ბროლი მდებარეობს თვალის გუგის ცენტრში. *ისრებით* მითითებულია ბროლის კიდეები, რომლებიც ანომალიურად ჩანს თვალის გუგაზე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მარფანის სინდრომი მულტისისტემური დაავადებაა ჩონჩხის, თვალის, გულ-სისხლძარღვთა, ფილტვის, კანისა და თავის ტვინის მაგარი გარსის ანომალიებით. ჩონჩხის ანომალიებში შედის არაპროპორციულად მაღალი აღნაგობა (მხრის სიგანის თანაფარდობა სიგრძესთან >1.05; ზედა და ქვედა სეგმენტების თანაფარდობა <0.85 მოზრდილებში), არაქნოდაქტილია, გულმკერდის დეფორმაციები, სქოლიოზი, სახსრების სისუსტე და ვიწრო სასა. თვალის ანომალიები – ბროლის ექტოპია (სურ.C-30), ბრტყელი რქოვანა, წაგრძელებული თვალის კაკალი, რაც იწვევს ღერძულ მიოპიას. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ანომალიებს წარმოადგენს მიტრალური სარქვლის პროლაფსი, აორტის რეგურგიტაცია და აღმავალი აორტის გაფართოება და დისექცია. კანის პათოლოგიები გულისხმობს ატროფიულ სტრიებს და მორეციდივე თიაქრებს. მაგარი გარსის ანომალიებს წარმოადგენს გავა-წელის ექტაზია. სასუნთქი სისტემის ანომალიები მოიცავს სპონტანურ პნევმოთორაქსს და აპიკალურ ბუშტუკებს.

მარფანის სინდრომის მრავალი თავისებურება ასაკთან ერთად ვითარდება. ჩონჩხის ანომალიები, როგორიცაა გულმკერდის წინა ნაწილის დეფორმაცია და სქოლიოზი, უარესდება ძვლების ზრდასთან ერთად. თვალის ბროლის არასრული ამოვარდნა ხშირად ჩანს ადრეულ ბავშვობაში, მაგრამ შეიძლება მოზარდობის ასაკშიც პროგრესირდეს. ბადურის აშრევება, გლაუკომა და კატარაქტები ხშირი მოვლენაა. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გართულებები ვლინდება ნებისმიერ ასაკში და მთელი სიცოცხლის განმავლობაში პროგრესს განიცდის.

ნაადრევი სიკვდილის მიზეზები მარფანის სინდრომის მქონე პაციენტებში არის გულის უკმარისობა სარქვლების რეგურგიტაციის შედეგად, ასევე აორტის დისექცია და გარღვევა (იხ. სურ.13-6). აორტის გაფართოების ქირურგიული და მედიკამენტური მართვის გაუმჯობესებამ გადარჩენის ხარისხიც გააუმჯობესა. 1972-1993 წლებში მარფანის სინდრომის მქონე პაციენტების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 49-დან 74 წლამდე გაიზარდა ქალებში და 41-დან 70 წლამდე მამაკაცებში.

მართვა

მარფანის სინდრომი წარმოადგენს კლინიკურ დიაგნოზს, რომელიც ემყარება თვალის, ჩონჩხის და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ დამახასიათებელი ნიშან-თვისებების არსებობას. აორტის ფუძის გაფართოება და ბროლის ექტოპია მთავარი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია მათი მაღალი სპეციფიკურობის გამო. მიუხედავად იმისა, რომ *FBN1* გენის მუტაციის იდენტიფიკაცია არ არის აუცილებელი დიაგნოზის დასადასტურებლად, მოლეკულური ანალიზი შეიძლება გადამწყვეტი აღმოჩნდეს ატიპური და დაავადების იოლი ფორმის მქონე ბავშვებში. *FBN1* გენის სექვენირება არ არის სრულად სპეციფიკური ან სენსიტიური მარფანის სინდრომისათვის და ამიტომაც ვერ ჩაანაცვლებს დეტალურ კლინიკურ შეფასებას. თუმცა გენეტიკური დასტური შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს პრენატალური და პრესიმპტომური დიაგნოზისათვის ანდა მარფანის სინდრომის დიფერენციალური დიაგნოზისათვის სხვა დაავადებებისგან, რომელთაც განსხვავებული მკურნალობა სჭირდება.

ამჟამად მარფანის სინდრომის განკურნება არ შეიძლება; ამიტომ მკურნალობა მიმართულია პრევენციისა და სიმპტომების მართვისაკენ. ოფთალმოლოგიური მკურნალობა გულისხმობს ხშირ გამოკვლევებს, მიოპიის კორექციას და ხშირ შემთხვევაში ბროლის გამოცვლას. ორთოპედიული მკურნალობა მოიცავს სქოლიოზის გასწორებას ფიქსაციით ან ქირურგიული გზით. გულმკერდის დეფორმაციის გამოსწორება ძირითადად კოსმეტიკურია. ფიზიკური თერაპია ან ორთოპედიული საშუალებები სახსრების არასტაბილურობას აკომპენსირებს. გულ-სისხლძარღვთა მკურნალობაში შედის მედიკამენტური და ქირურგიული თერაპიების კომბინაცია. მედიკამენტური თერაპია გულისხმობს აორტის გაფართოების პრევენციას გულისცემის სიხშირის და სისხლის არტერიული წნევის შემცირებით და გულის დარტყმითი მოცულობის გაზრდას β-ადრენობლოკატორების გამოყენებით. მარფანის სინდრომის თაგვის მოდელებზე ჩატარებული უახლესი კვლევებით აღმოჩნდა, რომ ანგიოტენზინის რეცეპტორი ბლოკატორების გამოყენება, როგორიცაა ლოსარტანი, მნიშვნელოვნად ამცირებს აორტის ანევრიზმის განვითარების და დისექციის რისკს; ლოსარტანი β სასიგნალო კასკადის ტრანსფორმაციული ზრდის ჰემოდინამიკური სტრესის და ანტაგონიზმის შემცირების გზით მოქმედებს. ამჟამად კვლავ გრძელდება მარფანის სინდრომის სამკურნალოდ ლოსარტანის კლინიკური კვლევები. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაცვა აგრეთვე შესაძლებელია სპორტის კონტაქტურ სახეობებში, სპორტულ შეჯიბრში და იზომეტრულ ვარჯიშში მონაწილეობის შეზღუდვით. აორტის ფესვის პროფილაქტიკური შეცვლა რეკომენდებულია მაშინ, როდესაც აორტის გაფართოება ან აორტის რეგურგიტაცია მწვავდება. პაციენტთა უმრავლესობა ამჟამად იღებს სარქვლის დამზოგავ აორტის ფესვის პროთეზს, რაც ქრონიკული ანტიკოაგულაციის საჭიროებას ამცირებს.

ორსულობამ შეიძლება დააჩქაროს აორტის პროგრესული გაფართოება ან დისექცია. ცნობილია, რომ აორტის დისექცია შესაძლოა მეორადი იყოს ორსულობასთან და მშობიარობასთან დაკავშირებული ჰორმონული, სისხლის მოცულობის და კარდიალური ცვლილებების შედეგად. ამჟამინდელი მონაცემები მიუთითებს, რომ ორსულობის დროს დისექციის მაღალი რისკია, თუ აორტის ფესვის ზომა ჩასახვის დროს 4 სმ-ზე მეტია. ქალებს შეუძლიათ ორსულობამდე აორტის სარქვლის დამზოგავი პროთეზირება აირჩიონ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მარფანის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებს მარფანის სინდრომიანი ბავშვის გაჩენის 50%-იანი რისკი აქვთ. იმ ოჯახებში, სადაც მარფანის სინდრომის შემთხვევებია, რისკის ქვეშ მყოფი პირების გამოვლენა ხდება მუტაციის აღმოჩენით (თუ იგი ცნობილია ოჯახში) ან კლინიკური გამოკვლევებით. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია, თუ ოჯახში დადგენილია *FBN1* გენის მუტაცია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ჰომოცისტინურიას მარფანის სინდრომის მსგავსი ნიშნები ახასიათებს. როგორ განვასხვავოთ ეს ორი დარღვევა სამედიცინო ანამნეზით? ფიზიკური გასინჯვით? ბიოქიმიური ტესტირებით?
2. როგორი მუტაციებია დომინანტურ-ნეგატიური? რა არის ფუნქციის გაზრდის მუტაციები? შეადარეთ ეს ორი ტიპის მუტაცია ერთმანეთს. რატომ გვხვდება ხშირად დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციები შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევების დროს?
3. ვინმეს რომ მოესურვებინა დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციებით გამოწვეული დარღვევის მკურნალობის გეგმის შექმნა, რატომ უნდა ხდებოდეს მკურნალობა მოლეკულურ დონეზე? რით განსხვავდება ასეთი მკურნალობა ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით გამოწვეული დაავადების მკურნალობისაგან?

ლიტერატურა

Bolar N, Van Laer L, Loeys BL: Marfan syndrome: from gene to therapy, *Curr OpinPediatr* 24:498–504, 2012.

Cook JR, Ramirez F: Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the Marfansyndrome, *Adv Exp Med Biol* 802:77–94, 2014.

Dietz HC: Marfan syndrome. 2001 [Updated 2014]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/.

Lacro RV, Guey LT, Dietz HC, et al: Characteristics of children and young adults withMarfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenololand losartan therapy, *Am Heart J* 165:828–835, 2013.

Yim ES: Aortic root disease in athletes: aortic root dilation, anomalous coronaryartery, bicuspid aortic valve, and Marfan' s syndrome, *Sports Med* 43:721–732,2013.

ᲡᲐᲨᲣᲐᲚᲝᲯᲐᲭᲕᲘᲐᲜᲘ ᲐᲪᲘᲚ-CoA ᲓᲔᲰᲘᲓᲠᲝᲒᲔᲜᲐᲖᲐᲡ ᲓᲔᲤᲘᲪᲘᲢᲘ

(*ACADM* მუტაცია, MIM 201450)

აუტოსომურ-რეცესიული

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲞᲠᲘᲜᲪᲘᲞᲔᲑᲘ

- ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები
- ახალშობილთა სკრინინგი
- ადრეული პრევენცია

ᲫᲘᲠᲘᲗᲐᲓᲘ ᲤᲔᲜᲝᲢᲘᲞᲣᲠᲘ ᲜᲘᲨᲜᲔᲑᲘ

- დაავადების დაწყების ასაკი: 3-დან 24 თვემდე
- ჰიპოკეტოზური ჰიპოგლიკემია
- ღებინება
- ლეთარგია
- ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია

ᲞᲐᲪᲘᲔᲜᲢᲘᲡ ᲘᲡᲢᲝᲠᲘᲐ ᲓᲐ ᲤᲘᲖᲘᲙᲣᲠᲘ ᲒᲐᲛᲝᲕᲚᲘᲜᲔᲑᲔᲑᲘ

ა.ნ., 6 თვის ჯანმრთელი გოგონა, გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში ღებინებით და ლეთარგიით შემოიყვანეს. მისი მშობლები ბიძაშვილები არიან და ჰყავთ 2 წლის ჯანმრთელი ბიჭი. ა.ნ. დაიბადა სოფელში, სადაც ახალშობილს სკრინინგი არ ჩატარებია. საავადმყოფოში ყოფნის დროს პაციენტს ჰქონდა კრუნჩხვა და ფიზიკური გასინჯვით აღენიშნებოდა ღვიძლის გადიდება. სისხლში გლუკოზის კონცენტრაცია იყო 32მგ/დლ, ხოლო კეტონური სხეულები არ აღინიშნებოდა. ელექტროსპრეის იონიზაციის ტანდემურმა მასსპექტრომეტრიამ (TMS) გამოავლინა C10:1-, C8- და C10 აცილკარნიტინების მომატება რაც საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA-ის დეჰიდროგენაზას დეფიციტის სადიაგნოზო ნიშანია (სურ. C-31). კლინიკური ანამნეზის, ფიზიკური გასინჯვისა და TMS-ის შედეგების მიხედვით ბავშვს ჩუტარდა გენეტიკური ტესტირება, რომელმაც გამოავლინა საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას მაკოდირებელი *ACADM* გენის Lys304Glu ჰომოზიგოტური მუტაცია. პაციენტის ასიმპტომური ძმის ტესტირების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ისიც ჰომოზიგოტური იყო *Lys304Glu* მუტაციის მიმართ.

ᲖᲝᲒᲐᲓᲘ ᲓᲐᲮᲐᲡᲘᲐᲗᲔᲑᲐ

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვით მიმდინარე (FAOD) დაავადებები მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების გავრცელებული ჯგუფია, რომელთა ჯამური სიხშირეა 1:9000. საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას (MCAD) დეფიციტი (MIM 201450) ცხიმოვან მჟავათა მიტოქონდრიული დაჟანგვის ციკლში ყველაზე გავრცელებული დეფექტია და წარმოადგენს აუტოსომურ-რეცესიულ დაავადებას, რომელიც გამოწვეულია მუტაციებით MCAD ფერმენტის მაკოდირებელ *ACADM* გენში. თეთრკანიან მოსახლეობაში MCAD-ის დეფიციტის სიხშირე დაახლოებით ისეთივეა, როგორიც ფენოლკეტონურიის - 1:14,000. თუმცა აზიურ და აფრო-ამერიკულ მოსახლეობაში მისი სიხშირე უფრო დაბალია და შეადგენს 1:23,000.

პათოგენეზი

MCAD-ის დეფიციტი გამოწვეულია ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური მუტაციებით *ACADM* გენში. წერტილოვანი მუტაცია c.985A>G იწვევს მომწიფებული MCAD ცილის 304-ე ნაშთში ამინომჟავა ლიზინის ჩანაცვლებას გლუტამინომჟავით (Lys304Glu) და გვხვდება კლინიკურად გამოკვლეული პაციენტების მუტანტური ალელების დაახლოებით 70%-ში, თუმცა დღეისათვის ნეონატალური სკრინინგით გამოვლენილია 90-ზე მეტი ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია.

MCAD ერთ-ერთ იმ ფერმენტს წარმოადგენს, რომელიც მონაწილეობს ცხიმოვანი მჟავების β დაჟანგვის მიტოქონდრიულ ციკლში. თავის მხრივ, β დაჟანგვით იქმნება სუბსტრატი ღვიძლში მიმდინარე კეტოგენეზისთვის, ეს უკანასკნელი კი ენერგიის მთავარი წყაროა, როცა ღვიძლში არსებული გლიკოგენის მარაგი ხანგრძლივი შიმშილის ან ენერგიის გაძლიერებული მოხმარების პერიოდში იწურება. MCAD-ის დეფიციტი დაკავშირებულია ჰიპოკეტოზურ ჰიპოგლიკემიასთან და ხასიათდება დიკარბოქსილური მჟავების, საშუალოჯაჭვიანი აცილგლიცინებისა და აცილკარნიტინების დაგროვებით პლაზმაში და შრატში.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

MCAD-ის დეფიციტის მქონე ბავშვები დაბადებისას ჯანმრთელად გამოიყურებიან, მაგრამ, როგორც წესი, დაავადება ჩვილობის ასაკში ვლინდება, როდესაც, მაგალითად, ვირუსული დაავადების დროს მეტაბოლური სტრესი მატულობს და კალორიების მიღება მცირდება.

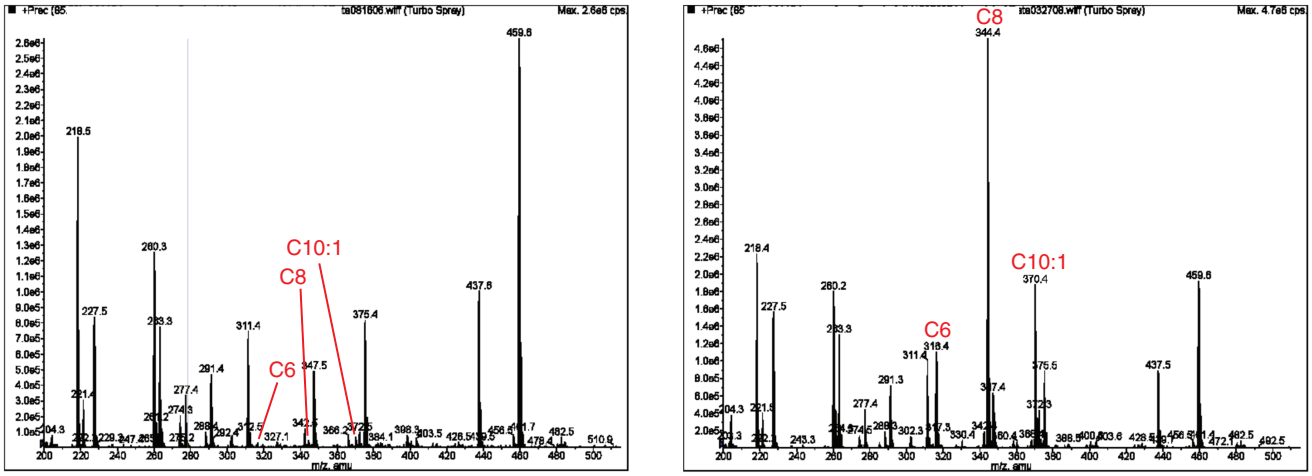
მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება, ჩვეულებრივ, 3-დან 24 თვის ასაკამდე გამოვლინდება, შესაძლებელია მისი უფრო გვიანი ზრდასრულობის დროსაც გამოვლენა. ენერგიაზე გაზრდილი მოთხოვნილებისა და კალორიების მცირე რაოდენობით მიღების კომბინაცია ღებინების, ძილიანობის ან ლეთარგიის მწვავე სიმპტომებს იწვევს. შესაძლოა განვითარდეს კრუნჩხვაც. მწვავე ეპიზოდის დროს ხშირია ჰეპატომეგალია და ღვიძლის დაავადება, რომელიც შეიძლება სწრაფად პროგრესირდეს და კომა და სიკვდილი გამოიწვიოს. პირველი ეპიზოდის დროს მეტაბოლური კრიზისგან პაციენტების 25-50% იღუპება. დიაგნოზის დადგენის შემთხვევაში პროგნოზი კეთილსაიმედოა, რადგან პაციენტს ხშირად კვებავენ და ამ გზით შესაძლებელია გახანგრძლივებული შიმშილის პერიოდის თავიდან აცილება.

ბიოქიმიური კვლევებით ვლინდება ჰიპოკეტოზური ჰიპოგლიკემია. MCAD-ის დეფიციტის სადიაგნოზო ნიშანია პერიფერიულ სისხლში ოქტანოილკარნიტინის (C8:0) მომატება ტანდემური მას-სპექტრომეტრიით (TMS) (იხ. სურ. C-31).

მართვა

მეტაბოლური დეკომპენსაცია შეიძლება სასიკვდილო აღმოჩნდეს, თუ MCAD-ის დეფიციტის დიაგნოზზე ეჭვს არ მივიტანთ, თუმცა, თუ დიაგნოზი დასმულია, დეკომპენსაციის პრევენცია შესაძლებელია შიმშილობის თავიდან აცილების გზით. თუ თანმხლები დაავადების ან ჩატარებული ქირურგიული ოპერაციის გამო კონკრეტული პაციენტის შემთხვევაში გაზრდილია ენერგიაზე მოთხოვნილება და საკვების მიღება შემცირებულია, დეკომპენსაციის თავიდან აცილება ან მკურნალობა შესაძლებელია ვენაში გლუკოზის (10%-იანი დექსტროზისა და ელექტროლიტების შემანარჩუნებელი თერაპია 1.5 ან 2-ჯერ) და კარნიტინის (დიკარბოქსილური მჟავების ეფექტური ექსკრეციის ხელშეწყობა) შეყვანით. პროგნოზი საუკეთესოა MCAD-ის დეფიციტის დიაგნოზის დადგენის და სათანადო სამკურნალო ზომების მიღების შემთხვევაში.

აღნიშნული დაავადების სიხშირის, ასევე პრესიმპტომური დიაგნოზით და დაწყებული მკურნალობით მიღწეული კლინიკური გამოსავლის გათვალისწინებით ნათელი ხდება, რომ FAOD-ები, მათ შორის, MCAD-ის დეფიციტი, იმ დაავადებათა სიაშია, რომლებიც ახალშობილთა სკრინინგს ექვემდებარება. ამის გამო მშრალი სისხლის წვეთიდან TMS-ის საშუალებით აცილკარნიტინის განსაზღვრა მე-20 საუკუნის 90-იანი წლებიდან დაწყებულ ახალშობილთა მრავალ სკრინინგ პროგრამას დაემატა. MCAD-ის შემთხვევაში აღწერილია ცრუ უარყოფითი შემთხვევები, რაც სხვა FAOD-ების დროსაც აღინიშნება, რადგან აცილკარნიტინის პროფილები დაბადებისას შესაძლოა ანომალიური იყოს, მაგრამ შემდეგ, როგორც კი ჩვილი რეგულარულ კვებას დაიწყებს, ცრუ უარყოფითი შედეგი მოგვცეს. ამის გამო ახალშობილთა პირველი სკრინინგით მიღებული



სურათი C-31 პლაზმის აცილკარნიტინის პროფილები, რომლებიც მიღებულია ბუთილირებული ნივთიერებების დაბალი ინექციის ელექტროსპრეი იონიზაციის ტანდემური მასსპექტრომეტრიით. y-ღერძზე ნანახი პიკების სიმაღლე აღნიშნავს სხვადასხვა აცილკარნიტინების რაოდენობას, რომლებიც შეიცავს 6 ნახშირბადს (C6), 8 ნახშირბადს (C8) ან 10 ნახშირბადს ერთი უჯერი კავშირით (C10:1) და განისაზღვრება მათი სპეციფიკური მასისა და მუხტის თანაფარდობით, რომელიც იზომება ატომური მასის ერთეულებით (amu) x -ღერძის გაასწვრივ. **A,** ნორმალური ინდივიდი: C6, C8 და C10:1 პიკების გამოვლენა ძლივს ხერხდება. **B,** საშუალოჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას (MCAD) დეფიციტი პაციენტში: C6, C8 და C10:1 პიკები მნიშვნელოვნადაა მომატებული, განსაკუთრებით მაღალია C8 პიკი, რომელიც დამახასიათებელია MCAD დეფიციტისათვის. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

დადებითი შედეგის შემდეგ უნდა გაიზომოს MCAD-ის აქტივობა ლეიკოციტებში ან ლიმფოციტებში სუბსტრატად ფენილ-პროპიონილ-CoA-ის გამოყენებით ანდა შესრულდეს *MCAD* გენის მოლეკულური ანალიზი. ახალშობილთა სკრინინგი MCAD-ის დეფიციტზე ძალზე წარმატებული გამოდგა, რადგან 75%-ით შეამცირა ამ პაციენტებში მწვავე მეტაბოლური დეკომპენსაციისა და/ან სიკვდილის შემთხვევები.

MCAD-ის დეფიციტის მკურნალობაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება შიმშილის თავიდან აცილებას. სიმპტომურ პაციენტებში მკურნალობის ყველაზე მნიშვნელოვანი ასპექტია კატაბოლიზმის უკუქცევა და ანაბოლიზმის შენარჩუნება მარტივი ნახშირწყლების (მაგ., გლუკოზის აბების ან დამატკბობლების, არადიეტური სასმელების) პერორალურად ან ინტრავენურად მიცემის გზით, თუ პაციენტს არ შეუძლია ანაბოლიზმის შენარჩუნება ან მიღწევა საკვებისა და სითხის პერორალური მიღებით.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

MCAD-ის დეფიციტი აუტოსომურ-რეცესიული გზით მემკვიდრეობს. შესაბამისად, დაავადებული ინდივიდის თითოეულ დედმამიშვილს აქვს დაავადების განვითარების 25%-იანი, ასიმპტომური მატარებლობის 50%-იანი და ჯანმრთელად ან არამატარებლად ყოფნის 25%-იანი რისკი. იმის გათვალისწინებით, რომ MCAD-ის დეფიციტის შემთხვევაში არ არსებობს გენოტიპ-ფენოტიპის გამოკვეთილი თანაფარდობა და ინდივიდები შეიძლება ხანდაზმულობამდე ასიმპტომურები იყვნენ, ცხადი ხდება, რომ MCAD-ის დეფიციტზე კვლევა დაავადებული ბავშვის ყველა დედმამიშვილს უნდა ჩაუტარდეს.

პრენატალური დიაგნოსტიკა ორსულობის დროს MCAD-ის დეფიციტის და სხვა FAOD-ების განვითარების რისკის შესაფასებლად შესაძლებელია ამნიოცენტეზით ან ქორიონული ხაოს ნიმუშიდან (CVS) მიღებული ნაყოფის უჯრედებიდან გამოყოფილი დნმ-ის ანალიზით (იხ. მე-17 თავი). პრენატალური ტესტირების ჩატარებამდე უნდა მოხდეს ოჯახის დაავადებული წევრის დააავადების გამომწვევი ორივე ალელის იდენტიფიკაცია. პრენატალური დიაგნოსტიკა მაღალი რისკის ორსულობის დროს ასევე შეიძლება MCAD-ის ფერმენტული აქტივობის შეფასებით ქორიონული ხაოს ნიმუშში ან ამნიოციტურ კულტურებში. ამნიოციტური კულტურები გამოდგება ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის ანალიზისთვისაც (ფიბრობლასტების კულტურა). იმ წყვილებისთვის, რომლებშიც იდენტიფიცირებულია დაავადების გამომწვევი მუტაციები, ხელმისაწვდომია პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკა. თუმცა პრენატალურ დიაგნოსტიკას თავისი რისკები აქვს და პოსტნატალურ პერიოდში შრატში აცილკარნიტინისა და შარდში აცილგლიცინის დროულად განსაზღვრასთან შედარებით უპირატესობა არ ენიჭება. რეკომენდებულია დაუყოვნებელი პოსტნატალური ტესტირება და ბიოქიმიკოს-გენეტიკოსის კონსულტაცია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. სხვა რომელი FAOD-ებია შეტანილი ახალშობილთა სკრინინგ-პროგრამებში?
2. რა კრიტერიუმებით ხდება დაავადების ახალშობილთა სკრინინგ-პროგრამებში შეტანა?
3. შეიძლება თუ არა *ACADM* გენის ჰეტეროზიგოტური მუტაციის მქონე ინდივიდები გამოვლინდნენ ახალშობილთა სკრინინგით?
4. როგორია ახალშობილთა სკრინინგით მიღებული ცრუ უარყოფითი და ცრუ დადებითი მაჩვენებლები MCAD-ის დეფიციტის შემთხვევაში?

ლიტერატურა

Lindner M, Hoffmann GF, Matern D: Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting, *J InheritMetab Dis* 33:521–526, 2010.

Matern D, Rinaldo P: Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/.

Tein I: Disorders of fatty acid oxidation, *Handb Clin Neurol* 113:1675–1688, 2013.

მილერ-დიკერის სინდრომი (17p13.3 ჰეტეროზიგოტური დელეცია, MIM 247200)

ქრომოსომული დელეცია

ძირითადი პრინციპები

- მიკროდელეციური სინდრომი
- მოსაზღვრე გენის დარღვევა/გენომური დარღვევა
- ჰაპლოუკმარისობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- პირველი და მე-2 ტიპის ლისენცეფალია
- სახის დისმორფიზმი
- მძიმე გლობალური გონებრივი უნარშეზღუდულობა
- კრუნჩხვები
- ნაადრევი სიკვდილი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ბ.ბ., 5 დღის ბიჭი, რომელიც ორსულობის 38-ე კვირას დაიბადა, მოთავსდა ნეონატალური განყოფილების ინტენსიური თერაპიის პალატაში მკვეთრად გამოხატული ჰიპოტონიისა და კვებასთან დაკავშირებული სირთულეების გამო. ბავშვი გაურთულებელი ორსულობის შედეგად დაიბადა; ორსულობის მე-14 კვირაზე ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევა ჩატარდა. ბ.ბ. დაიბადა სპონტანური ვაგინალური მშობიარობით. ახალშობილი აპგარის შკალით დაბადებიდან პირველ წუთზე შეფასდა 8 ქულით, ხოლო მე-5 წუთზე – 9 ქულით. ბავშვის ოჯახის წევრებს არ ჰქონდათ გენეტიკური, ნევროლოგიური ან თანდაყოლილი დაავადებების ანამნეზი. ფიზიკური გასინჯვისას ბ.ბ.-ს აღენიშნებოდა ჰიპოტონია და ზომიერად დისმორფული სახის ნაკვთები, მათ შორის, ბიტემპორალური შევიწროება, ჩაჭყლეტილი ცხვირის ძგიდე, პატარა ცხვირი ზემოთ აწეული ნესტოებით და მიკროგნათია. გამოკვლევის სხვა მონაცემები ნორმის ფარგლებში იყო. ლაბორატორიული გამოკვლევებით სისხლის შრატის ელექტროლიტების მაჩვენებლები, მეტაბოლური სკრინინგის შედეგები და მონაცემები თანდაყოლილ ინფექციებზე ნორმის ფარგლებში იყო. ტვინის ულტრაბგერით სკანირებით გამოვლინდა ჰიპოპლაზიური კორძიანი სხეული, პარკუჭების მსუბუქი დილატაცია და გლუვი ქერქი. ზემოაღნიშნულთან ერთად, გენეტიკოსების გუნდის რჩევით დაინიშნა თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა (MRI) და ქრომოსომული კვლევა მიკრომატრიცის მეთოდით. მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევით გამოვლინდა გასქელებული ქერქი, სრული ცერებრული აგირია (ტვინის ქერქის ნაოჭების არარსებობა), მრავლობითი ცერებრული ჰეტეროტოპიები, ჰიპოპლაზიური კორძიანი სხეული, ნორმალური ნათხემი და ნორმალური ტვინის ღერო. ქრომოსომული მიკრომატრიცის მეთოდმა გამოავლინა 1.2 მბ ზომის დელეცია 17p13.3 უბანში, რომელიც მოიცავდა *LIS1* გენს. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით გენეტიკოსმა აუხსნა მშობლებს, რომ ბ.ბ.-ს ჰქონდა მილერ-დიკერის სინდრომი. მშობლებმა უარი განაცხადეს შემდგომ სამედიცინო ჩარევაზე, გარდა იმისა, რომ ბავშვი კომფორტულად ყოფილიყო. ბ.ბ. 2 თვის ასაკში გარდაიცვალა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

მილერ-დიკერის სინდრომი (MDS, MIM 247200) წარმოადგენს მოსაზღვრე გენის დელეციის სინდრომს, რომელიც გამოწვეულია 17p13.3 ჰეტეროზიგოტური დელეციით; 17p13.3 უბნის ხშირი დელეციის მექანიზმი ჯერ არ არის გარკვეული, მაგრამ მას შეუძლია (სხვა მიკროდელეციის სინდრომების მსგავსად, იხ. მე-6 თავი) გამოიწვიოს რეკომბინაციები დნმ-ის დაბალი სიხშირის ასლის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის. MDS იშვიათი გენეტიკური დარღვევაა და მისი სიხშირე ყველა პოპულაციაში დაახლოებით 40 შემთხვევას შეადგენს 1 მილიონ ახალშობილში.

პათოგენეზი

MDS-ს გამომწვევ 17p13.3 დელეციის უბანში კარტირებულია 50-ზე მეტი გენი, თუმცა მხოლოდ *LIS1* გენია (MIM 601545) დაკავშირებული MDS-ის სპეციფიკურ ფენოტიპურ გამოვლინებასთან; *LIS1*-ის მუტაციის ჰეტეროზიგოტურობა იწვევს ლისენცეფალიას. *LIS1* თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორის აცეტილჰიდროლაზას (PAFAH) არაკატალიზური β–სუბერთეულის თავის ტვინის იზოფორმას კოდირებს. PAFAH თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორის ჰიდროლიზს აწარმოებს, რომელიც ნეირონული მიგრაციის ინჰიბიტორია. PAFAH ასევე აკავშირებს მიკრომილაკებს და მათ სტაბილიზაციას განაპირობებს; წინასწარი გამოკვლევების შედეგად მიიჩნევენ, რომ PAFAH შესაძლოა გარკვეულ როლს ასრულებდეს მიკრომილაკების რეორგანიზაციაში, რაც აუცილებელია ნეირონული მიგრაციისათვის.

MDS-თან დაკავშირებული სხვა დისმორფული დარღვევების მიზეზი მხოლოდ *LIS1*-ს ჰაპლოუკმარისობა არ არის. *LIS1*-ის მუტაციები იწვევს ლისენცეფალიის იზოლირებულ თანამიმდევრობას (isolated lissencephaly sequence - ILS)(MIM 607432) ანუ ლისენცეფალიას დისმორფიზმის სხვა გამოვლინებების გარეშე. იმის გამო, რომ MDS-ის მქონე ყველა პაციენტს აქვს სახის დისმორფული ნიშნები, ამ ტიპის დარღვევა გამოწვეული უნდა იყოს ერთი ან რამდენიმე სხვადასხვა გენის ჰაპლოუკმარისობით MDS-სთვის დამახასიათებელი დელეციის უბანში.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

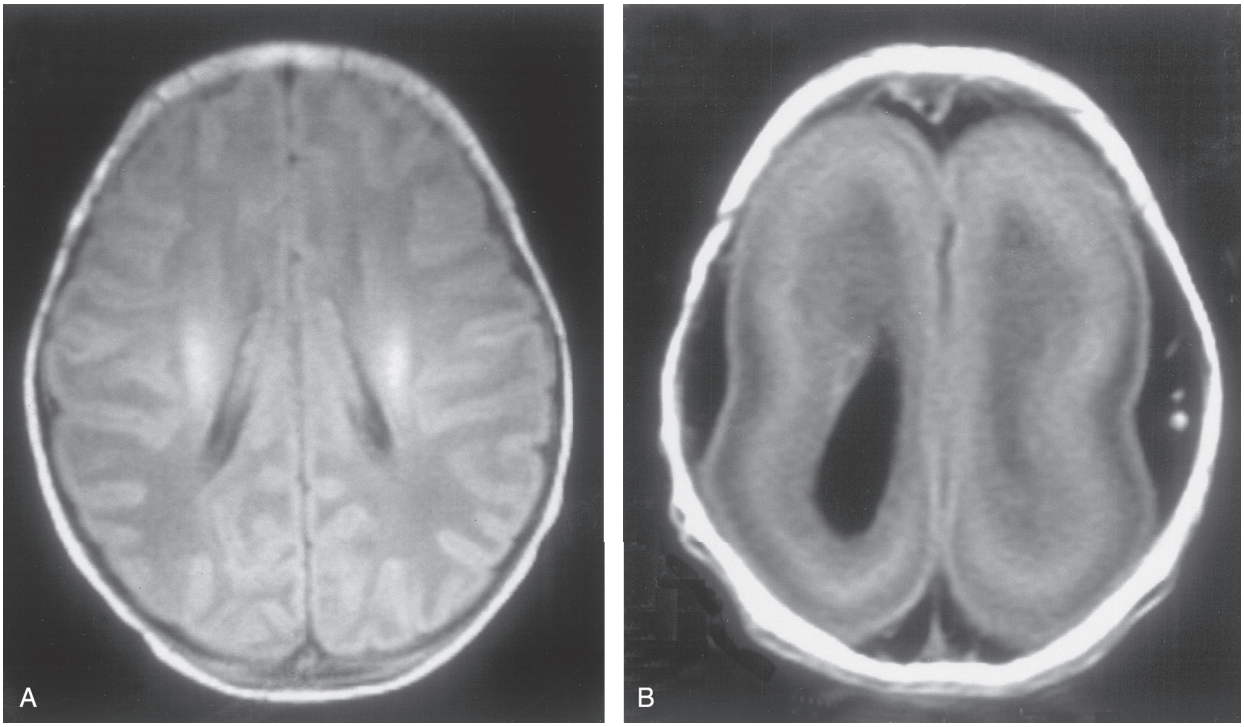
MDS-სთვის დამახასიათებელია თავის ტვინის დისგენეზია, ჰიპოტონია,ზრდის შეფერხება და სახის დისმორფიზმი. პირველი (სრული აგირია) ან მე-2 (გავრცელებული აგირია რამდენიმე ღარით შუბლის ან კეფის პოლუსებზე) ტიპის ლისენცეფალიას ახასიათებს ტვინის დისგენეზია; თავის ტვინის ქერქი 6-ის ნაცვლად 4 შრისგან შედგება, რუხი ნივთიერების ჰეტეროტოპიით და თეთრი ნივთიერების შემცირებით (იხ. მე-14 თავი). ზოგიერთ პაციენტს გულის მანკი და ჭიპის თიაქარიც აღენიშნება.

ხშირად პაციენტის სახის ნაკვთების თავისებურებები და ლისენცეფალიისთვის დამახასიათებელი MRI-ს სურათი საკმარისია MDS დიაგნოზისთვის (სურ. C-32), თუმცა დიაგნოზის დასადასტურებლად საჭიროა 17p13.3 დელეციის გამოვლენა ქრომოსომული ანალიზით, რაც გულისხმობს FISH ანალიზს *LIS1* სპეციფიკური ზონდით ან ქრომოსომული მიკროარეის ანალიზს. პაციენტების დაახლოებით 60%-ს აქვს MDS კრიტიკული უბნის ციტოგენეტიკურად თვალსაჩინო დელეცია. ნორმალური FISH ან მიკროარეის ანალიზი არ გამორიცხავს MDS დიაგნოზს; ზოგიერთ პაციენტს აქვს გენის ნაწილობრივი დელეცია. იზოლირებული ლისენცეფალიის (ILS) მქონე პაციენტებს შესაძლოა ჰქონდეთ *LIS1* გენის მუტაცია, ხოლო მამაკაცებს – *DCX* გენის მუტაცია (X-შეჭიდული გენი, რომელიც ასევე ასოცირდება იზოლირებულ ლისენცეფალიასთან).

MDS-ის მქონე პაციენტები ცუდად იკვებებიან და ზრდაშიც ჩამორჩებიან. ღიმილი, მზერის ხანმოკლე ფიქსაცია და არასპეციფიკური მოტორული პასუხი ის ერთეული შეძენილი უნარებია, რომლებიც ამ პაციენტთა უმრავლესობას უვითარდება. გონებრივ უნარშეზღუდულობასთან ერთად პაციენტები, ჩვეულებრივ, ოპისტოტონუსით, სპაზმებით და კრუნჩხვებითაც იტანჯებიან. თითქმის ყველა პაციენტი 2 წლის ასაკამდე იღუპება.

მართვა

MDS განუკურნებელი დაავადებაა, ამიტომაც მკურნალობა ძირითადად მიმართულია სიმპტომების მართვაზე და პალიატიურ ზრუნვაზე. პრაქტიკულად ყველა პაციენტს



სურათი C-32 თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახულებები ჩვილის შემთხვევაში, რომელსაც არა აქვს ლისენცეფალია (**A**) და მილერ-დიკერის სინდრომით დაავადებულ ჩვილში (**B**). ყურადღება მიაქციეთ ტვინის გლუვ ზედაპირს, გასქელებულ ქერქს და ტვინის კლასიკურ „რვიანის" ფორმას მილერ-დიკერის სინდრომით დაავადებულ პაციენტში. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ესაჭიროება კრუნჩხვების ფარმაკოლოგიური მკურნალობა. ასევე, არასაკმარისი კვების და განმეორებითი ასპირაციის გამო ბევრი პაციენტი ნაზოგასტრული ან გასტროსტომური ზონდის მეშვეობით იკვებება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

პაციენტთა 80%-ს 17p13.3 უბნის დე ნოვო მიკროდელეცია აქვს, ხოლო 20%-ს დელეცია მემკვიდრეულად აქვს მიღებული ბალანსირებული ქრომოსომული რეარანჟირების მატარებელი მშობლისაგან. ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მქონე მშობლისგან დელეციის გადაცემის სიხშირის გამო საჭიროა ჩატარდეს ორივე მშობლის კარიოტიპის და FISH ანალიზი *LIS1*-სთვის. 17p13.3 უბნის მომცველი ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელ მშობელს დაავადებული შვილის ყოლის (MDS ან dupl7p) დაახლოებით 25%-იანი რისკი აქვს, ხოლო ორსულობის შეწყვეტის რისკი დაახლოებით 20%-ია. ამის საპირისპიროდ, თუ პაციენტის MDS დე ნოვო დელეციის შედეგია, მაშინ მისი მშობლების მომდევნო შვილებში MDS-ის რეციდივის რისკი დაბალია (თუმცა არა ნულის ტოლი, გონადური მოზაიციზმის ალბათობის გამო).

მიუხედავად იმისა, რომ MDS-ის დროს ტვინის მანკები ორსულობის მესამე და მეოთხე თვეზე ნეირონების ქერქისკენ არასრული მიგრაციის გამო ვითარდება, ლისენცეფალიის გამოვლენა ფეტალური MRI-ითან ულტრასონოგრაფიით ორსულობის გვიან ვადამდე ვერ ხერხდება. MDS-ის პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელია 17p13.3 დელეციის აღმოჩენა ნაყოფის ქორიონულ ხაოებში ან ამნიოციტებში.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რუბენშტეინ-ტაიბის სინდრომი გამოწვეულია 16p13.3 დელეციით ან *CREBBP* ტრანსკრიფციის ფაქტორის მუტაციით. შეადარეთ და განასხვავეთ ურთიერთობა, რომელიც არსებობს *CREBBP*-ს და რუბენშტეინ-ტაიბის სინდრომს და *LIS1*-ს და MDS-ს შორის. რატომ არის MDS მოსაზღვრე გენური დელეციის სინდრომი, ხოლო რუბენშტეინ-ტაიბის სინდრომი – არა?
2. მე-17 ქრომოსომაში *LIS1*-ის ან X ქრომოსომაში *DCX*-ის მუტაციები იზოლირებული ლისენცეფალოპათიის (ILS) შემთხვევათა 75%-ს იწვევს. ოჯახური ანამნეზის და ტვინის MRI-ის სკანირების რომელი მონაცემები შეიძლება გამოვიყენოთ იმისათვის, რომ ერთმანეთისგან გავმიჯნოთ *DCX* და *LIS1*?
3. ორსულობის 30-ე კვირას ქალს ჩაუტარდა ნაყოფის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, რომელმაც ნაყოფის ლისენცეფალოპათია აჩვენა. ორსულობა გართულების გარეშე მიმდინარეობდა და ადრე ჩატარებული ულტრაბგერითი გამოკვლევები ნორმალური იყო. რა სახის კონსულტაციაა საჭირო და როგორ უნდა შეფასდეს ეს მდგომარეობა? განიხილეთ თქვენი მიდგომა იმ შემთხვევისთვის, თუ ქალი ან მისი მეუღლე 32-კვირიანი ორსულობის შეწყვეტას მოისურვებს.

ლიტერატურა

Dobyns WB, Das S: LIS1-Associated lissencephaly/subcortical band heterotopia.Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5189/.

Hsieh DT, Jennesson MM, Thiele EA, et al: Brain and spinal manifestations ofMiller-Dieker syndrome, *Neurol Clin Pract* 3:82–83, 2013.

Wynshaw-Boris A: Lissencephaly and LIS1: insights into molecular mechanisms ofneuronal migration and development, *Clin Genet* 72:296–304, 2007.

მიოკლონური ეპილეფსია წითელი „დაფლეთილი“ ბოჭკოებით (მიტოქონდრიული *tRNA*^{lys} მუტაცია)

მიტოქონდრიული, დედისეული

ძირითადი პრინციპები

- მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციები
- რეპლიკაციური სეგრეგაცია
- ექსპრესიის ზღურბლი
- მუტაციის მაღალი სიხშირე
- მუტაციების ასაკობრივი დაგროვება
- ჰეტეროპლაზმია

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულობის ჩათვლით
- მიოპათია
- დემენცია
- მიოკლონური გულყრები
- ატაქსია
- სიყრუე

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

რ.ს., 15 წლის ბიჭი, რომელსაც ჰქონდა მიოკლონური ეპილეფსია, გაგზავნეს ნეიროგენეტიკურ კლინიკაში; ელექტროენცეფალოგრამა ხასიათდებოდა ნელი ტალღების ჯგუფური და ერთეული განმუხტვების კომპლექსით. გულყრების განვითარებამდე ბიჭი თავს კარგად გრძნობდა და ნორმალურად ვითარდებოდა. ოჯახური ისტორიიდან აღსანიშნავი იყო ბიძა დედის მხრიდან, რომელიც 53 წლის ასაკში გარდაიცვალა არადიაგნოზირებული მიოპათიური დარღვევით; დეიდა, რომელსაც 37 წლის ასაკში ატაქსია დაემართა და პროგრესირებადი დემენცია ჰქონდა და 80 წლის ბებია დედის მხრიდან, რომელსაც ჰქონდა სიყრუე, დიაბეტი და თირკმლის დისფუნქცია. რ.ს.-ს გასიჯვისას გამოვლინდა კუნთების განლევა და სისუსტე, მიოკლონუსი და ატაქსია. გამოკვლევის საწყის ეტაპზე ნეიროსენსორული სმენის დაკარგვა, ნერვის გამტარობის სიჩქარის შემცირება და სისხლსა და ზურგის ტვინის სითხეში ლაქტატის ზომიერად მომატებული დონეები აღმოჩნდა. კუნთის ბიოფსიის შედეგად განისაზღვრა ანომალიური მიტოქონდრიები, რომლებიც არასაკმარისად იღებებოდა ციტოქრომ ოქსიდაზათი და წითელი „დაფლეთილი“ ბოჭკოები, კუნთოვანი ბოჭკოები სუბსარკოლემური მიტოქონდრიებით, რომლებიც გომორის ტრიქრომის საღებავით წითლად იღებებოდა. ჩონჩხის კუნთის ბიოფსიური მასალის მიტოქონდრიული გენომის (მიტ-დნმ) მოლეკულური ტესტირების შედეგად იდენტიფიცირდა ჰეტეროპლაზმური მუტაცია (8344G>A, ტ-რნმ^{lys} გენი), რომელიც, როგორც ცნობილია, უკავშირდება მიოკლონურ ეპილეფსიას წითელი „დაფლეთილი“ ბოჭკოებით (MERRF), როდესაც დაზიანებულია კუნთის მიტოქონდრიული დნმ-ის 80%. რ.ს.-ს დედის, დეიდის და ბებიის სისხლის ნიმუშების ტესტირებამ დაადასტურა, რომ ამ მუტაციის მიმართ ისინიც ჰეტეროპლაზმურები იყვნენ. გარდაცვლილი ბიძის აუტოფსიის შედეგად კუნთების ზოგიერთ ჯგუფში წითელი „დაფლეთილი“ ბოჭკოები გამოვლინდა. ექიმმა ოჯახის წევრებს (რ.ს.-ს და-ძმებს და დედის და-ძმებს) კონსულტაციის დროს აუწყა, რომ ისინი ჟანგვით ფოსფორილირებაში მონაწილე მიტოქონდრიული დნმ-ის (მიტ-დნმ) საზიანო მუტაციის გამომჟღავნებული ან გამოუმჟღავნებელი მატარებლები იყვნენ. ოჯახის არც ერთმა სხვა წევრმა მუტაციაზე ტესტირება არ მოისურვა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

MERRF (MIM 545000) იშვიათი პანეთნიკური დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია ტ-რნმ^{lys} გენის მუტაციებით მიტოქონდრიულ დნმ-ში. პაციენტების 90%-ზე მეტს აღენიშნება ამ გენის სამიდან ერთი მუტაცია: შემთხვევათა 80% განპირობებულია 8344G>C, ხოლო დანარჩენი 10% გამოწვეულია 8356T>C და 8363G>A მუტაციებით (იხ. სურ. 12-26). დაავადება მემკვიდრეობით გადაეცემა დედისეული ხაზით, რადგან მიტოქონდრიების მემკვიდრეობა თითქმის ყოველთვის დედისგან ხდება. MERRF პაციენტები მუტანტური მიტოქონდრიების მიმართ თითქმის ყოველთვის ჰეტეროპლაზმურები არიან (იხ. მე-7 და მე-12 თავები).

პათოგენეზი

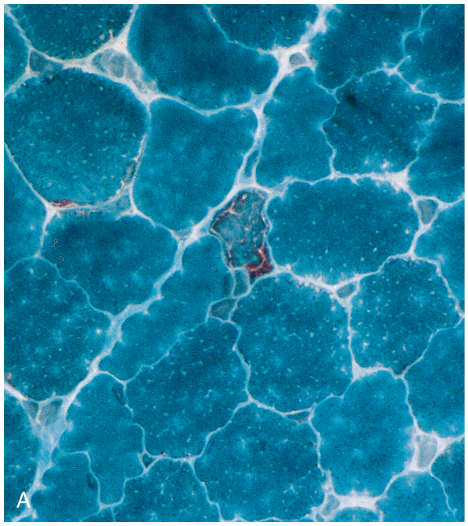
მიტოქონდრიაში ჟანგვითი ფოსფორილირების დროს ადენოზინტრიფოსფატის (ატფ) წარმოქმნის გზით უჯრედული პროცესებისთვის საჭირო ენერგია წარმოიქმნება. ჟანგვითი ფოსფორილების პროცესს 5 ფერმენტული კომპლექსი (I-დან V-მდე) წარმართავს. II კომპლექსის გარდა თითოეული კომპლექსის ზოგი კომპონენტი მიტ-დნმ-ში კოდირდება, ზოგი კი ბირთვულ გენომში. მიტ-დნმ ჟანგვითი ფოსფოლირების კომპლექსების 13 პოლიპეპტიდს, ასევე 2 რიბოსომულ რნმ-ს და 22 ტრანსპორტულ რნმ-ს კოდირებს (იხ. სურ 12-26).

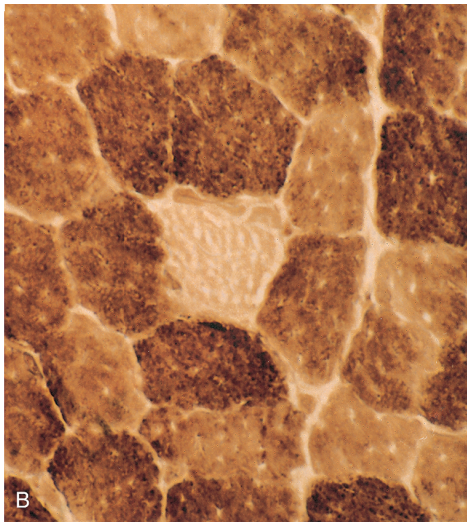
MERRF-ის დროს, როგორც წესი, I და IV კომპლექსების აქტივობა მკვეთრად დაქვეითებულია. MERRF-თან დაკავშირებული ტ-რნმ^{lys} მუტაციები 50-60%-ით ამცირებს დატვირთული ტ-რნმ^{lys}-ის შემცველობას მიტოქონდრიაში და ამის გამო ტრანსლაციის ეფექტურობას აქვეითებს ისე, რომ შემთხვევათა 26%-ში ლიზინის ნებისმიერ კოდონთან შეიძლება ტრანსლაცია შეწყდეს. I და IV კომპლექსების კომპონენტების უმეტესობა მიტოქონდრიაში სინთეზდება, ამიტომ ისინი ყველაზე ძლიერ ზიანდება.

იმის გამო, რომ თითოეული მიტოქონდრია მრავალ მიტ-დნმ-ს შეიცავს, ხოლო თითოეული უჯრედი – მრავალ მიტოქონდრიას, ერთი უჯრედი შეიძლება სხვადასხვა თანაფარდობით შეიცავდეს ნორმალურ მიტ-დნმ-ებსაც და ანომალიურ მიტ-დნმ-ებსაც, ამიტომ MERRF ფენოტიპის ექსპრესია ნებისმიერ უჯრედში, ორგანოში თუ ინდივიდში საბოლოოდ დამოკიდებულია ჟანგვითი ფოსფორილირების უნარის ზოგად დაქვეითებაზე. დარღვეული ფენოტიპის ექსპრესიის ზღურბლი დამოკიდებულია ჟანგვითი პროცესების მოთხოვნა-მიწოდებას შორის ბალანსზე. ეს ზღურბლი განსხვავებულია ინდივიდებს შორის, სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში, სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში.

MERRF ფენოტიპის ექსპრესიის ზღურბლი ცალკეულ ქსოვილში, რომელიც ჰეტეროპლაზმურია ტ-რნმ^{lys}-ის მიმართ, შეიძლება გაიზარდოს ნორმალურ მიტ-დნმ-ში მუტაციების დაგროვების შედეგად ან მუტანტური მიტ-დნმ-ების შემცველობის გაზრდით. მიტ-დნმ-ს ბირთვულ დნმ-თან შედარებით მუტაციების 10-ჯერ მაღალი სიხშირე ახასიათებს; ეს შესაძლოა ჟანგვითი ფოსფორილირებისას წარმოქმნილი ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების მაღალი კონცენტრაციის, დამცავი ჰისტონების არარსებობის ან დნმ-ის არაეფექტური რეპარაციის შედეგი იყოს. რადგან მიტ-დნმ-ს არა აქვს ინტრონები, მაკოდირებელ თანამიმდევრობებს, ჩვეულებრივ, შემთხვევითი მუტაციები აზიანებს. მუტაციების გაზრდილი სიხშირის შესაბამისად, ასაკთან ერთად თანდათან კლებულობს მიტოქონდრიების ეფექტურობა და ჟანგვითი ფოსფოლირილების აქტივობის რეზერვის შემცირების პარალელურად, სავარაუდოდ, იზრდება მეტაბოლური გზის დეფექტების გამოვლენა.

მუტანტური მიტ-დნმ-ის შემცველობის ზრდა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს მემკვიდრულობის, მუტანტური მიტ-დნმ-ის უპირატესი რეპლიკაციის და სელექციის კომბინაციით. პირველი: ჰეტეროპლაზმური დედების შვილებში მიტ-დნმ-ის გენოტიპები ძლიერ განსხვავებული თანაფარდობით გვხვდება რეპლიკაციური სეგრეგაციის გამო, ანუ ოოგონიური პოპულაციის ექსპანსიის დროს მიტოქონდრიები შემთხვევითად გადანაწილდება უჯრედებში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მიტოქონდრიული „გენეტიკური ბოთლის ყელის“ ეფექტი ოოგენეზის განმავლობაში. მეორე: როდესაც ინდივიდის ჰეტეროპლაზმური უჯრედები მიტოზს განიცდიან, მიტ-დნმ-ის გენოტიპების თანაფარდობა შვილეულ და დედისეულ უჯრედებს შორის რეპლიკაციური სეგრეგაციის გამო იცვლება. მესამე: რადგან მიტ-დნმ-ის გენოტიპების თანაფარდობის ცვლილება გავლენას ახდენს უჯრედულ ფენოტიპზე, მიტ-დნმ ძლიერი სელექციური წნეხის ქვეშ არის; სელექციის ინტენსივობა





სურათი C-33 ოთხთავა კუნთის ჰისტოლოგიური სურათი. A, მოდიფიცირებული გომორის ტრიქრომით შეღებვა, რომელიც გვიჩვენებს წითელ „დაფლეთილ“ ბოჭკოს (x525). **B,** ციტოქრომული ოქსიდაზით შეღებვა, რომელიც გვიჩვენებს ციტოქრომული ოქსიდაზას არარსებობას კუნთის დაზიანებულ ბოჭკოში მიტოქონდრიული დნმ-ის დეფექტით (x525). *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

განსხვავებულია სხვადასხვა ქსოვილში და ერთი და იგივე ინდივიდის სხვადასხვა ქსოვილში განსხვავებული მიტ-დნმ-ის პოპულაციების წარმოშობას განაპირობებს. ამრიგად, მიტ-დნმ-ის გადაცემა როგორც უჯრედიდან უჯრედში, ისე ერთი თაობიდან მეორეში, პოპულაციური გენეტიკის კანონზომიერებებს ექვემდებარება.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

კლასიკური MERRF-ის ფენოტიპი მოიცავს მიოკლონურ ეპილეფსიას და მიტოქონდრიულ მიოპათიას წითელი „დაფლეთილი“ კუნთოვანი ბოჭკოებით (სურ. C-33). დაავადებას აგრეთვე ახასიათებს ტვინის ღეროს ანომალიით გამოწვეული პასუხები, სმენის ნეიროსენსორული დაკარგვა, ატაქსია, თირკმლის დისფუნქცია, დიაბეტი, კარდიომიოპათია და დემენცია. სიმპტომების გამოვლენა იწყება ბავშვობაში ან ზრდასრულ ასაკში და ჯანმრთელობის გაუარესება შეიძლება ნელი ან სწრაფი ტემპით მოხდეს.

იმის გამო, რომ მიტ-დნმ-ის გენეტიკა რაოდენობრივ და სტოქასტურ კანონზომიერებებს ექვემდებარება, დაავადებული ნათესავების კლინიკური ნიშნები განსხვავდება ხასიათის და სიმძიმის მიხედვით და არ გააჩნია გამოკვეთილი კლინიკური სურათი. კუნთის ბიოფსიურ მასალაში წითელი „დაფლეთილი“ ბოჭკოების არარსებობა MERRF-ის დიაგნოზს არ გამორიცხავს. საგვარტომო ნუსხებიდან ჩანს, რომ ფენოტიპები ძირითადად თანაფარდობაშია ჟანგვითი ფოსფორილირების დეფიციტის სიმძიმესთან, თუმცა ჩონჩხის კუნთში მუტანტური დნმ-ის პროცენტულ შემცველობასთან თანაფარდობა მის ასაკთან შესაბამისობას საჭიროებს. ერთ საგვარტომოში ახალგაზრდას, რომელსაც ჩონჩხის კუნთებში ნორმალური მიტ-დნმ-ის შემცველობა 5% ჰქონდა, აღენიშნებოდა მძიმე კლინიკური და ბიოქიმიური ფენოტიპი; სხვა ახალგაზრდებს, რომელთაც ნორმალური მიტ-დნმ-ის შემცველობა 15% ჰქონდათ, ნორმალური ფენოტიპი ახასიათებდათ; ასაკოვან ინდივიდს ნორმალური მიტ-დნმ-ის 16%-იანი შემცველობით დაავადების მძიმე ფენოტიპური გამოვლინება ჰქონდა. ექსპრესიის ასეთი სურათი იმის მაუწყებელია, რომ ასაკთან ერთად ხდება სიმპტომების პროგრესული დაგროვება, ჟანგვითი ფოსფორილების უნარი ორგანოს ექსპრესიის ზღურბლს ქვემოთ ეცემა და ხდება ასაკზე დამოკიდებული ჟანგვითი ფოსფორილების დაქვეითება, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმპტომების გამოვლენაში და პროგრესირებაში.

მართვა

მკურნალობა სიმპტომური და პალიატიურია. ჯერჯერობით არანაირი სპეციფიკური თერაპიული კურსი არ არსებობს. პაციენტების უმრავლესობას ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპლექსების აქტივობის ოპტიმიზაციისათვის კოფერმენტ Q10-ის და L-კარნიტინის დანამატები მიეწოდება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

დაავადებული მამაკაცების მხრიდან დაავადების ნიშნების შვილებზე გადაცემის რისკი ნულის ტოლია, ერთადერთი ცნობილი გამონაკლისის გარდა, რადგან მამისეული მიტ-დნმ მემკვიდრეობით არ გადაეცემა. პრენატალური ტესტირებით შეუძლებელია ზუსტად შეფასდეს დაავადებული ან ჯანმრთელი, MERRF მუტაციის მატარებელი დედისგან შვილებზე დაავადების გადაცემის რისკი, რადგან კრიტიკული პარამეტრების (რეპლიკაციური სეგრეგაცია, ქსოვილების სელექცია და სომატური მიტ-დნმ-ის მუტაციები) წინასწარი პროგნოზირება შეუძლებელია.

ანალოგიურად გართულებულია რისკის ქვეშ მყოფი ოჯახის წევრების სისხლის ნიმუშების მოლეკულური ტესტირებაც ორი ძირითადი პრობლემის გამო: პირველი, რეპლიკაციური სეგრეგაციის და ქსოვილების სელექციის გამო მუტაცია შეიძლება არ აღმოჩნდეს სისხლში, ამიტომაც ტესტის უარყოფითი პასუხი არ გამორიცხავს ოჯახის წევრის მიერ მიტ-დნმ-ის მუტაციის მატარებლობას. მეორე, რეპლიკაციური სეგრეგაციის გამო, ტესტის დადებითი პასუხი არც სხვა ქსოვილებში მუტანტური მიტ-დნმ-ის თანაფარდობას განსაზღვრავს და არც დაავადების მოსალოდნელ სიმძიმეს.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. როგორ ხდება, რომ მუტანტურ მიტ-დნმ-ის მოლეკულას, რომელიც უჯრედში დე ნოვო წარმოიქმნება ასობით ნორმალურ მოლეკულასთან ერთად, ისეთი ძლიერი გავლენა აქვს, რომ ენერგიის წარმომქნელი უნარი ქვეითდება და დაავადების სიმპტომები ვითარდება?
2. როგორ შეუძლიათ მიტოქონდრიულ მუტაციებს, რომლებიც არღვევენ ჟანგვითი ფოსფორილების პროცესს, გაზარდონ მიტ-დნმ-ის მუტაციების სიხშირე?
3. როგორ შეუძლიათ მიტოქონდრიულ მუტაციებს, რომლებიც არღვევენ ჟანგვითი ფოსფორილების პროცესს, დაჩქარონ დაბერების პროცესი?
4. ნაყოფში ჟანგბადის პოტენციალი დაბალია და ენერგიის უმეტესი ნაწილი გლიკოლიზის შედეგად მიიღება. როგორ მოქმედებს ეს ფაქტი საზიანო ჟანგვითი ფოსფორილების მუტაციების პრენატალურ ექსპრესიაზე?

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Abbott JA, Francklyn CS, Robey-Bond SM: Transfer RNA and human disease, *FrontGenet* 5: 158, 2014.

DiMauro S, Hirano M: MERRF. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/.

Suzuki T, Nagao A, Suzuki T: Human mitochondrial tRNAs: biogenesis, function,structural aspects and diseases, *Ann Rev Genet* 45:299–329, 2011.

ნეიროფიბრომატოზი 1 (*NF1* მუტაცია, MIM 162200)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- უკიდურესი პლეიოტროპია
- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები
- ალელური ჰეტეროგენურობა
- დე ნოვო მუტაციები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალურიდან მოზარდობამდე
- რძიანი ყავის ფერი ლაქები
- წერტილოვანი პიგმენტური ლაქები იღლიის და საზარდულის მიდამოში
- კანქვეშა ნეიროფიბრომები
- ლიშის კვანძები (ფერადი გარსის ჰამარტომები)
- თვალის გლიომა
- ძვლის სპეციფიკური დაზიანება

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.მ.-ს, 2 წლის გოგონას, კლინიკაში შემოსვლისას სხეულზე აღენიშნებოდა ხუთი რძიანი ყავის ფერი ლაქა (რომელთაგან სამის დიამეტრი 5 მმ-ს აღემატებოდა). არ ჰქონდა წერტილოვანი, პიგმენტური ლაქები იღლიის ქვეშ და საზარდულის მიდამოში, არც ძვლის დაზიანება და არც ნეიროფიბრომები. მისი მშობლების გასინჯვამ ნეიროფიბრომატოზისათვის დამახასიათებელი ნიშნები ვერ გამოავლინა. გენეტიკოს-კონსულტანტმა მშობლებსა და პედიატრს აცნობა, რომ ლ.მ.-ის მონაცემები არ შეესაბამებოდა პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზისთვის დამახასიათებელ კლინიკურ კრიტერიუმებს.

ლ.მ. გენეტიკური კვლევის კლინიკაში 5 წლის ასაკში დაბრუნდა. ამ დროისათვის მას აღენიშნებოდა ლიშის კვანძები ორივე თვალზე და 12 რძიანი ყავის ფერი ლაქა, აქედან რვის დიამეტრიც, სულ მცირე, 5 მმ იყო, ასევე წერტილოვანი პიგმენტური ლაქები ორივე იღლიის ქვეშ. პაციენტს პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზის დიაგნოზი დაუსვეს, მშობლებს კი აცნობეს, რომ მათ შვილს, სავარაუდოდ, დე ნოვო მუტაცია ჰქონდა და, აქედან გამომდინარე, მისი გამეორების რისკი დაბალი იქნებოდა, თუმცა გონადურ მოზაიციზმს ვერ გამორიცხავდნენ.

ლ.მ.-ს მშობლებმა უარი თქვეს ლ.მ.-ს მოლეკულური ტესტირებაზეც და დედის მომდევნო ორსულობისას პრენატალურ ტესტირებაზეც.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ნეიროფიბრომატოზი 1 (NF1, MIM162200) პანეთნიკური აუტოსომურ-დომინანტური მდგომარეობაა, რომლის სიმპტომებიც უმეტესად ვლინდება კანზე, თვალებში, ჩონჩხსა და ნერვულ სისტემაში. NF1გამოწვეულია ნეიროფიბრომინის გენის (*NF1)* მუტაციებით. დაავადება 3500 ინდივიდიდან ერთში მჟღავნდება, რის გამოც ის ყველაზე გავრცელებულია აუტოსომურ-დომინანტურ გენეტიკურ მდგომარეობებს შორის. პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს დე ნოვო მუტაციები აქვს; *NF1* გენის მუტაციის სიხშირე ერთ-ერთი ყველაზე მაღალია ადამიანის გენებს შორის – ყოველი 10,000 ცოცხლადშობილიდან ერთს მუტაცია აქვს. დე ნოვო მუტაციების დაახლოებით 80% მამისეული წარმოშობისაა, თუმცა მუტაციის სიხშირის ზრდაზე მამის ასაკის ზეგავლენა დადასტურებული არ არის (იხ. მე-4 თავი).

პათოგენეზი

NF1 დიდი ზომის გენია (350 კბ და 60 ეგზონი), რომელიც კოდირებს ნეიროფიბრომინს, ცილას, რომელიც თითქმის ყველა ქსოვილში ექსპრესირებს (განსაკუთრებით – თავის ტვინის, ზურგის ტვინისა და პერიფერიული ნერვული სისტემის ქსოვილებში). ფიქრობენ, რომ ნეიროფიბრომინი რამდენიმე უჯრედშიდა პროცესს არეგულირებს, მათ შორის, RasGTP-აზას გააქტივებას; აქედან გამომდინარე, ის უჯრედების პროლიფერაციას აკონტროლებს და მოქმედებს, როგორც სიმსივნის სუპრესორი.

NF1 გენში 500-ზე მეტი მუტაციაა ნანახი; მათი უმეტესობა უნიკალურია თითოეული ოჯახისთვის. კლინიკური გამოვლინებები გენის პროდუქტის ფუნქციის დაკარგვის შედეგია; მუტაციათა 80% ცილის რაოდენობის შემცირებას იწვევს. დაავადების გამომწვევი მუტაციის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია NF1-ის მქონე ინდივიდთა 95%-ზე მეტში.

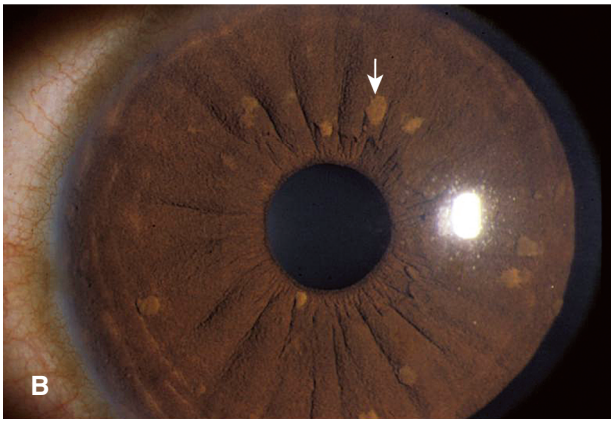
NF1-ს ახასიათებს უკიდურესი კლინიკური მრავალფეროვნება როგორც სხვადასხვა ოჯახს, ისე ერთი ოჯახის სხვადასხვა წევრს შორის. აღნიშნული მრავალფეროვნება, ალბათ, გამოწვეულია გენეტიკური, არაგენეტიკური ან სტოქასტური ფაქტორების კომბინაციით. გენოტიპურ-ფენოტიპური თანაფარდობა გამოკვეთილი არ არის, თუმცა დიდი ზომის დელეციები მეტწილად ნეიროგანვითარების პრობლემების მქონე NF1 პაციენტებშია გავრცელებული.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

NF1 მულტისისტემური დარღვევაა ნევროლოგიური, ძვალ-კუნთოვანი, ოფთალმოლოგიური, კანის ანომალიებით და ნეოპლაზიის მიმართ წინასწარგანწყობით (სურ. C-29). NF1-ს დიაგნოზის დასმა შეიძლება, თუ ინდივიდი შემდეგი კრიტერიუმებიდან ორს ან მეტს აკმაყოფილებს: ექვსი და მეტი რძიანი ყავის ფერი ლაქა, რომელთა დიამეტრი არანაკლებ 5 მმ (პრეპუბერტულ ასაკში) ან 15 მმ-ია (პოსტპუბერტულ ასაკში); ნებისმიერი ტიპის ორი ან მეტი ნეიროფიბრომა ან ერთი პლექსიფორმული ნეიროფიბრომა; წერტილოვანი პიგმენტური ლაქები იღლიის ან საზარდულის არეში; თვალის გლიომა; ორი ან მეტი ლიშის კვანძი; ძვლის დამახასიათებელი ფენოტიპი (სფენოიდური დისპლაზია და გრძელი ძვლის ზედა შრის გათხელება თანდართული ფესვდოართროზით ან მის გარეშე); NF1-ით დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი.

NF1-ით დაავადებული თითქმის ყველა ინდივიდი (ოჯახური ანამნეზის გარეშე) რვა წლის ასაკისათვის კლინიკურ კრიტერიუმებს უნდა აკმაყოფილებდეს. NF1-ის მემკვიდრული ფორმის შემთხვევაში ბავშვების კლინიკური იდენტიფიცირება, ჩვეულებრივ, პირველსავე წელს ხდება, ვინაიდან ამ დროისათვის დაავადებისთვის დამახასიათებელი ერთი თავისებურების გამოვლენაც საკმარისია.

მიუხედავად იმისა, რომ პენეტრანტობა ძირითადად სრულია, გამოვლინებები შეიძლება უკიდურესად განსხვავებული იყოს. თითქმის ყველა ინდივიდს აქვს მრავლობითი რძიანი ყავის ფერი ლაქები და ამ დროს პიგმენტური წერტილები პაციენტების 90%-ს აღენიშნება. NF1-ის მქონე ბევრ პაციენტს მხოლოს კანის გამოვლინებები ან ფერად გარსზე ლიშის კვანძები აქვს. დიდი რაოდენობით ნეიროფიბრომა, ჩვეულებრივ, ზრდასრულებში გვხვდება. პლექსიფორმული ნეიროფიბრომა ნაკლებადაა გავრცელებული. თვალის გამოვლინებებიდან ხშირია თვალის გლიომები (რამაც შეიძლება სიბრმავე გამოიწვიოს) და ლიშის კვანძები ფერად გარსზე. ძვლოვანი სისტემის მხრივ ყველაზე სერიოზული გართულებებია სკოლიოზი, ხერხემლის დისპლაზია, ფსევდოართროზი და ძვლების გაძლიერებული ზრდა. ხშირია ასევე ფილტვის, თირკმლის და თავის ტვინის სისხლძარღვების სტენოზი და ჰიპერტენზია. NF1-ის მქონე ბავშვებში (გარდა ნეიროფიბრომებისა) ყველაზე გავრცელებულ ნეოპლაზიებს წარმოადგენს მხედველობის ნერვის გლიომა, თავის ტვინის სიმსივნეები და ავთვისებიანი მიელოიდური დარღვევები. NF1-ით დაავადებულ ბავშვთა დაახლოებით ნახევარს აღენიშნება დასწავლის უნარის დაქვეითება ან ყურადღების დეფიციტი,



სურათი C-34 **A,** პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზის კანის გამოვლინებები, ასობით პატარა და საშუალო ზომის მოწითალო ფერის პაპულოზური ნეიროფიბრომების და ორი დიდი ზომის რძიანი ყავის ფერი ლაქის ჩათვლით (*ისრები*). **B,** ფერადი გარსი, სადაც ჩანს მრავალი ლიშის კვანძი (ერთი ტიპური კვანძი მითითებულია *ისრით*). *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

რაც შეიძლება ზრდასრულ ასაკში შენარჩუნდეს. შესაძლოა ფეოქრომოციტომის განვითარებაც.

ინდივიდებს, რომელთაც NF1-ის ნიშნები სხეულის მხოლოდ ერთ, შემოფარგლულ უბანზე აქვთ და ჯანმრთელი მშობლები ჰყავთ, შესაძლოა კლინიკური მახასიათებლების უჩვეულო სახით განაწილების დიაგნოზი დაუსვან, რაც შემთხვევის ან *NF1* გენის მუტაციის სომატური მოზაიციზმის შედეგს წარმოადგენს.

მართვა

NF1 კლინიკური დიაგნოზია. მუტაციების იდენტიფიციკაცია რუტინულად არ ტარდება გენის ზომისა და უკიდურესი ალელური ჰეტეროგენურობის გამო, თუმცა კლინიკურად შესაძლებელი და სასარგებლოა იმ პაციენტებისათვის, რომელთა დიაგნოზი ბოლომდე გარკვეული არ არის. განკურნების არანაირი მეთოდი არ არსებობს, აქედან გამომდინარე, მკურნალობისას აქცენტი კეთდება სიმპტომურ მართვაზე. NF1-ით დაავადებულ ინდივიდებში მიმდინარე დაკვირვება გულისხმობს ყოველწლიურ სამედიცინო შემოწმებას, რომელსაც NF1-ის მართვაში გამოცდილების მქონე პირი აწარმოებს. ასევე უნდა ჩატარდეს ყოველწლიური ოფთალმოლოგიური შემოწმება ბავშვობის პერიოდში (უფრო იშვიათად ბავშვობის ასაკში, ვიდრე მოზრდილობისას), ბავშვის განვითარების მდგომარეობის რეგულარული შეფასება და სისხლის წნევის რეგულარული გაზომვა.

NF1-ით გამოწვეული დეფორმაციები დაავადების გამოვლენის ყველაზე მწვავე ფორმას წარმოადგენს. ცალკეული კანის ან კანქვეშა ნეიროფიბრომების მოცილება შესაძლებელია ქირურგიული ჩარევით თუ ისინი არაესთეტიკურია ან მოუხერხებელი მდებარეობა აქვთ. ასევე შესაძლებელია პლექსიფორმული ნეიროფიბრომების ქირურგიული მართვაც, თუ ისინი არაესთეტიკურია ან საშიშია ჯანმრთელობისთვის. თუმცაამ ნეოპლაზიების დროს ქირურგიული ჩარევა შესაძლოა პრობლემური აღმოჩნდეს, ვინაიდან ისინი ხშირად მჭიდროდაა დაკავშირებული ნერვებთან და მოცილების ადგილზე ხელახლა გაზრდისკენ მიდრეკილება აქვთ.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

NF1-ით დაავადებულ ინდივიდებს NF1-ით დაავადებული შვილის გაჩენის 50%-იანი რისკი აქვთ, თუმცა ბავშვს შესაძლოა სხვა თავისებურებები გამოუვლინდეს. იმ ოჯახებისთვის, სადაც დაავადების გამომწვევი *NF1* გენის მუტაცია იდენტიფიცირებულია, პრენატალური დიაგნოზი ხელმისაწვდომია. მიუხედავად იმისა, რომ პრენატალური დიაგნოზი ზუსტია, იგი ბევრ პროგნოზულ ინფორმაციას არ იძლევა, რაც დაავადების ფენოტიპის უკიდურესი მრავალფეროვნებით აიხსნება. დაავადებული ბავშვის მშობლები, რომელთაც თავად NF1-ის არც ერთი ნიშანი არა აქვთ, მომავალი ორსულობისას მაინც დგანან რეციდივის მცირე რისკის წინაშე გონადური მოზაიციზმის ალბათობის გამო, რაც NF1-ით არის დადასტურებული.

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. რატომ ახასიათებს NF1-ს ასეთი კლინიკური მრავალფეროვნება? რა ფაქტორებს შეუძლია ზეგავლენა იქონიოს ამ ფენოტიპზე?
2. რატომ ითვლება NF1-ის მიმართ დადებითი ოჯახური ისტორია ერთ-ერთ მთავარ სადიაგნოზო კრიტერიუმად ამ მდგომარეობისათვის, მაგრამ არა სხვა აუტოსომურ-დომინანტური მდგომარეობების შემთხვევაში?
3. განიხილეთ მსჯელობის საკვანძო საკითხები ოჯახთან, რომელსაც NF1-ზე პრენატალური ტესტირების ჩატარება სურს იმის გამო, რომ ცნობილია ერთ-ერთ მშობლის მიერ მუტაციის მატარებლობის ფაქტი.
4. რა უნდა იყოს მოლეკულურ დონეზე მკურნალობის სამიზნე NF1-ის შემთხვევაში ამ დაავადებისთვის დამახასიათებელი ფუნქციის დაკარგვის სპეციფიკური ადგილის გამოსავლენად? რით განსხვავდება ის დომინანტურ-ნეგატიური მუტაციით გამოწვეული დაავადებისაგან?

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Friedman JM: Neurofibromatosis 1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/.

Hirbe AC, Gutmann DH : Neurofi bromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care, *Lancet Neurol* 13:834–843, 2014.

Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, et al: Neurofi bromatosis type 1: from genotype to phenotype, *J Med Genet* 49:483–489, 2012.

ინსულინ-დამოუკიდებელი (ტიპი 2) შაქრიანი დიაბეტი

(ინსულინის დეფიციტი და ინსულინისადმი რეზისტენტობა, MIM 125853)

მულტიფაქტორული

ძირითადი პრინციპები

- პოლიგენური დაავადება
- გარემო მოდიფიკატორები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულობის ჩათვლით
- ჰიპერგლიკემია
- ინსულინის შედარებითი უკმარისობა
- ინსულინისადმი რეზისტენტობა
- სიმსუქნე
- აკანტოკერატოდერმია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

მ.პ. 38 წლის ჯანმრთელი მამაკაცია პიმას ინდიელთა ტომიდან, რომელსაც აინტერესებდა, ხომ არ ჰქონდა ინსულინ-დამოუკიდებელი (ტიპი 2) შაქრიანი დიაბეტის (NIDDM ან T2D) განვითარების რისკი. მის ორივე მშობელს ჰქონდა T2D; მამამისი 60 წლის ასაკში გულის ინფარქტით გარდაიცვალა, დედა კი – 55 წლის ასაკში თირკმლის უკმარისობით. მამის მხრიდან ბებიას, ბაბუას და ერთ უფროს დას ასევე ჰქონდათ T2D, მაგრამ მ.პ. და მისი ოთხი უმცროსი და-ძმა არ იყვნენ დაავადებულები. ფიზიკური გასინჯვით პაციენტს არ ჰქონია რაიმე გადახრა, თუ არ ჩავთვლით ზომიერად გამოხატულ სიმსუქნეს; უზმოზე გლუკოზის დონე პაციენტის სისხლში ნორმალური იყო, ინსულინის დონე კი – მომატებული; გლუკოზის პერორალურად მიღების შემდეგ მისი დონე სისხლში ანომალირად მაღალი იყო. ეს შედეგები T2D-თვის დამახასიათებელ მეტაბოლიზმის ადრეულ გამოვლინებებს შეესაბამებოდა. ექიმმა ურჩია მ.პ.-ს, შეეცვალა ცხოვრების სტილი, დაეკლო წონაში და ფიზიკური დატვირთვა გაეზარდა. მ.პ.-მ მკვეთრად შეზღუდა ცხიმის მიღება, სამსახურში ველოსიპედით სიარული და კვირაში სამჯერ სირბილი დაიწყო. მან 10 კგ დაიკლო წონაში, ხოლო გლუკოზის მიმართ მისი ტოლერანტობა და სისხლში ინსულინის დონე ნორმის ფარგლებს დაუბრუნდა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

შაქრიანი დიაბეტი (DM) ჰეტეროგენური დაავადებაა, რომელიც აერთიანებს I ტიპის (ინსულინ-დამოკიდებულ DM, IDDM ან T1D) (შემთხვევა 26) და II ტიპის (ინსულინ-დამოუკიდებელი DM, NIDDM ან T2D) შაქრიან დიაბეტს (იხ. ცხრილი). NIDDM/T2D (MIM 125853) დიაბეტის ყველა შემთხვევათა 80-90%-ს შეადგენს და მისი გავრცელება ამერიკის შეერთებული შტატების ზრდასრულ მოსახლეობაში 6-7%-ია. ჯერ კიდევ უცნობი მიზეზების გამო ეს დაავადება ძლიერ გავრცელებულია ამერიკის მკვიდრი მოსახლეობის არიზონას პიმას ტომში, სადაც 35-40 წლის ასაკისთვის T2D-ის სიხშირე თითქმის 50%-ს აღწევს. T2D-ით პაციენტების დაახლოებით 5-10%-ს აღენიშნებათ მოზრდილთა ფორმის დიაბეტი ახალგაზრდებში (MIM 606391); 5-10%-ს აქვს იშვიათი გენეტიკური დარღვევა, ხოლო დანარჩენ 70-85%-ს -„ტიპური T2D“, II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის ფორმა, რომელიც ინსულინის შედარებითი უკმარისობით და რეზისტენტობით ხასიათდება. მიუხედავად არაერთი მცდელობისა, განსაზღვრონ გენები, რომლებიც T2D-ის განვითარების რისკს განაპირობებს (იხ. მე-10 თავი), ტიპური T2D-ის მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები ჯერ კიდევ ნაკლებადაა შესწავლილი.

პათოგენეზი

T2D ინსულინის სეკრეციის დარღვევისა და ინსულინის მოქმედებისადმი რეზისტენტობის შედეგია. ნორმაში ძირითადი ინსულინის სეკრეცია რიტმული მექანიზმის თანახმად მიმდინარეობს და გლუკოზით დატვირთვის საპასუხოდ წყდება. T2D-ით დაავადებულ პაციენტებში მნიშვნელოვნად ირღვევა ძირითადი ინსულინის რიტმული გამოყოფა და გლუკოზით დატვირთვაზე რეაქცია არაადეკვატური ხდება; შესაბამისად, ძირითადი ინსულინის დონეც მატულობს, თუმცა ის მაინც დაბალია ამ პაციენტების ჰიპერგლიკემიასთან შედარებით. T2D-ის განვითარებამდე სტაბილური ჰიპერგლიკემიისა და ჰიპერინსულინემიის პირობებში იწყება ციკლი, რომელსაც T2D-მდე მივყავართ.

სტაბილური ჰიპერგლიკემია იწვევს კუნძულოვანი β–უჯრედების მგრძნობელობის შემცირებას ისე, რომ სისხლში არსებული გლუკოზისდონის შესაბამისი ინსულინის გამოყოფა აღარ ხდება; ძირითადი ინსულინის ქრონიკულად მაღალი დონე კი ინსულინის რეცეპტორების რეგულაციის დაქვეითებას იწვევს და ამით ზრდის ინსულინისადმი რეზისტენტობას. უფრო მეტიც, როდესაც ინსულინისადმი მგრძნობელობა ეცემა, იზრდება გლუკაგონის სეკრეცია, რაც შესაბამისად ზრდის ღვიძლის მიერ გლუკოზის გამოყოფას და ჰიპერგლიკემიის გაუარესებას. ეს ციკლი, საბოლოოდ, T2D-ის განვითარებით სრულდება.

ტიპური T2D გენეტიკური წინასწარგანწყობის და გარემო ფაქტორების კომბინაციის შედეგია. გამოკვლევები, რომლებიც გენეტიკური წინასწარგანწყობის მტკიცებულებად გამოდგება, მოიცავს მონოზიგოტური და დიზიგოტური ტყუპების კონკორდანტობას შორის სხვაობას, ოჯახურ აგრეგაციას და სხვადასხვა პოპულაციაში სიხშირეებს შორის განსხვავებებს. ადამიანში ამ დაავადების მემკვიდრეობის მაგალითები მის კომპლექსურ ხასიათზე მიუთითებს. მიუხედავად იმისა, რომ სათანადო გენების იდენტიფიკაცია ადამიანში გართულებულია ასაკობრივი ფაქტორის, სქესის, ეთნიკური წარმომავლობის, ფიზიკური მდგომარეობის, კვების, მწეველობის, სიმსუქნის და ცხიმის განაწილების ხასიათის გამო, გენეტიკოსებმა ამ საქმეში გარკვეულ წარმატებებს მიაღწიეს. გენომის ფართომასშტაბურმა სკრინინგმა და ანალიზმა აჩვენა, რომ ისლანდიის მოსახლეობაში ტრანსკრიფციის ფაქტორის მაკოდირებელი *TCF7L2* ალელის ინტრონში მოკლე ტანდემური განმეორების პოლიმორფიზმი ასოცირებულია T2D-თან. ჰეტეროზიგოტებს (მოსახლეობის 38%) და ჰომოზიგოტებს (მოსახლეობის 7%) აქვთ T2D-ის განვითარების მომატებული ფარდობითი რისკი, რაც, შესაბამისად, 1,5-ჯერ და 2,5-ჯერ აღემატება სათანადო მაჩვენებლებს ალელის არამატარებლებში. *TCF7L2* ვარიანტით განპირობებული მომატებული რისკი მეორდება სხვა პოპულაციებშიც, მათ შორის, ამერიკის შეერთებულ შტატებში. ამ ალელთან ასოცირებული T2D-ის განვითარების რისკი 21%-ის ტოლია. *TCF7L2* კოდირებს

შაქრიანი დიაბეტის I და II ტიპების შედარება

მახასიათებელი	ტიპი 1 (IDDM)	ტიპი 2 (NIDDM)
სქესი	ქალი = მამაკაცი	ქალი = მამაკაცი
დაავადების დაწყების ასაკი	ბავშვობა და მოზარდობა	მოზარდობიდან ზრდასრულობის ჩათვლით
ეთნიკური უპირატესობა	თეთრკანიანები	აფრო-ამერიკელები, მექსიკური წარმომავლობის ამერიკელები, ამერიკის მკვიდრი მოსახლეობა
კონკორდანტობა		
მონოზიგოტურ ტყუპებში	33%-50%	69%-90%
დიზიგოტურ ტყუპებში	1%-14%	24%-40%
ოჯახური ისტორია	იშვიათი	გავრცელებული
აუტოიმუნურობა	გავრცელებული	იშვიათი
სხეულის ჰაბიტუსი	ნორმალურიდან გამოფიტვამდე	სიმსუქნე
აკანტოკერატოდერმია	იშვიათი	გავრცელებული
პლაზმური ინსულინი	დაბალი დონიდან არარსებობამდე	ნორმალურიდან მაღალ დონემდე
პლაზმური გლუკაგონი	მაღალი, დაქვეითებისკენ მიდრეკილებით	მაღალი, რეზისტენტული
მწვავე გართულება	კეტოაციდოზი	ჰიპერმოსმოლარული კომა
ინსულინის თერაპია	რეაგირებს	რეზისტენტული ან რეაგირებს
ჰიპოგლიკემიის ორალური თერაპია	არ რეაგირებს	რეაგირებს

ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც ჩართულია ჰორმონ გლუკაგონის ექსპრესიაში. ეს უკანასკნელი ზრდის სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციას და ეწინააღმდეგება ინსულინის მოქმედებას, რომელიც მიმართულია სისხლში გლუკოზის დონის დაწევისკენ.

ფინური და მექსიკური წარმომავლობის ამერიკელთა ჯგუფების სკრინინგის შედეგად იდენტიფიცირებულია წინასწარგანწყობის სხვა ვარიანტი - Pro12Ala მუტაცია *PPARG*-ში, რომელიც, როგორც ჩანს, სპეციფიკურია ამ პოპულაციებისთვის და, სავარაუდოდ, განაპირობებს მათში T2D-ის განვითარების 25%-იან რისკს. უფრო გავრცელებული პროლინის ალელის სიხშირე 85%-ის ტოლია და იწვევს დიაბეტის რისკის ზომიერ გაზრდას (1,25-ჯერ). PPARG ბირთვული ჰორმონის რეცეპტორის ოჯახის წევრია და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ადიპოციტების ფუნქციისა და დიფერენციაციის რეგულაციაში.

დაავადების განვითარებაში გარემო ფაქტორების სასარგებლოდ მეტყველებს შემდეგი მაჩვენებლები: 100%-ზე დაბალი კონკორდანტობა მონოზიგოტურ ტყუპებში; სიხშირეთა განსხვავებები გენეტიკურად მსგავს პოპულაციებში; ასევე დაავადების კავშირი ცხოვრების წესთან, კვებასთან, სიმსუქნესთან, ორსულობასთან და სტრესთან. ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება დავასკვნათ, რომ მართალია, გენეტიკური წინასწარგანწყობა T2D-ს წინაპირობაა, მაგრამ მის კლინიკურ გამოვლინებაზე გარემო ფაქტორები დიდ გავლენას ახდენს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

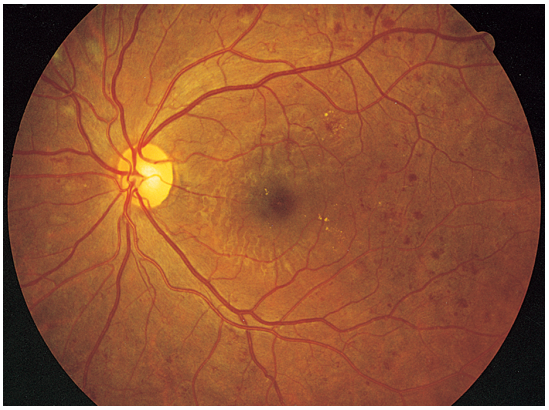
T2D, ჩვეულებრივ, საშუალო და ხანდაზმული ასაკის ჭარბწონიან ადამიანებს ემართებათ, თუმცა დღითიდღე იზრდება დაავადებული ბავშვების და ახალგაზრდების რიცხვი, რაც წონის მატებას და მჯდომარე, უმოძრაო ცხოვრების წესს უკავშირდება. გენეტიკური წინასწარგანწყობის სიმძიმეზე დამოკიდებულების გამო T2D-ით დაავადებული ზოგი პაციენტი წონაში მხოლოდ უმნიშვნელოდ ან საერთოდ არ იმატებს

T2D თანდათან ვითარდება და დიაგნოზი, როგორც წესი, რუტინული გამოკვლევისას ისმება გლუკოზის აწეული დონის საფუძველზე. T2D-საგან განსხვავებით, T1D-ით დაავადებულ ინდივიდებს, ჩვეულებრივ, არ უვითარდებათ კეტოაციდოზი. ზოგადად, T2D-ის განვითარება სამ კლინიკურ ფაზად იყოფა: პირველი, პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაცია ნორმაში რჩება, სისხლში ინსულინის დონის აწევის მიუხედავად, რაც მიუთითებს, რომ ინსულინის მოქმედების სამიზნე ქსოვილები შედარებით რეზისტენტულები არიან ამ ჰორმონის ეფექტებისადმი. მეორე, ვითარდება ჭამის შემდგომი ჰიპერგლიკემია ინსულინის გაზრდილი კონცენტრაციის მიუხედავად. მესამე, ინსულინის დაქვეითებული სეკრეცია იწვევს ჰიპერგლიკემიურ შიმშილს და აშკარა დიაბეტს.

ჰიპერგლიკემიის გარდა მეტაბოლური დისრეგულაცია, რაც კუნძულოვანი β-უჯრედების დისფუნქციის და ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის შედეგია, იწვევს ათეროსკლეროზს, პერიფერიულ ნეიროპათიას, თირკმლის დაავადებას, კატარაქტებს და რეტინოპათიას (იხ. სურ. C-35). ექვსიდან ერთ T2D პაციენტს უვითარდება თირკმლის დაავადების ბოლო სტადია ან ესაჭიროება ქვედა კიდურის ამპუტაცია მძიმე სისხლძარღვოვანი დაავადების გამო; ხუთიდან ერთი მხედველობას კარგავს რეტინოპათიის შედეგად. ამ გართულებების განვითარება გენეტიკურ ფონს და მეტაბოლური კონტროლის ხარისხს უკავშირდება. ქრონიკული ჰიპერგლიკემიის მონიტორინგი შესაძლებელია ჰემოგლობინის პროცენტული შემცველობის გაზომვით, რომელიც გლიკოზილაციით მოდიფიცირდება და მას ჰემოგლობინ A1c-ს(HbA1c) უწოდებენ. სისხლში გლუკოზის დონის მკაცრი კონტროლი HbA1c–ის დონის მიხედვით განისაზღვრება. თუ HbA1c–ის დონე ახლოს იქნება ნორმასთან (<7%), ეს 35-75%-ით შეამცირებს გართულებების რისკს და რამდენიმე წლით გაზრდის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობას, რაც ამჟამად დიაგნოზის დასმიდან საშუალოდ 17 წელია.

მართვა

წონაში დაკლება, ფიზიკური აქტივობის გაზრდა და კვების წესის შეცვლა T2D ფორმით დაავადებულ ბევრ პაციენტს ეხმარება, შესამჩნევად გააუმჯობესოს ინსულინის მიმართ მგრძნობელობა და კონტროლი. სამწუხაროდ, ბევრ პაციენტს არ შეუძლია ან არ სურს ცხოვრების წესის შეცვლა, რაც საკმარისი იქნებოდა კონტროლის განსახორციელებლად და ამიტომ მათ ესაჭიროებათ ორალური მედიკამენტოზური მკურნალობა ჰიპოგლიკემიური საშუალებებით. ასეთებია სულფონილშარდოვანა და ბიგუანიდები.



სურათი C-35 არაპროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათია T2D-ის **პაციენტში.** ყურადღება მიაქციეთ მრავლობით ჰემორაგიულ „წერტილებს და ლაქებს“, ინტრარეტინული ექსუდატის გაფანტული „პურის ნამცეცების“ მსგავს უბნებს და რამდენიმე დატოტვილ ლაქას, რომელიც შალის ძაფს გვაგონებს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

მესამე კლასის აგენტი, თიაზოლიდინედიონები, PPARG-თან-დაკავშირების გზით ინსულინის რეზისტენტობას ამცირებს. ასევე შეიძლება გამოვიყენოთ მეოთხე კატეგორიის მედიკამენტები, α-გლუკოზიდაზას ინჰიბიტორები,რომლებიც აფერხებენ ნაწლავის მიერ გლუკოზის შეწოვის პროცესს. თითოეული ამ კლასის წამალი აღიარებულია, როგორც T2D-ის მონოთერაპიული საშუალება. თუ ისინი ვერ აჩერებენ დაავადების პროგრესირებას, მაშინ სხვა კლასის აგენტს ამატებენ. ორალური ჰიპოგლიკემიური მედიკამენტები ისეთი ეფექტური არ არის, როგორც წონაში დაკლება, ფიზიკური აქტივობის გაზრდა და ცვლილებები კვების რაციონში გლიკემიის გაკონტროლების მისაღწევად. ამ მიზნით და, რიგ შემთხვევებში, დიაბეტის გართულებათა რისკის შესამცირებლად, ზოგიერთ პაციენტს ესაჭიროება ეგზოგენური ინსულინით მკურნალობა, თუმცა ინსულინის თერაპიას ინსულინისადმი რეზისტენტობის გაძლიერება მოსდევს ჰიპერინსულინემიის და ჭარბი წონის ხარჯზე.

ᲛᲔᲛᲙᲕᲘᲓᲠᲔᲝᲑᲘᲗ ᲒᲐᲓᲐᲪᲔᲛᲘᲡ ᲠᲘᲡᲙᲘ

T2D-ის პოპულაციური რისკი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული საკვლევ პოპულაციაზე; პოპულაციათა უმეტესობაში დაავადების რისკი 1–5%-მდეა, ხოლო აშშ-ში – 6-7%-ს უტოლდება. თუ ინდივიდს ერთი დაავადებული დედმამიშვილი ჰყავს, მისთვის დაავადების რისკი იზრდება10%-მდე; დაავადებული დედმამიშვილის და პირველი ხარისხის ნათესავის შემთხვევაში, რისკი უკვე 20%-ს შეადგენს; თუ ინდივიდს დაავადებული მონოზიგოტური ტყუპისცალი ჰყავს, რისკი 50-100%-ია. ამასთან, რადგან T2D-ის ზოგიერთი ფორმა T1D-ის წინამორბედი სტადიაა (შემთხვევა 26), T2D-ით დაავადებული მშობლების შვილებისთვის T1D-ის განვითარების ემპირიული რისკი 10-დან ერთის ტოლია.

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. რამდენად დიდ გავლენას ახდენს სამოქალაქო მშენებლობა T2D-ით დაავადებული პაციენტების მკურნალობაზე?
2. როგორი კონსულტაცია უნდა გაუწიოთ T2D-ის ოჯახური ისტორიის მქონე ოჯახების წევრებს, მათ შორის, ბავშვებს?
3. რა ფაქტორები უწყობს ხელს T2D-ის სიხშირის გაზრდას?

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Bonnefond A, Froguel P, Vaxillaire M: The emerging genetics of type 2 diabetes, *Trends Mol Med* 16:407–416, 2010.

Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis Consortium, et al: Genome-widetrans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type2 diabetes susceptibility, *Nat Genet* 46:234–244, 2014.

Thomsen SK, Gloyn AL: The pancreatic β cell: recent insights from human genetics, *Trends Endocrinol Metab* S1043–S2760, 2014.

ორნითინ ტრანსკარბამილაზას დეფიციტი (*OTC* მუტაცია, MIM 311250)

X-შეჭიდული

ძირითადი პრინციპები

- მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევა
- X ქრომოსომის ინაქტივაცია
- გამოვლენა ჰეტეროზიგოტებში
- ასიმპტომური მატარებლები
- გერმინაციული მუტაციის სიხშირე ბევრად მაღალია სპერმატოგენეზის დროს ოოგენეზთან შედარებით

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ჰემიზიგოტურ მამაკაცებში ნულოვანი მუტაციით – ნეონატალური; ჰეტეროზიგოტურ ქალებში – მძიმე თანმხლები დაავადების დროს, მშობიარობის შემდეგ, ან არასოდეს
- ჰიპერამონიემია
- კომა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ს., 4 დღის ბიჭი, სასწრაფო დახმარების კლინიკაში მიიყვანეს, რადგან გაღვიძება ვერ შეძლო. მშობლების თქმით, ბოლო 24 საათის განმავლობაში ჩვილს თითქმის არ მიუღია საკვები, ჰქონდა ღებინება და აღენიშნებოდა ღრმა ლეთარგია. პაციენტი 26 წლის ქალის პირველი შვილი იყო, დაბადებისას მისი წონა 3 კგ იყო, დედის ორსულობა ყოველგვარი გართულების გარეშე მიმდინარეობდა. სამედიცინო კვლევამ ახალშობილის კომატოზური მდგომარეობა აჩვენა, გახშირებული სუნთქვით და დისმორფიზმის გარეშე. თავდაპირველმა ლაბორატორიულმა შემოწმებამ გამოავლინა სისხლში ამონიუმის კონცენტრაცია – 900μM (ახალშობილისთვის ნორმალურ დონეა <75) და მომატებული ვენური pH – 7,48-მდე, ბიკარბონატის ნორმალური კონცენტრაციით და ანიონური ნაპრალით. ეჭვი მიიტანეს შარდოვანას ციკლის დეფექტზე, ამიტომაც პლაზმის ამინომჟავების დონე გადაუდებელ რეჟიმში განისაზღვრა. გლუტამინი მომატებული იყო 1700 μM-მდე (ნორმა <700), ციტრულინი არ აღმოჩნდა (ნორმა – 7-დან 34-μM-მდწ) (სურ. C-36). შარდში ორგანული მჟავების დონე ნორმალური იყო; შარდში ოროტის მჟავა კი ძალზე მაღალ დონეს აჩვენებდა. ასეთი მომატება ციტრულინის დაბალ მაჩვენებელთან ერთად ორნითინ ტრანსკარბამილაზას დეფიციტზე მიუთითებს, რომელიც გენეტიკური ანალიზით უნდა დადასტურდეს.

ჯ.ს.-ს დედის შემდგომი გამოკითხვით გაირკვა, რომ მას მთელი ცხოვრების მანძილზე ცილის აუტანლობა ჰქონდა, ხოლო მისი ძმა დაბადებიდან პირველსავე კვირას გაურკვეველი მიზეზით დაიღუპა. ჯ.ს.-ს დაუწყეს ნატრიუმის ბენზოატისა და ნატრიუმის ფენილაცეტატის (ამონული) ინტრავენური მიწოდება, არგინინ ჰიდროქლორატთან ერთად. ბავშვი გადააფრინეს ნეონატალური ჰემოდიალიზისათვის აღჭურვილ მესამე რანგის სამკურნალო ცენტრში. ცენტრში შეყვანისას ჩვილის პლაზმის ამონიუმის დონემ 700 μM-ს მიაღწია. მშობლებს ჩაუტარდათ კონსულტაცია და განემარტათ, რომ არსებობდა თავის ტვინის დაზიანების მაღალი რისკი ასეთი ხარისხის ჰიპერამონიემიის გამო. მშობლებმა ჰემოდიალიზის ჩატარება არჩიეს, რაც ბავშვმა კარგად გადაიტანა; შედეგად, ოთხი საათის შემდეგ, სისხლის ამონიუმი 200 μM-ზენაკლები იყო. ბავშვი მკურნალობის მანძილზე იმყოფებოდა ამონულზე, ინტრავენურ დექსტროზაზე და ინტრალიპიდებზე, ვიდრე ამონიუმის დონემ ნორმალურ მაჩვენებელს არ მიაღწია; ამ ეტაპიდან ჩვილი თანდათან გადაიყვანეს ცილებით შეზღუდულ დიეტაზე, ტარდებოდა ჰიპერამონიემიის მონიტორინგი, განსაკუთრებით, ავადმყოფობის გამოვლინების დროს. ბავშვის პროგნოზი კვლავ დაკვირვებას საჭიროებს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ორნითინ ტრანსკარბამილაზას (OTC) დეფიციტი (MIM 311250) შარდოვანას ციკლის მეტაბოლიზმის პანეთნიკური X-შეჭიდული დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია ორნითინ ტრანსკარბამილაზას მაკოდირებელი გენის *(OTC)* მუტაციებით. დაავადების სიხშირეა 1/30,000 მამაკაცში. ქალებში დაავადების გამოვლენის სიხშირე დაუზუსტებელია.

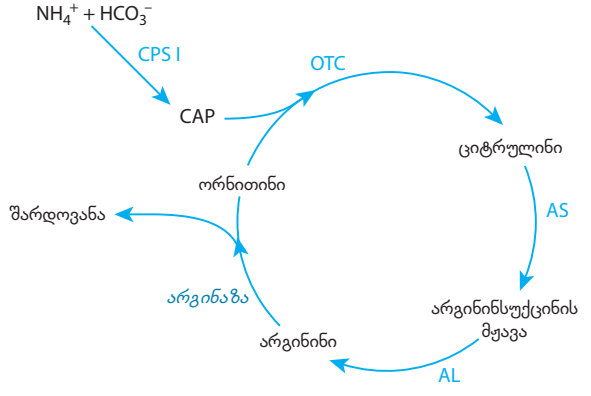
პათოგენეზი

ორნითინ ტრანსკარბამილაზა შარდოვანას ციკლის ფერმენტია (იხ. სურ. C-36). შარდოვანას ციკლი მექანიზმია, რომელიც ნარჩენი აზოტის დეტოქსიკაციას და გამოყოფას უზრუნველყოფს. ციკლის რომელიმე ფერმენტის (არგინაზას გარდა) სრული დეფიციტი ნეონატალურ პერიოდში მძიმე ჰიპერამონიემიას იწვევს. შარდოვანას ციკლის დეფექტების მქონე პაციენტებისთვის არგინინი ძირითადი ამინომჟავა ხდება (იხ. სურ. C-36). საშვილოსნოში ჭარბი აზოტი დედის მიერ მეტაბოლიზდება. ნარჩენი აზოტის პოსტნატალური დაგროვება უკიდურესად მნიშვნელოვან კატაბოლურ პერიოდში იწვევს გლუტამინისა და ალანინის (აზოტის ბუნებრივი რეზერვების) დონეების აწევას, რის შედეგადაც მატულობს ამონიუმის იონების დონე. თუ პლაზმაში ამონიუმის დონე 200 მიკრომოლს გადააჭარბებს, ამან შეიძლება თავის ტვინი დააზიანოს. ტვინის დაზიანების ხარისხი სისხლში ამონიუმის და გლუტამინის მაღალ კონცენტრაციებს და კრიზისული მდგომარეობის ხანგრძლივობას უკავშირდება, ამიტომაც ამ მდგომარეობის დროულად აღმოჩენა და მკურნალობა ძალიან მნიშვნელოვანია გამოსავლისთვის.

მამაკაცები *OTC* გენის მიმართ ჰემიზიგოტურები არიან და, შესაბამისად, ამ გენის მუტაციები მათში უფრო მძიმე შედეგებს იწვევს. იმის გამო, რომ *OTC* გენი X ქრომოსომის შემთხვევით ინაქტივაციას (იხ. მე-6 თავი) ექვემდებარება, ქალები მუტაციის ექსპრესიის მიმართ მოზაიკურები არიან და შეუძლიათ ფერმენტის ფუნქციონირების და კლინიკური სიმძიმის ფართო სპექტრი გამოავლინონ. ჰეტეროზიგოტი ქალები შეიძლება სრულიად ასიმპტომურები იყვნენ და ცილის სასურველი რაოდენობით მიღებაც შეუძლიათ. ამის საპირისპიროდ, თუ ქალებში OTC-ის აქტივობის დაკარგვა შესამჩნევია, მათ კვების რაციონში ცილა უნდა შეზღუდონ და ამ გზით მორეციდივე, სიმპტომური ჰიპერამონიემია თავიდან უნდა აიცილონ.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

OTC სრული დეფიციტის მქონე ბიჭები ნორმალურები იბადებიან, მაგრამ ღებინება ეწყებათ, ლეთარგიულები ხდებიან, ხოლო დაბადებიდან 48-72 საათში შეიძლება კომაში ჩავარდნენ. ღებინების გამო ორგანიზმი გაუწყლოებულია. არანამკურნალები ბიჭები ნულოვანი მუტაციებით სიცოცხლის პირველსავე კვირაში იღუპებიან. მაშინაც კი, თუ OTC დეფიციტის მქონე პაციენტს ნეონატალურ პერიოდში სწრაფად და წარმატებულად უმკურნალეს, ჰიპერამონიემიის შეტევის რეციდივის რისკი



სურათი C-36 შარდოვანას ციკლი. AL, არგინინსუქცინატ ლიაზა; AS, არგინინსუქცინატ სინთეტაზა; CAP, კარბამოილფოსფატი; CPSI, კარბამოილფოსფატის სინთეტაზა I; OTC, ორნითინ ტრანსკარბამილაზა.

ძალზე მაღალი რჩება, განსაკუთრებით თანხლები დაავადების მიმდინარეობის დროს, ვინაიდან მძიმე ფორმის OTC დეფიციტის სრული კონტროლი რთულია, საკვებ რაციონში ცილის შეზღუდვის და ისეთი მკურნალობის შემთხვევაშიც კი, რომელიც ამონიუმს არატოქსიკურ ფორმაში გადაიყვანს (იხ. მე-13 თავი). ჰიპერამონიემიის თითოეული ეპიზოდის დროს პაციენტს შესაძლოა თავის ტვინი დაუზიანდეს ან მეტაბოლური დეკომპენაციის დადგომიდან სულ რამდენიმე საათში დაიღუპოს.

ჩვეულებრივ, გოგონები (ზოგჯერ ვაჟებიც – OTC-ს ნაწილობრივი დეფიციტის შემთხვევაში) უსიმპტომონი არიან ნეონატალურ პერიოდში, მაგრამ შესაძლოა სიცხით მიმდინარე თანმხლები დაავადების, მაგ., გრიპის, ან ცილის ჭარბი რაოდენობით მიღების დროს ჰიპერამონიემია განუვითარდეთ. სხვა სახის კატაბოლური სტრესები – ქირურგიული ჩარევა, ორსულობა ან გრძელი ლულოვანი ძვლის მოტეხილობა – ასევე შეიძლება ჰიპერამონიემიის მიზეზი გახდეს. დაავადებული ბიჭების მსგავსად ასიმპტომური გოგონებიც ტვინის დაზიანების და გონებრივი უნარშეზღუდულობის საფრთხის წინაშე დგანან, თუმცა, ჩვეულებრივ, ამ სერიოზული გართულებების თავიდან აცილება მათი პროგნოზირებით და აგრესიული ჩარევით შეიძლება კატაბოლიზმის პრევენციის მიზნით.

OTC დეფიციტისა და კარბამოილ ფოსფატის სინთეტაზას დეფიციტის (იხ. სურ. C-36) გამოვლენა ახალშობილთა სკრინინგის გზით ვერ ხერხდება. თუმცა ანომალიური მეტაბოლიტები, რომლებიც შარდოვანას ციკლში ზოგიერთი ფერმენტის დეფიციტის გამო ჩნდება, შეიძლება შრატის ამინომჟავების ტანდემური მასსპექტრომეტრიით გამოვლინდეს (იხ. მე-17 თავი).

მართვა

პლაზმის ამონიუმის კონცენტრაცია ნებისმიერ დაავადებულ ახალშობილში უნდა გაიზომოს. შარდოვანას ციკლის დეფექტების შემთხვევათა უმეტესობაში დიაგნოსტიკურია ამინომჟავების რაოდენობრივი განსაზღვრა. OTC დეფიციტსა და კარბამოილ ფოსფატის სინთეტაზას დეფიციტს შორის სხვაობის დასადგენად, როდესაც ორივე შემთხვევა ციტრულინის ძალიან დაბალი მაჩვენებლით ან, საერთოდ, არარსებობით ხასიათდება, საჭიროა გავზომოთ შარდის ოროტის მჟავა, რომელიც OTC დეფიციტის შემთხვევაში გაზრდილია. ასევე, მნიშვნელოვანია შარდის ორგანული მჟავების განსაზღვრა, ორგანული აციდურიის გამოსარიცხად, რომელიც ახალშობილობის პერიოდში ჰიპერამონიემიასთან ერთად გვხვდება. დიაგნოზის დადასტურებისათვის ხელმისაწვდომია მოლეკულური ტესტირება.

მწვავე ჰიპერამონიემიით დაავადებული პაციენტების მკურნალობა ოთხი მიმართულებით ტარდება: (1) 10%-იანი დექსტროზა ორჯერ, შაქრის ფორმით კალორიები რომ მივაწოდოთ გლუკონეოგენეზისისათვის და ამ გზით ენდოგენური ცილების კატაბოლიზმი შემცირდეს და საკვები ცილის მიღების შეზღუდვა; (2) ინტრავენურად ამონულის, ნატრიუმის ბენზოატისა და ნატრიუმის ფენილაცეტატის ხსნარის შეყვანა – ორივე დამხმარე თერაპიას უზრუნველყოფს შარდოვანას ციკლში აზოტის დამოუკიდებელი ექსკრეციის გაძლიერების გზით (იხ. მე-13 თავი); (3) ინტრავენურად L არგინინის ჰიდროქლორიდის შეყვანა ძირითადი ამინომჟავას – არგინინის – ადეკვატური რაოდენობის მიწოდების მიზნით, რაც ნებისმიერი ფერმენტის ნარჩენ აქტივობას აამოქმედებს შარდოვანას ციკლში ადეკვატური სუბსტრატის შექმნის გზით; (4) თუ პაციენტი არ რეაგირებს ამ სამკურნალო საშუალებებზე, მას ჰემოდიალიზი ენიშნება.

ქრონიკული მართვა საკვები კალორიების, ცილის და ორალური ფენილბუტირატის მკაცრ კონტროლს მოითხოვს. მაღალი დოზით ნახშირწყლების მიღება ენდოგენურ ცილას გლუკონეოგენეზის დროს დაშლისაგან იცავს; საკვები ცილის შეზღუდვა ამცირებს ამონიუმით დატვირთვას, რაც შარდოვანას ციკლის მეშვეობით დეტოქსიკაციას მოითხოვს. ფენილბუტირატი სწრაფად გარდაიქმნება ფენილაცეტატად, რაც ხელს უწყობს აზოტის გამოყოფას შარდოვანას ციკლის გვერდის ავლით. ოჯახებს სათანადო ტრენინგები უნდა ჩაუტარდეთ, რათა ჰიპერამონიემიის ნიშნების, მაგალითად, გაღიზიანებადობის, პირღებინების და ძილიანობის, სწრაფად ამოცნობა შეძლონ და, შესაბამისად, პაციენტი სასწრაფოდ გადაიყვანონ საავადმყოფოში ინტრავენური მკურნალობის მიზნით.

მეტაბოლური კონტროლის მიღწევასთან დაკავშირებული სირთულეებისა და თავის ტვინის დაზიანების თუ მეტაბოლური დეკომპენსაციის დადგომიდან რამდენიმე საათში დაღუპვის მაღალი რისკის გამო, შარდოვანას ციკლის ფუნქციონირების უზრუნველყოფის მიზნით, დასაშვებია ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, როგორც კი ავადმყოფი პროცედურის გადატანისთვის საკმარის წონას მიაღწევს (>10კგ).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

OTC დეფიციტი მემკვიდრეობით გადაეცემა, როგორც X-შეჭიდული ნიშანი. რადგან დეფიციტი თითქმის ყოველთვის გენეტიკურად ლეტალური დარღვევაა, მოსალოდნელია, რომ დაავადებული ჩვილების დედების უმეტესობა (დაახლოებით 67%) მატარებელი უნდა იყოს, რაზეც მე-7 და მე-16 თავებში ვისაუბრეთ. გასაკვირია, მაგრამ OTC დეფიციტის მატარებელი ოჯახების კვლევამ აჩვენა, რომ დაავადებული ჩვილების დედების 90% მატარებელია. თეორიულ და პრაქტიკულ მონაცემებს შორის ამგვარი განსხვავების მიზეზად უნდა დასახელდეს თეორიული დაშვება მამაკაცებში და ქალებში მუტაციების საერთო სიხშირის ტოლობის შესახებ, რაც ამ ნიშნის შემთხვევაში არაკორექტულია. ფაქტობრივად, *OTC* გენის მუტაციები ბევრად უფრო ხშირია (თითქმის 50-ჯერ) მამრობითი სქესის გერმინაციულ უჯრედებში, ვიდრე მდედრობითი სქესის გერმინაციულ უჯრედებში. OTC დეფიციტის მატარებელი ბიჭების დედების უმეტესობა მატარებელია, რისი მიზეზიც არის მათ მიერ მამისეულ X ქრომოსომასთან ერთად ახალი მუტაციის მემკვიდრეობით მიღება.

OTC მუტანტური ალელის მატარებელი დედისგან ვაჟიშვილები მუტანტურ ალელს იღებენ და ავადდებიან, ხოლო ქალიშვილები მატარებლები იქნებიან. მათ შეიძლება ჰქონდეთ ან არ ჰქონდეთ დაავადების სიმპტომები, რაც დამოკიდებულია ღვიძლში X ქრომოსომის შემთხვევით ინაქტივაციაზე. იმ მამაკაცებს, რომლებსაც OTC-ის ნაწილობრივი დეფიციტი აქვთ, ყველა ქალიშვილი დაავადების მატარებელი ეყოლებათ, ვაჟები კი – ჯანმრთელი. თუ ოჯახში ცნობილია მუტაციის არსებობის ფაქტი, შესაძლებელია გენის გამოვლენა პრენატალური ტესტირებით. პრენატალური დიაგნოსტიკა OTC ფერმენტის ანალიზით პრაქტიკულად შეუძლებელია, რადგან ქორიონული ხაოს ან ამნიონური სითხის უჯრედებში ფერმენტის ექსპრესია არ ხდება.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. განიხილეთ ლაიონის ჰიპოთეზა და ახსენით ქალებში დაავადების გამოვლინებების მრავალფეროვნების მიზეზები.
2. რატომ არის არგინინი ძირითადი ამინომჟავა ამ დაავადების შემთხვევაში? არგინინი ადამიანში, ჩვეულებრივ, შეუცვლელი ამინომჟავა არ არის.
3. რომელი ორგანული აციდურია იწვევს ჰიპერამონიემიას?
4. დაასახელეთ რამდენიმე არგუმენტი OTC დეფიციტის დროს ღვიძლის ტრანსპლანტაციის ჩატარების როგორც სასარგებლოდ, ისე საწინააღმდეგოდ. არის თუ არა ღვიძლის ტრანსპლანტაცია OTC დეფიციტის დროს მეტნაკლებად სასარგებლო, ვიდრე მეტაბოლიზმის სხვა თანდაყოლილი დარღვევების შემთხვევაში?

ლიტერატურა

Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, et al: Ornithine transcarbamylase deficiency. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/.

თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება (*PKD1* და *PKD2* მუტაციები, MIM 173900 და 613095)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- „ორჯერ დარტყმის“ ჰიპოთეზა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობიდან ზრდასრულობის ჩათვლით
- თირკმლის პროგრესული უკმარისობა
- თირკმლის და ღვიძლის კისტები
- ქალასშიდა პარკისებური ანევრიზმები
- მიტრალური სარქვლის პროლაფსი
- მსხვილი ნაწლავის დივერტიკულები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ოთხი თვის წინ, პ.ჯ.-ს, 35 წლის მამაკაცს, მიტრალური სარქვლის პროლაფსის ანამნეზით, განუვითარდა მოვლითი ტკივილები წელის არეში. მან მიმართა ადგილობრივ გადაუდებელი დახმარების განყოფილებას ძლიერი ტკივილებით და ჰემატურიით. თირკმლის ულტრაბგერითმა სკანირებამ აჩვენა თირკმლის კენჭოვანი დაავადება და პოლიკისტოზური თირკმელები, რაც თირკმლის პოლიკისტოზურ დაავადებაზე მიანიშნებდა. ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები ნორმალური იყო, გარდა სისტოლური შუილისა (მიტრალური სარქვლის პროლაფსის ნიშანი), ზომიერი ჰიპერტენზიისა და შრატში კრეატინინის უმნიშვნელოდ გაზრდილი კონცენტრაციისა. პაციენტის მამა და და გარდაიცვალნენ თავის ქალასშიდა ანევრიზმების გასკდომის შედეგად, ხოლო მისი ვაჟი ერთი წლის ასაკში გარდაიცვალა თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადების გამო. ვაჟიშვილის გარდაცვალების შემდეგ ექიმებმა მშობლებს შესთავაზეს ჩაეტარებინათ გამოკვლევა თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადების გამორიცხვის მიზნით; მშობლებმა უარი განაცხადეს, რადგან შვილს გლოვობდნენ. მოგვიანებით, პ.ჯ.-მ კლინიკას მიმართა თირკმლის კენჭოვანი დაავადების სამკურნალოდ; ამ პერიოდში ნეფროლოგებმა მას აუტოსომურ-დომინანტური თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება დაუდგინეს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება გენეტიკურად ჰეტეროგენური აუტოსომურ-დომინანტური დარღვევაა (ADPKD1, MIM 173900). პაციენტების დაახლოებით 85%-ს აქვს ADPKD1 ფორმა, რომელსაც იწვევს *PKD1* გენის მუტაციები; დანარჩენი პაციენტების უმეტესობას კი ADPKD2 ფორმა აქვს, განპირობებული *PKD2* გენის მუტაციებით. რამდენიმე ოჯახის გამოკვლევამ არ გამოავლინა შეჭიდულობის არსებობა ამ ორი ლოკუსიდან რომელიმესთან, რაც იმაზე მიანიშნებს, რომ უნდა არსებობდეს, სულ მცირე, ერთი დამატებითი ლოკუსი, რომელიც ჯერ იდენტიფიცირებული არ არის.

ADPKD ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული გენეტიკური დაავადებაა. მისი გავრცელება ყველა შესწავლილ ეთნიკურ ჯგუფში 1/300–1/1000 ფარგლებში მერყეობს, ამერიკის შეერთებულ შტატებში კი თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიის შემთხვევათა 8-10% თირკმლის პოლიკისტოზურ დაავადებაზე მოდის.

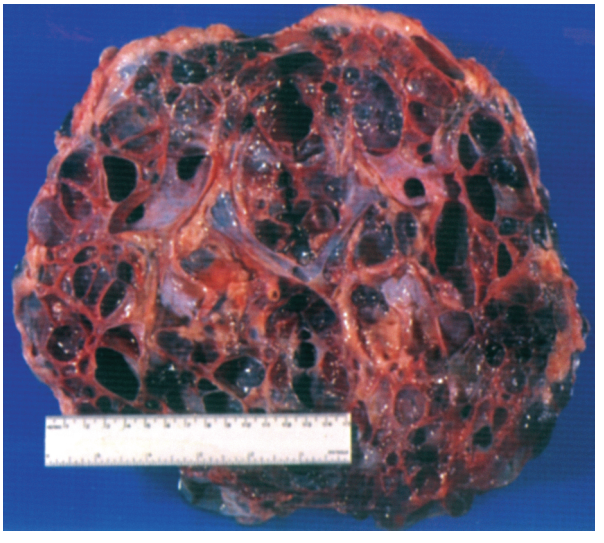
პათოგენეზი

PKD1 კოდირებს პოლიცისტინ-1-ს, უცნობი ფუნქციის ტრანსმემბრანულ, რეცეპტორის მაგვარ ცილას. *PKD2* კოდირებს პოლიცისტინ-2-ს, ინტეგრალურ მემბრანულ ცილას, რომელიც პოტენციალ-დამოკიდებული ნატრიუმის და კალიუმის α1 არხებს შეესაბამება. პოლიცისტინ-1 და პოლიცისტინ-2 ურთიერთ-ქმედებენ, როგორც ჰეტერომულტიმერული კომპლექსის ნაწილები.

ADPKD-ის შემთხვევაში კისტის ფორმირება „ორჯერ დარტყმის“ ისეთივე მექანიზმით ხდება, რომელიც მსგავსია სიმსივნის სუპრესორ გენებში და ნეოპლაზიის დროს (იხ. მე-15 თავი); ანუ კისტების ფორმირებისთვის *PDK1*-ის ან *PDK2*-ის ორივე ალელმა ფუნქცია უნდა დაკარგოს. პოლიცისტინ-1 ან პოლიცისტინ-2, სავარაუდოდ, ხელს უწყობს სითხის დინების შეგრძნებას თირკმლის ეპითელიუმის პირველადი წამწამებით იმავე მექანიკური სასიგნალო გზის ფარგლებში. დღეისათვის არ არის განსაზღვრული ის მექანიზმი, რითაც პოლიცისტინ-1-ის ან პოლიცისტინ-2-ის ფუნქციის დაკარგვა კისტის ფორმირებას განაპირობებს; ცნობილია მხოლოდ ის, რომ ამ მექანიზმში ჩართულია თირკმლის განვითარებადი მილაკოვანი უჯრედების ზედაპირული ცილების დისლოკაცია (იხ. მე-14 თავი).

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ADPKD ნებისმიერ ასაკში შეიძლება გამოვლინდეს, მაგრამ სიმპტომები ან ნიშნები ხშირად თავს სიცოცხლის მესამე ან მეოთხე ათწლეულში იჩენს. პაციენტებს აწუხებთ საშარდე გზების ინფექციები, ჰემატურია, საშარდე გზების გაუვალობა (შედედება ან თირკმლის კენჭოვანი დაავადება), ღამის შარდვა, თირკმლის კისტაში სისხლჩაქცევა ან წელის ტკივილი გადიდებული თირკმლების ზეწოლის გამო (სურ. C-37). ADPKD-ით დაავადებული ბავშვების 20-30%-ს და ზრდასრულების თითქმის75%-ს აწუხებს ჰიპერტენზია. ჰიპერტენზია ინტრარენალური იშემიის და რენინ-ანგიოტენზინ სისტემის გააქტივების მეორადი ეფექტია. პაციენტების თითქმის ნახევარს 60 წლის ასაკისთვის აღენიშნებათ ბოლო სტადიის თირკმლის დაავადება. ჰიპერტენზია, საშარდე გზების მორეციდივე ინფექციები, მამრობითი სქესი, ნაადრევი კლინიკური გამოვლინება თირკმლის ადრეული უკმარისობის განვითარების ყველაზე პროგნოზული ფაქტორებია. ADPKD



სურათი C-37 აუტოსომურ-დომინანტური თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადების მქონე პაციენტის თირკმლის განივი ჭრილი. მოჩანს დიდი ზომის კისტები და ნორმალური თირკმლის პარენქიმის დესტრუქციის ფართოდ გავრცელების უბნები. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

პაციენტების დაახლოებით 43% იღუპება დაბადებამდე ან დაბადებიდან საკმაოდ მალე, 1 წლის განმავლობაში, თირკმლის უკმარისობით; თირკმლის დაავადების ბოლო სტადია, ჰიპერტენზია ან ორივე ერთად ცოცხლად გადარჩენილებს 30 წლის ასაკამდე უვითარდებათ.

ADPKD როგორც ოჯახებს შორის, ისე ერთი ოჯახის წევრებს შორის ცვალებადობას ამჟღავნებს დაავადების გამოვლენის ასაკისა და სიმძიმის მიხედვით. ოჯახებსშორისი ცვალებადობა ზოგჯერ მეორადია ლოკუსური ჰეტეროგენურობის მიმართ, რადგან ADPKD1-თან შედარებით ADPKD2-ის შემთხვევაში პაციენტებს უფრო მსუბუქი ფორმა აქვთ. აღმოჩნდა, რომ ოჯახის შიგნით არსებული ცვალებადობა გარემოს და გენეტიკური ფონის კომბინაციის შედეგია, რადგან ეს განსხვავება უფრო გამოხატულია თაობებს შორის, ვიდრე და-ძმებს შორის.

ADPKD-თი დაავადებულებს თირკმლის გარდა კისტები უვითარდებათ ღვიძლში, კუჭქვეშა ჯირკვალში, საკვერცხეში და ელენთაში; აქვთ ქალასშიდა ანევრიზმები, მიტრალური სარქვლის პროლაფსი და მსხვილი ნაწლავის დივერტიკულები. ღვიძლის კისტები გვხვდება როგორც ADPKD1-ის, ისე ADPKD2-ის დროს, ხოლო კუჭქვეშა ჯირკვლის კისტები ზოგადად დამახასიათებელია ADPKD1-სათვის. ქალასშიდა პარკისებური ანევრიზმები უვითარდება ADPKD პაციენტების 5-10%-ს, თუმცა ყველა პაციენტს არა აქვს ანევრიზმების განვითარების თანაბარი რისკი, რადგან ისინი ავლენენ ოჯახურ დაჯგუფებას. ADPKD პაციენტებს აქვთ აორტის და სამკარიანი სარქვლის უკმარისობის გაზრდილი რისკი, დაახლოებით 25%-ს კი უვითარდება მიტრალური სარქვლის პროლაფსი. მსხვილი ნაწლავის დივერტიკულები ყველაზე გავრცელებული ექსტრარენალური ანომალიებია. ADPKD-თან ასოცირებული დივერტიკულების პერფორაცია უფრო მოსალოდნელია, ვიდრე იმ დივერტიკულების, რომლებიც ნანახია მთელ მოსახლეობაში.

მართვა

ADPKD დიაგნოზი ზოგადად ოჯახური ისტორიისა და თირკმლის ულტრაბგერითი გამოკვლევის საფუძველზე დადგინდება. ულტრაბგერითი გამოკვლევით თირკმლის კისტების გამოვლენის შემთხვევების სიხშირე ასაკთან ერთად მატულობს. თუ პაციენტების 80-90%-ს 20 წლის ასაკისთვის გამოუვლინდება კისტა, 30 წლის ასაკისთვის ეს მაჩვენებელი უკვე 100%-ია. აუცილებლობის შემთხვევაში პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ან თირკმლის დონორის იდენტიფიკაციისთვის ზოგჯერ დიაგნოზი შეიძლება დადასტურდეს მუტაციის გამოვლენით ოჯახების უმეტესობაში.

ADPKD პაციენტების მართვის და მკურნალობის დროს აქცენტი კეთდება თირკმლის დაავადების პროგრესირების შენელებასა და მისი სიმპტომების მინიმუმამდე დაყვანაზე. თირკმლის ფუნქციის შესანარჩუნებლად ტარდება ჰიპერტენზიის და საშარდე გზების ინფექციების ინტენსიური მკურნალობა, თირკმლების მასის გადიდებით გამოწვეული ტკივილის მართვა კი დრენაჟით და კისტების სკლეროთერაპიით ხორციელდება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

პაციენტების დაახლოებით 90%-ს ADPKD-ის ოჯახური ფორმა აქვს; შემთხვევების მხოლოდ 10% არის გამოწვეული *PDK1* ან *PDK2*-ის დე ნოვო მუტაციებით. ADPKD-ით დაავადებულებს ყოველი ორსულობისას დაავადებული შვილის ყოლის 50%-იანი რისკი აქვთ. იმ შემთხვევაში, თუ მშობლებს ჰყავდათ ბავშვი, რომელსაც დაავადება ჯერ კიდევ მუცლად ყოფნის პერიოდში დაეწყო, რისკი, რომ მომდევნო შვილიც მძიმე ფორმით იქნება დაავადებული, 25%-ს უახლოვდება. ზოგადად, ცვალებადი ექსპრესიულობის გამო დაავადების სიმძიმის პროგნოზი შეუძლებელია. იმ ოჯახებში, სადაც დადგენილია მუტაცია, შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკა ამნიოცენტეზით ან ქორიონული ხაოს ნიმუშით.

ADPKD-ის მქონე პაციენტების და-ძმებსაც და მშობლებსაც დაავადების მაღალი რისკი აქვთ. ოჯახის წევრების სკრინინგისთვის რეკომენდებული მეთოდია თირკმლის ულტრასონოგრაფია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. შეადარეთ ADPKD-ის დროს კისტის განვითარების მოლეკულური მექანიზმი ნეიროფიბრომების განვითარების მექანიზმს I ტიპის ნეიროფიბრომატოზის დროს.
2. ბევრ მენდელისეულ დაავადებას ახასიათებს ცვალებადი ექსპრესიულობა, რაც ლოკუსების მოდიფიცირებით შეიძლება აიხსნას. როგორ შეიძლება ასეთი ლოკუსების იდენტიფიცირება?
3. რატომ ასოცირდება ADPKD ხშირად ტუბეროზულ სკლეროზთან? როგორ გამოიყენებთ ამას მოსაზღვრე გენის დელეციის სინდრომის საილუსტრაციოდ?
4. როგორ განვასხვავოთ ADPKD აუტოსომურ-რეცესიული პოლიკისტოზური თირკმლის დაავადებისგან?
5. შეჭიდულობის ანალიზი იმ ოჯახებში, სადაც ADPKD გვხვდება, პაციენტის გარდა ოჯახის სხვა წევრების მონაწილეობას საჭიროებს. როგორ მოვიქცეთ, თუ ინდივიდებს, რომელთა გამოკვლევა აუცილებელია, უარს აცხადებენ მასში მონაწილეობაზე?

ლიტერატურა

Chang MY, Ong AC: New treatments for autosomal dominant polycystic kidneydisease, *Br J Clin Pharmacol* 76:524–535, 2013.

Eccles MR, Stayner CA: Polycystic kidney disease—where gene dosage counts,*F1000Prime Rep* 6:24, 2014.

Harris PC, Torres VE: Polycystic kidney disease, autosomal dominant. Availablefrom: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/.

პრადერ-ვილის სინდრომი (მამისეული წარმოშობის 15q11-q13 უბნის არარსებობა, MIM 176270)

ქრომოსომული დელეცია, უნიპარენტული დისომია

ძირითადი პრინციპები

- იმპრინტინგი
- უნიპარენტული დისომია
- მიკროდელეცია
- რეკომბინაცია დნმ-ის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ჩვილობის პერიოდი
- ჩვილის კვებასთან დაკავშირებული სიძნელეები
- ბავშვობის ჰიპერფაგია და სიმსუქნე
- ჰიპოტონია
- კოგნიტური შეფერხება
- ტანმორჩილობა
- დისმორფიზმი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ტ., ორსულობის 39-ე კვირაში დაიბადა გაურთულებელი ფეხმძიმობისა და მშობიარობის შემდეგ. გოგონა მეორე შვილი იყო მშობლებისა, რომლებიც სისხლით ნათესავები არ იყვნენ. დაბადებიდან ცოტა ხნის შემდეგ მშობლებმა და მედდებმა შეამჩნიეს, რომ ახალშობილი ჰიპოტონიური იყო და ცუდად იკვებებოდა. მისი მშობლები და უფროსი და სრულიად ჯანმრთელები იყვნენ; ოჯახის ისტორიაში არ აღინიშნებოდა ნერვ-კუნთოვანი, განვითარების, გენეტიკური ან კვებითი დარღვევები. სამედიცინო ჩანაწერებმა არ გამოავლინა კრუნჩხვები, ჰიპოქსიური ინსულტები, ინფექციები, გულის ანომალიები ან სისხლში შაქრის ან ელექტროლიტების დარღვევები. გასინჯვისას ჯ.ტ.-ს არ აღენიშნებოდა რესპირატორული დარღვევები ან დისმორფული ნიშნები; მისი წონა და სიგრძე ორსულობის ასაკის შესაბამისი იყო; პაციენტი ძლიერ ჰიპოტონიური და ლეთარგიული იყო, სუსტი ხმით ტიროდა, რეფლექსები დაქვეითებული ჰქონდა და ცუდად წოვდა. შემდგომი შეფასება თანდაყოლილ ინფექციებსა და თანდაყოლილ ჰიპოთიროიდიზმზე ტესტირებას, სისხლში ამონიუმის, პლაზმაში ამინომჟავებისა და შარდში ორგანული მჟავების განსაზღვრას, ქრომოსომული მიკრომატრიცის ანალიზს და პრადერ-ვილის/ანგელმანის 15q11-13 უბნის მეთილირების ტესტის ჩატარებას გულისხმობდა (იხ. მე-6 თავი). მეთილირების ტესტით გამოვლინდა მეთილირების ანომალიური დონე, რომელიც შეესაბამებოდა პრადერ-ვილის სინდრომს (*SNRPN* გენის ერთი ასლის ჰიპერმეთილირება), ხოლო ქრომოსომული მიკრომატრიცის მეთოდით გამოვლინდა 15q11-13 უბნის დელეცია. გენეტიკოსმა ჯ.ტ-ს მშობლებს აუხსნა, რომ გოგონას პრადერ-ვილის სინდრომი ჰქონდა. ბევრი მსჯელობისა და ფიქრის შემდეგ პაციენტის მშობლებმა განაცხადეს, რომ უნარშეზღუდული ბავშვის მოვლას ვერ შეძლებდნენ და გოგონას გაშვილება გადაწყვიტეს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

პრადერ-ვილის სინდრომი (PWS, MIM 176270) განვითარების პანენთნიკური დარღვევაა, გამოწვეული მამისეული ქრომოსომის 15q11-q13 უბნის გენების ექსპრესიის უნარის დაკარგვით, რაც რამდენიმე მექანიზმით ხორციელდება; პაციენტების დაახლოებით 70%-ს 15q11-q13 დელეცია აქვს, 25%-ს – დედისეული უნიპარენტული დისომია, 5%-ზე ნაკლებს – მუტაციები იმპრინტინგის საკონტროლო ელემენტში და 1%-ზე ნაკლებს – სხვა ქრომოსომული ანომალია (იხ. მე-6 თავი). PWS-ის შემთხვევათა სიხშირე ცოცხლადშობილებში არის დაახლოებით 1/10,000 – 1/15,000.

პათოგენეზი

15q11-q13 უბანში ბევრი გენი სხვადასხვაგვარად ექსპრესირებს, რაც იმაზეა დამოკიდებული, ეს უბანი მამისგან არის მემკვიდრეობით მიღებული თუ დედისგან. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ზოგიერთი გენი, რომელიც მამისეულ 15q11-q13 ქრომოსომულ უბანში ექსპრესირებს, არ ექსპრესირებს დედისეულ 15q11-13-ში, ხოლო სხვა გენები პირიქით – დედისეულ 15q11-q13-ში ექსპრესირებს და მამისეულ 15q11-q13-ში – არა. გენის მამისეულ ან დედისეულ წარმომავლობაზე დამოკიდებული განსხვავებული ექსპრესიის ფენომენი იმპრინტინგის სახელწოდებით არის ცნობილი (იხ. მე-3 და მე-6 თავები). იმპრინტირებული გენების სათანადო ექსპრესიის შენარჩუნება მოითხოვს იმპრინტის გადართვას გერმინაციული უჯრედების ჩამოყალიბების დროს; გონადურ უჯრედებში ყველა იმპრინტი „გამორთულია“, შემდეგ კვერცხუჯრედებში გააქტიურდება დედისეული იმპრინტები, ხოლო სპერმატოზოიდებში – მამისეული იმპრინტები. იმპრინტინგის მექანიზმის გადართვა გერმინაციული ხაზით გადატანაზე იმპრინტინგის მაკონტროლებელი ელემენტით რეგულირდება და აისახება დნმ-ის მეთილირების და ქრომატინის ეპიგენეტიკური ცვლილებებით, რომლებიც გენის ექსპრესიას არეგულირებენ.

მამაკაცის მეიოზის პროცესში წარმოშობილი 15q11-q13 დელეცია იწვევს PWS-ის მქონე ბავშვის დაბადებას, რადგან ბავშვებს, რომლებიც დელეციის მატარებელი სპერმატოზოიდიდან ვითარდებიან, დაკარგული აქვთ გენები, რომლებიც აქტიურია მხოლოდ მამისგან მიღებულ 15q11-q13 უბანში. მექანიზმი, რომელიც საფუძვლად უდევს ამ დარღვევას, დელეციის უბნის მოსაზღვრე დაბალი სიხშირის ასლის განმეორებად თანამიმდევრობებს შორის განხორციელებული არასწორი რეკომბინაციის შედეგია (იხ. მე-6 თავი). უფრო იშვიათად, დელეციის უბნის მემკვიდრეობით გადაცემა გვხვდება ისეთ პაციენტებში, რომლებიც ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მატარებელი მშობლისგან არაბალანსირებულ კარიოტიპს იღებენ.

მამაკაცის მეიოზის პროცესში დედის იმპრინტების წარუმატებელი გადართვა მამის იმპრინტზე განაპირობებს PWS-ით დაავადებული ბავშვების დაბადებას, რადგან ბავშვს, რომელიც დედისეული წარმოშობის 15q11-q13-ით იმპრინტირებული სპერმატოზოიდიდან ვითარდება, არ ექნება იმ გენების ექსპრესიის უნარი, რომლებიც აქტიურია მხოლოდ მამისგან იმპრინტირებულ 15q11-q13-ში. იმპრინტინგის წარუმატებლობას განაპირობებს იმპრინტინგის საკონტროლო ელემენტში წარმოშობილი მუტაციები.

დედისეული უნიპარენტული დისომიაც PWS-ს იწვევს, რადგან ამ დროს ბავშვს აქვს ორი დედისეული, მაგრამ არც ერთი მამისეული მე-15 ქრომოსომა. მიიჩნევენ, რომ დედისეული უნიპარენტული დისომია, როგორც ფიქრობენ, მეორადად ვითარდება ტრისომიისგან „გადარჩენის“ შედეგად, ანუ მამისეული მე-15 ქრომოსომა იკარგება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან, რომელსაც აქვს მე-15 ქრომოსომის ტრისომია – დედისეული მე-15 ქრომოსომის გაუთიშველობის მეორადი შედეგი.

არსებული მონაცემების მიუხედავად, რომელთა თანახმად მამის იმპრინტირებული 15q11-q13-ის დაკარგვა PWS-ს იწვევს და ამ უბანში ბევრი იმპრინტირებული გენის იდენტიფიკაციის მიუხედავად, PWS-ის ზუსტი მიზეზი ჯერ კიდევ დაუდგენელი რჩება. დღეისათვის არ არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ PWS ერთი რომელიმე სპეციფიკური გენის მუტაციის შედეგია.

სურათი C-38 **12 თვის გოგონა პრადერ-ვილის სინდრომით.** ყურადღება მიაქციეთ მისი თმის ფერს, ვიწრო ბიფრონტალურ დიამეტრს, ნუშის ფორმის თვალებს და პირის დახრილ ფორმას. ჰიპერფაგია თანმხლები სიმსუქნით, ჩვეულებრივ, 2-6 წლის ასაკამდე არ იწყება. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ახალშობილობის პერიოდში PWS ძლიერ გამოხატული ჰიპოტონიის ფონზე მიმდინარეობს. აღინიშნება კვებასთან დაკავშირებული სიძნელეები და ბიჭებში ჰიპოგონადიზმი კრიპტორქიზმთან ერთად. ჰიპოტონია დროთა განმავლობაში უმჯობესდება, თუმცა ზრდასრულებში მსუბუქი ჰიპოტონია მაინც შეინიშნება. ჰიპოგონადიზმი, რომელიც ჰიპოთალამური წარმოშობისაა, არ უმჯობესდება ასაკთან ერთად და, ჩვეულებრივ, იწვევს დაგვიანებულ და არასრულ სქესობრივ მომწიფებას და უშვილობას. კვების სიძნელეები, ჩვეულებრივ, ცხოვრების პირველი წლის განმავლობაში გაივლის და 1-6 წლის ასაკში პაციენტებს უკიდურესი ჰიპერფაგია და საკვების ძებნასთან დაკავშირებული ქცევითი რეაქციები უვითარდებათ (საჭმლის ძიება, მოპოვება და მოპარვა). ასეთი ქცევა და მეტაბოლიზმის დაბალი დონე შესამჩნევ სიმსუქნეს იწვევს. სიმსუქნე კარდიოპულმონური დაავადებებით და ინსულინდამოუკიდებელი (II ტიპის) შაქრიანი დიაბეტის გამო ავადობის ძირითადი მიზეზია. თუ სიმსუქნეს თავიდან ავიცილებთ, სიცოცხლის ხანგრძლივობა შეიძლება თითქმის ნორმალური იყოს.

PWS ბავშვების უმეტესობას აღენიშნება დაგვიანებული მოტორული და მეტყველების განვითარება, აგრეთვე მსუბუქი გონებრივი უნარშეზღუდულობა (საშუალო IQ არის 60-80). მათ ქცევითი პრობლემებიც აქვთ, მათ შორის, ხასიათის ცვლილების შეტევები, აკვიატებული მდგომარეობების ნევროზული დარღვევები და ძნელად ეგუებიან გარემოს ცვლილებებს. ასეთი ქცევითი პრობლემები ზრდასრულობაშიც გრძელდება და უნარშეზღუდულობას იწვევს. პაციენტების დაახლოებით 5-10%-ს ახალგაზრდობის პერიოდში ფსიქოზიც უვითარდება.

PWS-თან ასოცირებული სხვა ანომალიებია ტანმორჩილობა, სკოლიოზი, ოსტეოპოროზი და დისმორფიზმი. დისმორფული ნიშნებია ვიწრო ბიფრონტალური დიამეტრი, ნუშის ფორმის თვალები, სამკუთხა პირი და პატარა ხელ-ფეხი (სურ. C-38). ბევრ პაციენტს ასევე აქვს თმის, თვალების და კანის ჰიპოპიგმენტაცია.

მართვა

მიუხედავად იმისა, რომ პრადერ-ვილის სინდრომის არსებობის ეჭვს ხშირად ოჯახური ისტორია და ფიზიკური თავისებურებები იწვევს, დაავადების დიაგნოზი მამისეული იმპრინტირებული 15q11-q13უბნის არარსებობის დადასტურების შემთხვევაში ისმება. მამისეული იმპრინტის დაკარგვა ვლინდება დნმ-ის ანალიზით, სადაც ჩანს, რომ იმპრინტირებულ გენებს მხოლოდ დედისეული მეთილირების ნიშნები აქვთ გამოხატული. თუ დნმ-ის კვლევა PWS-ის დაადასტურებს, გენეტიკური კონსულტაცია15q11-q13-ის შემდგომ კარიოტიპულ და FISH ანალიზის ჩატარებას მოითხოვს იმის დასადგენად, PWS მემკვიდრეობით მიღებული ქრომოსომული ტრანსლოკაციით არის თუ არა გამოწვეული.

ამჟამად ჰიპერფაგიის სამკურნალო მედიკამენტები არ არსებობს; დაბალკალორიული და შეზღუდული კვება და ვარჯიში სიმსუქნესთან ბრძოლის ძირითად საშუალებად რჩება. ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია აუმჯობესებს სიმაღლეს და დადებითად მოქმედებს სხეულის მასაზე. სასქესო ჰორმონების ჩანაცვლებითი თერაპია კი ხელს უწყობს მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას, მაგრამ ხშირად აუარესებს ქცევით პრობლემებს მამაკაცებში, ხოლო ქალებში ინსულტის რისკს ზრდის. ქცევის მართვა და სეროტონინის შეთვისების ინჰიბიტორები ყველაზე ეფექტური სამკურნალო საშუალებებია, რაც კი ამჟამად არსებობს ქცევითი დარღვევებისათვის. ზრდასრული პაციენტები, ჩვეულებრივ, თავს ყველაზე უკეთ თავშესაფრებში (ჯგუფური სახლები) და სამუშაო გარემოში გრძნობენ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მშობლების მომავალ შვილებში PWS-ის რეციდივის რისკი დაკავშირებულია მოლეკულურ მიზეზთან. იმპრინტინგის დეფექტებისათვის ეს რისკი შეიძლება 50%-მდე იყოს, ხოლო 15q11-q13 დელეციისათვის ან დედის უნიპარენტული დისომიისათვის რეციდივის რისკი 1%-ზე ნაკლებია. თუ მშობელი ბალანსირებულ ტრანსლოკაციას ატარებს, რეციდივის რისკი დამოკიდებულია ტრანსლოკაციის ბუნებაზე და ზოგჯერ შეიძლება 25%-საც აღწევდეს; ამის საპირისპიროდ, არაბალანსირებული ტრანსლოკაციით გამოწვეული PWS-ით დაავადებულ აქამდე აღწერილ ყველა პაციენტს დე ნოვო ქრომოსომული რეარანჟირება ჰქონდა.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ანგელმანის სინდრომიც 15q11-q13 იმპრინტინგის დეფექტების შედეგად ვითარდება. შეადარეთ და განასხვავეთ პრადერვილის და ანგელმანის სინდრომების ფენოტიპები და მათი გამომწვევი მოლეკულური მექანიზმები.
2. როგორ შეიძლება იმპრინტინგით აიხსნას ტრიპლოიდიასთან ასოცირებული ფენოტიპები?
3. ბექვიტ-ვიდემანის და რასელ-სილვერის სინდრომებიც, სავარაუდოდ, იმპრინტირებული გენების ანომალიური ექსპრესიით არის გამოწვეული. ახსენით ეს მოვლენა.
4. ჯ.ტ. მისმა მშობლებმა გააშვილეს. თუ შეიძლებოდა გენეტიკური კონსულტაციის სხვაგვარად წარმართვა? რა არის არაპირდაპირი გენეტიკური კონსულტაცია?

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al: Prader-Willi syndrome, *Genet Med* 14:10–26, 2012.

Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al: Prader-Willi syndrome. Available from:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/.

რეტინობლასტომა (*RB1* მუტაცია, MIM 180200)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- სიმსივნის სუპრესორი გენი
- „ორჯერ დარტყმის“ ჰიპოთეზა
- სომატური მუტაცია
- სიმსივნის მიმართ წინასწარგანწყობა
- უჯრედული ციკლის რეგულაცია
- ცვალებადი ექსპრესიულობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობა
- ლეიკოქორია
- სიელმე
- მხედველობის გაუარესება
- კონიუნქტივიტი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ვ., ერთი წლის გოგონა, პედიატრმა თვალის გამოსაკვლევად გააგზავნა. მას ჰქონდა მარჯვენა თვალის სიელმე და ლეიკოქორია, თეთრი მასის ანარეკლი გუგას აძლევდა თეთრ ფერს (იხ. სურ. 15-7). მისი დედის გადმოცემით, გოგონას მარჯვენა თვალის პროგრესული ეზოტროპია პედიატრთან მიყვანამდე ერთი თვით ადრე განუვითარდა.ბავშვი მარჯვენა თვალის ტკივილს, შესიებას ან სიწითლეს არ უჩიოდა. სხვა მხრივ ჯანმრთელი იყო, ჰყავდა ჯანმრთელი მშობლები და 4 თვის და; ოჯახის სხვა წევრებს თვალის დაავადება არ ჰქონიათ. ფიზიკური გასინჯვის მონაცემები ნორმაში იყო, გარდა ლეიკოქორიისა და სიელმისა. ოფთალმოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა 8 დისკის დიამეტრის მქონე ბადურის ერთი სიმსივნე,რომელიც ყვითელი ხალის ახლოს იყო. თავის მაგნიტურ-რეზონანსულ სურათზე გამოჩნდა, რომ სიმსივნე თვალის კაკლის გარეთ არ ვრცელდებოდა და არ ადასტურებდა გირჩისებრი სხეულის დამოუკიდებელი პირველადი სიმსივნის არსებობას, რასაც ტრილატერალური (სამმხრივი) დაავადების სახელით იცნობენ. პაციენტს დაენიშნა ქიმიოთერაპია ადგილობრივ დასხივებასთან ერთად. დნმ-ის ანალიზმა აჩვენა, რომ მას ჰქონდა გერმინაციული ნონსენს მუტაცია (C-T ტრანზიცია) რეტინობლასტომის გენის (RB1) ერთ ალელში.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

რეტინობლასტომა (MIM 180200) თვალის ბადურის იშვიათი ემბრიონული ნეოპლაზმაა (სურ. C-39), რომელიც *RB1* გენის ორივე ალელის გერმინაციული და/ან სომატური მუტაციის შედეგია. ის მთელ მსოფლიოში 1/18000 – 1/30000 სიხშირით გვხვდება.

პათოგენეზი

რეტინობლასტომის ცილა (Rb) სიმსივნის სუპრესორია, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პროლიფერირებადი უჯრედების პროგრესიის რეგულაციაში უჯრედული ციკლის დროს და დიფერენცირებული უჯრედების ციკლიდან გამოსვლაში. Rb ამ ორ ფუნქციას ტრანსკრიფციის სხვა ფაქტორების სეკვესტრით და ჰისტონების დეაცეტილირების გააქტივებით, ანუ გენის „გაჩუმებასთან“ დაკავშირებული ქრომატინის მოდიფიკაციის გზით ახორციელებს.

რეტინობლასტომასთან ასოცირებული *Rb1* მუტაციები ხდება გენის მაკოდირებელ უბანში და პრომოტორში. G გენის მაკოდირებელ უბანში წარმოშობილი მუტაციები იწვევს Rb-ის დესტაბილიზაციას ან ხელს უშლის მის დაკავშირებას ჰისტონის დეაცეტილირებისათვის საჭირო ფერმენტებთან; პრომოტორში წარმოშობილი მუტაციები კი ამცირებს ნორმალური Rb-ის ექსპრესიას. ორივე ტიპის მუტაციის შედეგია ფუნქციადაკარგული Rb.

რეტინობლასტომით დაავადებულ პაციენტთა 40%-ში აღმოჩენილია *Rb1*-ის გერმინაციული მუტაცია, მაგრამ ყველა პაციენტის მხოლოდ 10-15%-ს ჰყავს დაავადებული ოჯახის წევრები. *Rb1* მუტაციები მოიცავს 13q14 უბნის ციტოგენეტიკურ დარღვევებს, ერთი ფუძის ჩანაცვლებას და მცირე ინსერციებს ან დელეციებს. არსებობს მონაცემები, რომლის თანახმად ახალი გერმინაციული მუტაციების უმრავლესობა წარმოიშობა მამისეულ ალელში, ხოლო სომატური მუტაციები თანაბარი სიხშირით ჩნდება დედისეულ და მამისეულ ალელებში. მუტაციების თითქმის ნახევარი CpG დინუკლეოტიდებში გვხვდება. მუტირებული ალელის მემკვიდრეობით მიღების ან ერთ ალელში სომატური მუტაციის წარმოქმნის შემდეგ მეორე *Rb1* ალელმა ფუნქცია უნდა დაკარგოს („მეორე დარტყმა“„ორჯერ დარტყმის“ ჰიპოთეზის მიხედვით; იხ. მე-16 თავი), რასაც უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია და რეტინობლასტომის განვითარება მოჰყვება. მეორე ალელის ფუნქციის დაკარგვის მიზეზი შეიძლება გახდეს ახალი მუტაცია, ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა ან პრომოტორული CpG კუნძულის ჰიპერმეთილირება; დელეციები და იზოდისომიები ყველაზე ხშირია, პრომოტორის ჰიპერმეთილირება კი უფრო იშვიათად ხდება.

რეტინობლასტომას, ჩვეულებრივ, გამოჰყოფენ, როგორც აუტოსომურ-დომინანტურ დარღვევას სრული პენეტრანტობით, თუმცა აღწერილია რამდენიმე ოჯახი დაავადების დაქვეითებული პენეტრანტობით მქონე. ამ ოჯახებში იდენტიფიცირებულ *Rb1* მუტაციებს შორის არის მისენს მუტაციები, წაკითხვის ჩარჩოს დელეციები და პრომოტორის მუტაციები. შედარებით გავრცელებული ნულოვანი *Rb1* ალელებისაგან განსხვავებით, აღნიშნული მუტაციები, ალბათ, ნარჩენი ფუნქციის მქონე ალელებს წარმოადგენს.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

ორმხრივი (ბილატერალური) რეტინობლასტომა ძირითადად სიცოცხლის პირველსავე წელს ვლინდება, ხოლო ცალმხრივი (უნილატერალური) დაავადება შედარებით გვიან იჩენს თავს

სურათი C-39 რეტინობლასტომის მქონე პაციენტის ენუკლეირებული თვალის შუახაზის განივი ჭრილი. ყურადღება მიაქციეთ დიდი ზომის პირველად სიმსივნეს თვალის კაკლის უკანა მესამედში და მინისებური სხეულის რამდენიმე თეთრ ლაქას (მინისებური სხეულის ყავისფერი გაუფერულებული ადგილები ფიქსაციის არტეფაქტია). *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

და მისი სიხშირე მაქსიმუმს აღწევს 24-დან 30-ე თვეებს შორის. პაციენტების თითქმის 70%-ს აქვს რეტინობლასტომის უნილატერალური ფორმა, 30%-ს კი – ბილატერალური. ბილატერალური რეტინობლასტომით დაავადებულ ყველა პაციენტს აქვს გერმინაციული *Rb1* მუტაციები, თუმცა გერმინაციული მუტაციების მატარებელ ყველა ინდივიდს არ უვითარდება ბილატერალური დაავადება. პაციენტთა 80-95%-ში დიაგნოზი დასმა 5 წლის ასაკამდე ისმება. არანამკურნალები რეტინობლასტომა ყოველთვის ფატალურია, თუმცა სათანადო თერაპიის შედეგად პაციენტების 80-90%-ზე მეტი დიაგნოზის დასმიდან 5 წლის შემდეგ გამოჯანმრთელდება. როგორც მოსალოდნელი უნდა იყოს უჯრედული ციკლის მთავარი რეგულატორის მუტაციის შემთხვევაში, პაციენტებს გერმინაციული *Rb1* მუტაციებით აქვთ მეორადი ნეოპლაზმების განვითარების მნიშვნელოვნად გაზრდილი რისკი. რისკის ზრდა გამოწვეულია ზოგიერთი გარემო ფაქტორის ზეგავლენით, როგორიცაა, მაგალითად, პირველადი რეტინობლასტომის მკურნალობა რადიოთერაპიით. მეორადი ნეოპლაზმებიდან ყველაზე გავრცელებულია ოსტეოსარკომები, რბილი ქსოვილის სარკომები და მელანომები. არამემკვიდრული რეტინობლასტომის შემთხვევაში მეორადი ავთვისებიანი ნეოპლაზმების სიხშირე არ იზრდება.

მართვა

დაავადების ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა უმნიშვნელოვანესია ოპტიმალური შედეგისთვის. თერაპიის მიზანია დაავადების განკურნება და მხედველობის მაქსიმალურად შენარჩუნება. მკურნალობა მორგებულია სიმსივნის ზომაზე და მეზობელი ქსოვილების ჩართვაზე. ინტრაოკულარული რეტინობლასტომის დროს არჩევით მკურნალობას წარმოადგენს: ენუკლეაცია, სხვადასხვა სახის რადიოთერაპია, კრიოთერაპია, სინათლით კოაგულაცია და ქიმიოთერაპია, პირდაპირი არტერიული ინფუზიის ჩათვლით.

თუ დაავადება უნილატერალურია, პაციენტს ესაჭიროება რეგულარული სამედიცინო შემოწმება დაუზიანებელ თვალში ახალი რეტინობლასტომების გამოვლენის მიზნით, რადგან სპორადულ შემთხვევათა 30% გამოწვეულია მემკვიდრეობით მიღებული ახალი გერმინაციული მუტაციით. ასეთი სისტემატური გამოკვლევები, ჩვეულებრივ, 7 წლის ასაკამდე მაინც გრძელდება.

პაციენტებზე ეფექტური დაკვირვებისთვის მათ უნდა უტარდებოდეთ *Rb1* გენში მუტაციების საიდენტიფიკაციო მოლეკულური ტესტირება. იდეალურ შემთხვევაში თავდაპირველად იკვლევენ სიმსივნის ნიმუშს, შემდეგ სხვა ქსოვილის, მაგალითად, სისხლის ანალიზს აკეთებენ, რომ განისაზღვროს, რომელიმე მუტაცია გერმინაციული ხომ არ არის. თუ არც ერთი მუტაცია არ არის გერმინაციული, პაციენტს ასეთი ხშირი შემოწმება აღარ სჭირდება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თუ მშობელს აქვს ორმხრივი რეტინობლასტომა და, აქედან გამომდინარე, სავარაუდოდ, ატარებს გერმინაციულ მუტაციას, დაავადებული ბავშვის დაბადების ემპირიული რისკია 45%; ეს სიდიდე ასახავს მეორე სომატური მუტაციის (ანუ „მეორე დარტყმის“) მაღალ ალბათობას მეორე *Rb1* ალელში. თუ მშობელს აქვს ცალმხრივი რეტინობლასტომა, დაავადებული ბავშვის დაბადების ემპირიული რისკი იქნება 7-15%; ეს შეესაბამება გერმინაციული და სომატური მუტაციების თანაფარდობას უნილატერალური დაავადების მქონე პაციენტებში. ბავშვების თითქმის 90%-ს, რომელსაც უვითარდებათ რეტინობლასტომა, ოჯახში პირველი დაავადებული წარმომადგენელია. საინტერესოა, რომ დაავადებული ბავშვის ჯანმრთელი მშობლების 1%-ს ჰქონდა, მაგრამ სპონტანურად გაუქრა რეტინობლასტომა, რაც ბადურის გამოკვლევით დასტურდება; ამდენად, ამ ოჯახებისათვის დაავადებული ბავშვის ყოლის რისკი 45%-ის ტოლია. იშვიათი გამონაკლისის გარდა, როდესაც ერთი მშობელი არის *Rb1* მუტაციის არაპენეტრანტული მატარებელი, იმ ოჯახებში, სადაც არც ერთ მშობელს არ აქვს რეტინობლასტომა, დაავადების რეციდივის რისკი ზოგადი პოპულაციური რისკის მაჩვენებლის ეკვივალენტურია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რომელი სხვა დაავადებები ვითარდება CpG დინუკლეოტიდებში მაღალი სიხშირის მუტაციების შედეგად? რა არის CpG დინუკლეოტიდებში მუტაციის მექანიზმი? როგორ შეიძლება ავხსნათ CpG დინუკლეოტიდების მუტაციათა გაზრდილი სიხშირე მამის ასაკის ზრდასთან ერთად?
2. შეადარეთ და განასხვავეთ სიმსივნეების ტიპი და სიხშირე ლიფრაუმენის სინდრომის და რეტინობლასტომის დროს. ორივე, Rb და p53, სიმსივნის სუპრესორებია; რატომ ასოცირდება *TP53* მუტაციები სხვა ფენოტიპთან და არა *RB1* მუტაციებით განპირობებულ ფენოტიპთან?
3. განიხილეთ სომატური მუტაციებით გამოწვეული ოთხი დაავადება, რომლებიც ასახავს: ქრომოსომულ რეკომბინაციას, ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვას, გენის ამპლიფიკაციას და წერტილოვანი მუტაციების დაგროვებას.
4. *SRY* (იხ. მე-6 თავი) და *Rb* გენები, ორივე არეგულირებს განვითარებას მოდულაციური გენის ექსპრესიით ქრომატინის სტრუქტურის მოდიფიკაციის გზით. შეადარეთ და განასხვავეთ ორი სხვადასხვა მექანიზმი, რომელსაც თითოეული იყენებს ქრომატინის სტრუქტურის მოდიფიკაციისთვის.

ლიტერატურა

Lohmann DR, Gallie BL: Retinoblastoma . Available from : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/.

Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al: Retinoblastoma, *Curr Opin Ophthalmol*24:581–588, 2013.

რეტის სინდრომი (*Mecp2* მუტაციები, MIM 312750)

X-შეჭიდული დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია
- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- სქესზე დამოკიდებული ფენოტიპი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ნეონატალურიდან ადრეულ ბავშვობამდე
- შეძენილი მიკროცეფალია
- ნეიროგანვითარების რეგრესი
- ხელის განმეორებითი სტერეოტიპური მოძრაობები

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

პ.ჯ. 18 თვის ასაკამდე ნორმალურად იზრდებოდა და ვითარდებოდა. 24 თვის ასაკში ბავშვმა ექიმების ყურადღება მიიქცია თავის შენელებული ზრდის და მეტყველების და მოტორული უნარების პროგრესული დაკარგვის გამო. მას დაეკარგა ხელის მიზანმიმართული მოძრაობები და 30 თვისათვის განუვითარდა ხელის განმეორებადი სრესვითი მოძრაობები. პაციენტს ასევე ჰქონდა მსუბუქი მიკროცეფალია, ტორსის ატაქსია, სიარულის აპრაქსია, ექსპრესიული და იმპრესიული მეტყველების უნარი ძლიერ დაქვეითებული. ოჯახის სხვა წევრებს ნევროლოგიური დაავადებები არ ჰქონიათ. ამ მონაცემების საფუძველზე ნევროლოგმა რეტის სინდრომის არსებობა ივარაუდა. ექიმმა შშობლებს აუხსნა, რომ პაციენტთა უმეტესობაში რეტის სინდრომს მეთილ-CpG-დამაკავშირებელი ცილა 2 გენის (*MECP2*) მუტაციები იწვევს და, რომ ამ მუტაციების ტესტირებით დიაგნოზის დადასტურება შეიძლება. პ.ჯ.-ის დნმ-ის შემდგომმა ტესტირებამ გამოავლინა *MECP2* გენის ჰეტეროზიგოტური მუტაცია; იგი ატარებდა 763C>T ტრანზიციას, რომელიც იწვევს Arg255Ter ცვლილებებს. არც ერთი მშობელი ამ მუტაციის მატარებელი არ იყო.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

რეტის სინდრომი (MIM 312750) პანეთნიკური X-შეჭიდული დომინანტური დაავადებაა, რომელიც ჭარბობს ქალებში 1/10000 – 1/15000 სიხშირით. დაავადება გამოწვეულია ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებით *MECP2* გენში. მატრიცის შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის მეთოდის (array CGH) განვითარებასთან ერთად გამოავლინეს მამაკაცები, რომელთაც *MECP2* უბანში X ქრომოსომის დუპლიკაციები ჰქონდათ; ტიპურად, მამრობითი სქესის ასეთ ინდივიდებს აღენიშნებათ მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობა. მამაკაცებს, რომელთაც აქვთ *MECP2* გენის მუტაცია და 47,XXY ფენოტიპი, შეიძლება ასევე რეტის სინდრომი ჰქონდეთ ქალის მსგავსი ფენოტიპით. ორი სხვა გენი, *CDKL5* და *FOXG1*, ასევე იწვევს რეტის მსგავს ფენოტიპებს. *CDKL5* არის X-შეჭიდული სერინ/თრეონინ კინაზა, რომელიც არეგულირებს ნეირონულ პროლიფერაციას და დიფერენციაციას; ამ გენის მუტაციები იწვევს მიკროცეფალიას, კრუნჩხვებს და მძიმე გონებრივ უნარშეზღუდულობას. *FOXG1* გენის მუტაციები იწვევს მსგავსი ნიშნების მქონე აუტოსომურ-დომინანტურ დარღვევას თავის ტვინის ისეთი ანომალიებით, როგორიცაა ოლიგოგირია და კორძიანი სხეულის დეფექტები.

პათოგენეზი

MECP2 კოდირებს ბირთვულ ცილას, რომელიც მეთილირებულ დნმ-ს უკავშირდება და მეთილირებული დნმ-ის უბნებთან ამაგრებს ჰისტონის დეაცეტილაზას. MeCP2-ის ზუსტი ფუნქცია სრულად არ არის განსაზღვრული, მაგრამ ვარაუდობენ, რომ მისი მეშვეობით მეთილირებული დნმ-ის ამ უბნებში ხორციელდება გენების ტრანსკრიფციული „გაჩუმება“ და ეპიგენეტიკური რეგულაცია. შესაბამისად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ MeCP2-ის ფუნქციის მოშლა ან დაკარგვა, რაც ნანახია რეტის სინდრომის დროს, სამიზნე გენების არასათანადო აქტივაციას იწვევს.

რეტის სინდრომის მქონე პაციენტებს პატარა ზომის თავის ტვინი აქვთ, ქერქისა და ნათხემის ატროფიით, ნეირონების დაკარგვის გარეშე, ამიტომ რეტის სინდრომი ტიპური ნეიროდეგენერაციული დაავადება არ არის. რეტის სინდრომის მქონე პაციენტების ნეირონები ქერქის დიდ ნაწილში და ჰიპოკამპში ნორმასთან შედარებით პატარა ზომისაა, უფრო მჭიდროდაა ჩალაგებული და მარტივი დენდრიტული განშტოებები აქვს. ეს დაკვირვებები მიუთითებს, რომ MeCP2 უფრო მნიშვნელოვანია ნეირონების ურთიერთქმედების ჩამოსაყალიბებლად და შესანარჩუნებლად, ვიდრე ნეირონების წინამორბედის პროლიფერაციისათვის ან ნეირონების საბოლოო ფორმირების მიზნით.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

კლასიკური რეტის სინდრომი პროგრესული ნეიროგანვითარების დარღვევაა, რომელიც თითქმის ყოველთვის გოგონებში გვხვდება (სურ. C-40). როგორც ჩანს, 6-დან 18 თვის ასაკამდე ნორმალური განვითარების შემდეგ პაციენტებს ეწყებათ განვითარების შენელების და სტაგნაციის მოკლე პერიოდი, თავის შენელებული ზრდით. შემდგომ ისინი სწრაფად კარგავენ მეტყველებას და შეძენილ მოტორულ უნარებს, კერძოდ, ხელის მიზანდასახულ გამოყენებას. დაავადების მიმდინარეობასთან ერთად მათ უვითარდებათ ხელის სტერეოტიპური მოძრაობები, სუნთქვის რიტმის დარღვევა, ატაქსია და კრუნჩხვები.მოჩვენებითი სტაბილიზაციის მოკლე პერიოდის შემდეგ, სკოლამდელიდან ადრეული სასკოლო წლების ჩათვლით, პაციენტების მდგომარეობა უარესდება და მათ უვითარდებათ მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობა და პროგრესული სპაზმურობა, რიგიდობა და სქოლიოზი. პაციენტები, ჩვეულებრივ, ზრდასრულობამდე ცოცხლობენ, თუმცა მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა მოკლეა აუხსნელი უეცარი სიკვდილის გახშირებული შემთხვევების გამო.

გარდა რეტის სინდრომისა, *MECP2* მუტაციები დაავადებათა ფართო სპექტრს იწვევს როგორც ბიჭებში, ისე გოგონებში. გოგონებში ეს სპექტრი ვრცელდება ძალიან მძიმედ დაავადებული პაციენტებიდან, რომლებიც ვერასოდეს სწავლობენ ლაპარაკს, მობრუნებას, ჯდომას ან სიარულს და უვითარდებათ მძიმე ეპილეფსია, მსუბუქად დაავადებულებამდე, რომლებიც ლაპარაკობენ, აქვთ კარგი საერთო მოტორული ფუნქცია ისევე, როგორც შედარებით კარგად შენარჩუნებული ხელის ფუნქცია. ბიჭებში ფენოტიპურ გამოვლინებათა სპექტრი მოიცავს სიკვდილს მუცლადყოფნის პერიოდში, თანდაყოლილ ენცეფალოპათიას, გონებრივ უნარშეზღუდულობას სხვადასხვა ნევროლოგიური სიმპტომებით ან მხოლოდ მსუბუქ გონებრივ შეზღუდულობას.

მართვა

როდესაც კლინიკური ნიშნების საფუძველზე არსებობს ეჭვი რეტის სინდრომზე, მისი დადასტურება, ჩვეულებრივ, დნმ-ის ტესტირებით ხდება; თუმცა ამჟამად არსებული ტესტი *MECP2*-ის მუტაციებს ტიპური რეტის სინდრომის მქონე პაციენტების მხოლოდ 80-90%-ში ავლენს. ტიპური რეტის სინდრომისათვის კლინიკური სადიაგნოზო კრიტერიუმებია: ნორმალური პრენატალური და პერინატალური პერიოდი, დაბადებისას თავის ნორმალური გარშემოწერილობა, 6 თვის ასაკამდე შედარებით ნორმალური განვითარება, 6-დან 48 თვის ასაკამდე თავის ზრდის შენელება, 5-30 თვის ასაკისთვის შეძენილი ხელის ხმარების უნარებისა და მიზნობრივი ხელის მოძრაობების დაკარგვა და შემდგომში სტერეოტიპური ხელის მოძრაობების განვითარება, ექსპრესიული და იმპრესიული მეტყველების უნარის

სურათი C-40 5 წლის და 3 თვის გოგონა რეტის სინდრომით, თითის წვერებზე სიარულის დამახასიათებელი მანერით. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

გაუარესება,მძიმე ფსიქომოტორული ჩამორჩენა, სიარულის აპრაქსია და ტორსის ატაქსია 12-დან 48 თვის ასაკამდე.

ამჟამად რეტის სინდრომის განკურნების საშუალებები არ არსებობს და მკურნალობა მიმართულია დამხმარე და სიმპტომური თერაპიისაკენ. თანამედროვე მედიკამენტური თერაპია გულისხმობს ანტიკონვულსანტების გამოყენებას კრუნჩხვებისთვის, სეროტონინის შეწოვის ინჰიბიტორებს დასამშვიდებლად, კარბიდოფას ან ლევოდოფას რიგიდულობისთვის და მელატონინს ძილის დარღვევის შესამსუბუქებლად. ოჯახებს ხშირად აქვთ სოციალური შეგუების და ფსიქოლოგიური ადაპტაციის პრობლემები, ამიტომ თანადგომის ჯგუფების საშუალებით სხვა მსგავს პაციენტთა ოჯახებთან ურთიერთობის შესაძლებლობაუნდა ჰქონდეთ, ხოლო საჭიროების შემთხვევაში პროფესიული კონსულტაციის მისაღებად უნდა გაიგზავნონ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

რეტის სინდრომის შემთხვევების დაახლოებით 99% სპორადულია; *MECP2* მუტაციების უმეტესობა დე ნოვო მუტაციაა, თუმცა იშვიათად მუტაცია შეიძლება გადაეცეს საშუალო ან მსუბუქი ფორმით დაავადებული დედისგან, რომელსაც აქვს X ქრომოსომის ასიმეტრიული ინაქტივაცია. დე ნოვო მუტაციების, სულ მცირე, 70% წარმოიშობა მამის გერმინაციულ უჯრედებში.

თუ წყვილს ჰყავს დაავადებული ბავშვი, მაგრამ *MECP2, CDKL5* ან *FOXG1* მუტაცია არ არის იდენტიფიცირებული რომელიმე მშობელში, დაავადების რისკი მომავალი და-ძმებისთვის დაბალია, თუმცა გამოუვლენელი გერმინაციული მოზაიციზმის ალბათობის გამო საერთო პოპულაციურ მაჩვენებელს მაინც აღემატება. ამის საპირისპიროდ, თუ დედა ატარებს დაავადების გამომწვევ მუტაციას, მის ყველა ქალიშვილს და ვაჟიშვილს აქვს მუტაციის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი; თუმცა *MECP2* მუტაციის მატარებელ პაციენტებში, გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის სუსტი კორელაციის არსებობისას, ფაქტობრივად, შეუძლებელია წინასწარ განსაზღვრო, ექნება თუ არა *MECP2* მუტაციის მქონე მდედრობითი სქესის ნაყოფს რეტის სინდრომის კლასიკური ფორმა თუ *MECP2*-თან ასოცირებული რაიმე სხვა დაავადება. ამის მსგავსად, მამრობითი სქესის ნაყოფში *MECP2* მუტაციის იდენტიფიკაციის საფუძველზე შეუძლებელია იწინასწარმეტყველო ნაყოფის დაღუპვა მუცლადყოფნის პერიოდში, თანდაყოლილი ენცეფალოპათიის განვითარება ან *MECP2*-თან ასოცირებული რაიმე სხვა დაავადება.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. *MECP2* X ქრომოსომაზე მდებარეობს. განიხილეთ, როგორ შეიძლება ეს აისახოს ფენოტიპურ ცვალებადობაზე, რომელიც დამახასიათებელია *MECP2* მუტაციების მქონე ქალებისთვის. იმსჯელეთ, რით შეიძლება აიხსნას *MECP2* მუტაციების მქონე მამაკაცების ნაკლები რაოდენობა და დაავადების სიმძიმის განსხვავება ქალებსა და მამაკაცებში.
2. იმის გათვალისწინებით, რომ MeCP2 გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური მედიატორია, იმსჯელეთ შესაძლო მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომელთა საშუალებითაც გენეტიკურ ფონს, გარემოს და სტოქასტურ ფაქტორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ფენოტიპური ცვალებადობა, რაც ნანახია *MECP2* მუტაციების მქონე მამაკაცებში.
3. რეტის სინდრომი არის ნერვული სისტემის განვითარების დარღვევა ნეიროდეგენერაციის გარეშე. რატომ შეიძლება ნეიროდეგენერაციის არარსებობის გამო ეს დაავადება უკეთ ან ნაკლებ დაემორჩილოს მკურნალობას, ვიდრე ალცჰაიმერის ან პარკინსონის დაავადებები? ამ კონტექსტში იმსჯელეთ ასევე რეტის სინდრომისთვის დამახასიათებელი ნერვული სისტემის განვითარების რეგრესიის შესაძლო მოლეკულური მექანიზმების შესახებ.
4. რა განსაზღვრავს დაავადებას – მოლეკულური მუტაცია თუ კლინიკური ფენოტიპი?

ლიტერატურა

Ausio J, Paz AM, Esteller M: MeCP2: the long trip from a chromatin protein toneurological disorders, *Trends Mol Med* 20 (9):487–498, 2014.

Christodoulou J, Ho G: *MECP2*-related disorders. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/.

Neul JL: The relationship of Rett syndrome and MeCP2 disorders to autism, *DialoguesClin Neurosci* 14:253–262, 2012.

სქესობრივი განვითარების დარღვევა (46,XX მამაკაცი) (*SRY* ტრანსლოკაცია, MIM 400045)

Y-შეჭიდული ან ქრომოსომული

ძირითადი პრინციპები

- სქესობრივი განვითარების დარღვევა
- განვითარების მარეგულირებელი გენი
- X და Y ქრომოსომების ფსევდოაუტოსომური უბნები
- რეკომბინაციის დარღვევა
- არასრული პენეტრანტობა
- ნაყოფიერების განმსაზღვრელი ლოკუსები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- სტერილობა
- მცირე ზომის მეორადი სასქესო ნიშნები
- ნორმალურად განვითარებული სასქესო ორგანოები, რომლებიც არ შეესაბამება ქრომოსომულ სქესს

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ქ-ნი რ., 37 წლის აღმასრულებელი, ორსულად იყო პირველ ბავშვზე. ასაკიდან გამომდინარე, ქრომოსომული ანომალიის მქონე ბავშვის გაჩენის რისკის გამო მან ამნიოცენტეზით ნაყოფის კარიოტიპის შეფასება გადაწყვიტა; კარიოტიპის გამოკვლევის პასუხი იყო ნორმალური 46, XX. თუმცა ორსულობის მე-18 კვირას ნაყოფის ულტრაბგერითმა სკანირებამ ნორმალური მამრობითი სქესის ნაყოფი აჩვენა; შემდგომმა დეტალურმა ულტრაბგერითმა გამოკვლევამ ნაყოფის მამრობითი სქესი დაადასტურა. ქ-ნი რ. ორსულობამდე და ორსულობის განმავლობაში ჯანმრთელობას არ უჩიოდა; ორსულობის პერიოდში ინფექციები არ გადაუტანია და წამლები არ მიუღია. არც მას და არც მის პარტნიორს არ ჰქონიათ სქესობრივი განვითარების დარღვევის, სტერილობის ან თანდაყოლილი ანომალიების ოჯახური ანამნეზი. ქრომოსომების განმეორებითმა ანალიზმა ნორმალური 46,XX კარიოტიპი დაადასტურა, მაგრამ ფლუორესცენტულმა *ინ სიტუ* ჰიბრიდიზაციამ ერთ-ერთ X ქრომოსომაზე Y ქრომოსომის სქესის განმსაზღვრელი გენის უბნის (*SRY*) სიგნალი აღმოაჩინა. ორსულობის 38-ე კვირას, ქ-მა რ.-მ გაურთულებელი ფიზიოლოგიური მშობიარობით ფენოტიპურად ნორმალური ვაჟი გააჩინა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

სქესობრივი განვითარების დარღვევები (DSD) პანეთნიკური და გენეტიკურად ჰეტეროგენურია. ამგვარი დავადებების ყველაზე გავრცელებული მიზეზებია: სრული გონადური დისგენეზია, წერტილოვანი მუტაციები, დელეციები ან *SRY* გენის შემცველი უბნის ტრანსლოკაციები (იხ. მე-6 თავი). სრული გონადური დისგენეზიის მქონე 46,XX მამაკაცების დაახლოებით 80%-ს *SRY* გენის ტრანსლოკაცია აქვს X ქრომოსომაზე, ხოლო სრული გონადური დისგენეზიის მქონე 46,XY ქალების 20-30%-ს – *SRY* გენის მუტაცია ან დელეცია. 46,XX ტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე მამაკაცების და სრული გონადური დისგენეზიის მქონე 46,XY ქალების სიხშირე თითოეულისათვის დაახლოებით 1:20,000 შეადგენს.

პათოგენეზი

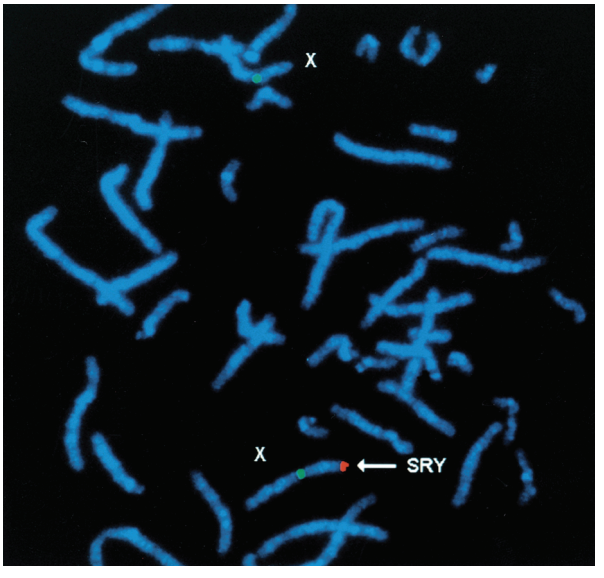
SRY დნმ-თან ბმული ცილაა, რომელიც დნმ-თან დაკავშირებისას ცვლის ქრომატინის სტრუქტურას, რაც იმის მაჩვენებელია,რომ SRY გენის ექსპრესიას არეგულირებს.

ადამიანის ნორმალური განვითარების პროცესში SRY აუცილებელია მამაკაცის სასქესო ორგანოების ფორმირებისთვის და მისი არარსებობისას ქალის სასქესო ორგანოები ყალიბდება. დღეისათვის არ არის დადგენილი ზუსტი მექანიზმი, რომლითაც SRY მამრობითი სასქესო ორგანოების განვითარებაზე მოქმედებს, თუმცა ზოგიერთი მონაცემი მოწმობს, რომ SRY, მასთან დაკავშირებულ სხვა ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან ერთად, რომლებიც კოდირებულია აუტოსომური ან X-შეჭიდული გენებით, განვითარების გზების რეპრესორების და აქტივატორების საფუძვლიანად დაბალანსებული ქსელის ნაწილია, რომელიც ნორმალური სათესლეების და საკვერცხეების განვითარებას იწვევს (იხ. მე-6 თავი).

46,XY კარიოტიპის მქონე ქალებში იდენტიფიცირებული *SRY* მუტაციები იწვევს SRY ფუნქციის დაკარგვას. XY ქალების დაახლოებით 10%-ს აქვს *SRY* გენის დელეცია (*SRY*⁻XY ქალები [MIM 400044]), ხოლო კიდევ 10%-ს *SRY* გენის წერტილოვანი მუტაციები აქვს. წერტილოვანი მუტაციები აუარესებს დნმ-თან ცილის დაკავშირების უნარს ან ცვლის დნმ-ის კონფიგურაციას.

46,XX კარიოტიპის მქონე მამაკაცებში გამოვლენილია *SRY*-ის ტრანსლოკაცია Yp-დან Xp-ში (SRY+XX მამაკაცები; [MIM 400045]; სურ. C-41). მამაკაცების მეიოზის პროცესში მიმდინარეობს ობლიგატური კროსინგოვერი Xp-სა და Yp-ს ფსევდოაუტოსომურ უბნებს შორის, რომელიც უზრუნველყოფს ქრომოსომების სათანადო სეგრეგაციას და X- და Y-ფსევდოაუტოსომურ უბნებს შორის თანამიმდევრობათა იდენტობის შენარჩუნებას. თუმცა ზოგჯერ რეკომბინაცია ხდება ცენტრომერულ და ფსევდოაუტოსომურ უბნებს შორის, რასაც მოსდევს Yp-სპეციფიკური თანამიმდევრობების, მათ შორის, SRY-ის, გადატანა Xp-ზე (იხ. მე-6 თავი).

SRY-ს გარდა Y ქრომოსომა შეიცავს, სულ მცირე, 3 ლოკუსს (აზოოსპერმიული ფაქტორის ლოკუსებს – AZFa, AZFb და AZFc), რომლებიც საჭიროა სპერმატოზოიდების ნორმალური განვითარებისთვის. ამ ლოკუსების არარსებობით ნაწილობრივ მაინც აიხსნება 46,XX ტესტიკულური სქესობრივი დარღვევის მქონე მამაკაცების უნაყოფობა.



სურათი C-41 SRY+XX მამაკაცში t(X; Y) (p22.3; p.11.2) ტრანსლოკაციის გამოვლენა ფლუორესცენტული *in situ* ჰიბრიდიზაციის (FISH) მეთოდით.
ODქრომოსომების ალტერნატიული შეღებვა DAPI-ით. *SRY* სინჯი წარმოადგენს ლოკუს სპეციფიკური თანამიმდევრობების ნარევს (*წითელი*). X ქრომოსომები გამოვლენილია თანამიმდევრობებით, რომლებიც შეესაბამება ცენტრომერულ დნმ-ს (*მწვანე*). ნორმალურ უჯრედებში წითელი სიგნალი ჩანს მხოლოდ Y ქრომოსომაზე. უჯრედებში, რომელთაც აქვთ t(X;Y) (p22,3;p11.2) ტრანსლოკაცია, წითელი სიგნალი მოჩანს ანომალიურ X ქრომოსომაზე, ხოლო მწვანე სიგნალი – ორივე X ქრომოსომაზე. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

X ქრომოსომაც შეიცავს რამდენიმე ლოკუსს, რომლებიც საჭიროა საკვერცხის ფუნქციის შესანარჩუნებლად და ქალის ნაყოფიერებისთვის. ოოციტის განვითარებისთვის მხოლოდ ერთი X ქრომოსომაა საჭირო, მაგრამ ოოციტების შესანარჩუნებლად აუცილებელია ორი X ქრომოსომა. ამ დაკვირვებების თანახმად მდედრობითი სქესის ნაყოფებს 46,XY კარიოტიპით და სრული გონადური დისგენეზიით ოოციტები უვითარდებათ, მაგრამ მათი საკვერცხეების ფოლიკულები დაბადების პერიოდისთვის ან დაბადებიდან ძალიან მალე დეგენერაციას განიცდის. შესაბამისად, ასეთი ქალების უნაყოფობა მეორე X ქრომოსომის არარსებობით აიხსნება (იხ. მე-6 თავი).

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

46,XX ტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე მამაკაცებს კლაინფელტერის სინდრომის (47,XXY) ბევრი ნიშან-თვისება აქვთ, მათ შორის, ჰიპოგონადიზმი, აზოოსპერმია, თესლგამომტანი სადინარების ჰიალინიზაცია და გინეკომასტია. ტესტოსტერონის დაქვეითებული გამომუშავების მიუხედავად, პაციენტების უმრავლესობას სპონტანურად ეწყება სქესობრივი მომწიფება, თუმცა სრული მასკულინიზაციისთვის მათ შეიძლება ტესტოსტერონის დამატებით მიღება დასჭირდეთ. კლაინფელტერის სინდრომის მქონე ინდივიდებისაგან განსხვავებით, 46,XX მამაკაცების უმეტესობა ნორმალური სიმაღლის ან ტანდაბალია, ჩონჩხის ნორმალური პროპორციებით, ნორმალური ინტელექტით და მცირე ფსიქოსოციალური პრობლემებით. პაციენტები, რომელთა X ქრომოსომაზე Yp-ის დიდი ფრაგმენტია, ძლიერ ემსგავსებიან კლაინფელტერის სინდრომის მქონე პაციენტებს.

46,XY კარიოტიპის მქონე ქალებს აქვთ სრული გონადური დისგენეზია და, ჩვეულებრივ, საშუალოზე მაღლები არიან. ამ პაციენტებს ტერნერის სინდრომის მსგავსი ნიშნები მხოლოდ იმ შემთხვევაში აქვთ, თუ SRY-ის დელეცია დაკავშირებულია Yp-ის დიდი უბნის დელეციასთან. რადგან ასეთ ინდივიდებში გონადები მხოლოდ ჭიმის სახითაა წარმოდგენილი, მათი სქესობრივი მომწიფება სპონტანურად არ იწყება.

სრული პენეტრანტობის და შედარებით ერთგვაროვანი ექსპრესიულობისაგან განსხვავებით, რომელიც *SRY*-ის ტრანსლოკაციის ან დელეციის შემთხვევაში გვხვდება, *SRY*-ის წერტილოვანი მუტაციები არასრულ პენეტრანტობას და ცვალებად ექსპრესიულობას ამჟღავნებს. პაციენტებს *SRY*-ის წერტილოვანი მუტაციებით, ჩვეულებრივ, სრული გონადური დისგენეზია აქვთ, საშუალოზე მაღლები არიან და მათში სპონტანურად არ ხდება მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარება; თუმცა აღწერილია შემთხვევები, როდესაც *SRY*-ის რამდენიმე წერტილოვანი მუტაცია ერთსა და იმავე ოჯახში დაკავშირებული იყო ქალის უნაყოფო ფენოტიპთან (სრული გონადური დისგენეზიით) და ფერტილური მამაკაცის ფენოტიპთან.

მართვა

სრული გონადური დისგენეზიის მქონე პაციენტებში, როგორც წესი, სქესობრივი განვითარების დარღვევის დიაგნოზი იმ შემთხვევაში ისმება, თუ არსებობს შეუსაბამობა ნაყოფის ულტრაბგერითი და ნაყოფის კარიოტიპის გამოკვლევის შედეგებს შორის, აგრეთვე მეორადი სასქესო ნიშნების არასრული განვითარების ან სრული განუვითარებლობის და უნაყოფობის შემთხვევაში. იმის დასადასტურებლად, რომ სქესობრივი განვითარების დარღვევა მეორადია *SPY*-ს ექსპრესიის დარღვევის მიმართ, საჭიროა *SPY*-ის სათანადო ცვლილების დემონსტრირება.

46,XX ტესტიკულური სქესობრივი განვითარების დარღვევის მქონე პაციენტებისთვის ანდროგენის დამატებით მიწოდება, ჩვეულებრივ, ეფექტურია მასკულინიზაციისთვის, მაგრამ აზოოსპერმიის მკურნალობა ამჟამად შეუძლებელია. ანდროგენების დამატებით მიწოდება ვერ იცავს მათ გინეკომასტიისგან. თუ გინეკომასტია ძლიერ გამოხატული და შემაწუხებელია, პაციენტებს ქირურგიული ჩარევა სჭირდებათ.

როგორც წესი, სრული გონადური დისგენეზიის მქონე 46,XY ქალებში, ესტროგენული თერაპია დაახლოებით 14-15 წლის ასაკიდან იწყება, რაც ხელს უწყობს მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას. პაციენტებს დამატებით ენიშნებათ პროგესტერონით თერაპია, მენსტრუაციის გამოწვევის მიზნით პირველი ვაგინალური სისხლდენის დროს ან ესტროგენური თერაპიის დაწყების მეორე წელს. ამასთან, გონადობლასტომის ჩამოყალიბების რისკის გამო, მიზანშეწონილია დისგენური გონადების ამოკვეთა მას შემდეგ, რაც ჩონჩხის ჩამოყალიბება დასრულდება.

გაურკვეველი სასქესო ორგანოების ყველა დარღვევის ან გენეტიკურ და ფენოტიპურ სქესს შორის შეუსაბამობის შემთხვევაში ოჯახისა და პაციენტისათვის ძალიან მნიშვნელოვანია ფსიქოსოციალური მართვა და კონსულტაციები. ბევრ ოჯახს და პაციენტს უჭირს სამედიცინო მონაცემების გაგება და, ფსიქოსოციალური თვალსაზრისით, სათანადო შეგუება პათოლოგიასთან.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

დე ნოვო არასწორი რეკომბინაცია, რომელიც *SRY* ტრანსლოკაციას ან მუტაციას მოიცავს, სქესობრივი განვითარების დარღვევების ყველაზე ხშირი მიზეზია; მაშასადამე, დაავადებული შვილის მშობლების უმეტესობას მომდევნო შვილებში დაავადების რეციდივის მცირე ალბათობა აქვს. თუმცა იშვიათად პაციენტს შეიძლება *SRY* დელეცია ან ტრანსლოკაცია მამისგან ჰქონდეს მიღებული, რომელსაც აქვს ბალანსირებული ტრანსლოკაცია Xp-სა და Yp-ს შორის. თუკი მამა ტრანსლოკაციის მატარებელია, ყველა შვილი იქნება ან *SRY*– XX ვაჟი ან *SRY*– XY გოგონა. იმის გამო, რომ ასეთი პაციენტები სტერილურები არიან, მათ დაავადების გადაცემის არანაირი რისკი არა აქვთ.

ქალების უმეტესობას 46, XY სრული გონადური დისგენეზიით და წერტილოვანი მუტაციებით *SRY* გენში, დე ნოვო მუტაციები აქვთ. ამის გამო დაავადებული ბავშვის მშობლებს მომდევნო შვილებში რეციდივის დაბალი რისკი აქვთ; თუმცა იმის გამო, რომ ზოგიერთ *SRY* მუტაციას არასრული პენეტრანტობა აქვს, ნორმალური ფერტილური მამები შეიძლება *SRY* მუტაციებს ატარებდნენ, რომლებმაც შეიძლება მათ XY შვილებში გამოიწვიოს ან არ გამოიწვიოს სქესობრივი განვითარების დარღვევები.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. სხვა გენების მუტაციებმაც, როგორიცაა *WT1*, *SOX9*, *NR5A1* და *DAX1*, შეიძლება გამოიწვიოს სქესის განვითარების დარღვევა. შეადარეთ და განასხვავეთ ამ გენების მუტაციებით გამოწვეული ფენოტიპები იმ ფენოტიპებისგან, რომლებიც *SRY*-ის მუტაციებით არის განპირობებული.
2. *SRY*-ის წერტილოვანი მუტაციების კავშირი ერთი და იგივე ოჯახის წევრი უნაყოფო ქალის და ნაყოფიერი მამაკაცის ფენოტიპებთან მიანიშნებს, ერთი მხრივ, სტოქასტიკურ ცვალებადობაზე,რაც დამოკიდებულია *SRY* დაქვეითებულ აქტივობაზე და, მეორე მხრივ, სხვა ლოკუსის სეგრეგაციაზე, რომელიც ურთიერთქმედებს *SRY*-სთან. რატომ? როგორ შეიძლება ამ პრობლემის მოგვარება?
3. მუტაციები, რომლებიც მოქმედებს სტეროიდების სინთეზზე ან სტეროიდის რეაქტიულობაზე, ჩვეულებრივ, დაკავშირებულია ჩამოუყალიბებელ სასქესო ორგანოებთან, ხოლო *SRY* მუტაციები ძირითადად დაკავშირებულია რევერსირებულ, მაგრამ ჩამოყალიბებულ სასქესო ორგანოებთან. განიხილეთ ამგვარი განზოგადების მიზეზები.
4. განიხილეთ ქრომოსომული, გონადური, ფენოტიპური და ფსიქიკური სქესი და თითოეულის მნიშვნელობა გენეტიკური კონსულტაციის გაწევისას.

ლიტერატურა

Ono M, Harley VR: Disorders of sex development: new genes, new concepts, *Nat Rev Endocrinol* 9:79–91, 2013.

Ostrer H: 46,XY disorder of sex development and 46,XY complete gonadal dysgenesis. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1547/.

Ostrer H: Disorders of sex development: an update, *J Clin Endocrin Metab* 99:1503–1509, 2014.

Vilain EJ: 46,XX testicular disorder of sex development. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416.

ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება
(ბეტა-გლობინის Glu-6-Val მუტაცია, MIM 603903)

აუტოსომურ-რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა
- ახალი თვისების განმსაზღვრელი მუტაცია
- გენეტიკური კომპაუნდი
- ალელის სიხშირეების ეთნიკური ცვალებადობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობა
- ანემია
- ინფარქტი
- ასპლენია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

კარიბიელმა წყვილმა თავისი 24 თვის ქალიშვილი, ს.ვ., ბოლო 6 თვის განმავლობაში უკვე მეორედ მიიყვანა სასწრაფო დახმარების განყოფილებაში ტერფების შეშუპების გამო. ეს არ იყო გამოწვეული ანთებით, არც ინფექციით ან ტრავმით; პაციენტის სამედიცინო ისტორია სხვა არაფრით გამოირჩეოდა. წინა ვიზიტის ანალიზები ნორმალური იყო, ჰემოგლობინის დაბალი დონის და მცირედ გადიდებული ელენთის გარდა. ფიზიკური გასინჯვის მონაცემებიც ნორმაში იყო, გარდა იმისა, რომ პაციენტს პალპაციით გადიდებული ელენთა და შეშუპებული ტერფები ჰქონდა, ტერფები შეხებისას მგრძნობიარე იყო და ბავშვს ადგომა არ შეეძლო. გოგონას ორივე მშობელს ჰყავდა და-ძმები, რომლებიც ბავშვობის ასაკში ინფექციით გარდაიცვალნენ, სხვა და-ძმას კი შესაძლოა ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება ჰქონოდათ. ამ ცნობების და პაციენტის ტერფების განმეორებითი მტკივნეული შეშუპების გათვალისწინებით მკურნალმა ექიმმა ს.ვ. ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებაზე ჰემოგლობინის ელექტროფორეზით გამოიკვლია. გამოკვლევის შედეგმა ნამგლისებრუჯრედოვანი ჰემოგლობინის (Hb S) არსებობა დაადასტურა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება (MIM603903) აუტო-სომურ-რეცესიული დარღვევაა, გამოწვეული ჰემოგლობინის β-სუბერთეულის გენის მისენს მუტაციით, კერძოდ, მე-6 პოზიციაში გლუტამინის მჟავა ჩანაცვლებულია ვალინით. ეს დაავადება ყველაზე გავრცელებულია ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაციის ჰომოზიგოტურობის გამო, თუმცა ნამგლისებური ალელის და C ჰემოგლობინის ან β-თალასემიის ალელის მიხედვით კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტშიც შეიძლება გამოვლინდეს (იხ. მე-11 თავი). ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების გავრცელების სიხშირე ძლიერ განსხვავდება პოპულაციებს შორის წარსულსა და აწმყოში მალარიის გავრცელების პროპორციულად (იხ. ცხრილი). აღმოჩნდა, რომ ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაცია მალარიისადმი რეზისტენტობას და, მაშასადამე, გადარჩენის უპირატესობას ანიჭებს მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ ინდივიდებს.

პათოგენეზი

ჰემოგლობინი ოთხი სუბერთეულისაგან შედგება, ორი α-სუბერთეული კოდირებულია მე-16 ქრომოსომის *HBA*-ს მიერ, ორი β-სუბერთეული კი – მე-11 ქრომოსომაში ლოკალიზებული *HBB* გენის მიერ (იხ. მე-11 თავი). Glu6Val მუტაცია β-გლობინში ამცირებს უჟანგბადო ჰემოგლობინის ხსნადობას და იწვევს მასში არაელასტიური ბოჭკოვანი პოლიმერების ჟელატინისებური ბადის წარმოქმნას, რაც განაპირობებს სისხლის წითელი უჯრედის დეფორმაციას და მას ნამგლის ფორმას აძლევს (იხ. სურ. 11-5). ეს ნამგლისებური ერითროციტები ახშობს კაპილარებს, რაც ხშირად ინფარქტის მიზეზი ხდება. თავდაპირველად, დაჟანგვისას ხდება ჰემოგლობინის პოლიმერის დაშლა და ერითროციტს უბრუნდება ნორმალური ფორმა. თუმცა, თუ ეს პროცესი ხშირად მეორდება, ერითროციტების ნამგლისებური ფორმა შეუქცევადი ხდება და ისინი ცირკულაციიდან ელენთის მეშვეობით გამოიდევნება. ცირკულაციიდან ერითროციტების გამოდევნის სიჩქარე ჭარბობს ძვლის ტვინში მათი წარმოქმნის სიჩქარეს და ვითარდება ჰემოლიზური ანემია.

როგორც მე-11 თავში იყო განხილული, ალელური ჰეტერო-გენურობა დამახასიათებელია მენდელისეული დარღვევების უმეტესობისთვის, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც მუტანტი ალელები ფუნქციის დაკარგვას იწვევს. ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება მნიშვნელოვანი გამონაკლისია ამ წესიდან, რადგან ერთი სპეციფიკური მუტაცია Hb S-ის ახალ უნიკალურ თვისებებს განაპირობებს. Hb C ჰემოგლობინიც ნაკლებად ხსნადია, ვიდრე Hb A და მიდრეკილია ერითროციტებში კრისტალიზაციისაკენ, რითაც ამცირებს კაპილარებში მათი დეფორმაციის უნარს და იწვევს ზომიერად გამოხატულ ჰემოლიზს, მაგრამ Hb C-ს არ შეუძლია Hb S-ის ჩხირისებური ფორმის პოლიმერის წარმოქმნა.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

პაციენტებს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადებით სიცოცხლის პირველი ორი წლის განმავლობაში უვითარდებათ ანემია, ზრდის შეფერხება, სპლენომეგალია, განმეორებადი ინფექციები და დაქტილიტი (ხელ-ფეხის მტკივნეული შესიება კაპილარების დაბზობის გამო მცირე ზომის ძვლებში, როგორც პაციენტ ს.ვ-ს შემთხვევაში ნახეს (იხ. სურ. C-42). ბევრ ქსოვილში გვხვდება ვაზოოკლუზიური ინფარქტის შემთხვევები, რაც იწვევს მოულოდნელ შეტევებს, მწვავე გულმკერდის სინდრომს, თირკმლის კაპილარულ ნეკროზს, აუტოსპლენექტომიას, ფეხების დაწყლულებას, პრიაპიზმს, ძვლის ასეპტურ ნეკროზს და მხედველობის დაკარგვას. ძვლის ვაზოოკლუზია იწვევს მტკივნეულ „კრიზებს“ და მკურნალობის გარეშე ეს მტკივნეული ეპიზოდები შეიძლება დღეების ან კვირების განმავლობაში გაგრძელდეს. ინფარქტით და ან სხვა ნაკლებად შესწავლილი ფაქტორებით გამოწვეული ფუნქციური ასპლენია ზრდის ბაქტერიული ინფექციებისადმი მგრძნობელობას (მაგალითად, პნევმოკოკური სეფსისის და *სალმონელით* გამოწვეული ოსტეომიელიტისადმი). ინფექცია სიკვდილის ძირითადი მიზეზია ყველა ასაკში, თუმცა თირკმლის პროგრესული უკმარისობა და ფილტვის უკმარისობა 40-50 წლის ასაკში ასევე სიკვდილის ხშირი მიზეზი ხდება. პაციენტებს სიცოცხლისათვის საშიში აპლაზიური ანემიის განვითარების მაღალი რისკიც აქვთ პარვოვირუსული ინფექციის შედეგად, რადგან პარვოვირუსული ინფექცია ერითროპოეზის დროებით შეწყვეტას იწვევს.

ნამგლისებრუჯრედოვანი მუტაციის სიხშირეები კალიფორნიელ ახალშობილებში

ეთნიკურობა	Hb SS (ჰომოზიგოტი)	Hb AS (ჰეტეროზიგოტი)
აფრო-ამერიკელები	1/700	1/14
ინდოელები	0/1600	1/700
ლათინოამერიკელები	1/46,000	1/180
ახლო აღმოსავლეთის მკვიდრნი	0/22,000	1/360
ამერიკის ადგილობრივი მკვიდრნი	1/17,000	1/180
ჩრდილოევროპელები	1/160,000	1/600
აზიელები	0/200,000	1/1300

სურათი C-42 მწვავე დაქტილიტი ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე ბავშვის შემთხვევაში. ბავშვის ხელის მტევნის რენტგენოგრამა დაქტილიტის შეტევის დროს (*მარცხნივ*) და შეტევიდან 2 კვირის შემდეგ (*მარჯვნივ*). ყურადღება მიაქციეთ ძვლის დესტრუქციულ ცვლილებებს. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ამ მუტაციის მიმართ ჰეტეროზიგოტებს (რომლებსაც ნამგლისებრუჯრედოვანი ნიშნის მატარებლებად მოიხსენიებენ), არ უვითარდებათ ანემია და, ჩვეულებრივ, კლინიკურად ჯანმრთელები არიან; თუმცა ძლიერი ჰიპოქსიის პირობებში (როგორიცაა დიდ სიმაღლეზე ასვლა) ნამგლისებრუჯრედოვანი ნიშნის მატარებელი პაციენტების ერითროციტები ნამგლისებურ ფორმას იღებს და ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მსგავსი სიმპტომები ვითარდება. უკიდურესი დატვირთვის და დეჰიდრატაციის დროს ჰეტეროზიგოტები რაბდომიოლიზის განვითარების გაზრდილი რისკის ქვეშ არიან.

მართვა

შეუძლებელია ზუსტად იწინასწარმეტყველო ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე პაციენტის დაავადების განვითარების სიმძიმე. მიუხედავად იმისა, რომ ამ დაავადების მოლეკულური საფუძველი გაცილებით ადრე იყო ცნობილი, ვიდრე სხვა ერთეული გენის დეფექტით გამოწვეული დარღვევისა, თანამედროვე მკურნალობა მხოლოდ დამხმარე საშუალებებით შემოიფარგლება. სპეციფიკური თერაპია არ არსებობს, რომელიც უზრუნველყოფს ნამგლისებური უჯრედების წარმოშობის პროცესის *ინ ვივო* პრევენციას ან უკუგანვითარებას. ფეტალური ჰემოგლობინის შენარჩუნება მკვეთრად ამსუბუქებს დაავადების მიმდინარეობას. ამჟამად კვლევას გადის რამდენიმე ფარმაკოლოგიური პრეპარატი, რომელთა მიზანია ფეტალური ჰემოგლობინის კონცენტრაციის გაზრდა (იხ. მე-13 თავი), რისი შეფასებაც ჰიდროქსიურეის საშუალებით ხდება. მიუხედავად იმისა, რომ გენურ თერაპიას აქვს აღნიშნული დაავადების შემსუბუქების და განკურნების პოტენციალი, დღემდე წარუმატებელი რჩება β-გლობინის გენის გადატანა (იხ. მე-13 თავი). ამჟამად ალოგენური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია ერთადერთი ხელმისაწვდომი საშუალებაა, რითაც შესაძლებელია ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების განკურნება. სიცოცხლის პირველი 6 თვის განმავლობაში სეფსისის გამო ახალშობილთა 11% იღუპება, რის გამოც აშშ-ის მრავალ შტატში ატარებენ ახალშობილთა სკრინინგს ნამგლისებრუჯრედოვან დაავადებაზე ანტიბიოტიკური პროფილაქტიკური მკურნალობის დროულად დაწყების მიზნით; ანტიბიოტიკოთერაპია 5 წლის ასაკამდე გრძელდება (იხ. მე-18 თავი).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

იმის გამო, რომ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევაა, დაავადებული ბავშვის მომავალ დაძმებს ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების 25%-იანი და ნიშნის მატარებლობის 50%-იანი რისკი აქვთ. ნამგლისებური უჯრედის მუტაციის მოლეკულური ანალიზით შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკა, რისთვისაც ქორიონული ხაოებიდან ან ამნიოციტებიდან გამოყოფილ ფეტალურ დნმ-ს იყენებენ.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. რა სირთულეები უშლის ხელს ამ დაავადების მიმართ გენური თერაპიის წარმატებულ გამოყენებას?
2. დაასახელეთ ორი სხვა დაავადება, რომელიც შეიძლება ფართოდ გავრცელდეს ჰეტეროზიგოტების გადარჩენის უპირატესობის გამო. რის საფუძველზე დავუშვებთ ჰეტეროზიგოტების უპირატესობას ამ დაავადებების შემთხვევაში.
3. მიუხედავად ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების სიმძიმისა, მისი სიმწვავე ნაწილობრივ იმ ჰაპლოტიპით განისაზღვრება, რომელსაც მუტაცია აქვს. როგორ შეუძლია ჰაპლოტიპს გავლენა მოახდინოს დაავადების სიმძიმეზე?
4. გამოიყენეთ ცხრილში მოყვანილი სიხშირის მაჩვენებლები და განსაზღვრეთ არამონათესავე აფრო-ამერიკელი ქალის და ჩრდილოეთ ევროპული წარმოშობის მამაკაცის რისკი, ჰყავდეთ ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების მქონე შვილი. ნამგლისებრუჯრედოვანი ნიშნის მატარებელი შვილი.

ლიტერატურა

Bender MA, Hobbs W: Sickle cell disease. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/.

Kanter J, Kruse-Jarres R: Management of sickle cell disease from childhood through adulthood, *Blood Rev* 27:279–287, 2013.

McGann PT, Nero AC, Ware RE: Current management of sickle cell anemia, *ColdSpring Harb Perspect Med* 3: a011817, 2013.

Serjeant GR: The natural history of sickle cell disease, *Cold Spring Harb PerspectMed* 3: a011783, 2013.

თეი-საქსის დაავადება (*HEXA* მუტაცია, MIM 272800)

აუტოსომურ-რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- ლიზოსომური დეპონირების დაავადება
- ალელის სიხშირეების ეთნიკური ცვლილებები
- გენეტიკური დრეიფი
- ფსევდოდეფიციტი
- პოპულაციის სკრინინგი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ჩვილობიდან ზრდასრულობის ჩათვლით
- ნეიროდეგენერაცია
- ალუბლისფერი ლაქა ბადურაზე
- ფსიქოზი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური ოვლინებები

რ.ტ.-მ და ს.ტ.-მ, აშკენაზი ებრაელების წყვილმა, გენეტიკურ კლინიკას თეი-საქსით დაავადებული ბავშვის გაჩენის რისკის დასადგენად მიმართეს. ს.ტ-ს ჰყავდა და, რომელიც ბავშვობაში გარდაიცვალა თეი-საქსის დაავადებით. რ.ტ-ს ბიძა მამის მხრიდან ფსიქიატრიულ კლინიკაში იმყოფებოდა, თუმცა რ.ტ-მ ბიძის დიაგნოზი არ იცოდა. რ.ტ-მ და ს.ტ-მ მოზარდობისას უარი თქვეს თეი-საქსის მატარებლობის სტატუსის დასადგენ სკრინინგზე. მატარებლობაზე ფერმენტული ტესტირებით გამოვლინდა, რომ ორივეს დაქვეითებული ჰქონდა ჰექსოზამინიდაზაA-ს აქტივობა. შემდგომი მოლეკულური ანალიზით *HEXA* მუტაციებზე (რომლებიც დომინირებს აშკენაზ ებრაელებში) დადასტურდა, რომ ს.ტ. დაავადების გამომწვევ მუტაციას ატარებდა, ხოლო რ.ტ-ს მხოლოდ ალელის ფსევდოდეფიციტი ჰქონდა და არა დაავადების გამომწვევი მუტაცია.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თეი-საქსის დაავადება (MIM 272800), იგივე ბავშვთა GM_2 განგლიოზიდოზი, განგლიოზიდის კატაბოლიზმის პანეთნიკური აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევაა, რომელიც ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტით არის გამოწვეული (იხ. მე-12 თავი). ბავშვობისას დაავადების მწვავე დასაწყისის გარდა ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტი შედარებით მსუბუქი ფორმის დაავადებასაც იწვევს, რომელიც მოზარდობის ან ზრდასრულ ასაკში იწყება.

ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტის სიხშირე ფართოდ ცვალებადობს სხვადასხვა პოპულაციაში; თეი-საქსის დაავადების სიხშირე აშკენაზ ებრაელებში არის დაახლოებით 1:3600, ხოლო ჩრდილოამერიკელ არააშკენაზ ებრაელებში – 1:360,000. ფრანგული წარმომავლობის კანადელებში, ლუიზიანას ფრანგულენოვან მოსახლეობაში და პენსილვანიელ ამიშებში თეი-საქსის დაავადების სიხშირე ისეთივეა, როგორიც აშკენაზ ებრაელებში. გაზრდილი სიხშირე მატარებლებში ამ ოთხ პოპულაციაში განპირობებულია გენეტიკური დრეიფით, თუმცა ჰეტეროზიგოტების უპირატესობაც არ გამოირიცხება (იხ. მე-9 თავი).

პათოგენეზი

განგლიოზიდები ცერამიდული ოლიგოსაქარიდებია, რომლებიც ყველა უჯრედის მემბრანულ ზედაპირზე გვხვდება, მაგრამ ყველაზე ჭარბად თავის ტვინშია. განგლიოზიდები კონცენტრირებულია ნეირონების მემბრანულ ზედაპირზე, კერძოდ, დენდრიტებსა და აქსონურ დაბოლოებებში. ისინი მოქმედებენ, როგორც სხვადასხვა გლიკოპროტეინული ჰორმონისა და ბაქტერიული ტოქსინის რეცეპტორები და ჩართულები არიან უჯრედის დიფერენციაციასა და უჯრედთაშორის ურთიერთქმედებაში.

ჰექსოზამინიდაზა A ორი სუბერთეულისაგან შემდგარი ლიზოსომური ფერმენტია, რომლის α–სუბერთეული კოდირებულია *HEXA* გენით, ხოლო β–სუბერთეული – *HEXB* გენით. აქტივატორი ცილის თანაარსებობისას ჰექსოზამინიდაზა A GM_2 განგლიოზიდიდან აცილებს ტერმინალურ σ N-აცეტილგალაქტოზამინს. α-სუბერთეულის ან აქტივატორი ცილის მუტაციები იწვევს GM_2-ის დაგროვებას ლიზოსომებში და, შესაბამისად, – ბავშვთა, მოზარდთა ან ზრდასრულთა ტიპის თეი-საქსის დაავადების განვითარებას. (β–სუბერთეულის მუტაცია იწვევს სანდჰოფის დაავადებას [MIM 268800].) მექანიზმი, რომლითაც GM_2 განგლიოზიდის დაგროვება ნეირონების კვდომას განაპირობებს, ბოლომდე გარკვეული არ არის, თუმცა გოშეს დაავადებასთან ანალოგიით (იხ.მე-13 თავი), ამ ნეიროპათოლოგიის განვითარებას შესაძლოა განსაზღვრავდეს GM_2 განგლიოზიდის ტოქსიკური შუალედური პროდუქტები.

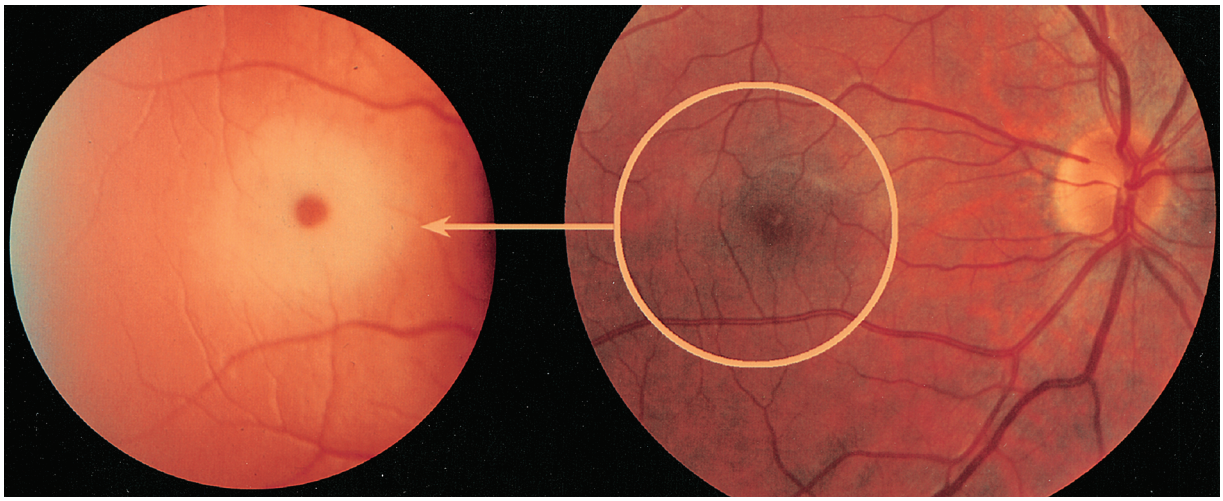
ჰექსოზამინიდაზა A-ს ნარჩენი აქტივობის დონე უკუ-პროპორციულ თანაფარდობაშია დაავადების სიმძიმესთან. პაციენტებს ბავშვობის ასაკში დაწყებული GM_2 განგლიოზიდოზით ორი ნულოვანი ალელი აქვთ, ანუ მათ არ გააჩნიათ ჰექსოზამინიდაზა A-ს ფერმენტული აქტივობა. პაციენტები, რომელთაც GM_2 განგლიოზიდოზი მოზარდობის ან ზრდასრულ ასაკში დაეწყოთ, ჩვეულებრივ, კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტები არიან ნულოვანი *HEXA* ალელით და ჰექსოზამინიდაზა A-ს დაბალი ნარჩენი აქტივობის ალელით.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

GM_2 განგლიოზიდოზის ბავშვთა ფორმა ხასიათდება ნევროლოგიური დარღვევებით, რომლებიც 3-6 თვის ასაკში იწყება და პროგრესირებს სიკვდილამდე 2-4 წლის ასაკისთვის. მოტორული განვითარება, ჩვეულებრივ, ერთ დონეზეა ან 8-10 თვიდან რეგრესს იწყებს და ორი წლის ასაკისთვის ნებითი მოძრაობის უნარის სრულ დაკარგვამდე ვითარდება. მხედველობის დაქვეითება პირველ წელს იწყება და სწრაფად პროგრესირებს. თვალის ფსკერის გასინჯვისას ის თითქმის ყოველთვის ასოცირდება ალუბლისფერ ლაქასთან (სურ. C-43). პირველი წლის ბოლოსთვის ვითარდება კრუნჩხვები, რომლებიც პროგრესულად უარესდება. მდგომარეობის შემდგომი გაუარესება სიცოცხლის მეორე წელს იწვევს დამახასიათებელი დეცერებრული პოზის ფორმირებას, ყლაპვის გაძნელებას, ძლიერ კრუნჩხვებს და, საბოლოოდ, ურეაქციო ვეგეტატიურ მდგომარეობას.

მოზარდთა GM_2 განგლიოზიდოზი 2-4 წლის ასაკში ვლინდება და მიმდინარეობს ნევროლოგიური დარღვევებით, რაც ატაქსიით და კოორდინაციის დაკარგვით იწყება. ათი წლის ასაკისთვის პაციენტების უმეტესობას აღენიშნება სპაზმურობა და კრუნჩხვები; 10-15 წლის ასაკისთვის უმეტესობას უვითარდება დეცერებრული რიგიდობა, რაც ვეგეტატიურ მდგომარეობაში გადადის, ხოლო საბოლოოდ, მეორე ათწლეულში სიკვდილით მთავრდება. ვითარდება მხედველობის დაკარგვა, თუმცა თვალის გასინჯვისას შეიძლება ალუბლისფერი ლაქა არ ჩანდეს; თვალის ატროფია და პიგმენტური რეტინიტი ხშირად მოგვიანებით გვხვდება.

მოზრდილთა GM_2 განგლიოზიდოზი ხასიათდება მნიშვნელოვანი კლინიკური ცვალებადობით (პროგრესული დისტონია, ზურგისა და ნათხემის დეგენერაცია, მოტორული ნეირონების დაავადება ან ფსიქიკური დარღვევები). დაავადებულთა თითქმის 40%-ს აქვს პროგრესული ფსიქიკური გამოვლინებები დემენციის გარეშე. მხედველობა იშვიათად ირღვევა, ხოლო ოფთალმოლოგიური გამოკვლევის შედეგები ძირითადად ნორმის ფარგლებშია.



სურათი C-43 ალუბლისფერი ლაქა თეი-საქსის დაავადების დროს. *მარჯვნივ,* ნორმალური ბადურა. *რკალით* მონიშნულია ლაქა მხედველობის ნერვის ლატერალურად. *მარცხნივ,* თეი-საქსით დაავადებული ბავშვის ლაქა. ალუბლისფერი ცენტრი ნორმალური ბადურის ორმოს მაკულის ცენტრშია, რომელსაც გარს ერტყმის მაკულარული ბადე, რომელიც თეთრად მოჩანს ბადურის ნეირონებში GM_2-ის ანომალიური დაგროვების გამო.

მართვა

GM_2 განგლიოზიდოზის დიაგნოზი შრატში ან ლეიკოციტებში ჰექსოზამინიდაზა A-ს აქტივობის ნაწილობრივი ან სრული დაქვეითების, აგრეთვე ჰექსოზამინიდაზას B-ს ნორმალური ან გაზრდილი აქტივობის საფუძველზე დგინდება. დიაგნოზისთვის *HEXA* გენის მუტაციის ანალიზსაც იყენებენ, მაგრამ მას უფრო ხშირად მიმართავენ მატარებლის სტატუსის დასადგენად და პრენატალური ტესტირებისათვის.

დღეისათვის თეი-საქსის დაავადება განუკურნებელია, ამიტომ მკურნალობა ძირითადად სიმპტომების მართვასა და პალიატიურ მოვლას ეფუძნება. თითქმის ყველა პაციენტს ესაჭიროება კრუნჩხვების ფარმაკოლოგიური მკურნალობა. ზრდასრულ ასაკში დაწყებული GM_2 განგლიოზიდოზიანი ფსიქიკური აშლილობის მქონე პაციენტები, როგორ წესი, არ რეაგირებენ ფსიქოტროპული ან ანტიდეპრესანტული მედიკამენტების მიღებაზე; ამ დროს ყველაზე ეფექტურია ლითიუმის მიღება და ელექტროკონვულსიური თერაპია.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

მომავალი მშობლებისათვის, რომელთაც არა აქვთ GM_2 განგლიოზიდოზის ოჯახური ისტორია, ამ დაავადების მქონე ბავშვის დაბადების ემპირიული რისკი დამოკიდებულია მათ ეთნიკურ ჯგუფებში GM_2 განგლიოზიდოზის სიხშირეზე. ჩრდილოამერიკელების უმეტესობისთვის მატარებლობის ემპირიული რისკი არის დაახლოებით 1/250 – 1/300, ხოლო აშკენაზი ებრაელების შთამომავალთათვის – დაახლოებით 1/30. იმ წყვილებისთვის, რომელთა ორივე წევრი მატარებელია, GM_2 განგლიოზიდოზიანი ბავშვის ყოლის რისკი 25%-ის ტოლია.

პრენატალური დიაგნოსტიკა ეყრდნობა *HEXA* მუტაციების ან A ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტის იდენტიფიკაციას ნაყოფის ქსოვილში –ქორიონულ ხაოებში ან ამნიოციტებში. დაავადებული ნაყოფის იდენტიფიკაცია *HEXA* მუტაციის ანალიზით, ჩვეულებრივ, მოითხოვს, რომ წინასწარ იყოს იდენტიფიცირებული ის მუტაციები, რომლებიც განაპირობებს GM_2 განგლიოზიდოზის ოჯახურ ფორმას.

მაღალი რისკის ქვეშ მყოფი პოპულაციების სკრინინგმა მატარებლის გამოსავლენად და შემდგომმა პრევენციამ თითქმის 90%-ით შეამცირა თეი-საქსის დაავადების შემთხვევათა სიხშირე აშკენაზ ებრაელებში (იხ. მე-12 და მე-18 თავები). ასეთი სკრინინგი ტრადიციულად ტარდება შრატში ხელოვნური სუბსტრატით ჰექსოზამინიდაზა A-ს აქტივობის განსაზღვრის გზით. მეორე მხრივ, ამ მგრძნობიარე ანალიზსაც კი არ შეუძლია ერთმანეთისაგან განასხვავოს პათოლოგიური მუტაციები და ფსევდოდეფიციტურობა (ხელოვნურისუბსტრატისდაქვეითებული კატაბოლიზმი და ბუნებრივი სუბსტრატის ნორმალური კატაბოლიზმი), ამიტომ მატარებლის სტატუსი, ჩვეულებრივ, *HEXA*-ს მოლეკულური ანალიზით დასტურდება. *HEXA* გენში განსაზღვრულია ორი ფსევდოდეფიციტურობის ალელი და 70-ზე მეტი პათოლოგიური მუტაცია. იმ აშკენაზ ებრაელებს შორის, რომლებიც პოზიტიურები არიან მატარებლობის ფერმენტული სკრინინგით, 2% ჰეტეროზიგოტურია ფსევდოდეფიციტურობის ალელის მიხედვით, ხოლო 95-98% - ჰეტეროზიგოტურია სამიდან ერთი პათოლოგიური მუტაციის მიხედვით, რომელთაგან ორი ბავშვთა, ერთი კი – მოზრდილთა GM_2 განგლიოზიდოზს იწვევს (იხ. მე-12 თავი). ამის საპირისპიროდ, არაებრაელ ჩრდილოამერიკელებში, რომლებიც მატარებლობის ფერმენტული სკრინინგით პოზიტიურები არიან, 35% ფსევდოდეფიციტურობის ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. სხვა რომელი დაავადების სკრინინგია გართულებული ფსევდოდეფიციტურობის გამო?
2. რა არის გენეტიკური დრეიფი? რა იწვევს გენეტიკურ დრეიფს?დაასახელეთ ორი სხვა დაავადება, რომელიც გენეტიკურ დრეიფს ავლენს.
3. საჭიროა თუ არა მოსახლეობის სკრინინგი სხვა დაავადებების მატარებლების გამოსავლენად?
4. რომელი დაავადებებია ზრდასრულობაში დაწყებული ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტის გენოკოპიები? განიხილეთ ფსიქიკური დარღვევები და ზრდასრულობაში დაწყებული ნეირონული ცეროიდული ლიპოფუქსინოზები. რომელი დაავადებებია ბავშვობაში დაწყებული ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტის გენოკოპიები? განიხილეთ GM_2 აქტივატორის მუტაციები. როგორ განასხვავებთ ერთმანეთისაგან გენოკოპიებს და ჰექსოზამინიდაზა A-ს დეფიციტს?

ლიტერატურა

Bley AE, Giannikopoulos OA, Hayden D, et al: Natural history of infantile GM_2gangliosidosis, *Pediatrics* 128:e1233–e1241, 2011.

Kaback MM, Desnick RJ: Hexosaminidase A deficiency. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/.

თალასემია (α- ან β-გლობინის დეფიციტი, MIM 141800 და MIM 613985)

აუტოსომურ–რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა
- ალელური სიხშირეების ეთნიკური ცვალებადობა
- გენის დოზირება
- კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობა
- ჰიპოქრომული მიკროციტული ანემია
- ჰეპატოსპლენომეგალია
- ექსტრამედულური ჰემატოპოეზი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ზ.-მ, 25 წლის ჯანმრთელმა კანადელმა ქალმა მეანს რიგითი პრენატალური შემოწმებისათვის მიაკითხა. სისხლის საერთო ანალიზით გამოვლინდა მსუბუქი მიკროციტული ანემია (ჰემოგლობინი 98 გ/ლ; საშუალო კორპუსკულური მოცულობა 75 μm^3). პაციენტი წარმოშობით ვიეტნამიდან იყო, ხოლო მისი მეუღლე, ტ.ზ., – ბერძნული წარმოშობის. ქალი უარყოფდა სისხლის რაიმე დაავადებას მის ან მეუღლის ოჯახში. მიუხედავად ამისა, ჰემოგლობინის (Hb) ელექტროფორეზმა აჩვენა მცირედ მომატებული Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) და Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), რაც იმაზე მიუთითებდა, რომ ქალს β-თალასემიის ნიშანი ჰქონდა; მოლეკულურმა ტესტირებამ გამოავლინა ნონსენს მუტაცია β-გლობინის ერთ ალელში, ხოლო α-გლობინის გენის დელეციები არ აღმოჩნდა. მეუღლის მოლეკულური ანალიზითაც ნონსენს მუტაცია გამოვლინდა β-გლობინის ერთ ალელში და α-გლობინის გენის დელეციები არ აღმოჩნდა. გენეტიკურ კლინიკაში გენეტიკოსმა წყვილს აუხსნა, რომ ალბათობა იმისა, რომ მათ შვილს ჰქონდეს დიდი β-თალასემია, 25%-ია. პრენატალური დიაგნოზის და პოსტნატალური პროგნოზის განხილვის შემდეგ წყვილმა ორსულობის ბოლომდე მიყვანა აირჩია შემდგომი გამოკვლევის გარეშე.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თალასემიები აუტოსომურ-რეცესიული ანემიებია, გამოწვეული α-გლობინის ან β-გლობინის სინთეზის დეფიციტით. α-გლობინის შედარებითი დეფიციტი იწვევს α-თალასემიას (MIM 141800), ხოლო β-გლობინის შედარებითი დეფიციტი - β-თალასემიას (MIM 613985) (იხ. მე-11 თავი).

თალასემია ყველაზე გავრცელებულია ხმელთაშუა ზღვის, აფრიკის, შუა აღმოსავლეთის, ინდოეთის, ჩინეთის და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიის მკვიდრთა შთამომავლებში. როგორც ჩანს, თალასემიები ევოლუციურად იმიტომ ჩამოყალიბდა, რომ ისინი ჰეტეროზიგოტებს უპირატესობას ანიჭებენ მალარიისადმი რეზისტენტობის თვალსაზრისით (იხ. მე-9 თავი), ამიტომაც თალასემიის გავრცელების სიხშირე ამა თუ იმ ეთნიკურ ჯგუფში წარსულში ან აწმყოში პოპულაციაზე მალარიის ზეგავლენას ასახავს. α-თალასემიის ნიშნის გავრცელება მერყეობს 0,01%-ზე ნაკლებიდან იმ ზონების მკვიდრებში, სადაც მალარია არ აღინიშნება, ასეთებია ბრიტანეთი, ისლანდია და იაპონია, დაახლოებით 49%-მდე - წყნარი ოკეანის სამხრეთ-დასავლეთ კუნძულების ადგილობრივ მოსახლეობაში; Hb H დაავადება და ნაყოფის წყალმანკი (იხ. ცხრილი 11-4) შემოიფარგლება ხმელთაშუა ზღვით და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიით. β-თალასემიის ნიშნის შემთხვევაში სიხშირე 1-2%-ის ფარგლებშია აფრიკელებში და აფრო-ამერიკელებში, ხოლო სარდინიის ზოგიერთ სოფელში - 30%.

პათოგენეზი

თალასემია ჰემოგლობინის არაადეკვატური პროდუქციით და გლობინის სუბერთეულების დაუბალანსებელი დაგროვებით წარმოიშობა. ჰემოგლობინის არაადეკვატური წარმოქმნა ჰიპოქრომიას და მიკროციტოზს იწვევს, გლობინის დაუბალანსებელი დაგროვება კი – არაეფექტურ ერითროპოეზს და ჰემოლიზურ ანემიას. თალასემიის სიმძიმე α-გლობინისა და β-გლობინის წარმოქმნას შორის ბალანსის დარღვევის ხარისხის პროპორციულია.

თალასემიასთან 200-ზე მეტი სხვადასხვა მუტაციაა დაკავშირებული, თუმცა თალასემიის შემთხვევათა უმეტესობას მხოლოდ რამდენიმე მუტაცია იწვევს. α-გლობინის გენების დელეციაზე თალასემიის 80-85% მოდის, ხოლო β-თალასემიის 90%-ზე მეტს დაახლოებით 15 მუტაცია განაპირობებს. α-გლობინისა და β-გლობინის მუტაციების მოლეკულური კვლევები მტკიცედ მიუთითებს, რომ სხვადასხვა მუტაციები დამოუკიდებლად წარმოიშვა სხვადასხვა პოპულაციებში და შემდეგ გადარჩევით მაღალ სიხშირეს მიაღწია.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

α-გლობინის მუტაციები 4 კლინიკურ ჯგუფად იყოფა, რაც α-გლობინის პროდუქციის დაქვეითებას ასახავს (იხ. ცხრილი 11-4).

პოპულაციაში ნანახი ფენოტიპები ამ პოპულაციაში α-გლობინის მუტაციების ბუნებას ასახავს. ქრომოსომები α-გლობინის ორივე გენის დელეციით აღმოჩენილია სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიასა და ხმელთაშუა ზღვის აუზში, ამიტომ Hb H დაავადება და ნაყოფის წყალმანკი, ჩვეულებრივ, გვხვდება ამ პოპულაციებში და არ გვხვდება აფრიკელებში, რომელთა ქრომოსომებში α-გლობინის მხოლოდ ერთი გენის დელეციაა.

β-გლობინის მუტაციებიც კლინიკურ ჯგუფებად იყოფა, რაც β-გლობინის პროდუქციის დაქვეითებას ასახავს. β-თალასემიის ნიშანი ასოცირდება β-გლობინის ერთ ალელში მუტაციასთან, ხოლო დიდი β-თალასემია – β-გლობინის ორივე ალელში მუტაციებთან. ზოგადად, β-თალასემიის ნიშნის მქონე პაციენტებს ზომიერი ჰიპოქრომული მიკროციტული ანემია, ძვლის ტვინის ზომიერი ერითროიდული ჰიპერპლაზია და ზოგჯერ ჰეპატოსპლენომეგალია აქვთ; ისინი, ჩვეულებრივ, უსიმპტომოები არიან. პაციენტებს დიდი β-თალასემიით ახასიათებთ მძიმე ჰემოლიზური ანემია, როდესაც Hb F-ის პოსტნატალური პროდუქცია ქვეითდება. ანემია და არაეფექტური ერითროპოეზი იწვევს ზრდის შეფერხებას, სიყვითლეს, ჰეპატოსპლენომეგალიას (ექსტრამედულური ჰემატოპოეზი) და ძვლის ტვინის მოცულობის გადიდებას (სურ. C-44). ჩვეულებრივ, პაციენტებში დაავადება სიცოცხლის პირველი ორი წლის განმავლობაში მჟღავნდება, არანამკურნალები პაციენტების დაახლოებით 80% კი 5 წლამდე ასაკში იღუპება. პაციენტები, რომლებსაც უტარდებოდათ მხოლოდ სისხლის გადასხმის თერაპია, 30 წლის ასაკამდე იღუპებიან ინფექციით ან ჰემოქრომატოზით, ხოლო ის პაციენტები, რომელთაც უტარდებოდათ როგორც სისხლის გადასხმის, ისე რკინის ხელატებით თერაპია, ჩვეულებრივ, 30 წელზე მეტს ცოცხლობენ. რკინით გადატვირთვა ხშირი გადასხმებისა და მომატებული ნაწლავური შეწოვის გამო გულის, ღვიძლის და ენდოკრინულ გართულებებს იწვევს.

მართვა

ჩვეულებრივ, α- ან β-თალასემიის ნიშანზე პირველადი სკრინინგი ერითროციტური მაჩვენებლების განსაზღვრით ტარდება. პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ანემია რკინის დეფიციტის გარეშე, β–თალასემიის ნიშნის დიაგნოზი იმ შემთხვევაში დასტურდება, თუ Hb A 2($\alpha_2\delta_2$)-ს და Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)-ს (რომლებიც β-გლობინის კლასტერისაგან განსხვავებულ β-ს მსგავს გლობინის ჯაჭვებს შეიცავს) დონეები მომატებულია, ან დნმ–ის მუტაციის ანალიზით, ან ორივეთი ერთად. ამის საპირისპიროდ, α–თალასემიის ნიშანი არ ასოცირდება Hb A 2-ის ან Hb F-ის ცვლილებებთან და დასტურდება დნმ–ის მუტაციის ანალიზით ან β–გლობინის და α-გლობინის მაღალი შეფარდების ჩვენებით.

სურათი C-44 არანამკურნალები β-თალასემიით დაავადებული ბავშვის სახის ტიპური გამომეტყველება. ყურადღება მიაქციეთ გამოზნექილ ყვრიმალის ძვლებს და გამოწეულ ზედა ყბას, რაც თავის ქალას და სახის ძვლების ტვინის ღრუს გაფართოების შედეგია. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

Hb H დაავადების მკურნალობა, უპირველეს ყოვლისა, დამხმარე თერაპიას გულისხმობს. იგი მოიცავს ფოლატების დამატებას, ოქსიდანტების და რკინისაგან თავის შეკავებას, ინფექციის მყისიერ მკურნალობას და ადეკვატურ გადასხმას. სპლენექტომია იშვიათად არის საჭირო.

β-თალასემიის მკურნალობა მოიცავს სისხლის გადასხმებს, რკინის ხელაციას, ინფექციის მყისიერ მკურნალობას და ხშირ შემთხვევაში სპლენექტომიას. ძვლის ტვინის გადანერგვა ამჟამად განკურნების ერთადერთი საშუალებაა. მიმდინარეობს ისეთი წამლების კლინიკური კვლევა, რომლებიც გაზრდის ნაყოფის ჰემოგლობინის ექსპრესიას და ამ გზით შეამსუბუქებს β-თალასემიას (მაგრამ არა α–თალასემიას) (იხ. მე-13 თავი).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თუ თითოეულ მშობელს აქვს β-თალასემიის ნიშანი, წყვილს დიდი β-თალასემიით დაავადებული შვილის ყოლის 25%-იანი რისკი აქვს, ხოლო β-თალასემიის ნიშნით – 50%-იანი რისკი. თუ ერთ მშობელს აქვს β–თალასემიის ნიშანი და მეორეს α-გლობინის გენის გასამმაგება (ტრიპლიკაცია), ამ წყვილსაც 25%-იანი რისკი ექნება, რომ დიდი β-თალასემიით დაავადებული შვილი ეყოლოს.

α-თალასემიის ნიშნის მქონე მშობლებისთვის Hb H დაავადების ან ნაყოფის წყალმანკის მქონე შვილის ყოლის რისკი დამოკიდებულია მათი α-გლობინის მუტაციების ბუნებაზე. მშობლებს, რომლებსაც აქვთα α–თალასემიის ნიშანი, შეიძლება ჰქონდეთ ან -α/-α, ან --/ αα გენოტიპი; ამიტომ მათი გენოტიპიდან გამომდინარე, ყველა მათ შვილს ექნება α-თალასემიის ნიშანი (-α/-α), ან მათ შეიძლება ჰქონდეთ 25%-იანი რისკი, ეყოლოთ შვილი Hb H დაავადებით (-α/--) ან ნაყოფის წყალმანკით(- -/- -).

α- და β-თალასემიებისთვის პრენატალური დიაგნოზი შესაძლებელია ნაყოფის დნმ-ის მოლეკულური ანალიზის მეშვეობით, როგორც ქორიონული ხაოებიდან, ისე ამნიოციტებიდან. თალასემიის მოლეკულური პრენატალური დიაგნოზი ყველაზე ეფექტურია, თუ მუტაციები უკვე იდენტიფიცირებულია მატარებელ მშობლებში. შესაძლებელია პრეიმპლანტაციური დიაგნოზის დასმაც, მაგრამ ამ დროს მოსალოდნელი მუტაციების შესახებ უნდა ვიცოდეთ.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. მამას აქვს გენოტიპი ααα/α-,αβ/β, დედას კი αα/αα, β/-. თუ მათ შვილს აქვს α-/αα, β/- გენოტიპი, ყველაზე მეტად რომელი ფენოტიპია მოსალოდნელი? რატომ? თუ ბავშვის გენოტიპია ααα/αα,αβ/-, რომელი ფენოტიპია ყველაზე მოსალოდნელი? რატომ?
2. როგორია α-გლობინის გენის დელეციის და ტრიპლიკაციის მოლეკულური მექანიზმები? α-გლობინის?
3. როგორ იცავს γ-გლობინის ექსპრესია β-თალასემიისგან?
4. აღწერეთ თალასემიის მატარებლის სკრინინგი. რომელ ეთნიკურ ჯგუფებს უნდა ჩაუტარდეთ მატარებლობის სკრინინგი? კლასიკურად დაბალი რისკის ეთნიკური ჯგუფების ინდივიდებს უნდა ჩაუტარდეს თუ არა სკრინინგი, თუ მათ პარტნიორს აქვს α- ან β-თალასემიის ნიშანი? განიხილეთ პოპულაციური ნარევი.
5. α-თალასემია ერთეული გენის ყველაზე გავრცელებული დარღვევაა მსოფლიოში. სამ მექანიზმს შეუძლია გაზარდოს მუტაციის სიხშირე პოპულაციაში. ეს მექანიზმებია: გადარჩევა, გენეტიკური დრეიფი და დამფუძნებლის ეფექტი. აღწერეთ თითოეული მექანიზმი და იმის მიზეზი, რომ გადარჩევა α-თალასემიის მაღალ სიხშირეს განაპირობებს.

ლიტერატურა

Cao A, Galanello R, Origa R: Beta-thalassemia. Available from : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/.

Cao A, Kan YW: The prevention of thalassemia, Cold Spring Harbor Perspect Med3: a011775, 2013.

Origa R, Moi P, Galanello R, et al: Alpha-thalassemia. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1435/.

თიოპურინ S-მეთილტრანსფერაზას დეფიციტი (*TPMT* პოლიმორფიზმები, MIM 610460)

აუტოსომურ-ნახევრადდომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ფარმაკოგენეტიკა
- ზუსტი მედიცინა
- სიმსივნის და იმუნოსუპრესორული ქიმიოთერაპია
- ეთნიკური ცვალებადობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: დეფიციტი ვითარდება დაბადებისას, გამოვლინებისათვის საჭიროა წამლის ზემოქმედება;
- მიელოსუპრესია;
- დასხივებით გამოწვეული თავის ტვინის სიმსივნის გაზრდილი რისკი მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიით დაავადებულ თიოპურინ მეთილტრანსფერაზას დეფიციტის მქონე პაციენტებში

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ბ-ს, 19 წლის ვაჟს, დიდი ხანია აწუხებს წყლულოვანი კოლიტი. იმის გამო, რომ პაციენტი არ ექვემდებარებოდა სტეროიდულ თერაპიას, ექიმმა გამოუწერა აზათიოპრინი სტანდარტული დოზით – 2.5მგ/კგ დღეში. რამდენიმე კვირის შემდეგ ჯ.ბ.-ს განუვითარდა მძიმე ლეიკოპენია. ექიმმა გაზომა თიოპურინ მეთილტრანსფერაზას აქტივობა პაციენტის ერითროციტებში, რაც ნორმის ფარგლებში აღმოჩნდა. ექიმმა გაიხსენა, რომ სამი კვირით ადრე პაციენტს გადაუსხეს ერითროციტების მასა და გადაწყვიტა, ჯ.ბ-ს *TPMT* გენოტიპი გამოეკვლია. აღმოჩნდა, რომ ჯ.ბ. გენოტიპურად კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი იყო *TPMT**2 და -*3 ალელების მიხედვით. შესაბამისად, პაციენტს აზათიოპრინის მიღება უნდა დაეწყო სტანდარტული დოზის 6-10%-ით და ეს დოზა უნდა შეენარჩუნებინა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

თიოპურინ მეთილტრანსფერაზა (TPMT) არის ფერმენტი, რომელიც პასუხისმგებელია 6-მერკაპტოპურინის (6-MP) და 6-თიოგუანინის II ფაზის მეტაბოლიზმზე S-მეთილირების კატალიზის გზით და ბლოკავს ამ ნაერთების აქტივობას (იხ. მე-18 თავი). აზათიოპრინი, რომელიც ფართოდ გამოყენებული იმუნოსუპრესორია, აქტიურდება 6-მერკაპტოპურინად გარდაქმნისას; ამდენად, მის მეტაბოლიზმზეც გავლენას ახდენს TPMT-ის აქტივობა. ეს ნივთიერებები იმუნოსუპრესორებად გამოიყენება სხვადასხვა სისტემური ანთებითი დაავადებების დროს, მაგალითად, ნაწლავური ანთებითი დაავადების და წითელი მგლურას შემთხვევაში, ასევე სოლიდური სიმსივნური ტრანსპლანტატის შეუთავსებლობის პრევენციისათვის. 6-MP მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის სტანდარტული მკურნალობის კომპონენტიც არის; თეთრკანიანთა თითქმის 10%, სულ მცირე, ერთი შენელებული მეტაბოლიზმის გამომწვევი სახესხვაობის მატარებელია, რაც ტოქსიკური მეტაბოლიტების ჭარბად დაგროვებას იწვევს; ამას კი, თავის მხრივ, ფატალური ჰემატოპოეზური ტოქსიკურობის გამოწვევა შეუძლია (სურ. C-45). ყოველი 300 თეთრკანიანიდან ერთი ჰომოზიგოტურია იმ ალელის მიხედვით, რომელიც TPMT-ის აქტივობის სრულ დეფიციტს განაპირობებს (MIM 610460). დეფიციტი გაცილებით იშვიათია სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

თიოპურინებით გამოწვეული ტოქსიკურობა პირველად გამოავლინეს პაციენტებში, რომლებიც მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის მკურნალობის მიზნით 6-MP-ს იღებდნენ. 6-MP ტოქსიკოზის მქონე პაციენტებს სიცოცხლისთვის საშიში ლეიკოპენიის განვითარების რისკი ჰქონდათ, თუმცა ისინი, ვინც გადარჩნენ, ლეიკოზის ხანგრძლივ რემისიას აღნიშნავდნენ. მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიით დაავადებულ TPMT-ის დეფიციტის მქონე პაციენტებს და სხივებით გამოწვეული თავის ტვინის სიმსივნის და ქიმიოთერაპიით გამოწვეული მწვავე მიელოგენური ლეიკემიის რისკი გაზრდილი აქვთ. ერითროციტების დაქვეითებულ აქტივობასთან *TPMT* გენის თხუთმეტი სხვადასხვა მუტაცია ასოცირდება. *TPMT**1 ველური ტიპის ალელია. *TPMT**2 – მისენს მუტაციაა, რომელიც იწვევს ალანინის ჩანაცვლებას პროლინით მე-80 კოდონში (Ala80Pro) და მხოლოდ თეთრკანიანებში გვხვდება. დაავადებული თეთრკანიანების დაახლოებით 75%-ს აქვს *TPMT**3A ალელი, სადაც აღინიშნება ორი ძირითადი მუტაცია: Tyr240Cys და Ala154Thr. *TPMT**3C ალელი შეიცავს მხოლოდ Tyr240Cys მუტაციას და გვხვდება განას მოსახლეობის 14,8%-ში და ჩინელების, კორეელებისა და იაპონელების 2%-ში. Ala154Thr მუტაცია იზოლირებულად არ გვხვდება და, სავარაუდოდ, მოხდა ქრომოსომაში, რომელიც ევროპელების მიგრაციის შემდეგ უკვე ატარებდა Tyr240Cys-ის ალელს.

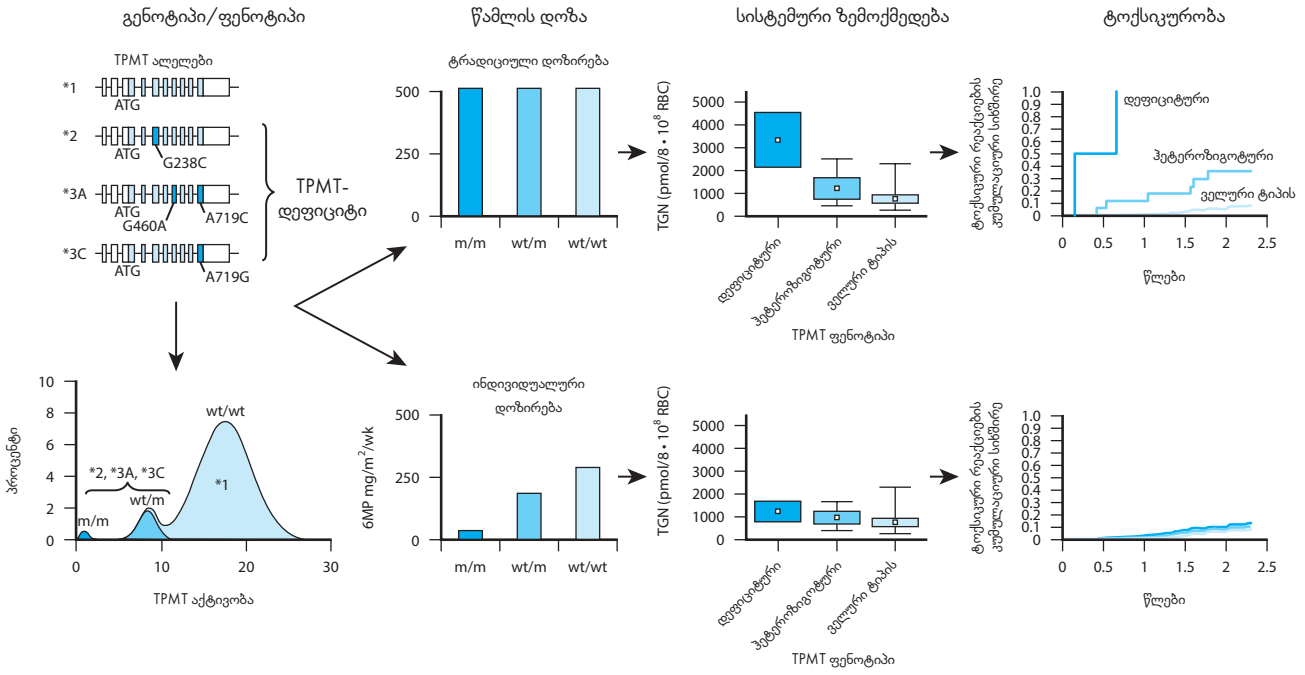
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით *TPMT* მუტაციის ტესტირება ძვირი არ არის, სიზუსტით გამოირჩევა და ამ მეთოდით აზათიოპრინის ტოქსიკურობის პრევენცია შეგვიძლია თერაპიის დაწყებამდე პრეპარატის დასაშვები დოზის განსაზღვრის გზით. TPMT ტესტირება სტანდარტული პროცედურაა მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის მკურნალობის დროს და ფასისა და სარგებლიანობის თვალსაზრისით მოსახერხებელია ნაწლავური ანთებითი დაავადების დროს. ვინაიდან TPMT აქტიურობა იზომება ერითროციტებში, ხშირია ცრუ უარყოფითი პასუხები იმ პაციენტებში, რომელთაც გადასხმა ტესტირებამდე 3 თვით ადრე ჩაუტარდათ, ამიტომ უპირატესობა ეძლევა დნმ-ის პირდაპირ გენოტიპირებას.

მართვა

TPMT სრული დეფიციტის მქონე პაციენტებმა თიოპურინის პრეპარატების სტანდარტული დოზის 6%-10% უნდა მიიღონ. ჰეტეროზიგოტურმა პაციენტებმა მკურნალობა სრული დოზით უნდა დაიწყონ, მაგრამ დოზა უნდა გაანახევრონ 6 თვის განმავლობაში ან მიელოსუპრესიის გამოვლინებიდან მოკლე დროში. *TPMT* პოლიმორფიზმის ეფექტი პერსონალიზებულ მედიცინაში ფარმაკოგენეტიკის კლინიკური მნიშვნელობის სანიმუშო მაგალითია (იხ. მე-18 თავი).

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

TPMT დეფიციტის ალელის ტარების წინასწარი რისკი თეთრკანიანი ინდივიდისთვის 10%-მდეა. სხვა ეთნიკურ ჯგუფებში ეს მაჩვენებელი 2%-დან 5%-მდე მერყეობს. ვინაიდან ეს მარტივი, ნახევრადდომინანტური ნიშანია, ჰეტეროზიგოტური ინდივიდის და-ძმებს 50%-იანი რისკი აქვთ იმისა, რომ თვითონაც ჰეტეროზიგოტურები იყვნენ. დეფიციტის მქონე ინდივიდის და-ძმებს დეფიციტურობის ნიშნის მატარებლობის რისკი 25% აქვთ, ხოლო ჰეტეროზიგოტურობის რისკი – 50%. ჰეტეროზიგოტი მატარებლების შვილებს დეფიციტურობის 25%-იანი შანსი აქვთ და, თუ მეორე მშობელი *1*1 ჰომოზიგოტია, დეფიციტური ინდივიდების ყველა შვილი ჰეტეროზიგოტი მატარებელი იქნება.



სურათი C-45 თიოპურინ S-მეთილტრანსფერაზას (TPMT) გენეტიკური პოლიმორფიზმი და მისი როლი თიოპურინის მედიკამენტებით (აზათიოპრინით, მერკაპტოპურინით და თიოგუანინით) მკურნალობის რეაქციაში. *ზედა მარცხენა* პანელზე გამოსახულია ის ძირითადი *TPMT* მუტანტური ალელები, რომლებიც ადამიანებში TPMT აქტივობის აუტოსომურ-ნახევრად დომინანტურ მემკვიდრეობას იწვევს. როგორც *ზედა მომიჯნავე სამ* პანელზეა ნაჩვენები, როდესაც ყველა პაციენტს მკურნალობა თიოპურინის ტრადიციული დოზით ენიშნება, *TPMT* ჰომოზიგოტური მუტანტი პაციენტების ორგანიზმში აქტიური თიოგუანინის ნუკლეოტიდების (TGN) ათჯერ მაღალი უჯრედული კონცენტრაცია გროვდება; ჰეტეროზიგოტურ პაციენტებში დაგროვილი TGN-ის კონცენტრაციის დონე 2-ჯერ მაღალია. ეს განსხვავებები ტოქსიკურობის შესამჩნევად მაღალი სიხშირით გამოიხატება (*მარჯვენა* პანელები). როგორც *ქვედა მარცხენა სამი* პანელიდან ჩანს, როდესაც გენოტიპ-სპეციფიკური დოზირების მეთოდს იყენებენ, მსგავსი უჯრედული TGNკონცენტრაციები გროვდება და სამივე TPMT ფენოტიპის მკურნალობა მწვავე ტოქსიკურობის გარეშე შეიძლება. 6MP, 6-მერკაპტოპურინი; RBC, ერითროციტი. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ᲛᲪᲘᲠᲔ ᲯᲒᲣᲤᲔᲑᲗᲐᲜ ᲒᲐᲜᲡᲐᲮᲘᲚᲕᲔᲚᲘ ᲡᲐᲙᲘᲗᲮᲔᲑᲘ

1. ვარფარინის მეტაბოლიზმის მრავალგვარობა *VKORC1* პოლიმორფიზმებით აიხსნება. დაასახელეთ რამდენიმე დაავადება, რომლის დროსაც ვარფარინით თერაპიას იყენებენ.
2. *CYP* გენებით კოდირებული P450 ფერმენტები მნიშვნელოვანია წამლების მეტაბოლიზმისათვის. რომელი *CYP* გენები მონაწილეობს სეროტონინის სელექციური უკუმიტაცების ინჰიბიტორების მეტაბოლიზმში? ეს ტოქსიკურობას იწვევს თუ ეფექტის შემცირებას?
3. რატომ აქვს ადამიანს წამლების მეტაბოლიზმის განმსაზღვრელი გენები?
4. დაასახელეთ ამ გენების ეთნიკური ცვალებადობის მიზეზები.

ᲚᲘᲢᲔᲠᲐᲢᲣᲠᲐ

Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al:Clinical pharmacogenetics implementationconsortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurinedosing, Clin Pharmacol Ther 89:387–391, 2011.

Scott SA: Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics, Genet Med13:987–995, 2011.

თრომბოფილია (*FV* და *PROC* მუტაციები, MIM 188055 და MIM 176860)

აუტოსომურ-დომინანტური

ძირითადი პრინციპები

- ფუნქციის გაზრდის მუტაცია (ლეიდენის V ფაქტორი)
- ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია (C ცილის მუტაციები)
- არასრული პენეტრანტობა
- გენეტიკური მოდიფიკატორები
- გარემო მოდიფიკატორები
- ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა
- დამფუძნებლის ეფექტი

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ზრდასრულობა
- ღრმა ვენების თრომბოზი

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ჯ.ჯ.-ს, 45 წლის ფრანგულ-შვედური წარმოშობის ბიზნესმენს, თვითმფრინავით ხანგრძლივი ფრენის მეორე დღეს უეცრად განუვითარდა სუნთქვის შეკავება. მარჯვენა ფეხი შეშუპებული და შეხებით თბილი იყო. გამოკვლევებმა მუხლქვეშა და თეძოს ვენების თრომბოზი და ფილტვის ემბოლია აჩვენა. ჯ.ჯ.-ს ორივე მშობელს ფეხის ვენების თრომბოზი ჰქონდა, მისი და კი ორსულობის დროს ფილტვის ემბოლიით გარდაიცვალა. მისი ასაკის და ოჯახური ანამნეზის გათვალისწინებით აშკარა იყო, რომ პაციენტს მემკვიდრეობით თრომბოფილიისკენ წინასწარგანწყობა ჰქონდა; თრომბოფილიის მემკვიდრული მიზეზების სკრინინგმა გამოავლინა, რომ ის ლეიდენის V ფაქტორის მატარებელი იყო. ოჯახის სხვა წევრების შემდგომმა გამოკვლევებმა განსაზღვრა, რომ ჯ.ჯ.-ს მამას, გარდაცვლილ დას და ჯანმრთელ უფროს ძმას იგივე ჰეტეროზიგოტური მუტაცია ჰქონდათ; ჯ.ჯ. და მისი დედა, ასევე გარდაცვლილი და და ჯანმრთელი უფროსი და, ჰეტეროზიგოტურები აღმოჩნდნენ ფრეიმშიფტ მუტაციის (3363insC) მიხედვით PROC-ში – C ცილის მაკოდირებელ გენში. ამრიგად, ჯ.ჯ. ორმაგი ჰეტეროზიგოტია ორი არაშეჭიდული გენის ორი ვარიანტის მიხედვით, რომლებიც თრომბოზისადმი წინასწარგანწყობას განსაზღვრავს.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ვენური თრომბოზი (MIM 188050) პანეთნიკური მულტი-ფაქტორული დარღვევაა (იხ. მე-8 თავი); მისი სიხშირე ასაკთან ერთად იზრდება და განსხვავებულია სხვადასხვა რასაში. შემთხვევათა სიხშირე დაბალია აზიელებსა და აფრიკელებში, უფრო მაღალია თეთრკანიანებში. დაავადების მიმართ წინასწარგანწყობა იწვევს შეგუბებას, ენდოთელიუმის დაზიანებას და ჰიპერკოაგულაციას. ცნობილი გენეტიკური ფაქტორები, რომლებიც პაციენტთა 25%-ში გვხვდება, არის კოაგულაციის ფაქტორის ინჰიბირების დეფექტები და კოლტის დაშლის დაქვეითება. ლეიდენის V ფაქტორი ვენური თრომბოზით დაავადებული პაციენტების 12-14%-ში ვლინდება, პროთრომბინული მუტაციები – 6–18%-ში, ხოლო ანტითრომბინი-III-ს ან C ან S ცილის უკმარისობა – 5–15%-ში.

ლეიდენის V ფაქტორის, *FV* გენის Arg50Gln მუტაციის გავრცელების სიხშირე ჯანმრთელ ევროპულ პოპულაციაში 2-15%-ია; მუტაცია ყველაზე ხშირია შვედებსა და ბერძნებში და იშვიათია აზიელებსა და აფრიკელებში. ლეიდენის V ფაქტორი აშკარად წარმოიშვა თეთრკანიანი დამფუძნებლის მუტაციისგან მას შემდეგ, რაც ისინი აფრიკელებსა და აზიელებს გამოეყვნენ.

C ცილის დეფიციტი (MIM 176860) პანეთნიკური დარღვევაა 0,2–0,4%-იანი გავრცელებით. *PROC* გენის მუტაციები, ჩვეულებრივ, ასოცირდება ნორმალური აქტივობის დონის 55%-თან ან კიდევ უფრო ნაკლებია.

პათოგენეზი

კოაგულაციის სისტემა უზრუნველყოფს კოლტის წარმოქმნის და ინჰიბირების ნატიფი ბალანსის შენარჩუნებას; ამდენად, ვენური თრომბები წარმოიქმნება მაშინ, როდესაც კოაგულაცია გადააჭარბებს ანტიკოაგულაციური და ფიბრინოლიზური სისტემების აქტივობას. შედედების პროცესში მონაწილე შედედების კასკადის პროტეაზები და ცილოვანი კოფაქტორები დაზიანების ადგილას უნდა გააქტიურდნენ იმისათვის, რომ წარმოქმნან ფიბრინული კოლტი და შემდეგ ინაქტივირდნენ, რომ არ მოხდეს კოაგულაციის გავრცელება (იხ. სურ. 8-8). გააქტიურებული V ფაქტორი, რომელიც გააქტიურებული X ფაქტორის კოფაქტორია, აჩქარებს პროთრომბინის თრომბინად გარდაქმნას. V ფაქტორი ინაქტივირდება გააქტიურებული C ცილით, რომელიც გააქტიურებულ V ფაქტორს 3 ნაწილად (Arg306, Arg506, Arg679) ხლეჩს. თავდაპირველად გახლეჩა Arg506-თან ხდება, რაც დანარჩენ 2 საიტთან გახლეჩას აჩქარებს; Arg506-თან გახლეჩა აქვეითებს გააქტიურებული V ფაქტორის ფუნქციას, ხოლო Arg306–თან გახლეჩა განაპირობებს გააქტიურებული V ფაქტორის ფუნქციის მოშლას. S ცილა, რომელიც C ცილის კოფაქტორია, ერთდროულად კიდევაც აჩქარებს გააქტიურებული V ფაქტორის C ცილით ინაქტივაციას და ხელს უწყობს Arg306-თან გახლეჩას.

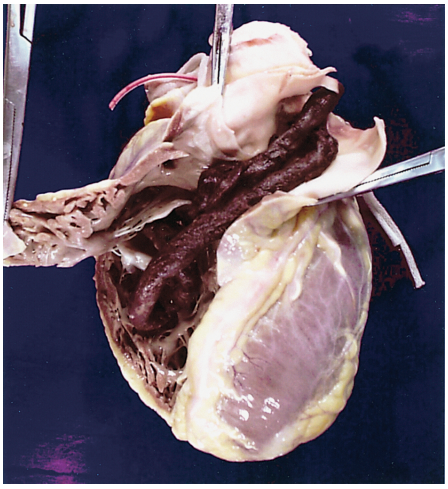
ლეიდენის V ფაქტორის მუტაცია გააქტიურებული V ფაქტორის C ცილის პროტეოლიზის საიტს ამოაგდებს, რაც ანელებს გააქტიურებული V ფაქტორის ინაქტივაციას და პაციენტებში თრომბოფილიისადმი მიდრეკილებას წარმოშობს. შედეგად, ლეიდენის V ფაქტორის მიმართ ჰომოზიგოტურ პაციენტებში თრომბოფილიის რისკი უფრო მაღალია; იმ პაციენტებში, რომლებიც ჰეტეროზიგოტურები და ჰომოზიგოტურები არიან ლეიდენის V ფაქტორის მიმართ, ვენური თრომბოზის რისკი მთელი სიცოცხლის განმავლობაში, შესაბამისად, დაახლოებით 10%-ს და 80%-ს შეადგენს.

C ცილის მემკვიდრული დეფიციტი *PROC* გენის მაკოდირებელი და მარეგულირებელი თანამიმდევრობის მუტაციების შედეგად წარმოიქმნება. ბევრი მუტაცია სპორადულია, თუმცა ზოგიერთი მათგანი, მაგალითად, ე.წ. ფრანგულ-კანადური მუტაცია 3363insC, პოპულაციაში დამფუძნებლისგან ხვდება. ლეიდენის V ფაქტორის ფუნქციის გაზრდის მუტაციისგან განსხვავებით, *PROC* მუტაციები C ცილის ფუნქციას თრგუნავს; C ცილის ფუნქციური დეფიციტი იწვევს გააქტიურებული შემადედებელი V და VIII ფაქტორების ინაქტივაციას და, წინაპირობას ქმნის თრომბის ფორმირებისათვის. ორი მუტანტი *PROC* ალელის მემკვიდრეობა, ჩვეულებრივ, შედეგად ელვისებურ პურპურას წარმოქმნის. ეს არის სისხლძარღვშიდა გავრცელებული შედედების ფორმა, რომელიც ხშირად, დროული მკურნალობის გარეშე, სიკვდილით მთავრდება. C ცილის ჰეტეროზიგოტური მუტაციები განსაზღვრავს თრომბოფილიისადმი წინასწარგანწყობას და მთელი სიცოცხლის განმავლობაში ვენური თრომბოზის განვითარების 20-75%-იან რისკს განაპირობებს.

ზოგადად, V ფაქტორის პოლიმორფიზმის ან *PROC* გენის მუტაციის მიხედვით ჰეტეროზიგოტურ პაციენტებში ჰიპერ-კოაგულაციური მდგომარეობის პროგრესისა და ვენური თრომბების წარმოსაქმნელად საჭიროა გენეტიკური და გარემო ფაქტორების თანაარსებობა. ასოცირებული არაგენეტიკური ფაქტორებია მოწევა, ორსულობა, ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება, ქირურგიული ოპერაცია, ხანდაზმულობა, სიმსივნე, უმოძრაობა და გულის დაავადებები. თამბაქოს და ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენებას სინერგიული მოქმედება აქვს და რისკს 8,8-ჯერ ზრდის იმ ინდივიდებთან შედარებით, რომლებიც არც ერთ მათგანს არ მოიხმარენ. ასოცირებული გენეტიკური ანომალიების რიცხვში კოაგულაციური ფაქტორის ინჰიბირების და კოლტის დაშლის დაქვეითების სხვა დარღვევები შედის.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მიუხედავად იმისა, რომ თრომბები ნებისმიერ ვენაში შეიძლება განვითარდეს, უფრო ხშირად ის წარმოიქმნება დაზიანების ადგილებთან, ფეხის ვენების დიდ ვენურ სინუსებში ან სარქვლის ჯიბეებში. ფეხის თრომბები უფრო ხშირად წვივის ვენებშია, მაგრამ შემთხვევათა დაახლოებით 20%-ში პროქსიმალურ



სურათი C-46 **58 წლის მამაკაცის გულის მარჯვენა პარკუჭის აუტოფსიის სურათი, რომელმაც კისრის ლამინექტომია და დეკომპრესია გადაიტანა**. ის ოპერაციიდან 33 დღის შემდეგ მარჯვენა წვივის ტკივილს უჩიოდა და აღენიშნებოდა ჰომანსის ნიშანი. ვენურმა ულტრასონოგრაფიამ გამოავლინა თრომბი, რომელიც წვივის და მუხლქვეშა ვენებიდან ბარძაყის ვენაში ვრცელდებოდა. მიუხედავად ჰეპარინით ჩატარებული ანტიკოაგულაციისა, პაციენტი ორი დღის შემდეგ ნახეს რეაქციების გარეშე და ჟანგბადის დაბალი გაჯერებით; კარდიოპულმონურ რეანიმაციაზე არ რეაგირებდა და გარდაიცვალა. აუტოფსიამ უჩვენა თრომბოემბოლი მარჯვენა პარკუჭში, რომელიც ფილტვის არტერიას ახშობდა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

სისხლძარღვებშიც შეიძლება გავრცელდეს. ფეხის ღრმა ვენების დახშობამ შეიძლება გამოიწვიოს შესიება, სიმხურვალე, სიწითლე, ტკივილი, ზედაპირული ვენების გაფართოება და ვენური კოლატერალების გამოკვეთა, თუმცა ბევრ პაციენტს სიმპტომები არა აქვს (სურ. C-41).

წარმოქმნილ ვენურ თრომბს შეუძლია ვენაში იმოძრაოს, სანამ სხვა ვენებს არ დაახშობს ან ემბოლს არ წარმოქმნის. თრომბი შეიძლება გაქრეს ფიბრინოლიზის ან რეკანალიზაციის შედეგად. ემბოლია სერიოზული და ხშირად სასიკვდილო გართულებაა, რადგან მას შეუძლია ფილტვის არტერიული სისტემა დაახშოს. ფილტვის ემბოლია დაავადებულთა 5-20%-ში გვხვდება, რომელთაც თავიდან წვივის ღრმა ვენური თრომბოზი ჰქონდათ. მწვავე გართულებისაგან განსხვავებით, პროქსიმალური ვენების თრომბები ქრონიკულად აფერხებს ვენურ მიმოქცევას და იწვევს პოსტთრომბოზულ სინდრომს, რომელიც ფეხის ტკივილით, შეშუპებით და კანის ხშირი დაწყლულებით ხასიათდება.

რეციდივის მზარდი რისკის შესაძლო გამონაკლისების გარდა დაავადების სიმპტომები, მიმდინარეობა და შედეგი *PROC* მუტაციების და ლეიდენის V ფაქტორის მქონე პაციენტების შემთხვევაში მსგავსია თრომბოფილიით დაავადებული სხვა პაციენტების შემთხვევებისა. ზოგადად, არანამკურნალები პაციენტები, რომელთაც პროქსიმალური ვენური თრომბოზი აქვთ, ვენური თრომბოზის რეციდივის 40%-იანი რისკის ქვეშ არიან.

მართვა

წვივის ღრმა ვენური თრომბოზის დიაგნოზის დასმა ძნელია, რადგან პაციენტები ხშირად ასიმპტომურები არიან, ხოლო ტესტების უმეტესობა შედარებით არამგრძნობიარეა, ვიდრე თრომბი წვივის ღრმა ვენების პროქსიმალურად არ გავრცელდება. ღრმა ვენური თრომბოზის დიაგნოსტიკისათვის ძირითადად გამოიყენება დუპლექსის ვენური ულტრასონოგრაფია; თრომბის გამოვლენა ხდება ან უშუალო დანახვით, ან ემპირიული დასკვნით, როდესაც დაწოლის მანევრებით ვენის კოლაფსი არ ხდება. დოპლერის ულტრასონოგრაფია ვენებში დინების დარღვევებს გამოავლენს.

ლეიდენის V ფაქტორის დიაგნოზი უშუალოდ დნმ-ის ანალიზით დაისმება ან შეიძლება ეჭვი გაჩნდეს გააქტიურებული C ცილის რეზისტენტობის საფუძველზე. C ცილის დეფიციტის დიაგნოზის დასმა შესაძლებელია C ცილის აქტივობის გაზომვით; *PROC* გენის ანალიზით იდენტიფიცირდება *PROC* მუტაციები.

გადაუდებელი მკურნალობა მიმართულია თრომბის გავრცელების და ასოცირებული გართულებების მინიმუმამდე დაყვანისკენ, განსაკუთრებით, ფილტვის ემბოლიის თავიდან ასაცილებლად. მასში შედის ანტიკოაგულაცია და დაავადებული კიდურის მაღლა აწევა. შემდგომი თერაპია ანტიკოაგულანტურ პროფილაქტიკასთან ერთად ითვალისწინებს ვენური თრომბოზის რეციდივის პრევენციას წინასწარგანწყობის ფაქტორების ამოცნობის და მათი მოქმედების შემსუბუქების გზით. სამკურნალო რეკომენდაციები იმ პაციენტებისათვის, რომელთაც C ცილის დეფიციტი და ლეიდენის V ფაქტორი აქვთ, ჯერ ისევ დამუშავების პროცესშია. ყველა პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს საწყისი სტანდარტული თერაპია, რასაც 3 თვის განმავლობაში უნდა მოჰყვეს ანტიკოაგულაციური თერაპია. არ არის გარკვეული, ერთი მუტანტური ალელის მქონე პაციენტმა უნდა ჩაიტაროს თუ არა ხანგრძლივი ან შესაძლოა მთელი სიცოცხლის მანძილზე ანტიკოაგულაციური თერაპია, მაგრამ ხანგრძლივი ანტიკოაგულაცია, ზოგადად, იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც ღრმა ვენური თრომბოზის მეორე ეპიზოდი აქვთ. ამის საპირისპიროდ, ლეიდენის V ფაქტორის მიხედვით ჰომოზიგოტურ ინდივიდებს, აგრეთვე მათ, რომლებიც სხვა მუტაციების მიხედვით ჰომოზიგოტურები ან კომბინირებული მატარებლები არიან (ჯ.ჯ.-ის მსგავსად), პირველი ეპიზოდის შემდეგ ხანგრძლივი ანტიკოაგულაციური თერაპია ენიშნებათ.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

თითოეულ ბავშვს, რომლის ერთი მშობელი ჰეტეროზიგოტურია ლეიდენის V ფაქტორის მიხედვით, მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი აქვს. თუ დავუშვებთ 10%-იან პენეტრანტობას, თითოეულ ბავშვს მთელი ცხოვრების მანძილზე ვენური თრომბოზის განვითარების 5%-იანი რისკი ექნება.

ყოველ ბავშვს, რომლის ერთი მშობელი ჰეტეროზიგოტურია *PROC* მუტაციის მიხედვით, ასევე აქვს მუტანტური ალელის მემკვიდრეობით მიღების 50%-იანი რისკი. C ცილის დეფიციტის პენეტრანტობის შეფასება 20-75%-ის ფარგლებშია, ამიტომ ყველა ბავშვს აქვს ვენური თრომბოზის განვითარების 10-38%-იანი მუდმივი რისკი.

არასრული პენეტრანტობის, ასევე ლეიდენის V ფაქტორის და ჰეტეროზიგოტური *PROC* მუტაციების მატარებლების ეფექტური თერაპიის შესაძლებლობის გამო, პრენატალური დიაგნოსტიკური ტესტირება რუტინულად არ გამოიყენება, გარდა ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური *PROC* მუტაციების გამოვლენის შემთხვევებისა. ჰომოზიგოტურობის ან *PROC* მუტაციებისადმი კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტურობის პრენატალური გამოვლენა სასარგებლოა დაავადების სიმძიმისა და სასწრაფო ნეონატალური მკურნალობის საჭიროების გამო.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ორალური კონტრაცეპტივების ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ასეთი წამლები სისხლში S ცილის დონეს აქვეითებს. როგორ შეიძლება ამან განაპირობოს მიდრეკილება თრომბოზისადმი? მოლეკულურ დონეზე, რატომ არის მოსალოდნელი, რომ ამ ფაქტორმა შეიძლება გააძლიეროს ვენური თრომბოზის განვითარება ლეიდენის V ფაქტორის მუტაციის მქონე ქალებში? უნდა მოერიდონ თუ არა ასეთი ქალები ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენებას? უნდა შემოწმდნენ თუ არა ქალები ლეიდენის V ფაქტორზე ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენების დაწყებამდე?
2. უსიმპტომო ნათესავების ტესტირება ლეიდენის V ფაქტორის მუტაციაზე წინააღმდეგობრივია. ის რომ აშკარად გამოსადეგი იყოს, რის საშუალებას მოგვცემდა პრესიმპტომური ტესტირება?
3. სინერგიზმი არის რისკის მაჩვენებლის ნამრავლი რისკ-ფაქტორების თანაარსებობის მაჩვენებელზე. აჩვენეთ ეს ლეიდენის V ფაქტორის და C ცილის დეფიციტის შემთხვევაში (ჯ.ჯ.-ის ოჯახი ამის მაგალითია); განიხილეთ ლეიდენის V ფაქტორი და ორალური კონტრაცეპტივის გამოყენება, ლეიდენის V ფაქტორი და ჰიპერჰომოცისტინემია.
4. ითვლება, რომ ლეიდენის V ფაქტორი მშობიარობის დროს სისხლდენას ამცირებს. როგორ მიგვიყვანს ეს ჰეტეროზიგოტურ უპირატესობამდე და პოპულაციაში ალელის მაღალი სიხშირის შენარჩუნებამდე?

ლიტერატურა

Kujovich JL: Factor V Leiden thrombophilia. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/.

Varga EA, Kujovich JL: Management of inherited thrombophilia: guide for geneticsprofessionals, *Clin Genet* 81:7–17, 2012.

ტერნერის სინდრომი (ქალის X მონოსომია)

ქრომოსომული

ძირითადი პრინციპები

- გაუთიშველობა
- პრენატალური გადარჩევა
- ჰაპლოუკმარისობა

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: პრენატალური
- ტანმორჩილობა
- საკვერცხეების დისგენეზია
- სქესობრივი მოუმწიფებლობა

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ლ.ვ., 14 წლის გოგონა, გაიგზავნა ენდოკრინოლოგიურ კლინიკაში მეორადი სასქესო ნიშნების (მენსტრუაცია და სარძევე ჯირკვლები) განუვითარებლობის შესაფასებლად. მიუხედავად იმისა, რომ დაბადებისას ბავშვი გესტაციურ ასაკთან შედარებით პატარა იყო, მას კარგი ჯანმრთელობა და ნორმალური ინტელექტი ჰქონდა. ოჯახის არც ერთ სხვა წევრს მსგავსი პრობლემები არ ჰქონია. გამოკვლევის შედეგები ნორმის ფარგლებში იყო, გარდა ტანმორჩილობისა, ტერნერის I სტადიის სქესობრივი განვითარების დონისა და ფართო გულმკერდზე ძლიერ დაშორებული ძუძუსთავებისა. ტანმორჩილობისა და შეფერხებული ან არარსებული სქესობრივი განვითარების მიზეზების მოკლე განხილვის შემდეგ, ექიმმა მოითხოვა ფოლიკულების მასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH), ზრდის ჰორმონის (GH) დონის განსაზღვრა, ძვლოვანი ასაკის შესწავლა და ქრომოსომული ანალიზი. კვლევებით გამოვლინდა GH-ის ნორმალური დონე, FSH-ის მომატებული დონე და ანომალიური კარიოტიპი (45,X). ექიმმა აუხსნა ლ.ვ.-ს, რომ მას ტერნერის სინდრომი ჰქონდა. ლ.ვ.-ს დაენიშნა ზრდის ჰორმონით მკურნალობა სიმაღლეში მომატების მიზნით; ერთი წლის შემდეგ კი მან დაიწყო ესტროგენით და პროგესტერონით მკურნალობა მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებისთვის.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

ტერნერის სინდრომი (TS) პანეთნიკური დარღვევაა, რომელიც გამოწვეულია ქალებში მეორე X ქრომოსომის სრული ან ნაწილობრივი არარსებობით. დაავადების სიხშირე არის დაახლოებით 1/2000 – 1/5000 ცოცხლადშობილ გოგონებში. TS შემთხვევათა დაახლოებით 50% უკავშირდება 45,X კარიოტიპს, 25% – მეორე X ქრომოსომის სტრუქტურულ ანომალიას და 25% – 45,X მოზაიციზმს (იხ. მე-6 თავი).

X ქრომოსომის მონოსომია შეიძლება წარმოიშვას სასქესო ქრომოსომის ერთ-ერთ გამეტაში გადასვლის დარღვევით ან სასქესო ქრომოსომების დაკარგვით ზიგოტიდან ან ადრეული ემბრიონიდან. მამის სასქესო ქრომოსომის მამისეულ გამეტაში გადასვლის დარღვევა 45,X კარიოტიპის ყველაზე გავრცელებული მიზეზია; პაციენტების 70-80%, რომელთაც აქვთ 45,X კარიოტიპი, ჩასახულები არიან სასქესო ქრომოსომას მოკლებული სპერმატოზოიდით. სასქესო ქრომოსომის დაკარგვა უჯრედიდან ემბრიონის განვითარების ადრეულ სტადიაზე 45,X მოზაიციზმის სავარაუდო მიზეზია.

პათოგენეზი

მექანიზმი, რომლითაც X ქრომოსომის მონოსომია გოგონებში TS-ს იწვევს, კარგად არაა შესწავლილი. X ქრომოსომა შეიცავს მრავალ ლოკუსს, რომლებიც სრულად არ განიცდიან X ინაქტივაციას (იხ. მე-6 თავი); აღმოჩნდა, რომ რამდენიმე მათგანი აუცილებელია საკვერცხეების შენარჩუნების და ქალის ნაყოფიერებისათვის. მიუხედავად იმისა, რომ ოოციტის განვითარებას ესაჭიროება მხოლოდ ერთადერთი X ქრომოსომა, ოოციტის შესანარჩუნებლად საჭიროა ორი X ქრომოსომის არსებობა. ამიტომ მეორე X ქრომოსომის უქონლობის შემთხვევაში ოოციტები გადაგვარდება ნაყოფში და TS-იან ახალშობილებში და მათი საკვერცხეები ატროფირდება ბოჭკოვანი ქსოვილის ჭიმებად. TS-ის სხვა ნიშნების გენეტიკური საფუძვლები, როგორიცაა კისტური ჰიგრომა, ლიმფედემა, ფართო გულ-მკერდი, გულის ანომალიები, თირკმლის ანომალიები და სმენის სენსორულ-ნევროლოგიური დეფიციტი, არ არის დადგენილი, მაგრამ, სავარაუდოდ, ასახავს ერთი ან მეტი X-შეჭიდული გენის ჰაპლოუკმარისობას, რომელიც ქალებში ნორმის ფარგლებში ინაქტივაციას არ განიცდის.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

მიუხედავად იმისა, რომ ყველა ორსულობის 1-2%-ს 45,X შეადგენს, 45,X ცოცხალი ახალშობილის დაბადებით ჩასახვების 1%-ზე ნაკლები მთავრდება. TS-იანი პაციენტების ზომიერი ფენოტიპის გათვალისწინებით, ნაყოფის დაკარგვის ასეთი მაღალი ხარისხი საყურადღებოა და იმაზე მიუთითებს, რომ მეორე სასქესო ქრომოსომა საჭიროა ორსულობის შესანარჩუნებლად, განსაკუთრებით, მეორე ტრიმესტრის დასაწყისში.

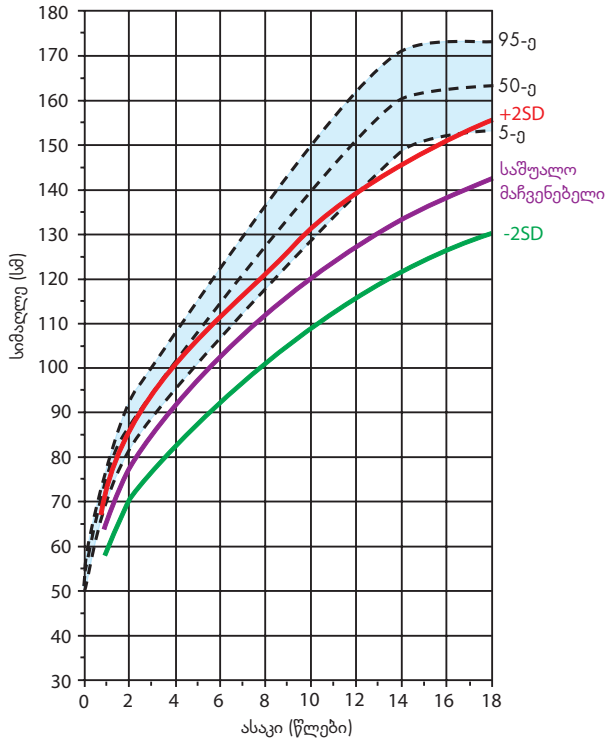
TS-ის მქონე ყველა პაციენტი ტანდაბალია, ხოლო 90%-ზე მეტს საკვერცხეების დისგენეზია აქვს. საკვერცხეების დისგენეზია იმდენად მძიმეა, რომ პაციენტების მხოლოდ 10-20%-ს აღენიშნება სპონტანური სქესობრივი მომწიფება (მკერდის ზრდა, ბოქვენის თმის ზრდა) და მხოლოდ 2-5%-ს აქვს სპონტანური მენსტრუაცია. ბევრ ინდივიდს აქვს აგრეთვე ფიზიკური ანომალიები, როგორიცაა ფრთისებრი კისერი, თმის დაბალი ხაზი კისერზე, განიერი მკერდი, გულის ანომალიები, თირკმლის ანომალიები, სმენის სენსორულ-ნევროლოგიური დეფიციტი, ხელ-ფეხის შეშუპება და დისპლაზიური ფრჩხილები. პაციენტების თითქმის 50%-ს აქვს აორტის ორკარიანი სარქველი და, მაშასადამე, აორტის ფესვის დილატაციისა და გასკდომის გაზრდილი რისკი; თითქმის 60%-ს აქვს თირკმლების ანომალიები და თირკმლის დისფუნქციის მომატებული რისკი.

პაციენტების უმრავლესობა ნორმალური გონებრივი განვითარებისაა. გონებრივი უნარშეზღუდულობა, ჩვეულებრივ, X ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიის მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ. სოციალურად, TS-იანი ინდივიდები მორცხვები და გარიყულები არიან (იხ. მე-6 თავი).

თანდაყოლილი ანომალიებით გამოწვეული გართულებების გარდა, TS-იან ქალებს ხშირად აღენიშნებათ ოსტეოპოროზის ნიშნები, თირეოიდიტი, I და II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, ნაწლავის ანთებითი დაავადება და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები. შაქრიანი დიაბეტის, თირეოიდული დარღვევებისა და ნაწლავების ანთების მიზეზები უცნობია. ესტროგენის დეფიციტი, როგორც ჩანს, განაპირობებს ოსტეოპოროზს და ათეროსკლეროზის შემთხვევების სიხშირის ზრდას, გულის იშემიურ დაავადებას და ინსულტს, თუმცა შაქრიანი დიაბეტი, ალბათ, აძლიერებს ესტროგენის დეფიციტის გავლენას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაზე.

მართვა

როდესაც TS-იანი პაციენტის სიმაღლე მე-5 პროცენტილის ქვემოთ ჩამოდის, მას, როგორც წესი, ზრდის ჰორმონით მკურნალობენ, ვიდრე ძვლოვანი ასაკი 15 წელს არ მიაღწევს (სურ. C-47). საშუალოდ, ამგვარი მკურნალობის შედეგად პაციენტი სიმაღლეში 10 სმ-ით მატულობს; თუმცა, რაც უფრო გვიან იწყება ზრდის ჰორმონით მკურნალობა, მით უფრო ნაკლებია სიმაღლის ნამატი. თანმხლები ესტროგენური თერაპია ზრდის ჰორმონის ეფექტურობას ამცირებს.



სურათი C-47 ზრდის მრუდები ჯანმრთელ გოგონებში (წყვეტილი ხაზები) და ტერნერის სინდრომის მქონე დაახლოებით 350 გოგონაში (უწყვეტი ხაზები). არც ერთ ჯგუფს არ ჩატარებია ჰორმონული მკურნალობა. *იხ. წყაროები და მტკიცებულებები.*

ესტროგენული თერაპია, ჩვეულებრივ, იწყება დაახლოებით 14-15 წლის ასაკიდან, მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების ხელშეწყობისთვის და ოსტეოპოროზის რისკის შესამცირებლად. რეჟიმს ემატება პროგესტერონით მკურნალობა, მენსტრუაციის გამოსაწვევად პირველი ვაგინალური სისხლდენის დაწყების დროს ან ესტროგენით მკურნალობის მეორე წელს. ორივე ჰორმონი დაკავშირებულია თრომბოზის მაღალ რისკთან, ამიტომაც შემთხვევების განხილვისას მიუთითებენ, რომ TS-ით დაავადებულ პაციენტებს შესაძლოა, მთელ მოსახლეობაში ჰორმონული თერაპიის მომხმარებლებთან შედარებით უფრო მაღალი რისკი ჰქონდეთ.

გარდა ამისა, სამედიცინო კონტროლი ჩვეულებრივ მოიცავს სერიულ ექოკარდიოგრაფიას აორტის ფესვის დილატაციის და გულის სარქვლოვანი დაავადების შესაფასებლად, თირკმლის ულტრასონოგრაფიას თირკმლის თანდაყოლილი ანომალიების გამოსავლენად და გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტს დიაბეტის გამოსავლენად.

პაციენტებს, რომელთაც აქვთ საკვერცხეების სრული დისგენეზია, არა აქვთ სპონტანური ოვულაცია და არ შეუძლიათ ბავშვის ჩასახვა. თუმცა TS-ის მქონე ქალებს შეუძლიათ იყოლიონ შვილები *ინ ვიტრო* განაყოფიერებით და კვერცხუჯრედის დონაციით, თუ მათ ადეკვატური გულ-სისხლძარღვთა და თირკმლის ფუნქცია აქვთ, მაგრამ ორსულობის დროს აორტის დისექციის და გასკდომის საფრთხე შესამჩნევად იზრდება.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

TS არ ასოცირდება დედის ან მამის ასაკთან. რამდენიმე ოჯახური რეციდივის არსებობის მიუხედავად, TS, ჩვეულებრივ, სპორადულია და მომავალი ორსულობების დროს რეციდივის ემპირიული რისკი არ აღემატება ზოგად პოპულაციურ რისკს. თუ ნაყოფის ულტრაბგერითი მონაცემებით, მაგალითად, კისტური ჰიგრომის გამო, ეჭვი ჩნდება TS-ზე, დიაგნოზი ქორიონული ხაოების ან ამნიოციტების კარიოტიპირებით უნდა დადასტურდეს.

ცნობილია მხოლოდ ორსულობის რამდენიმე შემთხვევა TS პაციენტებში, რომელთაც სპონტანური მენსტრუაცია ჰქონდათ. შედეგად მიღებულ შთამომავლობაში სამიდან ერთს აღენიშნებოდა თანდაყოლილი ანომალიები, როგორიცაა გულის თანდაყოლილი მანკი, დაუნის სინდრომი და ზურგის ტვინის თიაქარი (spina bifida). თანდაყოლილი ანომალიების გაზრდილი რისკი შესაძლებელია განპირობებული იყოს მონაცემების უზუსტობით, რადგან TS-ის დროს ორსულობა უჩვეულოა. თუ მომატებული რისკის მონაცემი რეალურია, მაშინ მისი მიზეზი უცნობია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. ზოგიერთი დაკვირვება მიუთითებს, რომ ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტები, რომლებმაც X ქრომოსომა მემკვიდრეობით მამისგან მიიღეს, უფრო კონტაქტურები არიან და სოციალურად უკეთ ადაპტირდებიან, ვიდრე ისინი, რომლებსაც X ქრომოსომა დედისგან გადაეცათ. რომელ მოლეკულურ მექანიზმებს შეუძლია ამის ახსნა?
2. X ქრომოსომის მონოსომია ერთადერთი სიცოცხლისუნარიანი მონოსომიაა ადამიანებში (განსხვავებით Y ქრომოსომისა მამაკაცებში). განიხილეთ შესაძლო მიზეზები.
3. განიხილეთ ტერნერის სინდრომის მქონე ქალების შვილებში თანდაყოლილი დეფექტების მაღალი სიხშირის შესაძლო მიზეზები.
4. დედის მეიოზური გაუთიშველობა უფრო ხშირად იწვევს დაუნის სინდრომს, ხოლო მამის მეიოზური გაუთიშველობა – ტერნერის სინდრომს. განიხილეთ შესაძლო მიზეზები.
5. იმსჯელეთ ფსიქოსოციალური თანადგომისა და კონსულტაციის შესახებ, რაც მისაღები და აუცილებელია ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტებისათვის.

ლიტერატურა

Gonzalez L, Witchel SF: The patient with Turner syndrome: puberty and medicalmanagement concerns, Fertil Steril 98:780–786, 2012.

Hong DS, Reiss AL: Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies, Lancet Neurol 13:306–318, 2014.

Hook EB, Warburton D: Turner syndrome revisited: review of new data supports thehypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line,implying an origin by mitotic loss, Hum Genet 133:417–424, 2014.

Legro RS: Turner syndrome: new insights into an old disorder, Fertil Steril 98:773–774, 2012.

პიგმენტური ქსეროდერმა (ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის დეფექტი)

აუტოსომურ-რეცესიული

ძირითადი პრინციპები

- ცვალებადი ექსპრესიულობა
- გენეტიკური ჰეტეროგენურობა
- გენეტიკური კომპლემენტარობა
- საერთო კონტროლის სიმსივნის სუპრესორი გენები

ძირითადი ფენოტიპური ნიშნები

- დაავადების დაწყების ასაკი: ბავშვობა
- ულტრაიისფერი სინათლის მიმართ მგრძნობელობა
- კანის კიბო
- ნევროლოგიური დისფუნქცია

პაციენტის ისტორია და ფიზიკური გამოვლინებები

ვ.ს., 3 წლის გოგონა, მიიყვანეს დერმატოლოგიურ კლინიკაში მზის მიმართ მკვეთრად გამოხატული მგრძნობელობისა და კანის ძლიერი ჭორფლიანობის გამო. ფიზიკური დათვალიერებისას აღენიშნებოდა ფოტოფობია, კონიუნქტივიტი და ძლიერ გამოხატული ჰიპერპიგმენტაცია სხეულის მზისგან დაუცველ ადგილებში. პაციენტის განვითარება და ფიზიკური გასინჯვის სხვა მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებში იყო. ვ.ს. იაპონელი იყო, მისი მშობლები არ იყვნენ სისხლით ნათესავები და ოჯახის სხვა წევრებს მსგავსი დაავადება არ ჰქონიათ. დერმატოლოგმა აუხსნა მათ, რომ ბავშვს ჰქონდა პიგმენტური ქსეროდერმის კლასიკური ნიშანი – „პერგამენტის მსგავსი“ თხელი, პიგმენტური კანი. დიაგნოზის დასაზუსტებლად ბავშვს გაუკეთდა კანის ბიოფსია ფიბრობლასტებში დნმ-ის რეპარაციის და ულტრაიისფერ გამოსხივებაზე მგრძნობელობის შესაფასებლად. ტესტის შედეგებმა დაადასტურა პიგმენტური ქსეროდერმის დიაგნოზი. სათანადო პრევენციული ზომების მიუხედავად, ვ.ს.-ს 15 წლის ასაკში მეტასტაზური მელანომა განუვითარდა და 2 წლის შემდეგ გარდაიცვალა. მის მშობლებს კიდევ ორი შვილი ჰყავდათ; არც ერთ მათგანს არ ჰქონია პიგმენტური ქსეროდერმა.

ზოგადი დახასიათება

დაავადების ეტიოლოგია და სიხშირე

პიგმენტური ქსეროდერმა (XP) არის პანეთნიკური, აუტოსომურ-რეცესიული, გენეტიკურად ჰეტეროგენური დაავადება, გამოწვეული დნმ-ის რეპარაციის დარღვევით, რომელიც, თავის მხრივ, განაპირობებს პაციენტის მგრძნობელობის გაზრდას ულტრაიისფერი სხივებისადმი (იხ. ცხრილი). დაავადების სიხშირე აშშ-ში და ევროპაში არის 1/1000000, ხოლო იაპონიაში – 1/100000.

პათოგენეზი

ულტრაიისფერი სხივებით დაზიანებული დნმ-ის რეპარაცია სამგვარი მექანიზმით ხდება: ექსციზიური რეპარაციის, პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის და ფოტორეაქტივაციის საშუალებით. ექსციზიური რეპარაცია აღადგენს დნმ-ს ნუკლეოტიდის ან ფუძის ექსციზიური რეპარაციის გზით. პოსტრეპლიკაციური რეპარაცია დაზიანების ტოლერანტული მექანიზმია, რომელიც დაზიანებული მატრიცის გასწვრივ დნმ-ის რეპლიკაციის საშუალებას იძლევა. ფოტორეაქტივაცია დაზიანებულ დნმ-ს ნორმალურ ქიმიურ მდგომარეობაში აბრუნებს გენეტიკური მასალის მოცილების ან გაცვლის გარეშე.

ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაცია რთული, თუმცა მობილური პროცესია; მასში, სულ მცირე, 30 ცილა მონაწილეობს. მისი ძირითადი პრინციპია დაზიანების მომცველი მცირე ზომის ერთძაფიანი დნმ-ის სეგმენტის ამოჭრა დაზიანებული სეგმენტის ორივე მხარეს გაჭრის გზით, რასაც მოსდევს ნაპრალის შესავსები რეპარაციული სინთეზი, რისთვისაც მატრიცად გამოიყენება დნმ-ის ინტაქტური კომპლემენტური ძაფი. ტრანსკრიბირებულ გენებში დნმ-ის დაზიანება ბლოკავს რნმ-პოლიმერაზა II-ის მოქმედებას, რის საპასუხოდაც რნმ-პოლიმერაზა II იწყებს ნუკლეოტიდის ექსციზიურ რეპარაციას (ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებული რეპარაცია). დანარჩენ გენომში და გენების არატრანსკრიბირებულ ძაფებში ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის კომპლექსი ამოიცნობს დაზიანებას დნმ-ის ფორმაშეცვლილ სპირალში (გენომის სრული რეპარაცია).

ზოგჯერ ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაცია ვერ აღადგენს დაზიანებას დნმ-ის რეპლიკაციამდე. დაზიანებები თრგუნავს დნმ-ის რეპლიკაციის პროცესს. პოსტრეპლიკაციური რეპარაცია გვერდს უვლის დაზიანებას და დნმ-ს სინთეზის გაგრძელების საშუალებას აძლევს. დნმ η პოლიმერაზას საშუალებით ხდება დაზიანების შემცველი დნმ-ის სინთეზი; თიმინის დიმერებით გამოწვეული დაზიანებების მიუხედავად, ის ეფექტურად და ზუსტად აკატალიზებს სინთეზს.

XP გამოწვეულია მუტაციებით, რომლებიც აზიანებს გენომის სრული რეპარაციის ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის სუბმექანიზმებს ან მუტაციებით, რომლებიც აზიანებს პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის მექანიზმს. მისგან განსხვავებით, კოკაინის სინდრომს, რომელიც XP-ის მსგავსი პათოლოგიაა, განაპირობებს მუტაციები, რომლებიც არღვევს ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებულ სუბმექანიზმს. XP და კოკაინის სინდრომი ბიოქიმიური კომპლემენტაციის 10 ჯგუფად იყოფა; თითოეული ჯგუფი აერთიანებს ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის ან პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის სხვადასხვა კომპონენტის მუტაციებს (იხ. ცხრილი).

გენომის სრული რეპარაციის ან პოსტრეპლიკაციური რეპარაციის უნარის შესუსტება ან სრული არარსებობა გულისხმობს საერთო კონტროლის ფუნქციის დაკარგვას. ეს ფუნქცია საჭიროა გენომის მთლიანობის შესანარჩუნებლად და მისი მოშლა ონკოგენური მუტაციების დაგროვებას იწვევს (იხ. მე-15 თავი). კანის ნეოპლაზიების მქონე Xp პაციენტებს ონკოგენების და სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაციების უფრო მაღალი დონე აქვთ, ვიდრე სიმსივნურ პაციენტებს ნორმალური პოპულაციიდან; ამასთან, ეს მუტაციები მაღალსპეციფიკურია ულტრაიისფერი სხივების მიმართ.

ფენოტიპი და განვითარების ისტორია

XP პაციენტებს სიმპტომები საშუალოდ 1-2 წლის ასაკში უვითარდებათ, თუმცა დაავადებულთა დაახლოებით 5%-ში დაავადების დაწყების ასაკი 14 წელია. პირველი სიმპტომები, ჩვეულებრივ, არის კანის მსუბუქი დამწვრობა მზეზე, სინათლისადმი მგრძნობელობა, ჭორფლი და ფოტოფობია. კანის ხაგრძლივი დაზიანება იწვევს მის ნაადრევ დაბერებას (გათხელებას, დანაოჭებას, მზის პიგმენტურ ლაქებს, ტელანგიექტაზიებს), პრესიმსივნურ აქტინიურ (ფოტოქიმიურად აქტიურ) კერატოზებს, კეთილთვისებიან და ავთვისებიან ნეოპლაზიებს (სურ. C-48). დაავადებულთა თითქმის 45%-ს უვითარდება ბაზალური ან სკვამოზური უჯრედების კარცინომები (ან ორივე ერთად), დაახლოებით 5%-ს კი – მელანომები. კარცინომების დაახლოებით 90% ულტრაიისფერი სხივების ყველაზე მეტი ზემოქმედების უბნებში – სახეზე, კისერზე, თავზე და ენის წვერზე – ვითარდება. პრევენციული ზომების შემოღებამდე კანის ნეოპლაზიების განვითარების საშუალო ასაკი იყო 8 წელი, ანუ ნეოპლაზიები ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელზე 50 წლით ადრე ვითარდებოდა, ხოლო სიხშირე 1000-ჯერ აღემატებოდა ზოგადპოპულაციურ მაჩვენებელს.

კანის გარდა პაციენტების 60-90%-ს უზიანდება თვალები; აღინიშნება ფოტოფობია, კონიუნქტივიტი, ბლეფარიტი, ექტროპია და ნეოპლაზია. ამ შემთხვევაშიც, თვალის დაზიანების და ნეოპლაზმების განაწილება შეესაბამება ულტრაიისფერი სხივების მაღალი ზემოქმედების უბნებს.

დაავადებულთა დაახლოებით 18%-ს აღენიშნება პროგრესული ნეირონული დეგენერაცია. ნიშნებში შედის ნეიროსენსორული სიყრუე, გონებრივი უნარშეზღუდულობა, სპაზმურობა, ჰიპო-

კომპლემენტაციის ჯგუფები XP-ის და მსგავსი დარღვევების დროს

კომპლემენტაციის ჯგუფი	MIM	გენი	დარღვეული პროცესი	ფენოტიპი
XPA	278700	*XPA*	დნმ-ის დაზიანების ამოცნობა	XP
XPB	133510	*ERCC3*	დნმ-ის სპირალის გაშლა	XP-CS, TTD
XPC	2788720	*XPC*	დნმ-ის დაზიანების ამოცნობა	XP
XPD	278730	*ERCC2*	დნმ-ის სპირალის გაშლა	XP, TTD, XP-CS
XPE	278740	*DDB2*	დნმ-ის დაზიანების ამოცნობა	XP
XPF	278760	*ERCC4*	ენდონუკლეაზა	XP
XPG	278780	*ERCC5*	ენდონუკლეაზა	XP, XP-CS
XPV	278750	*POLH*	დნმ-ის ფრაგმენტის სინთეზი	XP
CSA	216400	*ERCC8*	ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებული რეპარაცია	CS
CSB	133540	*ERCC6*	ტრანსკრიფციასთან დაკავშირებული რეპარაცია	CS

CS, Cockayne syndrome; TTD, trichothiodystrophy; XP, xeroderma pigmentosum; XP-CS, combined XP and Cockayne syndrome phenotype.

სურათი C-48 პიგმენტური ქსეროდერმის კანის და თვალის გამოვლინებები. ყურადღება მიაქციეთ ჭორფლიან ჰიპერპიგმენტაციას, კანის პაპილომურ და ვარიკოზულ დაზიანებებს და კონიუნქტივიტს. *იხ.წყაროები და მტკიცებულებები.*

რეფლექსია ან არეფლექსია, სეგმენტური დემიელინიზაცია, ატაქსია, ქორეოათეტოზი და სუპრანუკლეური ოფთალმოპლეგია. ნევროლოგიური სიმპტომების სიმძიმე, ჩვეულებრივ, ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაციის დეფიციტის ხარისხის პროპორციულია. ნეიროდეგენერაცია შესაძლოა გამოწვეული იყოს იმით, რომ ენდოგენურად წარმოშობილი ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები დაზიანებულ დნმ-ს ვერ აღადგენენ.

ნუკლეოტიდის ექსციზიური რეპარაცია სხვა მრავალი ქიმიური კანცეროგენის მიერ დაზიანებულ დნმ-საც ასწორებს; ასეთი კანცეროგენებია, მაგალითად, სიგარეტის ბოლი, მიმწვარი კერძი და ცისპლატინი. ამის შედეგად პაციენტებში შინაგანი ნეოპლაზმების შემთხვევათა სიხშირე 10-20-ჯერ იზრდება, მათ შორისაა, თავის ტვინის სიმსივნეები, ლეიკემია, ფილტვის სიმსივნეები და კუჭ-ნაწლავის კარცინომები.

XP პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მოკლეა; პრევენციული ზომების გარეშე მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა თითქმის 30 წლით ნაკლებია, ვიდრე ინდივიდებში, რომელთაც XP არა აქვთ. მეტასტაზური მელანომა და კანის სკვამოზურ-უჯრედოვანი კარცინომა სიკვდილის ყველაზე ხშირი მიზეზებია.

ორი მსგავსი დაავადება – კოკაინის სინდრომი და ტრიქოთიოდისტროფია – აგრეთვე გამოწვეულია ულტრაიისფერი სხივებით განპირობებული დნმ-ის დაზიანების რეპარაციული უჯრედული მექანიზმის სხვა კომპონენტებში არსებული დეფექტებით. ორივეს ახასიათებს პოსტნატალური ზრდის შეფერხება, სუსტად განვითარებული კანქვეშა ქსოვილი, სახსრების კონტრაქტურა, ქაღალდივით თხელი და სინათლის მიმართ მგრძნობიარე კანი, გონებრივი უნარშეზღუდულობა და ნევროლოგიური დარღვევა. კოკაინის სინდრომის მქონე ბავშვებს ბადურის გადაგვარება და სიყრუეც უვითარდებათ; ტრიქოთიოდისტროფიით დაავადებულ ბავშვებს აქვთ იქთიოზი, მტვრევადი თმა და ფრჩხილები. ორივე სინდრომის შემთხვევაში პაციენტები იშვიათად ცოცხლობენ ოც წელზე მეტს. საყურადღებოა, რომ ამ სინდრომებისთვის არ არის დამახასიათებელი კანის კიბოს სიხშირის მატება, თუმცა ზოგიერთ რეპარაციულ გენში წარმოშობილი დეფექტები (*ERCC2*, *ERCC3* და *ERCC5*) იწვევს ფენოტიპებს, რომლებიც აერთიანებს XP-ის და კოკაინის სინდრომის ნიშნებს ან, ერთდროულად, XP-ის, კოკაინის სინდრომის და ტრიქოთიოდისტროფიის ნიშნებს (იხ. ცხრილი).

მართვა

XP დიაგნოზის დადასტურება დნმ-ის რეპარაციის და ულტრაიისფერი სინათლისადმი მგრძნობელობის ფუნქციურ ტესტებს ეფუძნება; ასეთი ტესტირება, ჩვეულებრივ, ტარდება კანის ფიბრობლასტების კულტურაზე. დიაგნოზის დადასტურება XP-ისთან ასოცირებულ გენში მუტაციების იდენტიფიკაციით კლინიკურად შესაძლებელია მდგომარეობასთან ასოცირებული რამდენიმე გენის შემთხვევაში, თუმცა ამ გენებიდან ერთ-ერთში მუტაციის არარსებობა XP-ის კლინიკურ დიაგნოზს არ გამორიცხავს.

XP პაციენტების მართვა გულისხმობს მზის სხივების ზემოქმედებისაგან თავის არიდებას, დამცავ ჩაცმულობას, მზისგან დამცავი ფიზიკური და ქიმიური საშუალებების გამოყენებას, ასევე კანის ავთვისებიანი ნეოპლაზმების ექსციზიის მუდმივ მეთვალყურეობას. დღეისათვის XP-ს სამკურნალო საშუალებები არ არსებობს.

მემკვიდრეობით გადაცემის რისკი

ვინაიდან XPაუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, ბევრ პაციენტს არა აქვს ამ დაავადების ოჯახური შემთხვევები. მშობლებისთვის, რომელთაც უკვე ჰყავთ XP-ით დაავადებული შვილი, მომავალ შვილებში XP-ის რისკი 25%-ია. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია დნმ-ის რეპარაციის და ულტრაიისფერი სხივების მიმართ მგრძნობელობის ფუნქციური ტესტირებით ამნიოციტების ან ქორიონული ხაოს უჯრედების კულტურებში ან მოლეკულური ტესტირებით, თუ მუტაციები იდენტიფიცირებულია.

მცირე ჯგუფებთან განსახილველი საკითხები

1. განმარტეთ კომპლემენტაციის ჯგუფები და ახსენით, როგორ შეიძლება მათი გამოყენება დაავადების ბიოქიმიური საფუძვლების დასადგენად.
2. შეადარეთ და განასხვავეთ XP და კოკაინის სინდრომი. რატომ არ ასოცირდება კოკაინის სინდრომი ნეოპლაზიის გაზრდილ რისკთან?
3. XP პაციენტებს აქვთ კანის უჯრედების იმუნიტეტის დეფექტი. როგორ შეიძლება ეს იმუნოდეფიციტი XP-თი დაავადებული პაციენტების ულტრაიისფერი სხივებისადმი მაღალი მგრძნობელობით აიხსნას? როგორ შეუძლია ამ იმუნოდეფიციტს ხელი შეუწყოს კიბოსადმი მიდრეკილობას?
4. ვერნერის სინდრომი, ბლუმის სინდრომი, XP, ატაქსია-ტელანგიექტაზია და ფანკონის ანემია გენომის არასტაბილურობის მემკვიდრული დაავადებებია. რა მოლეკულური მექანიზმები უდევს საფუძვლად თითოეულ ამ დარღვევას? გენომური არასტაბილურობის რომელი ტიპები უკავშირდება თითოეულ ამ დარღვევას?

ლიტერატურა

DiGiovanna JJ, Kraemer KH: Shining a light on xeroderma pigmentosum, *J InvestDermatol* 132:785–796, 2012.

Kraemer KH, DiGiovanna JJ: Xeroderma pigmentosum. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/.

Menck CF, Munford V: DNA repair diseases: what do they tell us about cancer andaging? *Genet Mol Biol* 37:220–233, 2014.

ტერმინების განმარტება

CGH – იხ. შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია.

cis – აღნიშნავს ერთი და იმავე ქრომოსომის ორ თანამიმდევრობას შორის ურთიერთკავშირს, რაც სიტყვასიტყვით ნიშნავს „უახლოეს მხარეს". შეადარეთ *trans*-ს.

CNP – იხ. ასლების რიცხვის ვარიანტი.

CNV – იხ. ასლების რიცხვის ვარიანტი.

CpG კუნძული – გენომური დნმ-ის სეგმენტები, რომლებიც განსაკუთრებით მდიდარია 5′-CG-3′ დინუკლეოტიდით და აღმოჩენილია შიდამეურნეობის მრავალი გენის პრომოტორში. სახელწოდება CpG-ში „p" აღნიშნავს ფოსფატს, როგორც დნმ-ის ჩონჩხში ციტიდინისა და გუანიდინის მთავარ შემაერთებელს.

ENCODE პროექტი – აკრონიმი, რომელიც აღნიშნავს *En*cyclopedia *o*f *D*NA *E*lements, ფართომასშტაბური მცდელობა დადგინდეს გენის ექსპრესიის ყველა რეგულატორული ელემენტი და ეპიგენეტიკური რეგულატორები მრავალი უჯრედის ტიპსა და ქსოვილში და შედგეს მათი რუკა.

FISH - ფლორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია – იხ. ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია.

G ბენდირება (გიმზას მეთოდით შეღებვა) - ქრომოსომების შეღებვის მეთოდი, რომლის შედეგადაც ვღებულობთ ერთმანეთის მონაცვლეობით მდებარე ღია და მუქი ფერის ბენდებს.

LINE თანამიმდევრობა – განმეორებადი დნმ-ის კლასი, რომელიც შედგება გრძელი ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტებისაგან, რომელთა სიგრძე დაახლოებით 6 კბ-ია; გენომში იგი ასობით ათასი ასლის სახით გვხვდება. ასევე ეწოდება L1 ოჯახი.

lncRNA – იხ. არამაკოდირებელი რნმ.

LOD ქულა – სტატისტიკური მეთოდი, რომლის მეშვეობით ხდება გენეტიკური მარკერის მონაცემების ტესტირება ოჯახებში, რათა დადგინდეს, არის თუ არა ორი ლოკუსი შეჭიდული. LOD ქულა არის ხდომილების ალბათობის ლოგარითმი (*l*ogarithm of the *od*ds) შეჭიდულობის სასარგებლოდ. თუ LOD ქულის მნიშვნელობა 3-ის ტოლია (1000:1 ხდომილების ალბათობის სასარგებლოდ), მაშინ დაშვება შეჭიდულობის არსებობაზე მართებულია; ხოლო როდესაც LOD ქულა უდრის 2-ს (100:1 წინააღმდეგ), მაშინ ლოკუსები არ იქნება შეჭიდული.

p – 1. ქრომოსომის მოკლე მხარი (ფრანგული სიტყვიდან *petit*). 2. პოპულაციურ გენეტიკაში, წყვილი ალელიდან შედარებით ფართოდ გავრცელებული ალელის სიხშირე 3. ბიოქიმიაში, ცილის აბრევიატურა (მაგ. p53 არის 53-კდ ცილა).

PAX გენების ოჯახი – ტრანსკრიფციის ფაქტორების ოჯახია, რომელთაც აქვთ დნმ-თან ბმული საზიარო საიტი; იგი თავდაპირველად აღწერილ იქნა დროზოფილას „დაწყვილებულ გენებში".

PCR – იხ. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია.

q – 1. ციტოგენეტიკაში, ქრომოსომის გრძელი მხარი. 2. პოპულაციურ გენეტიკაში, წყვილი ალელიდან შედარებით ნაკლებად გავრცელებული ალელის სიხშირე. შეადარეთ *p*-ს.

SNP – იხ. ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი.

SNP მატრიცა – მიკრომატრიცის ტიპი, რომელიც იყენებს გენომში მდებარე მაღალი-სიხშირის SNP-ების შესაბამის ოლიგონუკლეოტიდებს, რათა დადგინდეს არის თუ არა ქრომოსომული ან სუბქრომოსომული დელეცია ან დუპლიკაცია. CNV-ების გამოვლენისათვის შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაციის ალტერნატიულ მიდგომას წარმოადგენს.

SNV – იხ. ერთეული ნუკლეოტიდის ვარიანტი.

TATA-ბოქსი – მრავალი გენის პრომოტორული უბნის თანამიმდევრობა, რომელიც ლოკალიზებულია ტრანსკრიფციის სასტარტო საიტის წინ და 25 ფუძეთა წყვილით არის მისგან დაცილებული.

T-უჯრედული ანტიგენის რეცეპტორი (TCR) – გენეტიკურად კოდირებული რეცეპტორი **T**-ლიმფოციტების ზედაპირზე, რომელიც სპეციფიკურად ამოიცნობს ანტიგენის მოლეკულებს.

VNTR (ტანდემურ განმეორებადობათა ვარიაბელური რიცხვი) – დნმ-ის პოლიმორფიზმის ტიპი, რომელიც იქმნება დნმ-ის მოკლე თანმიმდევრობათა ასლების რიცხვის მრავალფეროვნებით. მათი მაღალი პოლიმორფულობა გამოიყენება შეჭიდულობის შესასწავლად და დნმ-ის „დაქტილოსკოპიაში„ მამობის დადგენისთვის და სასამართლო მედიცინაში.

X; აუტოსომის ტრანსლოკაცია – რეციპროკული ტრანსლოკაცია X ქრომოსომასა და აუტოსომას შორის.

X-ინაქტივაცია – ძუძუმწოვრების მდედრობითი სქესის სომატურ უჯრედებში ერთი X ქრომოსომის გენების ინაქტივაცია, რომელიც ხდება ადრეულ ემბრიოგენეზში, დაახლოებით იმპლანტაციის პერიოდში. *X* ინაქტივაციის ცენტრი წარმოადგენს X ქრომოსომის სეგმენტს, რომელიც განსაზღვრავს, თუ რომელი X ქრომოსომა იქნება ინაქტიური და შეიცავს *XIST* ამ-რნმ. იხ. ლაიონის კანონი *(ჰიპოთეზა)*.

X ქრომოსომა – ორი სასქესო ქრომოსომიდან უფრო დიდი, რომელიც ნორმალურად ორი ასლით არის წარმოდგენილი ქალებში და ერთი ასლით - მამაკაცებში.

X-შეჭიდული – X-ქრომოსომის ლოკუსებში ალელთა განსხვავებული მემკვიდრეობის სურათი; ეს ლოკუსები არ განიცდის რეკომბინაციას (კროსინგოვერს) მამრობით ინდივიდებში მიმდინარე მეიოზის დროს. X ქრომოსომის გენები ან ამ გენებით განსაზღვრული ნიშნები X-შეჭიდულია.

Y ქრომოსომა – ორი სასქესო ქრომოსომიდან უფრო პატარა, რომელიც ნორმაში ერთი ასლითაა წარმოდგენილი მამაკაცებში.

Y-შეჭიდული – Y ქრომოსომაზე მდებარე გენები ან ამ გენებით დეტერმინირებული ნიშან-თვისებები (მაგ. მამრობითი სქესი). ასეთი გენებზე ამბობენ, რომ ისინი Y-შეჭიდულია.

ა

ადამიანის გენომის პროექტი – საერთაშორისო კვლევის პროექტი, რომელიც 1990-2003 წლებში განხორციელდა; ამ პროექტის შედეგად მოხდა ადამიანის გენომის და მრავალი მოდელური გენომის სექვენირება.

ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი (HLA) - იხ. ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსი.

აკროცენტრული – ქრომოსომის ტიპი, რომლის ცენტრომერა ახლოსაა ერთ-ერთ დაბოლოებასთან. ადამიანის აკროცენტრული ქრომოსომები (მე-13, მე-14, მე-15, 21-ე და 22-ე), რომლებსაც აქვთ სატელიტიანი მოკლე მხრები, ატარებენ რიბოსომული რნმ-ის გენებს.

ალელი – მოცემულ ლოკუსში გენის ან დნმ-ის თანამიმდევრობის ერთ-ერთი ალტერნატიული ფორმა.

ალელ-სპეციფიკური ოლიგონუკლეოტიდი (ASO) –

სინთეზირებული ოლიგონუკლეოტიდის ზონდი, რომელიც ზუსტად შეესაბამება დნმ-ის გარკვეულ თანამიმდევრობას და ერთადერთი ფუძით განსხვავებული ალელების დიფერენცირების საშუალებას იძლევა.

ალელური დისბალანსი - გენის ორი ალელის არათანაბარი ექსპრესია. ყველაზე თვალსაჩინო მაგალითია მონოალელური ექსპრესია, რომელიც შეიძლება იყოს შემთხვევითი, როგორც მაგალითად *X*ინაქტივაციის დროს, ან იყოს დეტერმინირებული ალელის მშობლისეული წარმომავლობით (გენომური იმპრინტინგი).

ალელური ჰეტეროგენურობა – პოპულაციაში, ერთ ლოკუსში, შეიძლება არსებობდეს განსხვავებული მუტანტური ალელების სერია. ინდივიდში ერთნაირი ან მსგავსი ფენოტიპები ხშირად განპირობებულია განსხვავებული მუტანტური ალელებით და არა ერთი ლოკუსის იდენტური ალელებით.

ალოგენური – იხმარება ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებით, ერთ და იმავე სახეობის, მაგრამ განსხვავებული ანტიგენების მატარებელი ინდივიდების (ან ქსოვილების) მიმართ.

ალტერნატიული სეგრეგაცია – ქრომოსომის სეგრეგაციის ტიპი ბალანსირებული რეციპროკული ტრანსლოკაციის მქონე უჯრედში, რასაც თან სდევს კვადრივალენტის სინაფსისი, რომლის დროსაც ყალიბდება ან ნორმალური ქრომოსომური კომპლემენტის მქონე გამეტები, ან ორ ქრომოსომას შორის რეციპროკული ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მქონე გამეტები.

ალფა-ფეტოპროტეინი (AFP) – ნაყოფის გლიკოპროტეინი, რომელიც გამოიყოფა ამნიონურ სითხეში და აღწევს უჩვეულოდ მაღალ კონცენტრაციას ამნიონურ სითხეში (და დედის შრატში) ნაყოფის ზოგიერთი დარღვევის შემთხვევაში, განსაკუთრებით ნერვული მილის დეფექტის დროს.

ამნიოცენტეზი – პრენატალურ დიაგნოსტიკაში გამოყენებული ამნიონური სითხის აღების პროცედურა; ამნიონური სითხე შეიცავს ნაყოფის უჯრედებს, რომელთა კულტივირება შესაძლებელია ანალიზისთვის. ამნიონურ სითხეს იღებენ შპრიცით ამნიონური ღრუდან, მუცლისა და საშვილოსნოს კედლის გავლით ღრუიანი ნემსის ამნიონში შეყვანის შედეგად.

ანალიზური დასაბუთება – იხმარება კლინიკურ-ლაბორატორიული ტესტის მიმართ; აფასებს ამ ტესტის შედეგების სანდოობას, ანუ გასაანალიზებელი ობიექტის შეფასების სიზუსტეს.

ანაფაზა - მიტოზის ფაზა, როდესაც ქრომოსომები შორდებიან ერთმანეთს ცენტრომერასთან; შედეგად, შვილეული ქრომატიდები ხდებიან დამოუკიდებელი შვილეული ქრომოსომები რომლებიც მოძრაობენ საპირისპირო პოლუსებისკენ გაყოფად უჯრედში. იგი უშუალოდ მოსდევს მეტაფაზას.

ანეუპლოიდია – ქრომოსომათა ნებისმიერი რაოდენობა, რომელიც ზუსტად არ შეესაბამება ჰაპლოიდური ნაკრების ჯერად რიცხვს. ადამიანებში ანეუპლოიდიის ყველაზე გავრცელებული ფორმებია ტრისომია (ზედმეტი ქრომოსომის არსებობა) და მონოსომია (ერთი ქრომოსომის ნაკლებობა).

ანომალიები – თანდაყოლილი დეფექტები, გამოწვეული მანკებით, დეფორმაციებით და დესტრუქციებით.

ანტიკოდონი – ინფორმაციული რნმ-ის (ი-რნმ) კოდონის კომპლემენტარული ტრანსპორტული რნმ-ის (ტ-რნმ) სამფუძიანი ერთეული.

ანტისენს ოლიგონუკლეოტიდები (ASOs) - სინთეზური მოკლე (როგორც წესი 12-დან 35-მდე ნუკლეოტიდის შემცველი) ერთძაფიანი მოლეკულები, რომელთაც შეუძლიათ ჰიბრიდიზაცია შესაბამის თანამიმდევრობასთან სპეციფიკურ სამიზნე პრე-ი-რნმ-ში ან მიკრო-რნმ-ში და გამოიწვიონ მისი დეგრადაცია, ტრანსლაციის ინჰიბირება ან სპლაისინგის მოდულაცია. გააჩნიათ შესანიშნავი თერაპიული ეფექტი.

ანტიციპაცია – ერთი ოჯახის თაობებში ზოგიერთი დაავადების განვითარების ასაკის პროგრესული გაახალგაზრდავება და სიმძიმის ზრდა. ანტიციპაციას განაპირობებს დაავადების გამომწვევ გენში არამდგრად განმეორებათა რიცხვის ექსპანსია.

აპოპტოზი – უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მიტოქონდრიის დაშლის და ქრომატინის დეგრადაციის სტერეოტიპული სურათი.

აპოფერმენტი - ფერმენტის ცილოვანი კომპონენტი, რომელსაც აქტივაციისთვის ესაჭიროება კოფაქტორი. აპოფერმენტს კოფაქტორთან ერთად ეწოდება ჰოლოფერმენტი.

არაბალანსირებული X ინაქტივაცია - სიტუაცია, როდესაც ქალში ორი X ქრომოსომა არაა თანაბრად ინაქტივირებული, რაც განაპირობებს აქტიური X ქრომოსომის აქტივობის მოსალოდნელი 50%-იანი ალბათობიდან მნიშვნელოვან გადახრას. იხ. ასიმეტრიული ინაქტივაცია.

არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი (NIPS) – ნაყოფის ანეუპლოიდიის სკრინინგითვის გამოიყენება დედის სისხლში არსებული ნაყოფის არაუჯრედული დნმ.

არამაკოდირებელი გენი – იხ. არამაკოდირებელი რნმ.

არამაკოდირებელი რნმ – ტრანსკრიფციის შემდეგ რნმ-ის პროდუქტი, რომლის ტრანსლაცია ცილად არ ხდება. შეადარეთ ინფორმაციულ რნმ -ს. იმისათვის, რომ არ შეგვეშალოს მოკლე არამაკოდირებელ რნმ-ში, როგორიცაა მიკრო რნმ-ები და მოკლე ინტერფერენ-ციული რნმ, მას აგრეთვე მოიხსენიებენ გრძელი არამაკოდირებელი რნმ-ის სახელით. მაგალითისთვის იხ. ტექსტი XIST რნმ, *X* ინაქტივაციის დროს.

არამაკოდირებელი ძაფი – იხ. დნმ-ის ანტისენს ძაფი.

არასინონიმური – აღნიშნავს ერთეული ნუკლეოტიდის ვარიანტს (SNV), რომელიც ცვლის კოდონს და შესაბამისად კოდირებული პეპტიდის ამინომჟავასაც.

არასრული დომინანტური – ნიშანი, რომელიც მემკვიდრეობით არის მიღებული როგორც დომინანტური ნიშანი, მაგრამ უფრო მძიმედაა გამოხატული ჰომოზიგოტებში, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებში (სინონიმი: ნახევრადდომინანტური).

არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით მიმდინარე დარღვევა – იხ. დინამიკური მუტაცია.

არატრანსლირებადი უბანი (UTR) – ი-რნმ-ის სეგმენტები, რომლებიც მდებარეობს საწყისი კოდინის (5'-UTR) წინ ან სტოპ კოდონის (3'-UTR) შემდეგ.

არაუჯრედული დნმ – დნმ, რომლის გამოვლენა შესაძ-ლებელია ორგანიზმის სითხეებში და რომელიც არ არის ჩალაგებული ქრომატინში უჯრედის ბირთვის შიგნით.

ასლის რიცხვის ვარიანტი (CNV) – ცვალებადობა დნმ-ის თანამიმდევრობაში, რომელიც განისაზღვრება დნმ-ის სეგმენტის არსებობით ან არარსებობით, რომლის ზომა მერყეობს 200 ფწ-დან 2 მგბ-მდე. ასლის რიცხვის ვარიანტებს შესაძლოა აგრეთვე ჰქონდეთ ალელები, რომლებიც წარმოადგენენ დნმ-ის სეგმენტის ორი, სამი, ოთხი ან მეტი ასლის ტანდემურ დუპლიკაციას. თუ ვარიანტს აქვს ალელი >1%, სიხშირით, მას ასლის რიცხვის პოლიმორფიზმი (CNP) ეწოდება.

ასოციაცია – 1. გენეტიკურ ეპიდემიოლოგიაში შეესა-ბამება სიტუაციას, როდესაც კონკრეტული ალელი მეტი ან ნაკლები სიხშირით გვხვდება დაავადებულ ინდივიდთა ჯგუფში, ვიდრე ეს მოსალოდნელია ალელთა საერთო სიხშირის მიხედვით პოპულაციაში, რომელსაც დაავადებული ინდივიდები ეკუთვნიან. არ უნდა აგვერიოს შეჭიდულობაში. 2. დისმორფოლოგიაში შეესაბამება უცნობი ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის ანომალიათა ჯგუფს, რომლებიც უფრო ხშირად გვხვდება ერთად, ვიდრე ეს მოსალოდნელია შემთხვევითობაზე დაფუძნებულ სიტუაციაში.

აუტოლოგიური – აღნიშნავს ერთი და იგივე ცხოველის ქსოვილის გადანერგვას სხეულის ერთი ნაწილიდან მეორეში. ამ ტერმინს კიდევ ხმარობენ იმ ავთვისებიანი და ნორმალური უჯრედების მიმართ, რომლებიც ინდივიდის ორგანიზმში წარმოიშობა.

აუტოსომა – ნებისმიერი ბირთვული ქრომოსომა სასქესო ქრომოსომების გარდა; 22 წყვილია ადამიანის კარიოტიპში. დაავადება, გამოწვეული აუტოსომურ გენში ან გენთა წყვილში წარმოშობილი მუტაციით, შეესაბამება აუტოსომურ მემკვიდრეობას.

აქტიური ქრომატინის კონცენტრატორი - ბირთვული დომენი, სადაც ლოკუსის მაკონტროლირებელ უბანთან და β-გლობინის ლოკუსთან დაკავშირებული ცილები განაპირობებენ გლობინის გენის ექსპრესიას.

აქცეპტორული სპლაის-საიტი – საზღვარი ინტრონის 3' დაბოლოებას და მომდევნო ეგზონის 5' დაბოლოებას შორის. სხვაგვარად უწოდებენ *3'* სპლაის-საიტს.

აცდენილი არასწორი დაწყვილება - მუტაციის მექანიზმი, რომელსაც ადგილი აქვს დნმ-ის ერთი ან მეტი ნუკლეოტიდური განმეორების მქონე თანამიმდევრობის რეპლიკაციის დროს, სადაც ერთ ძაფზე მდებარე განმეორებადობა ვერ უწყვილდება კომპლემენტარულ ძაფზე მდებარე მსგავს თანამიმდევრობას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება დელეცია ან განმეორებადობის რიცხვის ექსპანსია.

ახალი თვისების მქონე მუტაციები – მუტაცია, რომელიც ახალ თვისებას ანიჭებს ცილას.

ბ

ბალანსირებული პოლიმორფიზმი – პოლიმორფიზმი, რომელიც შენარჩუნებულია პოპულაციაში და განპირობებულია ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით; ეს ხელს უწყობს ალელებს, მათ შორის ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში მყოფ საზიანო ალელებსაც კი, გავრცელდეს და შედარებით მაღალი სიხშირით შენარჩუნდეს პოპულაციაში.

ბარის სხეულაკი – სასქესო ქრომატინი, რომელიც გვხვდება ქალის სომატურ უჯრედებში, შეესაბამება არააქტიურ X ქრომოსომას.

ბეისის ანალიზი – მათემატიკური მეთოდი, რომელიც გამოიყენება გენეტიკურ კონსულტაციაში განმეორების რისკის შესაფასებლად. მეთოდი კომბინირებულად იყენებს ინფორმაციას რამდენიმე წყაროდან (გენეტიკური, საგვარტომო ნუსხის ინფორმაცია და ტესტირების შედეგები), რათა განსაზღვროს კონკრეტული ინდივიდისთვის გარკვეული დაავადების განვითარების ან გადაცემის ალბათობა.

ბივალენტი – ურთიერთდაკავშირებული ჰომოლოგიური ქრომოსომების წყვილი, გვხვდება პირველი მეიოზური გაყოფის მეტაფაზაში.

ბინომური ექსპანსია – ორი ალტერნატული ჯგუფია, როდესაც ერთის ალბათობა არის *p*, მეორესი კი *1 – p = q*, *p* და *q* კომბინაციათა სავარაუდო სიხშირე *n* ცდების სერიაში არის $(p+q)^n$.

ბიოინფორმატიკა – ბიოლოგიური და ექსპერიმენტული მონაცემების გამოთვლითი ანალიზი და შენახვა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება გენომურ და პროტეომურ კვლევებში.

ბიოქიმიური გენეტიკა – ფენოტიპის გენეტიკური საფუძვლების შესწავლა ცილების, ბიოქიმიური გზების და მეტაბოლიზმის დონეზე.

ბლასტოცისტი – ადრეული ემბრიოგენეზის სტადია, რომელშიც განაყოფიერებული კვერცხუჯრედიდან განვითარებული საწყისი უჯრედების გროვა (მორულა) გამოჰყოფს სითხეს და წარმოიქმნება სითხით სავსე შინაგანი სიღრუე, რომელშიც გამოიკვეთება უჯრედების გამოცალკევებული ჯგუფი – უჯრედშიდა მასა.

გ

გადახრა (D) – ჰაპლოტიპის სიხშირის გადახრის ხარისხი მოსალოდნელიდან, რომელიც ეფუძნება ალელურ სიხშირეს. შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის სიდიდე, ჩვეულებრივ, ნორმალიზდება ალელთა სიხშირის მიხედვით D' - ის გამოყენებით.

გათიშვა – იხ. გაუთიშველობა.

გამეტა – მომწიფებული რეპროდუქციული უჯრედი (კვერცხუჯრედი ან სპერმატოზოიდი) ჰაპლოიდური ქრომოსომული ნაკრებით.

განვითარების დარღვევა - დაავადება, რომელიც ვითარდება ნორმალური განვითარების პროცესის დარღვევის შედეგად. როგორც წესი ვლინდება პრენატალურად, თუმცა შესაძლოა გამოვლინდეს პოსტნატალურადაც.

განვითარების პროგრამა – პროცესი, რომლის მიხედვითაც უჯრედი ემბრიონში აღწევს თავის წინასწარ განსაზღვრულ, საბოლოო დანიშნულებას.

განმეორებადი დნმ (განმეორებადობები) – დნმ-ის თანამიმდევრობები, რომლებიც გენომში წარმოდგენილია მრავალი ასლით.

განმეორებადი დნმ-ის Alu ოჯახი – ადამიანის გენომში დნმ-ის თითქმის 10% შედგება 1,000,000-მდე დისპერსული, ერთმანეთის მსგავსი თანამიმდევრობების ნაკრებისაგან, რომელთაგან თითოეულის სიგრძე დაახლოებით 300 ფუძეთა წყვილით განისაზღვრება; ასე ეწოდებათ, ვინაიდან ისინი იხლიჩებიან *Alu*I ფერმენტით.

განმეორების რისკი – ალბათობა, რომ ოჯახის ერთ ან რამდენიმე წევრში ნანახი გენეტიკური დაავადება ხელახლა განმეორდება იგივე ან მომდევნო თაობის წარმომადგენელში.

გაუთიშველობა – I მეიოზში წარმოშობილი დარღვევა ქრომოსომული წყვილის ორი წევრის დაცალკავებისას ან II მეიოზის ან მიტოზის დროს ქრომოსომის ორი ქრომატიდის განურიდებლობა, რის შედეგადაც ერთ შვილეულ უჯრედში აღმოჩნდება ორი, ხოლო მეორეში – არცერთი ქრომოსომა. ასევე ეწოდება ქრომოსომების სეგრეგაციის აცდენა.

გენების დინება – გენების თანდათანობითი დიფუზია ერთი პოპულაციიდან მეორეში ბარიერების გადალახვით. ბარიერი შეიძლება იყოს როგორც ფიზიკური, ან კულტურული, ხოლო მისი გარღვევა შესაძლებელია მიგრაციით ან შერევით.

გენეტიკურად ლეტალური – მუტანტური ალელი ან გენეტიკურად დეტერმინირებული ნიშან-თვისება, რომელიც აფერხებს გამრავლებას, თუმცა ყოველთვის არ იწვევს სიკვდილს რეპროდუქციამდე.

გენეტიკური – გენებით განსაზღვრული; არ უნდა შეგეშალოთ თანდაყოლილში.

გენეტიკური დარღვევა – დეფექტი, რომელიც ნაწილობრივ ან მთლიანად გამოწვეულია გენის ანომალიით.

გენეტიკური დრეიფი – ალელთა სიხშირის შემთხვევითი მერყეობა მცირერიცხოვან პოპულაციებში.

გენეტიკური ეპიდემიოლოგია – საზოგადოებრივი ჯანდაცვის კვლევითი მიმართულება, რომელიც სწავლობს პოპულაციაში გენეტიკური ცვალებადობის გავლენას დაავადების სიხშირეზე, გავრცელებაზე და მიზეზებზე.

გენეტიკური კოდი – ფუძეთა 64 ტრიპლეტი, რომლებიც ზუსტად შეესაბამება 20 ამინომჟავას ცილებში (იხ. ცხრილი 3-1).

გენეტიკური კონსულტირება – ინფორმაციის მიწოდება და დახმარება ინდივიდებისთვის და მათი ოჯახებისათვის, რომლებიც იმყოფებიან გენეტიკური დაავადების განვითარების რისკის ქვეშ; ამ დროს პაციენტებს მიეწოდება ინფორმაცია დაავადების შედეგების, მისი განვითარების ან გადაცემის, აგრეთვე პრევენციისა და მდგომარეობის გაუმჯობესების შესახებ.

გენეტიკური მარკერი – ლოკუსი, რომელიც შეიცავს ადვილად ამოსაცნობ ალელებს და რომელსაც იყენებენ გენეტიკურ კველევებში. ეს შეიძლება იყოს გენის ვარიანტი ან ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი (SNP) ან მოკლე ტანდემური განმეორების პოლიმორფიზმი (STRP) ან დნმ-ის ნებისმიერი მონაკვეთი, რომელიც საშუალებას იძლევა ერთმანეთისაგან გავარჩიოთ ლოკუსის (ან მისი პროდუქტის) სხვადასხვა ვარიანტი და დავაკვირდეთ მათ განაწილებას ოჯახებში. იხ. პოლიმორფიზმი.

გენეტიკური რუკა – გენების ფარდობითი მდებარეობა ქრომოსომებზე, როგორც ეს ნაჩვენებია შეჭიდულობის ანალიზით.

გენეტიკური სკრინინგი – დაავადებული პრობანდის ოჯახის წევრების ან მთლიანად პოპულაცაში სპეციფიკური დარღვევის, განვითარების ან მისი გადაცემის რისკის მატარებელი ინდივიდების ტესტირება.

გენეტიკური ტვირთი – მუტანტური გენებით გამოწვეული სიკვდილის და დაავადებათა ჯამური სიდიდე.

გენეტიკური შერევა – ემიგრაციული პოპულაციის გენოფონდში არსებულ ალელთა სიხშირეში განსხვავებული ალელთა სიხშირის შეჭრა, რომელიც, შემთხვევითი შეჯვარების პირობებში განაპირობებს ახალ ალელთა სიხშირეს, ასახავს რა ორი პოპულაციის შერევას ერთმანეთში.

გენეტიკური ჰეტეროგენურობა – ერთნაირი ან მსგავსი ფენოტიპების წარმოქმნა განსხვავებული გენეტიკური მექანიზმებით. იხ. ალელური ჰეტეროგენურობა, კლინიკური ჰეტეროგენურობა, ლოკუსის ჰეტეროგენურობა.

გენთა სიჭარბე – სიტუაცია, როდესაც გენებს (ხშირ შემთხვევაშიპარალოგიურ)აქვთურთიერთგადამფარავი ფუნქციები.

გენთაშორისი (ინტერგენური) დნმ – უცნობი ფუნქციის მატარებელი არატრანსკრიბირებადი დნმ, რომელიც გენომის ტოტალური დნმ-ის დიდ ნაწილს შეადგენს.

გენი – მემკვიდრეობის ერთეული; მოლეკულური განმარტებით, ქრომოსომული დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც საჭიროა ფუნქციური პროდუქტის შესაქმნელად.

გენის გადატანის თერაპია (გენური თერაპია) – დაავადების მკურნალობა დნმ-ის თანამიმდევრობების შეყვანის გზით, რასაც მოსდევს თერაპიული ეფექტი.

გენის დოზა – კონკრეტული გენის ასლების რაოდენობა გენომში.

გენოკოპია – გენოტიპი, რომელიც განაპირობებს განსხვავებული გენოტიპით დეტერმინირებული მსგავსი ფენოტიპის განვითარებას.

გენომი – დნმ-ის სრული თანამიმდევრობა, რომელიც მოიცავს მთლიან გენეტიკურ ინფორმაციას გამეტის, ინდივიდის, პოპულაციის ან სახეობის შესახებ.

გენომიკა – გენეტიკის დარგი, რომელიც სწავლობს გენომის სტრუქტურულ და ფუნქციურ მახასიათებლებს.

გენომის რედაქტირება - ახალი ტექნოლოგია, რომელიც იყენებს მცენარეების ან ბაქტერიების ადაპტირებულ ცილებს (მაგ. CRISPR/Cas9), რომლებიც უჯრედის გენომის კონკრეტული უბნისკენ მაღალი ეფექტურობით და მაღალი სფეციფიკურობით არის მიმართული. დაკავშირების შემდეგ ამ უბანთან შესაძლოა მოხდეს მუტაცია, მისი რეპარაცია ან ეპიგენეტიკური იმპრინტის შეცვლა.

გენომური დნმ – ქრომოსომული დნმ-ის გენის ან გენის სეგმენტის თანამიმდევრობა, რომელიც მოიცავს არამაკოდირებელი და მაკოდირებელი უბნების დნმ-ის თანამიმდევრობებს; აგრეთვე, უშუალოდ უჯრედებიდან ან ქრომოსომებიდან გამოყოფილი დნმ და მთლიანად ამ დნმ-ის ან მისი ნაწილის კლონირებული ასლები.

გენომური იმპრინტინგი – მონოალელური ექსპრესია, რომლის დროს არჩევანი თუ რომელი ალელი ექსპრესირდეს დამოკიდებულია ამ ალელის მშობლისეულ წარმომავლობაზე. მაგალითებისთვის ტექსტში იხ. პრადერ-ვილის სინდრომი და ანგელმანის სინდრომი.

გენომური მედიცინა – პრაქტიკული მედიცინის მიმართულება, რომელიც ეყრდნობა ფართომასშტაბურ გენომურ ინფორმაციას, როგორიცაა გენების დიდი პანელების, ეგზომების ან მთლიანი გენომის სექვენირება. ექსპრესიის პროფილირება სიმსივნეების დასახასიათებლად ან შედეგების პროგნოზირებისთვის; ვარიანტების გენოტიპირება წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე გენებში; ან აქტივობა, მიმართული ინდივიდისთვის სწორი თერაპიული დოზის შერჩევისკენ; სხვადასხვა ცილის ბიომარკერების ანალიზი თერაპიის მონიტორინგისთვის და რეპროდუქციის შესახებ პროგნოზული ინფორმაციის მიწოდება პრესიმპტომური ინდივიდებისთვის.

გენოტიპი – 1. ინდივიდის გენეტიკური კონსტიტუცია, ფენოტიპისაგან განსხვავებით. 2. უფრო კონკრეტულად, ერთი ერთ ან მეტ ლოკუსში წარმოდგენილი ალელები.

გენოფონდი – ყველა ალელი მოცემულ ლოკუსში ან, უფრო ფართო მნიშვნელობით, პოპულაციაში ყველა ლოკუსში არსებული ყველა ალელი.

გენური მუტაცია – დნმ-ის თანამიმდევრობის ცვლილება, რომელშიც შესაძლებელია ჩართული იყოს დაწყებული მხოლოდ ერთი ნუკლეოტიდიდან დაახლოებით 100 კილობას წყვილამდე.

გენური ოჯახი – გენთა ნაკრები, რომელიც შეიცავს მსგავსი ზომის ეგზონებს და დნმ-ის მსგავს თანამიმდევრობებს, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ გენები წარმოიშვნენ წინამორბედი გენებისაგან დუპლიკაციის და შემდგომი დივერგენციის შედეგად.

გენური რუკა – გენების სპეციფიკური განაწილება ქრომოსომებში.

გერმინაციული მოზაიციზმი – ერთი ან რამდენიმე განსხვავებული ტიპის გერმინაციული უჯრედების არსებობა ინდივიდში, გამოწვეული გერმინაციული უჯრედების პროლიფერაციის და დიფერენციაციის პროცესში წარმოშობილი მუტაციებით.

გერმინაციული შრე – უჯრედების სამი შრიდან (ექტოდერმა, მეზოდერმა და ენტოდერმა) ერთ-ერთი, რომელიც ვითარდება შიდაუჯრედული მასიდან და ჩანასახის განსხვავებულ ქსოვილებად ყალიბდება.

გერმინაციული ხაზი – უჯრედული ხაზი, რომლიდანაც ვითარდება გამეტები.

გონადური დისგენეზია - დაავადება, რომლის დროს ქრომოსომული და ფენოტიპური სქესი არ შეესაბამება ერთმანეთს და ნორმალური გონადები არ ვითარდება. სრული გონადური დისგენეზიის დროს გარეგანი გენიტალიები ნორმალურია, მაშინ როდესაც არასრული გონადური დისგენეზიის დროს გარეგანი გენიტალიები გაურკვეველია. შერეული გონადური დისგენეზიის დროს წარმოდგენილია ფენოტიპის ფართო სპექტრი: დაწყებული მამაკაციდან, ტერნერის მსგავსი სინდრომის ჩათვლით, რომელიც განპირობებულია 45,X/46XY მოზაიკური მდგომარეობით.

დ

დადებითი პროგნოზული ღირებულება – დაავადების კლინიკური ტესტირების ხარისხი მიუთითებს, თუ რამდენად სანდოა შედეგი რომ ტესტირების დადებითი პასუხის შემთხვევაში პაციენტს აქვს ან მომავალში განუვითარდება დაავადება.

დამფუძნებლის ეფექტი – მუტანტური ალელის მაღალი სიხშირე პოპულაციაში, რომელიც დასაბამს იღებს წინაპრების მცირე ჯგუფისგან, რომელთაგან ერთი ან რამდენიმე ინდივიდი იყო მუტანტური ალელის მატარებელი.

დაწყვილება – შეესაბამება ორი სხვადასხვა, მაგრამ სინტენური ლოკუსის ორი ალელის ფაზას, სადაც ერთ-ერთი ლოკუსის ერთი ალელი იმავე ქრომოსომაშია, რომელშიც მეორე ოკუსის მეორე ალელი იხ. ფაზა და დაცალკევება.

დედისეული მემკვიდრეობა – გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემა მხოლოდ დედის ხაზით.

დედისეული შრატის სკრინინგი – ლაბორატორიული ტესტირება, რომელიც ემყარება გარკვეული ნივთიერებების, მათ შორის ალფა-ფეტოპროტეინის, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის და თავისუფალი ესტრიოლის დონის განსაზღვრას ორსული ქალის სისხლში ზოგიერთი ტრისომიის ან ნერვული მილის დეფექტის მქონე ნაყოფის სკრინინგის მიზნით.

დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა – *იხ. დნმ.*

დელეცია – დნმ-ის თანამიმდევრობის დაკარგვა ქრომოსომიდან. დელეცირებული დნმ შეიძლება იყოს სხვადასხვა სიგრძის – დაწყებული ერთი ფუძით და ქრომოსომის დიდი ფრაგმენტით დამთავრებული. ქრომოსომის დელეციას შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ქრომოსომის დაბოლოებაზე (ტერმინალური დელეცია) ან ქრომოსომის მხარში (ინტერსტიციალური).

დეტერმინაცია – განვითარების პროგრამის მეორე ფაზა, რომელშიც უჯრედი აგრძელებს თავისი განვითარების პროგრამას მიუხედავად იმისა, იქნება თუ არა ტრანსპლანტირებული ჩანასახის სხვა ნაწილში.

დეფორმაციული სინდრომი – დისმორფული ნიშნების თვალსაჩინო გამოვლინება, გამოწვეული გარეგანი ფაქტორებით, როლებიც ზემოქმედებენ ნაყოფზე მუცლადყოფნის პერიოდში.

დიზიგოტური ტყუპები – ორი სხვადასხვა კვერცხუჯრედის განაყოფიერების გზით წარმოშობილი ტყუპები.

დინამიკური მუტაცია – მუტაციები, რომლებიც გამოწვეულია ნუკლეოტიდების მარტივი თანამიმდევრობის ამპლიფიკაციით. ისინი იზრდებიან ზომაში ერთი თაობიდან მეორე თაობაში გადაცემის დროს, აქედან გამომდინარეობს ტერმინი დინამიკური. ძალიან ხშირად ექსპანსირებული ნუკლეოტიდური ერთეული შეიცავს სამ ნუკლეოტიდს (ტრიპლეტის განმეორების ექსპანსია), მაგალითად, CAG ჰანტიგტონის დაავადების ან CGG ფრაგილური X-სინდრომის შემთხვევაში.

დიპლოიდური – ქრომოსომების რიცხვი სომატური უჯრედების უმეტესობაში, რომელიც ორჯერ აღემატება გამეტების ქრომოსომულ რიცხვს. ადამიანებში ქრომოსომების დიპლოიდური რაოდენობა არის 46.

დისკორდანტობა – მდგომარეობა, როდესაც (1) წყვილიდან ერთს აქვს გარკვეული თვისობრივი ნიშანი, ხოლო მეორეს – არა ან (2) ნათესავებს აქვთ რაოდენობრივი ნიშნის მნიშვნელობები, რომლებიც განაწილების ურთიერთსაპირისპირო ბოლოებში მდებარეობს. იხ. კონკორდანტობა.

დისმორფული ნიშნები – განვითარების მორფოლოგიური ანომალიები, რომელებიც თან ახლავს გენეტიკური ან გარემო ფაქტორებით განპირობებულ მრავალ სინდრომს.

დისომია **–** *იხ. უნიპარენტული დისომია.*

დიფერენციაცია – პროცესი, რომლის განმავლობაში უჯრედი იძენს გენების და ცილების ექსრესიის ქსოვილ-სპეციფიკურ ხასიათს და დამახასიათებელ ფენოტიპს.

დიქტიოტენა – პირველი მეიოზური გაყოფის ფაზა, რომელშიც რჩება ადამიანის ოოციტი ნაყოფის განვითარების გვიანდელი სტადიიდან ოვულაციამდე.

დიცენტრული – სტრუტურულად ანომალური ქრომოსომა ორი ცენტრომერით. თუ დიცენტრული ქრომოსომა სეგრეგირდება და მას მხოლოდ ერთი ცენტრომერი ექნება, მას ფსევდოცენტრომერი ეწოდება.

დნმ (დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა) – მოლეკულა, რომელიც კოდირებს ცოცხალი ორგანიზმების სტრუქტურისა და ფუნქციის განმსაზღვრელ გენებს და უზრუნველყოფს გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემას თაობებში.

დნმ-ის ანტისენს („უშინაარსო") ძაფი – დნმ-ის არამაკოდირებელი ძაფი, რომელიც ი-რნმ-ის კომპლემენტურია და გამოიყენება მატრიცად რნმ-ის სინთეზისათვის. სხვაგვარად ასევე ტრანსკრიბირებულ ძაფს უწოდებენ.

დნმ-ის დაქტილოსკოპია (თითის ანაბეჭდი) – გენოტიპების ნაკრები საკმარისი ოდენობის ლოკუსებში (მაგ. 13 STRP ლოკუსი დნმ-ის კომბინირებული ინდექსის სისტემაში [CODIS], რომელსაც იყენებს აშშ-ს გამოძიების ფედერალური ბიურო [FBI]), იმ ინდივიდის ვინაობის დასადგენად, რომლისგანაც მოხდა დნმ-ის აღება (გამონაკლისია მონოზიგოტური ტყუპები).

დნმ-ის კორექცია – რეპლიკაციის დროს არაკომპლემენტარული დნმ-ის ფუძეების ამოცნობა და მოშორება, რასაც თან სდევს მათი ჩანაცვლება სწორი კომპლემენტარული ფუძეებით.

დნმ-ის მეთილირება – ეუკარიოტებში, მეთილის ნაშთის დამატება დნმ-ში ციტოზინის ფუძის პირიმიდინის ციკლის მე-5 პოზიციაში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მეთილციტოზინი.

დნმ-პოლიმერაზა – ფერმენტი, რომელსაც შეუძლია დნმ-ის ახალი ძაფის სინთეზი, რისთვისაც მატრიცად იყენებს ადრე სინთეზირებულ დნმ-ის ძაფს.

დოზის კომპენსაცია – X-ინაქტივაციის შედეგი, როდესაც X-შეჭიდული გენის ორი ასლით წარმოქმნილი პროდუქტის ოდენობა ქალებში უთანაბრდება მამაკაცებში ერთი გენის პროდუქტის ოდენობას. იხ. X-ინაქტივაცია.

დომინანტური – ნიშანი დომინანტურია, თუ ფენოტიპურად ექსპრესირდება ჰეტეროზიგოტებში. თუ ალელთა ვარიანტების მიხედვით ჰეტეროზიგოტებს და ჰომოზიგოტებს აქვთ ერთნაირი ფენოტიპი, მაშინ დაავადება არის წმინდა დომინანტური (რაც იშვიათობაა ადამიანის გენეტიკაში). თუ ჰომოზიგოტებს აქვთ უფრო ძლიერგამოხატული ფენოტიპი, ვიდრე ჰეტეროზიგოტებს, დაავადება განისაზღვრება როგორც ნახევრადდომინანტური ან არასარულად დომინანტური.

დომინანტურ-ნეგატიური – დაავადების გამომწვევი ალელი ან ამგვარი ალელით განპირობებული ეფექტი, რომელიც არღვევს ერთი და იმავე უჯრედში ველური ტიპის ალელის ფუნქციას.

დონორული სპლაის-საიტი – საზღვარი ეგზონის 3' დაბოლოებასა და მეზობელ ინტრონის 5' დაბოლოებას შორის. სხვაგვარად ასევე უწოდებენ *5'* სპლაის-საიტს.

ე

ეგზონი – გენის ტრანსკრიბირებული უბანი, რომელიც წარმოდგენილია მომწიფებულ ინფორმაციულ რნმ-ში.

ეგზონის გამოტოვება – მოლეკულური ჩარევის გამოყენებით წაკითხვის ჩარჩოს დამრღვევი ეგზონის გამოტოვება (რომელსაც მუტაციის შემცველი მოუმწიფებელი ი-რნმ შეიცავს), რაც თავიდან გვაცილებს მუტანტური გენის ექსპრესიას.

ევგენიკა – სასურველი ნიშნის გავრცელების ზრდა პოპულაციაში შესაბამის ლოკუსებში საზიანო ალელების სიხშირის შემცირებით, რაც კონტროლირებულ, შერჩევითი დაწყვილების გზით უნდა მოხდეს. მისი საპირისპიროა დისგენიკა.

ეკოგენეტიკური დარღვევა – დარღვევა, რომელსაც იწვევს სპეციფიკური დაავადების მიმართ გენეტიკური წინასწარგანწყობის და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედება.

ემბრიონული ღეროვანი უჯრედი – უჯრედშიდა მასაში შემავალი უჯრედი, რომელსაც აქვს კულტურაში თვითგანახლების უნარი, ხოლო ბლასტოცისტის უჯრედშიდა მასაში დაბრუნების შემთხვევაში შეუძლია წარმოშვას ემბრიონის ნებისმიერი ქსოვილის ახალი პოპულაციები.

ემპირიული რისკი – ადამიანის გენეტიკაში ალბათობა იმისა, რომ ოჯახური ნიშანი გამოვლინდება ოჯახის რომელიმე წევრში; ემყარება დაავადებული და ჯანმრთელი ინდივიდების ფიქსირებულ რაოდენობას ოჯახებში და არა დაავადების გამომწვევი მექანიზმების ცოდნას.

ენდოდერმა - ადრეული ემბრიონის სამი მთავარი ჩანასახოვანი შრიდან ერთ-ერთი. დასაბამს აძლევს კუჭს, ღვიძლს და შარდ-სასქესო სისტემის ნაწილს.

ენდოფენოტიპი - მემკვიდრული რაოდენობრივი ბიოლოგიური ნიშან-თვისება, რომელიც წარმოადგენს გენეტიკურად კომპლექსური დაავადების მარკერს. ტერმინს ხშირად იყენებენ ფსიქიატრიულ გენეტიკაში, თუმცა ასევე იყენებენ გენეტიკურ ეპიდემიოლოგიაში.

ენჰანსერი – დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც მოქმედებს ცის მდგომარეობაში (მაგ. ერთ და იმავე ქრომოსომაში), რათა გაზარდოს გენის ტრანსკრიფციის დონე. ენჰანსერი შეიძლება მდებარეობდეს გენის წინ ან უკან, იყოს ისეთივე ან საპირისპირო ორიენტაციის. შეადარეთ საილენსერს.

ეპიგენეტიკური – ტერმინი გულისხმობს ყველა იმ ფაქტორს, რომელიც მოქმედებს გენის ფუნქციაზე, გენოტიპში ცვლილებების გარეშე. ტიპური ეპიგენეტიკური ფაქტორები იწვევენ ცვლილებებს დნმ-ის მეთილირებაში, ქრომატინის სტრუქტურაში, ჰისტონის მოდიფიკაციებში და ტრანსკრიფციის ფაქტორის დაკავშირებაში, რასაც მოსდევს გენომის სტრუქტურის ცვლილება; ეს კი აისახება გენის ექსპრესიაზე დნმ-ის პირველადი სტრუქტურის ცვლილების გარეშე.

ეპისომა – დნმ-ის ელემენტი, რომელსაც შეუძლია იარსებოს ციტოპლაზმაში როგორც დამოუკიდებლად რეპლიცირებადმა თანამიმდევრობამ ან ინტეგრირდეს ქრომოსომულ დნმ-ში. გენურ თერაპიაში გამოყენებული ადენო-ასოცირებული ვირუსული ვექტორები წარმოადგენენ ეპისომებს, რომლებიც დიდი ხნის განმავლობაში არსებობენ ციტოპლაზმაში და იშვიათად განიცდიან ინსერციას ბირთვულ გენომში.

ერთეული გენის დარღვევა – დარღვევა, რომელიც განპირობებულია ერთ ლოკუსის ერთი ან წყვილი მუტანტური ალელით.

ერთეული ნუკლეოტიდის ვარიანტი (SNV) – დნმ-ის თანამიმდევრობაში ერთი ფუძეთა წყვილის ცვლილება. თუ SNV იმდენად ხშირია, რომ იგი წარმოადგენს პოლიმორფიზმს, მაშინ მას უწოდებენ ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმს (*SNP*).

ერთ ცალად წარმოდგენილი დნმ – დნმ, რომლის სპეციფიკური ნუკლეოტიდების სიგრძივი წყობა გენომში წარმოდგენილია მხოლოდ ერთხელ (ან მხოლოდ მცირე რაოდენობით). დნმ-ის ტიპი, რომელიც გენომის უმთავრეს ნაწილს შეადგენს.

ეუკარიოტი – ერთუჯრედიანი ან მრავალუჯრედიანი ორგანიზმი, რომლის უჯრედებს აქვთ ბირთვები ბირთვული მემბრანებით და სხვა სპეციალიზებული მახასიათებლები.

ეუპლოიდური – ქრომოსომათა ნებისმიერი რაოდენობა, რომელიც ზუსტად იმ რიცხვის ჯერადია, რომელსაც შეიცავს ჰაპლოიდური გამეტა. სომატურ უჯრედთა უმეტესობა არის დიპლოიდური (2n). შეადარეთ ანეუპლოიდურს.

ეუქრომატინი – ქრომატინის ძირითადი შემადგენელი ნაწილი. იგი იღებება ღიად G ბენდირების დროს და ინტერფაზის პერიოდში დეკონდენსირდება. შეადარეთ ჰეტეროქრომატინს.

ექსპრესიის პროფილი – ი-რნმ-ის რაოდენობრივი შეფასება ურედში, ქსოვილში ან სიმსივნეში. იგი ხშირად იხმარება უჯრედის, ქსოვილის ან სიმსივნის დასახასიათებლად სხვა უჯრედის, ქსოვილის ან სიმსივნის ექსპრესიის პროფილთან შედარების მიზნით.

ექსპრესიულობა – გენეტიკური დეფექტის ექსპრესიის ფარგლები. თუ ექსპრესიულობა ვარიაბელურია, ნიშანი შეიძლება მერყეობდეს ზომიერიდან ძლიერგამოხატულ მდგომარეობამდე, თუმცა ის გარკვეული ხარისხით ყოველთვის ექსპრესირდება სათანადო გენოტიპის მქონე ინდივიდებში. შეადარეთ პენეტრანტობას.

ექტოდერმა – ადრეული ემბრიონის სამიდან ერთი პირველადი ჩანასახოვანი შრე; განვითარებას იწყებს როგორც ყვითრის პარკიდან ყველაზე უფრო დაშორებული შრე და დასაბამს აძლევს ნერვულ სისტემას, კანს და ნერვული ქედის წანაზარდებს – კრანიოფაციალურ სტრუქტურებს და მელანოციტებს.

ექტოპიური ექსპრესია – გენის ექსპრესია ისეთ ადგილებში, სადაც ის არ ექსპრესირებს ნორმალურ პირობებში.

ვ

ვარიანტი – ალელი, რომელიც განსხვავდება ველური ტიპის ალელისგან.

ველური ტიპი – ტერმინი, რომელიც გამოიყენება ნორმალური ალელის (ხშირად აღნიშნავენ + სიმბოლოთი) ან ნორმალური ფენოტიპის აღსანიშნავად.

ვექტორი – გენის გადატანის თერაპიაში ვირუსი, რომლის გენომი შემუშავებულია (გენური ინჟინერიით) ისე, რომ შეიცავს და ექსპრესირებს სასურველი თერაპიული დნმ-ის თანამიმდევრობას. ვირუსს იყენებენ უჯრედში დნმ-ის თანამიმდევრობის მისაწოდებლად.

ზ

ზიანის მოტანა – ქცევა, რომელსაც ზიანი მოაქვს სხვებისათვის. სხვებისათვის ვნების მიუყენებლობა ეთიკის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პრინციპია. იხ. სარგებლობის მოტანა.

ზიგოტა – განაყოფიერებული კვერცხუჯრედი.

ზიგოტენა – I მეიოზის ფაზა, როდესაც ჰომოლოგიური ქრომოსომები ლაგდებიან თავიანთი სიგრძის გასწვრივ და შესაძლებელია სინაფსისი.

ზიგოტურობა – ზიგოტების რიცხვი, საიდანაც მრავლობითი ნაყოფები ვითარდება. მაგალითად, ტყუპები შეიძლება იყვნენ მონოზიგოტური (MZ) ან დიზიგოტური (DZ). იმის გასარკვევად, მონოზიგოტურია თუ დიზიგოტური ტყუპი, საჭიროა დავადგინოთ მისი ზიგოტურობა.

თ

თანამიმდევრობა – 1. გენომიკაში და მოლეკულურ მედიცინაში, დნმ-ის ან რნმ-ის სეგმენტში ნუკლეოტიდების რიგი. 2. კლინიკურ გენეტიკაში, დისმორფული ნიშნების ცნობილი ტიპი, რომელიც გამოწვეულია სხვადასხვა მიზეზებით; უნდა გავარჩიოთ მალფორმაციის სინდრომისგან.

თანდაყოლილი – დაბადებიდანავე გამოვლენილი; ყოველთვის არ არის გენეტიკური.

თანდაყოლილი დეფექტი – დაბადებიდანავე გამოხატული დეფექტი, ყოველთვის არ არის გენეტიკური.

თანმდევი გენის მუტაცია – კიბოს დროს სომატური მუტაციების უმეტესობა, რომლებიც სავარაუდოდ შემთხვევითია, არ არის განმეორებითი კონკრეტულ კიბოს ტიპებში და სავარაუდოდ წარმოიშვნენ სიმსივნის განვითარების დროს; ეს მუტაციები პირდაპირი გზით არ იწვევენ სიმსივნის განვითარებას ან პროგრესს. შეადარეთ წარმმართველ გენებს.

თვისობრივი ნიშანი – ნიშანი, რომელიც ინდივიდს აქვს ან არა აქვს. შეადარეთ რაოდენობრივ ნიშანს.

ი

იზოდისომია – *იხ. უნიპარენტული დისომია.*

იზოლატი – სუბპოპულაცია, რომელშიც შეუღლება ხდება მხოლოდ და მხოლოდ (ან ძალიან ხშირად) იმავე სუბპოპულაციის წევრებს შორის.

იზოლირებული შემთხვევა – ინდივიდი, რომელიც ერთადერთია თავის სანათესაოში, რომელსაც აქვს შემთხვევითი ან ახალწარმოშობილი მუტაციით განპირობებული გენეტიკური დარღვევა. შეადარეთ სპორადულს.

იზოქრომოსომა – ანომალიური ქრომოსომა, რომლის ერთი მხარი დუპლიცირებულია (და ქმნის ორ ერთნაირი სიგრძის მხარს, ერთნაირი ლოკუსებით, ოღონდ საპირისპირო მიმდევრობით) ხოლო მეორე მხარი იკარგება.

იმპრინტინგი – იხ. გენომური იმპრინტინგი.

იმპრინტინგის ცენტრი – იმპრინტირებულ გენებში და მათ ირგვლივ მდებარე დნმ-ის სეგმენტი, რომელიც არეგულირებს გენომურ იმპრინტინგს და იწვევს ერთ-ერთი სქესის მშობლისგან მიღებულ ქრომოსომაზე მდებარე გენების იმპრინტინგს, გადართავს რა შესაბამის იმპრინტად საპირისპირო სქესის ბავშვის გერმინაციულ უჯრედებში.

იმუნოგლობინის გენის სუპეროჯახი – ევოლუციურად ურთიერთდაკავშირებული გენების ოჯახი, როელიც შედგება ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA-ს) I და II კლასის გენებისაგან, იმუნოგლობულინის T-უჯრედული რეცეპტორის და უჯრედის ზედაპირული მოლეკულების მაკოდირებელი სხვა გენებისაგან.

ინბრიდინგი – ახლო ნათესავების შეუღლება. ახლო ნათესავების შთამომავალზე ამბობენ, რომ ის ინბრედულია. (ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ ტერმინი ინბრიდინგის ხმარება ადმიანის პოპულაციის მიმართ დამამცირებელია).

ინბრიდინგის კოეფიციენტი (F) – ალბათობა იმისა, რომ ლოკუსის მიხედვით ჰომოზიგოტურმა ინდივიდმა ერთი წინაპრისაგან მიიღო ორივე ალელი (ანუ ალელები შთამომავლობის მიხედვით იდენტურია).

ინდელი – პოლიმორფიზმი, რომელიც განისაზღვრება დნმ-ის სეგმენტის არსებობით ან არარსებობით, რომლის ზომა მერყეობს ერთი ფუძე წყვილიდან რამდენიმე ასეულ ფუძეთა წყვილამდე. მოიცავს მარტივ ინდელებს, მიკროსატელიტების და მინინსატელიტების პოლიმორფიზმებს. ხანდახან გამოიყენება აბრევიატურა ინ/დელ.

ინდექს შემთხვევა – გენეტიკური დარღვევის მქონე ოჯახის წევრი, რომელსაც პირველად მიექცა ყურადღება საგვარტომო ნუსხის შესადგენად. იხ. პრობანდი.

ინდივიდუალიზაცია – ინდივიდების შერჩევის მეთოდი გენეტიკურ კვლევაში მათ ჩასართავად.

ინდუქცია – ემბრიონის ერთი უბნის „ბედისწერის" განსაზღვრა, ჩვეულებრივ, მეზობელი უბნის უჯრედგარე სიგნალების საშუალებით.

ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები (iPS cells) – პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები, რომელთაც ღებულობენ არა ემბრიონული უჯრედებიდან, არამედ ზრდასრულების დიფერენცირებული სომატური უჯრედებიდან, რომლებშიც გამოიწვიეს მათი დიფერენცირებული მდგომარეობის დაკარგვა და პლურიპოტენტობის აღდგენა; ამისთვის უჯრედში ახდენენ მცირე რაოდენობის სპეციფიკური ტრანსკრიფციის ფაქტორების ხელოვნურ ექსპრესიას.

ინვერსია – ქრომოსომის სეგმენტის შემობრუნება. თუ ცენტრომერი მონაწილეობს ინვერსიაში, მაშინ ინვერსია არის პერიცენტრული; თუ არ მონაწილეობს – პარაცენტრული.

ინ ვიტრო განაყოფიერება – რეპროდუქციასთან დაკავშირებული პროცედურა, რომლის დროს კვერცხუჯრედის განაყოფიერება სპერმატოზოიდით ხდება ქსოვილურ კულტურაში; შემდეგ განაყოფიერებულ კვერცხუჯრედებს დააბრუნებენ საშვილოსნოში, სადაც მოხდება მათი იმპლანტაცია.

ინიციატორი/გამშვები კოდონი – მეთიონინის მაკოდირებელი კოდონი (AUG), რომელიც წარმოადგენს ტრანსლაციის დაწყების სიგნალს ი-რნმ-ში. იხ. ინფორმაციული რნმ.

ინსერცია – ქრომოსომული დარღვევა, როდესაც დნმ-ის სეგმენტი ერთი ქრომოსომიდან ან ეგზოგენური წყაროდან, როგორიცაა რეტროვირუსი, ინსერცირდება (ჩაისმება) სხვა ქრომოსომაში.

ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია – გენის ან დნმ-ის სეგმენტის კარტირება ქრომოსომულ პრეპარატზე მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდით; ზონდად გამოიყენება მონიშნული დნმ-ის თანამიმდევრობები, რომლებიც შეესაბამება გენის ან დნმ-ის სეგმენტს, რომლის კარტირებაც უნდა მოხდეს. როგორც წესი, იყენებენ ფლუორესცენტულად მონიშნულ ზონდებს. ამ შემთხვევაში მეთოდს უწოდებენ ფლუორესცენტულ ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციას *(FISH)*.

ინტერფაზა – უჯრედული ციკლის ფაზა ორ თანამიმდევრულ მიტოზს შორის.

ინტრონი – გენის სეგმენტი, რომელიც თავდაპირველად ტრანსკრიბირდება, მაგრამ შემდეგ მოცილდება პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტს მის ორსავე მხარეს არსებული თანამიმდევრობების (ეგზონების) ერთმანეთთან სპლაისინგის გზით.

ინფორმაციული (ი-რნმ) – რნმ, რომელიც ტრანსკრიბირდება გენის დნმ-დან და განსაზღვრავს კოდირებულ პოლიპეპტიდში ამინომჟავების თანამიმდევრობას. შეადარეთ არამაკოდირებელ რნმ-ს.

კ

კარიოტიპი – ინდივიდის ქრომოსომების ნაკრები. ამ ტერმინს კიდევ ხმარობენ ინდივიდის სისტემატიზებული და რანჟირებული ქრომოსომების მიკროფოტოსურათის მიმართ.

კბ (კილობასი ან კილობასი წყვილი) – 1000 ფუძისაგან შედგენილი დნმ-ის ან რნმ-ის თანამიმდევრობის ერთეული.

კ-დნმ – *იხ. კომპლემენტარული დნმ.*

5' კეპი – მოდიფიცირებული ნუკლეოტიდი, რომელიც ემატება მზარდი ი-რნმ-ის ჯაჭვს 5' დაბოლოებაზე; იგი საჭიროა ი-რნმ-ის ნორმალური პროცესინგის, სტაბილურობისა და ტრანსლაციისთვის.

კვადრივალენტი – ბალანსირებული ტრანსლოკაციის მქონე უჯრედში, ოთხი ქრომოსომის კომპლექსი, რომელიც ყალიბდება I მეიოზის სინაფსის დროს და შედგება ორი ტრანსლოკაციის მატარებელი და ორი ნორმალურად დაწყვილებული ქრომოსომებისაგან, რომლებიც შეესაბამება ტრანსლოკაციაში მონაწილე ქრომოსომებს.

კინეტოქორი – ცენტრომერასთან მდებარე სტრუქტურა, რომელზეც ემაგრება თითისტარას ძაფები.

კისრის ნაოჭი – ულტრაბგერითი სურათი, რომელიც გამოსახავს ექოგენურ სივრცეს, კანის ხაზსა და რბილ ქსოვილს შორის, რომლითაც ამოფენილია ხერხემლის კისრის ნაწილი ნაყოფის კისრის კანქვეშა ქსოვილში. დაკავშირებულია ნაყოფის ანეუპლოიდურობასთან.

კლინიკური გამოსადეგობა – ტერმინი გამოიყენება კლინიკურ-ლაბორატორიული ტესტის მიმართ და გამოხატავს ამ ტესტის ეფექტიანობას პაციენტის სამედიცინო მომსახურების თვალსაზრისით.

კლინიკური დასაბუთებულობა – ტერმინი გამოიყენება კლინიკურ-ლაბორატორიული ტესტის მიმართ და გამოხატავს ამ ტესტის შესაძლებლობას – გამოავლინოს ის დაავადება, რა მიზნითაც შემუშავდა ეს ტესტი.

კლინიკური ჰეტეროგენურობა – ტერმინი, რომელიც ასახავს კლინიკურად განსხვავებული ფენოტიპების არსებობას, რომლებიც განპირობებულია ერთ და იმავე გენში წარმოშობილი მუტაციებით.

კლონი – 1. მიტოზით წარმოქმნილი უჯრედის ხაზი, რომელიც დასაბამს იღებს ერთი საწყისი დედისეული დიპლოიდური უჯრედიდან; ემბრიოლოგიაში – უჯრედთა ხაზი, სადაც უჯრედები გეოგრაფიულად ახლოს დარჩნენ ერთმანეთთან. 2. მოლეკულურ ბიოლოგიაში, რეკომბინანტული დნმ-ის მოლეკულა, რომელიც შეიცავს გენს ან ჩვენთვის საინტერესო სხვა დნმ-ის თანამიმდევრობას. აგრეთვე, ამგვარი უჯრედული ხაზის ან კლონების წარმოშობის პროცესი.

კლონური განვითარება – თანამიმდევრული გენეტიკური ცვლილებების მრავალსაფეხურიანი პროცესი, რომელიც მიმდინარეობს განვითარებადი სიმსივნური უჯრედების პოპულაციაში.

კოდის გადაგვარება – გენეტიკურ კოდზე ითქმის, რომ ის გადაგვარდა, რადგან 20 ცნობილი ამინომჟავადან უმეტესობა კოდირდება ერთზე მეტი კოდონით.

კოდომინანტური – თუ წყვილის ორივე ალელი ექსპრესირდება ჰეტეროზიგოტულ მდგომარეობაში, მაშინ ალელები (ან მათ მიერ დეტერმინირებული ნიშნები, ან ორივე) კოდომინანტურია.

კოდონი – დნმ-ის ან რნმ-ის მოლეკულის სამფუძიანი ტრიპლეტი, რომელიც ერთ სპეციფიკურ ამინომჟავას შეესაბამება.

კოლინეარობა – გენის დნმ-ის ფუძეთა თანამიმდევრობასა (ან მისგან ტრანსკრიბირებული რნმ-ს) და შესაბამისი პოლიპეპტიდის ამინომჟავათა თანამიმდევრობას შორის პარალელური ურთიერთკავშირი.

კომიტირება – ემბრიონული უჯრედის გადასვლა მულტიპოტენტური მდგომარეობიდან მისი წინასწარ განსაზღვრულ კონკრეტულ მდგომარეობამდე.

კომპაუნდი (კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი) – ინდივიდი ან გენოტიპი ორი განსხვავებული მუტანტური ალელით ერთ და იმავე ლოკუსში. არ უნდა შეგვეშალოს ჰომოზიგოტში, რომელიც ატარებს ორ იდენტურ მუტანტურ ალელს.

კომპლემენტარობა – დნმ-ში ფუძეთა დაწყვილების კომპლემენტური ბუნება.

კომპლემენტარული დნმ (კ-დნმ) – დნმ, რომელიც სინთეზირებულია ინფორმაციული რნმ-ის მატრიციდან ფერმენტ უკუტრანსკრიფტაზას მოქმედების საშუალებით. შედარებისთვის იხ. გენომური დნმ.

კომპლექსური მემკვიდრეობა – მემკვიდრეობის არა-მენდელისეული ფორმა. ჩვეულებრივ, კომპლექსური მემკვიდრეობის მქონე ნიშან-თვისება არის რამდენიმე ლოკუსის ალელის გარემო ფაქტორებთან ურთიერთქმედების შედეგი.

კონკორდანტობა – ახასიათებს ნათესავების წყვილს, რომლის (1) ორივე წევრს აქვს გარკვეული თვისობრივი ნიშანი ან (2) ორივეს აქვს რაოდენობრივი ნიშნის მსგავსი სიდიდეები. იხ. დისკორდანტობა.

კონსენსუს თანამიმდევრობა – გენებში ან ცილებში იდეალიზებული თანამიმდევრობა, სადაც ყოველი ფუძე ან ამინომჟავური ნაშთი შეესაბამება თანამიმდევრობას, რომელიც მრავალი თანამიმდევრობის შედარებისას ყველაზე ხშირად ვლინდება ამ პოზიციაში; მაგალითად, სპლაის საიტების დონორული ან აქცეპტორული კონსენსუს თანამიმდევრობა.

კორელაცია – სტატისტიკური მეთოდი, რომელიც გამოიყენება წყვილ ცვლადებს შორის კავშირის მიმართ, დადებითია კორელაცია რომლის დროსაც ერთი ცვლადის მნიშვნელობის სისტემატურ ზრდას თან სდევს მეორის მნიშვნელობის სისტემატური ზრდა. უარყოფითი კორელაცია ამის საპირისპიროა, ანუ ერთი ცვლადის მნიშვნელობის ზრდას თან სდევს მეორის მნიშვნელობის კლება. განისაზღვრება კორელაციის კოეფიციენტით *r*.

კოჰორტას შესწავლა – მთლიანი პოპულაციის შემთხვევითად შერჩეული ერთეულის შესწავლა გარკვეული ნიშნის არსებობაზე ანდა გარკვეული დროის მანძილზე დაკვირვების შემდეგ განუვითარდათ თუ არა მათ რაიმე დაავადება.

კრიპტული (ფარული) სპლაის-საიტი – დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც კონსენსუს სპლაის საიტის მსგავსია, მაგრამ ნორმაში არ გამოიყენება. ის გამოიყენება მაშინ, როდესაც ნორმალური სპლაის-საიტი იცვლება მუტაციის გამო ან როდესაც მუტაცია კრიპტულ საიტში ზრდის მის გამოყენებას სპლაისინგის მექანიზმის მიერ; იგი შეიძლება შეიცავდეს მაკოდირებელ ან არამაკოდირებელ თანამიმდევრობას.

კროსინგოვერი – სეგმენტების რეციპროკული გაცვლა ჰომოლოგიური ქრომოსომების ქრომატიდებს შორის, რომელიც დამახასიათებელია პირველი მეიოზური გაყოფის პროფაზისათვის. იხ. აგრეთვე რეკომბინაცია. არათანაბარი კროსინგოვერი ხდება ერთმანეთის პირისპირ არასწორად განლაგებულ ქრომატიდებს შორის და იწვევს რეკომბინაციული უბნის დუპლიკაციას ერთ ქრომატიდაში და დელეციას – მეორეში; ასეთი მექანიზმი მუტაციის ხშირი მიზეზია.

ლ

ლაიონის კანონი (ან ჰიპოთეზა) – X ინაქტივაციის ფენომენის ძირითადი მახასიათებლები, რომელიც პირველად აღწერა ბრიტანელმა გენეტიკოსმა მერი ლაიონმა. თავდაპირველად ეწოდებოდა ლაიონის ჰიპოთეზა, თუმცა ამ აღმოჩენის 50 წლისადმი მიძღვნილ იუბილეზე ამ ფენომენს კანონი ეწოდა. ხანდახან გენის ექსპრესიის გაჩუმებას ლაიონიზაციას უწოდებენ. იხ. *X* ინაქტივაცია.

ლიმფობლასტოიდური უჯრედები - ეპშტეინ-ბარის ვირუსით დაღუპული B-ლიმფოციტები კულტურაში.

ლოკუსი – გენის ლოკალიზაციის ადგილი ქრომოსომაში. ლოკუსი შეიძლება დაიკავოს გენის (ალელების) სხვადასხვა ფორმამ (ალელებმა).

ლოკუსის კონტროლის უბანი (LCR) – დნმ-ის დომენი, რომელიც სტრუქტურული გენის კლასტერის გარეთ მდებარეობს და პასუხისმგებელია კლასტერის ფარგლებში გენების სათანადო ექსპრესიაზე.

ლოკუსური ჰეტეროგენურობა – ორ ან მეტ განსხვავებულ ლოკუსში მუტაციების შედეგად იდენტური ფენოტიპების წარმოქმნა.

მ

მაკოდირებელი ძაფი – ორძაფიან დნმ-ში ძაფი, რომელსაც აქვს ისეთივე 5' – 3'-ის შინაარსი (და თანამიმდევრობა, გარდა იმისა, რომ ი-რნმ-ში, სადაც U ჩაენაცვლება T-ს) როგორც ი-რნმ-ს. მაკოდირებელი ძაფი არის ის ძაფი, რომელიც არ ტრანსკრიბირდება რნმ-პოლიმერაზით. მას სხვაგვარად „შინაარსიან" ძაფს უწოდებენ.

მანიფესტირებული ჰეტეროზიგოტი – X-შეჭიდული დარღვევის მიმართ ჰეტეროზიგოტი ქალი, რომელშიც, არაშემთხვევითი X ინაქტივაციის გამო, დაავადება კლინიკურად ვლინდება, თუმცა არა ისე მძიმედ, როგორც ჰემიზიგოტურ დაავადებულ მამაკაცებში.

მანკი (მალფორმაციის სინდრომი) – ადვილად ამოსაცნობი, დისმორფული ნიშან-თვისებები, გამოწვეული რომელიმე ერთი მიზეზით – გენეტიკური ან გარემო ფაქტორით.

მანჰეტენის გრაფიკი – გრაფიკის ყველა P-ს მნიშვნელობა გამოხატავს ასოციაციას ნიშან-თვისებსა და მის ყველა ერთნუკლეოტიდიან (SNPs) პოლიმორფიზმს შორის, რომელიც გამოყენებულია მთლიანი გენომის ასოციაციური (GWAS) კვლევისას. SNP-ები განთავსებულია X ღერძზე მათი გენომში ლოკალიზაციაზე დაყრდნობით, მარცხნიდან 1-ლი ქრომოსომის 1p-დან დაწყებული 22 აუტოსომის თითოეულ მხარის გავლიით. P-ს მნიშვნელობა მოცემულია -Log_{10}-ის სახით Y ღერძზე და რაც უფრო მნიშვნელოვანია ასოციაცია, მით მეტია მისი მნიშვნელობა. მანჰეტენის გრაფიკი ეწოდა იმიტომ, რომ ეს მტკიცე ასოციაციური პიკები ჰგავს მანჰეტენის ცათამბჯენებს (მაგალითისთვის იხ. სურ. 10-11).

მარკერი ქრომოსომა – მცირე ზომის არაიდენტიფიცირებული ქრომოსომა, რომელიც ნანახია ქრომოსომის პრეპარატში. ასევე მოიხსენიებენ როგორც მრავლობით ქრომოსომას ან სტრუქტურულად ანომალიურ ზედმეტ ქრომოსომას.

მარყუჟები – ქრომატინის სამგანზომილებიანი მოწესრიგებული კონფიგურაცია, რომელიც წარმოდგენილია სოლენოიდებად და მიმაგრებულია ქრომოსომის „ღერძთან". მას მიიჩნევენ ქრომოსომის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ერთეულად.

მატარებელი – ინდივიდი, რომელიც ჰეტეროზიგოტულია კონკრეტული მუტანტური ალელის მიხედვით. ტერმინი გამოიყენება იმ ინდივიდების მიმართ, რომლებიც ჰეტეროზიგოტული არიან აუტოსომურ-რეცესიული ალელების მიხედვით, X-შეჭიდული ალელების მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ქალების, ან უფრო იშვიათად, აუტოსომურ-დომინანტური ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების მიმართ, რომლებიც ატარებენ, მაგრამ არ ექსპრესირებენ ამ ალელს (მაგ. ჰანტინგტონის დაავადების ალელის მიხედვით ჰეტეროზიგოტული ადამიანები პრესიმპტომურ ფაზაში).

მატრიცული CGH – შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია, რომლის დროს ხდება ჰიბრიდიზაცია თხელ ფირფიტასთან („ჩიპ-თან"), რომელიც დამზადებულია მინისგან, პლასტმასისგან ან სილიკონისგან და მასზე სათითაოდ აწვეთებენ სხვადასხვა ნუკლეინის მჟავის მრავალრიცხოვან ნიმუშებს. იხ. მიკრომატრიცა.

მბ (მეგაბასი ან მეგაბასი წყვილი) – გენომურ დნმ-ში 1,000,000 ფუძის ან ფუძეთა წყვილის ერთეული.

მგრძნობელობა – სადიაგნოსტიკო ტესტებში, ტესტის დადებითი შედეგების და დაავადების შემთხვევათა თანხვედრის სიხშირე. არ შეგვეშალოს დადებითი პროგნოზის ღირებულებაში.

მეზოდერმა – ადრეული ემბრიონის შუა ჩანასახოვანი შრე; ეს უჯრედები დასაბამს აძლევენ ძვლებს, კუნთებს, შემაერთებელ ქსოვილს, გულს, ჰემოპოეზურ სისტემას, თირკმელებს და სხვა ორგანოებს.

მეზონეფრული სადინარი – სტრუქტურა ადრეული ემბრიონის სასქესო ბორცვებში, რომელიც განვითარდება მამრობით შინაგან სასქესო ორგანოებად მამაკაცებში. ასევე ეწოდება ვოლფის სადინარი.

მეიოზი – გერმინაციულ უჯრედებში არსებული გაყოფის ტიპი, რომლის საშუალებით დიპლოიდური უჯრედებიდან წარმოიქმნება ჰაპლოიდური ქრომოსომული რიცხვის შემცველი გამეტები. ხდება ორი მეიოზურ გაყოფა: I მეიოზი და II მეიოზი. ქრომოსომათა რიცხვის რედუქციას ადგილი აქვს I მეიოზის დროს.

მემკვიდრეობითობა (h^2) – რაოდენობრივი ნიშნის ტოტალური ფენოტიპური დისპერსიის წილი, რომელიც განპირობებულია გენოტიპების სხვადასხვაობით. განიხილება, როგორც რაოდენობრივ ნიშანზე მოქმედი მემკვიდრული ფაქტორის წილის სტატისტიკური შეფასება.

მენდელისეული – მემკვიდრეობის ტიპი, რომელიც ექვემდებარება მენდელის კლასიკურ კანონებს: აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიული და X-თან შეჭიდული. იხ. მონოგენური დარღვევები.

მეოთხეული სტრუქტურა - მოლეკულის სამგანზომილებიანი კონფიგურაცია.

მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები – გენეტიკურად დეტერმინირებული ბიოქიმიური დარღვევა, რომლის დროს სპეციფიკური ცილის დეფექტი აფერხებს მეტაბოლიზმს, რასაც შეიძლება მოჰყვეს პათოლოგიური შედეგები.

მეტასტაზი – ავთვისებიანი უჯრედების გავრცელება სხეულის სხვა უბნებში.

მეტაფაზა – მიტოზის ან მეიოზის ფაზა, რომლის დროსაც ქრომოსომები აღწევენ მაქსიმალურ კონდენსაციას და თითისტარას ძაფებთან დაკავშირების შემდეგ უჯრედის ეკვატორის გასწვრივ დამწკვრივდებიან. ქრომოსომების შესწავლა ყველაზე მოსახერხებელია ამ სტადიაზე. იგი უშუალოდ მოსდევს პრომეტაფაზას.

მეტაცენტრული – ქრომოსომის ტიპი ცენტრომერის ცენტრული მდებარეობით და თითქმის თანაბარი სიგრძის მხრებით.

მეტჰემოგლობინი – ჰემოგლობინის დაჟანგული ფორმა, რომელიც ძირითადად შეიცავს სამვალენტიან რკინას (და არა ორვალენტიანს) და, შესაბამისად, არ შეუძლია ჟანგბადის მიერთება.

მთლიანი გენომის სექვენირება (WGS) – მაღალი გამოსავლიანობის მქონე სექვენირების მეთოდის გამოყენება ადამიანის მთლიანი გენომის სექვენირებისთვის (გარდა რამდენიმე პროცენტისა, რომლის სექვენირებაც შეუძლებელია ამ ტექნოლოგიით). იხ. მთლიანი-ეგზომის სექვენირება.

მთლიანი ეგზომის სექვენირება (WES) – მაღალი გამოსავლიანობის მქონე სექვენირების მეთოდის გამოყენება გენომის დაახლოებით 2%-ის სექვენირებისთვის, რომელიც შეიცავს ინდივიდის ცილამაკოდირებელ ეგზონებს. იხ. მთლიანი-გენომის სექვენირება.

მიკროდელეცია – ქრომოსომული დელეცია, რომელიც არ მოჩანს მიკროსკოპის ქვეშ მისი უაღრესად მცირე ზომის გამო. იხ. აგრეთვე მოსაზღვრე გენის სინდრომი.

მიკრო-მატრიცა – მინიატურულ "ჩიპი", დამზადებული მინის, პლასტმასის ან სილიკონისაგან, რომელზეც ინდივიდუალურად აწვეთებენ მრავალი განსხვავებულ ნუკლეინის მჟავას ცალკეულ ნიმუშებს. იხ. აგრეთვე *CGH,* ექსპრესიის პროფილი.

მიკრო-რნმ (miRNA) – განსაკუთრებული, ათასობით პატარა ერთძაფიანი რნმ-ების კლასი, რომლებიც დაახლოებით 22 ფუძისგან შედგება, რომლებიც ქმნიან გენის მარეგულირებელი მოლეკულების ერთ ან რამდენიმე გავრცელებულ ჯგუფს. ისინი თრგუნავენ ტრანსკრიფციის შემდეგ გენის ექსპრესიას. გამიზნულად სპეციფიკური ი-რნმ-ის დარღვევით ან ი-რნმ-ის ტრანსლაციის დათრგუნვით.

მიკროსატელიტი – იხ. მოკლე ტანდემური განმეორებადობის პოლიმორფიზმი *(STRP).*

მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI) - სიმსივნური უჯრედების ფენოტიპი, სადაც არასწორი დაწყვილების რეპარაციაში მონაწილე გენების ფუნქციის დაკარგვა იწვევს შეცდომებს, მაგალითად როდესაც არ ხდება არასწორი დაწყვილების შეცდომის რეპარაცია მიკროსატელიტების რეპლიკაციის დროს. ამგვარი შეცდომები იწვევს ქსოვილის მოზაიციზმს, ასე რომ მრავალ ტანდემურ პოლიმორფულ ლოკუსში სიმსივნე შეიცავს ორზე მეტ ალელს.

მინისატელიტი - იხ. *VNTR.*

მისენს მუტაცია – მუტაცია, რომლის შედეგად ერთი ამინომჟავის სპეციფიკური კოდონი იცვლება სხვა ამინომჟავის სპეციფიკური კოდონით.

მიტოზი – უჯრედის ჩვეულებრივი გაყოფის პროცესი, რომლის შედეგად წარმოიქმნება მშობლისეული უჯრედის გენეტიკურად იდენტური ორი უჯრედი.

მიტოზური თითისტარა - მიტოზურ უჯრედში მდებარე მიკროტუბულური სტრუქტურა, რომელსაც ემაგრება ცენტრომერები. ახორციელებს შვილეული ქრომატიდების დაცილებას საწინააღმდეგო პოლუსებისაკენ მიტოზის ანაფაზის დროს.

მიტოქონდრიული „ბოთლის ყელის" ეფექტი – ოოგენეზის სტადია, რომლის დროს წინამორბედი ოოციტის მიტოქოდრიების საერთო რაოდენობიდან მხოლოდ მცირე ნაწილი გადაეცემა შვილეულ უჯრედებს; ეს მნიშვნელოვნად ცვლის შვილეული უჯრედების მიერ მემკვიდრეობით მიღებული მუტანტური და ველური ტიპის მიტოქონდრიების თანაფარდობას.

მიტოქონდრიული დნმ (მიტ-დნმ) – მიტოქონდრიის რგოლურ ქრომოსომაში ლოკალიზებული დნმ (მიტ-დნმ). ყოველ უჯრედში არსებობს მიტოქონდრიული დნმ-ის მრავალი ასლი, რომელიც დედისეული წარმოშობისაა და 5-ჯერ 10-ჯერ უფრო სწრაფად წარმოიქმნება ვიდრე გენომური დნმ.

მიტოქონდრიული მემკვიდრულობა – მემკვიდრეობა, სადაც კოდირებული ნიშნის გადაცემა ხდება მიტოქონდრიულ გენომში. რადგან მიტოქონდრიული გენომი გადაეცემა მხოლოდ დედის მხრიდან, მიტოქონდრიული მემკვიდრულობა მხოლოდ დედისეულია.

მოდიფიკატორი გენი – გენი, რომლის ალელები ცვლის არაალელურ გენში წარმოშობილი მუტაციებით განპირობებულ ფენოტიპს. ხშირად, სხვა ლოკუსებში მდებარე ვარიანტებით შეიძლება აიხსნას მენდელისეული დარღვევების ვარიაბელური ექსპრესიულობა.

მოზაიკური განვითარება – ემბრიოლოგიური განვითარება, რომლის დროსაც ემბრიონის განსხვავებული უბნები დამოუკიდებლად ვითარდებიან გარემომცველი ქსოვილებისაგან. იხ. რეგულატორული განვითარება.

მოზაიციზმი – აღნიშნავს ინდივიდს ან ქსოვილს, რომელიც შეიცავს ერთი ზიგოტიდან წარმოშობილ, სულ მცირე, ორ უჯრედულ ხაზს, რომლებიც გენოტიპით ან კარიოტიპით განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. არ უნდა შეგვეშალოს ქიმერაში.

მოკლე ტანდემურ განმეორებათა პოლიმორფიზმი (STRP) – პოლიმორფული ლოკუსი, რომელიც მოიცავს ტანდემურად განმეორებადი დინუკლეოტიდების, ტრინუკლეოტიდების ან ტეტრანუკლეოტიდების ცვალებად ერთეულებს - $(TG)_n$, $(CAA)_n$ ან $(GATA)_n$; ამ ერთეულების განსხვავებული რაოდენობა შეადგენს სხვადასხვა ალელს. მათ ასევე უწოდებენ მიკროსატელიტურ მარკერს.

მონოზიგოტური ტყუპები – ერთი ზიგოტიდან განვითარებული და, მაშასადამე, გენეტიკურად იდენტური ტყუპები. მათ, ასევე, იდენტური ტყუპებსაც უწოდებენ.

მონოსომია – ქრომოსომული ნაკრები, რომლის ერთ ქრომოსომულ წყვილს აკლია ერთი ქრომოსომა, როგორც ეს ხდება 45,X ტერნერის სინდრომის შემთხვევაში.

მორფოგენეზი – პროცესი, რომლის დროსაც უჯრედის ფორმის, ადჰეზიის, მოძრაობის და რაოდენობის ცვლილებები იწვევს სამგანზომილებიანი სტრუქტურის ფორმირებას.

მორფოგენი – განვითარების პროცესში ორგანიზმის ლოკალურ უბანში წარმოქმნილი ნივთიერება, რომელიც დიფუზიის გზით გამოდის გარეთ და ქმნის კონცენტრაციის გრადიენტს, რის საფუძველზეც უჯრედები ორი ან მეტი სპეციფიკური განვითარების გზიდან ერთ-ერთს დაადგებიან (რაც დამოკიდებულია კოცენტრაციაზე).

მოსაზღვრე გენის სინდრომი – სინდრომი, რომელიც არის ქრომოსომული დნმ-ის მიკროდელეციის შედეგი და რომელიც ვრცელდება ორ ან მეტ მომიჯნავე (მიმდებარე) ლოკუსზე. მას აგრეთვე სეგმენტურ ანეუსომიას უწოდებენ.

მოსაზღვრე სეგრეგაცია - ქრომოსომის სეგრეგაციის ტიპი ბალანსირებული რეციპროკული ტრანსლოკაციის მქონე უჯრედში, რომელსაც ადგილი აქვს კვადრივალენტის სინაფსის შემდეგ, როდესაც ხდება არაბალანსირებული გამეტების ჩამოყალიბება, რომელთაც გააჩნიათ ტრანსლოკაციური ქრომოსომების თითოეული ცენტრომერის მხოლოდ ერთი ასლი (1-ლი საზღვარი) ან გააჩნიათ ერთი ან მეორე ტრანსლოკაციური ქრომოსომის ორი ასლი, მაგრამ არა ორივე (მე-2 საზღვარი) (იხ. სურ. 5-12).

მრავლობითი ჰიპოთეზური ტესტირება – სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცრუ-დადებითი პასუხების მიზეზი, როდესაც მრავალი ჰიპოთეზებიდან ერთი ავლენს სტატისტიკური მნიშვნელოვნების დონეს შემთხვევითად, და არა იმიტომ რომ ტესტის შედეგი მართლაც სწორია.

მულტიპლექს ლიგაციაზე-დამოკიდებული ზონდის ამპლიფიკაცია - ლაბორატორიული მეთოდი, რომელიც გენის სხვადასხვა სეგმენტების ასლის რიცხვების ერთდროული გაზომვის საშუალებას იძლევა ლიგაციის და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR) მრავალჯერადი განმეორების შედეგად. გამოიყენება გენის ფარგლებში დელეციების და დუპლიკაციების აღმოსაჩენად.

მულტიფაქტორული დაავადება – დაავადებები, რომლებიც ვლინდება მრავალი, გენეტიკური და გარემო, ფაქტორის ერთობლივი მოქმედების შედეგად. ხასიათდება არა მენდელისეული, არამედ კომპლექსური მემკვიდრეობის ტიპით.

მუტაგენი – აგენტი, რომელიც იწვევს ცვლილებებს და ამით ზრდის სპონტანური მუტაციების სიხშირეს დნმ-ში.

მუტანტი – მუტაციის შედეგად შეცვლილი გენი; ასევე გამოიყენება მუტანტური გენის მატარებელი ორგანიზმის აღსანიშნავად (მაგრამ არ იხმარება ადამიანის მიმართ).

მუტაცია – ნებისმიერი მუდმივი მემკვიდრული ცვლილება გენომური დნმ-ის თანამიმდევრობაში. იხ. ვარიანტი.

მუტაციის სიხშირე (μ) – მუტაციის სიხშირე მოცემულ ლოკუსში, რომელიც ვლინდება მუტაციების სახით ერთ ლოკუსში ერთ გამეტაში (ან ერთ თაობაში).

მშობლისეული გადაცემის ცდომილება – ფენომენი, ნანახი არამდგრადი განმეორებების ექსპანსიის მუტაციების მემკვიდრეობის შემთხვევაში; განმეორების ექსპანსიებს ადგილი აქვს იმ შემთხვევებში, როდესაც მუტაციის გადაცემა ხდება მხოლოდ ერთი მშობლის მიერ.

მშობლისეული ჰაპლოტიპი - გამეტის ჰაპლოტიპი, რომელიც აგრეთვე აქვს მშობელს (მაგ. არ მოხდა კროსინგოვერი გამეტოგენეზის დროს და ჰაპლოტიპი არ დაირღვა). ასევე ეწოდება არარეკომბინანტული ჰაპლოტიპი. საწინააღმდეგო მნიშვნელობისაა არამშობლისეული ანუ რეკომბინანტული ჰაპლოტიპი.

ნ

ნათესაობის ხარისხი – საგვარტომოში მანძილი ორ ინდივიდს შორის. პირველი რიგის ნათესავები არიან მშობლები, და-ძმები და შვილები. მეორე რიგის ნათესავები არიან ბიძები, დეიდები და მამიდები, ბიძაშვილები, დეიდაშვილები და მამიდაშვილები, ბებია-ბაბუები და შვილიშვილები.

ნაწილობრივი მონოსომია - სუბქრომოსომული მუტაცია, რომელიც იწვევს ქრომოსომის სეგმენტის ერთი ასლის დაკარგვას.

ნაწილობრივი ტრისომია - სუბქრომოსომული მუტაცია, რომელიც იწვევს ქრომოსომის სეგმენტის ერთი ზედმეტი ასლის წარმოქმნას.

ნეოპლაზია – ანომალიური ზრდა, გამოწვეული ნორმალურ უჯრედულ პროლიფერაციასა და ნორმალურ უჯრედულ „ცვეთას“ შორის წონასწორობის დარღვევით. შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი ან ავთვისებიანი (კიბო).

ნიშნის გადაცემა მამაკაციდან მამაკაცზე – ნიშნის მემკვიდრულობის ტიპი, რომელიც გადადის მამიდან მის ყველა ვაჟიშვილზე, მაგრამ არცერთ ქალიშვილზე (სხვაგვარად უწოდებენ ჰოლანდრულ მემკვიდრეობას).

ნონსენს-განპირობებული ი-რნმ-ის დეგრადაცია - ი-რნმ-ების ხარისხის კონტროლის მექანიზმი, რომელიც ამოიცნობს და დეგრადაციას ახდენს მუტანტურ, ნაადრევი ტერმინაციის (ნონსენს) კოდონის შემცველ ი-რნმ-ს, რითაც ხდება არასწორი/შემოკლებული ცილის ტრანსლაციის პრევენცია.

ნონსენს მუტაცია – ერთი ფუძის ჩანაცვლება დნმ-ში, რომლის შედეგად წარმოქმნება ჯაჭვის ტერმინაციის კოდონი.

ნორმალური განაწილება – სიმეტრიული, ზარის ფორმის მრუდი, რომელიც აჩვენებს გაზომილი რაოდენობის კონკრეტული მნიშვნელობის სიხშირეს პოპულაციაში.

ნუკლეოზიდი – აზოტოვანი ფუძე და 5-ნახშირბადიანი შაქარი. ადენოზინი, ციტოზინი, გუანოზინი და თიმიდინი (დნმ-ში) ან ურიდინი (რნმ-ში).

ნუკლეოსომა – ქრომატინის პირველადი სტრუქტურული ერთეული, რომელიც შედგება დნმ-ის 146 ფუძე წყვილისაგან, რომელიც თავის მხრივ ორჯერ ეხვევა რვა ჰისტონის მოლეკულისაგან წარმოქმნილ გულს.

ნუკლეოტიდი – მოლეკულა, რომელიც შედგება აზოტოვანი ფუძის, 5-ნახშირბადიანი შაქრის (ნუკლეოზიდი) და ფოსფატური ჯგუფისაგან, რომელიც უკავშირდება შაქრის მოლეკულის მე-5' ნახშირბადს. ნუკლეინის მჟავა არის მრავალი ნუკლეოტიდის პოლიმერი.

ნულოვანი ალელი – ალელი, რომელიც იწვევს გენის პროდუქტის მთლიანად არარსებობას ან ამ პროდუქტის ფუნქციის სრულ დაკარგვას.

ო

ობლიგატური ჰეტეროზიგოტი – ინდივიდი, რომელიც შეიძლება იყოს კლინიკურად ჯანმრთელი, მაგრამ მისი საგვარტომოდან გამომდინარე, უნდა ატარებდეს სპეციფიკურ მუტანტურ ალელს.

ობოლი დაავადება - დაავადება იშვიათია ან ობოლი, თუ იგი აღენიშნება ამერიკელი პოპულაციის 200,000-ზე ნაკლებ ინდივიდს, ან, ევროპაში, მისი სიხშირე შეადგენს 1:2000 ან ნაკლები. გენეტიკური ობოლი დაავადებების უმეტესობა მონოგენურია.

ოლიგონუკლეოტიდი - დნმ-ის მოკლე მოლეკულა (საშუალოდ 8-50 ფუძეთა წყვილი), რომელიც სინთეზდება ჰიბრიდიზაციისთვის ან პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისთვის.

ონკოგენი – სიმსივნის განვითარებაზე პასუხისმგებელი დომინანტური გენი. ონკოგენების მუტაციამ, ჭარბმა ექსპრესიამ ან ამპლიფიკაციამ სომატურ უჯრედებში შესაძლოა გამოიწვიოს ნეოპლაზმური ტრანსფორმაცია. შეადარეთ პროტო-ონკოგენებს და სიმსივნის-სუპრესორ გენებს.

ოოგონია - ქალებში წინამორბედი გერმინაციული უჯრედებიდან წარმოქმნილი უჯრედები, რომლებიც ვითარდებიან პირველად ოოციტებად ნაყოფის პერიოდის მესამე თვის ბოლოს. პირველადი ოოციტები შედიან I მეიოზის პროფაზაში, შემდეგ ჩერდებიან და მხოლოდ ოვულაციისა და განაყოფიერების დროს ამთავრებენ მეიოზს და დიფერენციაციას მომწიფებული ოოციტის სტადიამდე.

ორთოლოგიური – აღნიშნავს სხვადასხვა სახეობის გენებს, რომლებიც მსგავსია დნმ-ის თანამიმდევრობებით და, ასევე, კოდირებენ იგივე ფუნქციების მატარებელ ცილებს – ყოველ შემთხვევაში ბიოქიმიურ დონეზე მაინც – ყველა სახეობაში. ორთოლოგური გენები წარმოიშვნენ საერთო წინაპრის ერთ და იმავე გენიდან. შეადარეთ პარალოგიურს.

ორმაგი წუთები (ორმაგი მიკროქრომოსომები) - ძალიან პატარა ზომის დამატებითი ქრომოსომები; გენის ამპლიფიკაციის ფორმა.

ორმაგი ჰეტეროზიგოტი – ინდივიდი, რომელიც ჰეტეროზიგოტულია ორი განსხვავებული ლოკუსიდან თითოეულის მიხედვით. შეადარეთ კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტს.

„ორჯერ დარტყმის" მოდელი – ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვით, სიმსივნის ზოგიერთი ფორმის ინიციაცია შეიძლება უკავშირდებოდეს ერთ უჯრედში სიმსივნის სუპრესორი გენის ორივე ალელის ინაქტივაციას.

ოჯახური – ნებისმიერი ნიშანი, რომელიც უფრო ხშირია დაავადებული ინდივიდის ნათესავებში, ვიდრე საერთო პოპულაციაში მიუხედავად იმისა, დაავადება გენეტიკურად, გარემო ფაქტორებით თუ ორივე მათგანით არის განპირობებული.

პ

პარალოგიური – პარალოგიური აღნიშნავს ერთ სახეობის ორ ან მეტ გენს, რომელთაც აქვთ დნმ-ის მსგავსი თანამიმდევრობა და, სავარაუდოდ, კოდირებენ მსგავს, შესაძლოა ურთიერთგადამფარავ, მაგრამ არა იდენტური ფუნქციების მქონე ცილებს. ფიქრობენ, რომ პარალოგიური გენები წარმოიშვნენ საერთო წინაპრის საზიარო გენიდან. მაგალითად, α- და β-გლობინის გენები.

პარამეზონეფრული სადინარი – სტრუქტურა ადრეული ემბრიონის სასქესო ბორცვებში, რომელიც განვითარდება მდედრობითი შინაგან სასქესო ორგანოებად ქალში. ასევე ეწოდება მიულერისეული სადინარი.

პატარა (მოკლე) ინტერფერენციული რნმ-ები (siRNA) –ბუნებრივი ანსინთეზური 20-25 ნუკლეოტიდისსიგრძის ორძაფიანი რნმ-ის მოლეკულების კლასი, როლებიც არეგულირებენ გენის ექსპრესიას კომპლემენტარული ი-რნმ-ის დეგრადაციის გზით, რნმ-ის ინტერფერენციის პროცესით. მათ გააჩნიათ შესაძლო თერაპიული პოტენციალი ისეთი სამიზნეების წინააღმდეგ, რომელთა სხვაგვარად წამლებით მკურნალობა ვერ ხდება.

პაქიტენა – I მეიოზის ფაზა სინაფსის შემდეგ, როდესაც ადგილი აქვს მეიოზურ რეკომბინაციას.

პენეტრანტობა – დაავადების გამომწვევი გენოტიპის მატარებელი ინდივიდების წილი, რომლებსაც აქვთ დაავადების რამე ნიშანი ან სიმპტომი. შეადარეთ ექსპრესიულობას.

პირველადი ტრანსკრიფტი – გენის საწყისი, არაპროცესირებული რნმ-ტრანსკრიფტი, რომელიც სწორხაზოვნად იმეორებს გენომურ დნმ-ს და შეიცავს როგორც ინტრონებს, ისე ეგზონებს.

პირველადი შევიწროვება – *იხ. ცენტრომერი.*

პირიმიდინები – აზოტის შემცველი ფუძეების ერთ-ერთი ტიპი (მეორე - პურინები) დნმ-ში და რნმ-ში (ციტოზინი და თიმინი დნმ-ში, ციტოზინი და ურაცილი რნმ-ში).

პირობითი ალბათობა – 1. ბეისის ანალიზში, არის დაკვირვების შედეგის ხდომილების ალბათობა (შანსი), იმის გათვალისწინებით, რომ კონსულტანდს აქვს გარკვეული გენოტიპი. წინასწარი და პირობითი ალბათობების ნამრავლი არის საერთო ალბათობა. 2. უფრო ზოგადად, ბეისის ანალიზის სინონიმი.

პლეიოტროპია – ერთი ალელის ან ალელური წყვილის მრავლობითი ფენოტიპური გამოვლინება. ტერმინი განსაკუთრებით მაშინ გამოიყენება, როდესაც ეფექტებს შორის კავშირი არც ისე თვალსაჩინოა.

პლურიპოტენტური – ასახავს ემბრიონულ უჯრედებს, რომელთაც შეუძლიათ მისცენ დასაბამი სხვადასხვა ტიპის დიფერენცირებულ ქსოვილებს ან სტრუქტურებს, მათი მდებარეობისა და გარემო ფაქტორებზე დამოკიდებულებით.

პოლარიზების აქტივობის ზონა – რეგიონი კიდურის ჩანასახის განვითარებაში, რომელშიც მორფოგენური სეკრეტებით (hedgehog - SHH) იქმნება გრადიენტი კიდურის ჩანასახის უკანა მხარის განვითარებაში.

პოლარული სხეულები – ორიდან ერთ-ერთი უჯრედი, რომელიც წარმოიქმნება ოოგენეზში I მეიოზის დროს და ორიდან ერთ-ერთი უჯრედი რომელიც წარმოქმნება II მეიოზში, რომელთაც გააჩნიათ ძალიან მცირე რაოდენობის ციტოპლაზმა და არ წარმოადგენენ ფუნქციურ კვერცხუჯრედებს.

პოლიადენილაციის საიტი – საიტი, სადაც მომწიფებული ი-რნმ-ის სინთეზის პროცესში, 20-დან 200-მდე ადენოზინის ნაშთი (პოლი A კუდი) ემატება რნმ-ის ტრანსკრიპტს 3' ბოლოზე, რითაც ხელს უწყობს მის სტაბილურობას და ბირთვიდან გამოსვლას.

პოლიგენური – მემკვიდრეობა, რომელიც განისაზღვრება სხვადასხვა ლოკუსებში მდებარე მრავალი გენით, რომელთაც ახასიათებთ ჯამური მოქმედება; უნდა გავარჩიოთ კომპლექსური მემკვიდრეობისაგან, რომელსაც ადგილი აქვს მულტიფაქტორული დაავადებების დროს, სადაც მოქმედებენ როგორც გარემო, ისე გენეტიკური ფაქტორები.

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR) – მოლეკულურ-გენეტიკური მანიპულაცია, რომლის მეშვეობით დნმ-ის ან რნმ-ის მოკლე თანამიმდევრობები ამპლიფიცირდება დიდი ოდენობით ორი ფლანკირებულ ოლიგონუკლეოტიდური პრაიმერის საშუალებით, რომლებიც გამოიყენება განმეორებად ციკლებში პრაიმერების დაგრძელების და დნმ-ის სინთეზის პროცესში დნმ-პოლიმერაზათი.

პოლიმორფიზმი – ორი ან მეტი ალტერნატიული გენოტიპის ერთდროული არსებობა პოპულაციაში, როდესაც თითოეული მათგანის სიხშირე აღემატება სიხშირეს, რომელიც განმეორებითი მუტაციის შემთხვევაში იქნებოდა. მიიჩნევენ, რომ ლოკუსი პოლიმორფულია, თუ უფრო იშვიათი ალელის სიხშირე არის 0,01-ი, რაც ნიშნავს, რომ ჰეტეროზიგოტების სიხშირე იქნება არანაკლებ 0,02-სა. ნებისმიერ ალელი, რომელიც გვხვდება ამაზე უფრო დაბალი სიხშირით იშვიათი ვარიანტია.

პოპულაციური გენეტიკა – გენეტიკური ვარიანტების სიხშირის რაოდენობრივი შესწავლა პოპულაციაში, და აგრეთვე ამ სიხშირეების ცვლილებების კვლევა დროის განმავლობაში პოპულაციებში და პოპულაციებს შორის.

პრეიმპლანტაციური დიაგნოზი – არის პრენატალური დიაგნოზის ტიპი, როდესაც ინ ვიტრო განაყოფიერებით მიღებულ მრავალუჯრედიან ემბრიონს ბლასტომერის ან ბლასტოცისტის სტადიაზე მოაცილებენ ერთ ან რამოდენიმე უჯრედს და ატარებენ მის ტესტირებას დაავადების გამომწვევი მუტაციის მატარებლობაზე. შემდეგ, ორსულობის მიზნით, ჯანმრთელი ემბრიონი საშვილოსნოში გადააქვთ. ამგვარად, შესაძლებელია თავი ავარიდოთ ქორიონული ხაოს ანალიზით ან ამნიოცენტეზით გამოვლენილი დაავადებული ნაყოფის აბორტის გადაწყვეტილების მიღების საჭიროებას.

პრემუტაცია – არასტაბილური განმეორებების დარღვევებში (მაგ. ფრაგილური X სინდრომის შემთხვევაში) განმეორებათა რიცხვის ზომიერი ექსპანსია, რომელიც მეიოზის დროს კიდევ უფრო იზრდება და იწვევს ლეტალურ დარღვევებს ნაყოფში. პრემუტაცია შესაძლოა იყოს ასიმპტომური, მაგ., ჰანტინგტონის დაავადების დროს, ან შესაძლოა იყოს დაკავშირებული კონკრეტულ სინდრომთან, როგორიცაა ფრაგილური *X*–ასოცირებული ტრემორ/ატაქსიური სინდრომი ინდივიდებში, რომელთაც აქვთ *FMR1* გენის ტრიპლეტის განმეორების ექსპანსიები პრემუტაციურ დონეზე.

პრობანდი – ოჯახის დაავადებული წევრი, ვისი მიზეზითაც ტარდება გენეალოგიური ანალიზი. მას ასევე უწოდებენ საკვლევ პირს.

პრომოტორი – დნმ-ის თანამიმდევრობა, რომელიც მდებარეობს გენის 5' ბოლოზე, საიდანაც იწყება ტრანსკრიფცია.

პრონუკლეუსი – სპერმატოზოიდის და კვერცხუჯრედის ქრომოსომები, რომლებიც მდებარეობენ ცალკეულ ბირთვულ მემბრანებში უშუალოდ განაყოფიერების შემდეგ. პირველი მიტოზური გაყოფის შემდეგ მომენტისთვის ქრომოსომების ორი ნაკრები ერთიანდება ერთ ბირთვულ მემბრანაში.

პროპოზიტუსი – *იხ. პრობანდი.*

პროტეომი – დროის გარკვეულ მონაკვეთში უჯრედში, ქსოვილსა და ორგანიზმში არსებული ყველა ცილის ერთობლიობა. შეადარეთ ტრანსკრიპტომას, რომელიც წარმოადგენს რნმ-ის ყველა ტრანსკრიპტის ერთობლიობას და გენომს – დნმ-ის ყველა თანამიმდევრობას.

პროტეომიკა – ბიოქიმიის დარგი, რომელიც ახდენს უჯრედში ან ქსოვილში არსებული ყველა ცილის ყოვლისმომცველ ანალიზს, სტრუქტურის და ფუნქციის მიხედვით კატეგორიზაციას (იხ. პროტეომი). გენომიკის მსგავსად, რომელიც დნმ-ის სექვენირების და ი-რნმ-ის ექსპრესიის ანალიზის ასეთივე კომპლექსური მიდგომაა.

პროტო-ონკოგენი – ნორმალური გენი, რომელიც გარკვეულწილად მონაწილეობს უჯრედის დაყოფაში ან მის პროლიფერაციაში და რომელიც შესაძლოა გააქტივდეს მუტაციით ან სხვა რაიმე მექანიზმით და გარდაიქმნას ონკოგენად.

პროფაზა – უჯრედის დაყოფის პირველი ფაზა, რომლის დროსაც შესაძლებელია ქრომოსომების, როგორც დისკრეტული სტრუქტურების, ვიზუალიზაცია; იწყება ქრომოსომების გამსხვილდება და დამოკლება. პირველი მეიოზური დაყოფის პროფაზა ხასიათდება ჰომოლოგიური ქრომოსომების დაწყვილებით (სინაფსით).

პურინები – აზოტის შემცველი ფუძეების ერთ-ერთი ტიპი (მეორე - პირიმიდინი) დნმ-ში და რნმ-ში (ადენინი და გუანინი).

რ

რაოდენობრივი ნიშანი – გაზომვადი ნიშან-თვისება, რომელიც განსხვავდება სხვადასხვა ინდივიდში და ხშირად შეესაბამება ნორმალურ განაწილებას პოპულაციაში. შეადარეთ თვისობრივ ნიშანს.

რგოლური ქრომოსომა – სტრუქტურულად ანომალიური ქრომოსომა, რომელშიც ქრომოსომის თითოეული მხრის ტელომერი დელეცირებულია და მხრები უერთდება ერთმანეთს, რის შედეგადაც ქრომოსომა ღებულობს რგოლის ფორმას.

რეარანჟირება – ქრომოსომის გაწყვეტა, რომელსაც თან ახლავს მისი არასწორი რეკონსტიტუცია (აღდგენა) და ანომალიური ქრომოსომის წარმოქმნა. არაბალანსირებულმა მდგომარეობამ შესაძლოა განაპირობოს ანომალიური ფენოტიპის წარმოქმნა.

რეგულატორული განვითარება – განვითარების სტადია, რომლის დროს ემბრიონის გარკვეული უბნის მოცილება ან დესტრუქცია კომპენსირდება ემბრიონის სხვა ნაწილებით, რაც იძლევა ნორმალური განვითარების საშუალებას.

რეგულატორული გენი – გენი, რომელიც აკოდირებს რნმ-ს ან ცილის მოლეკულას, რომელიც თავის მხრივ არეგულირებს სხვა გენის ექსპრესიას.

რეგულატორული ელემენტი – დნმ-ის სეგმენტი, როგორიცაა პრომოტორი, იზოლატორი, ენჰანსერი ან ლოკუსის მაკონტროლირებელი უბანი, რომლებიც მდებარეობენ გენში ან გენთან ახლოს და არეგულირებენ გენის ექსპრესიას.

რედუქციული გაყოფა – პირველი მეიოზური გაყოფა, ასე ეწოდება იმიტომ, რომ ამ სტადიაზე უჯრედში ქრომოსომათა რიცხვი მცირდება დიპლოიდურიდან ჰაპლოიდურამდე.

რეკომბინანტული – ინდივიდი, რომელსაც აქვს ალელების ახალი კომბიანცია ჰაპლოტიპში და რომელიც არაა ნანახი მის მშობლებში.

რეკომბინანტული ქრომოსომა – ქრომოსომა, რომელიც ყალიბდება მეიოზში კროსინგოვერის დროს მშობლისეული ქრომოსომების ჰომოლოგიურ წყვილებს შორის რეციპროკული სეგმენტების გაცვლით.

რეკომბინაცია – ალელების ახალი კომბინაციების წარმოქმნა კროსინგოვერის დროს მათი დაწყვილებისას.

რეკომბინაციის წილი (θ) – ორი ლოკუსის მიხედვით ჰეტეროზიგოტი მშობლის შვილების წილი, რომელთაც მიღებული აქვთ ლოკუსებს შორის რეკომბინანციის მატარებელი ქრომოსომა. აღინიშნება ბერძნული სიმბოლოთი θ.

რეპლიკაციის საწყისი - ქრომოსომის გასწვრივ მდებარე ასობით ათასი საიტიდან ერთ-ერთი, სადაც იწყება დნმ-ის რეპლიკაცია უჯრედის ციკლის S ფაზაში.

რეპლიკაციური სეგრეგაცია – მიტოქონდრიების შემთხვევითი განაწილება შვილეულ უჯრედებში.

რეპულსია – ასახავს ორ სხვადასხვა, მაგრამ სინტენიურ ლოკუსებში მდებარე ორი ალელის ფაზას, როდესაც ერთ-ერთ ლოკუსში მდებარე ერთი ალელი არ მდებარეობს იგივე ქრომოსომაზე, სადაც მდებარეობს მეორე ალელი. იხ. ფაზა და დაწყვილება.

რეტროვირუსი – რნმ-ის გენომის მქონე ვირუსი, რომელიც ვრცელდება რნმ-ის გარდაქმნით დნმ-ად ფერმენტ უკუტრანსკრიპტაზას მეშვეობით.

რეტროპოზიცია – პროცესი, როდესაც განმეორებადი ელემენტის (როგორიცაა *Alu* ან *LINE*) ტრანსკრიფციის შედეგად მიღებული რნმ-ის მოლეკულა ტრანსკრიბირდება უკუტრანსკრიპტაზას მეშვეობით დნმ-ის მოლეკულად, რომელიც შემდგომში ჩაჯდება გენომის სხვა უბანში.

რეცესიული - ნიშანი, რომელიც ვლინდება მხოლოს ჰომოზიგოტურ, კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტურ ან ჰემიზიგოტურ მდგომარეობაში.

რეციპროკული ტრანსლოკაცია – *იხ. ტრანსლოკაცია.*

რიბონუკლეინის მჟავა - *იხ. რნმ.*

რიბოსომა – ციტოპლაზმური ორგანოიდი, რომელიც შედგება რიბოსომული რნმ-სა და ცილისაგან, და რომელზეც ი-რნმ-ის თანამიმდევრობების მიხედვით სინთეზდება პოლიპეპტიდები.

რისკი – მოვლენის განვითარების ალბათობა. ხშირად ითვლება შემდეგნაირად: მოვლენის განვითარების რაოდენობა გაყოფილი ამ მოვლენის განვითარების შესაძლებლობათა საერთო რაოდენობაზე. ისევე როგორც ყველა სხვა ალბათობის დროს, რისკის მნიშვნელობა მერყეობს 0-დან 1-მდე.

რნმ (რიბონუკლეინის მჟავა) – ნუკლეინის მჟავა, რომელიც წარმოიქმნება დნმ-ის მატრიცაზე და შეიცავს რიბოზას ნაცვლად დეოქსირიბოზისა. ინფორმაციული რნმ (ი-რნმ) წარმოადგენს მატრიცას, რომელზეც სინთეზდება პოლიპეპტიდები. ტრანსპორტულ რნმ-ს (ტ-რნმ) მოაქვს რა აქტივირებული ამინომჟავები, რიბოსომებთან ერთად აწყობს მათ ი-რნმ-ის მატრიცის გასწვრივ. რიბოსომული რნმ (რ-რნმ), წარმოადგენს რიბოსომების კომპონენტს და ფუნქციონირებს როგორც პოლიპეპტიდის სინთეზის არასპეციფიკური საიტი. არამაკოდირებელი რნმ-ები (ამ-რნმ) წარმოადგენენ ტრანსკრიბირებული რნმ-ის მოლეკულებს, რომლებიც არ კოდირებენ ცილებს და პირდაპირი გზით არ მონაწილეობენ ტრანსლაციაში, როგორც ტ-რნმ და რ-რნმ, თუმცა მონაწილეობენ გენის ექსპრესიის რეგულაციაში. ზოგიერთი ამ-რნმ ძალიან გრძელია (როგორც მაგალითად X-ინაქტივაციაში მონაწილე *XIST* გენის პროდუქტი) და მათ ხშირად მოიხსენიებენ, როგორც გრძელ არამაკოდირებელი რნმ-ს (გამ-რნმ).

რნმ-ის ინტერფერენცია (RNAi) – გენის ექსპრესიის რეგულაციის სისტემა, სადაც რნმ-ის მოკლე სეგმენტები (დაახლოებით 22 ფუძის სიგრძის) ი-რნმ-თან ერთად წარმოქმნიან ორძაფიან სტრუქტურებს და განაპირობებენ მის დესტრუქციას ან ბლოკავენ მის ტრანსლაციას. (იხ. მიკრო რნმ). მეცნიერები იყენებენ გენის რეგულაციის ამ ნორმალურ, ენდოგენურ სისტემას რათა შექმნან ახალი და მძლავრი ტექნოლოგიები გენის გასაჩუმებლად ეგზოგენურად მიღებული ინტერფერენციული რნმ-ის თანამიმდევრობების გამოყენებით.

რნმ-ის რედაქტირება – რნმ -ის ტრანსკრიპტების პოსტ-ტრანსკრიფციული მოდიფიკაცია, რომლის შედეგადაც ი-რნმ-ში ხდება გარკვეული კოდონების შეცვლა, ასე რომ ისინი განსხვავდებიან დნმ-ის მიერ თავდაპირველად კოდირებული კოდონებისაგან. ყველაზე ხშირია ადენინის დეამინაცია ინოზინის წარმოქმნით, რომელსაც ტრანსლაციის მექანიზმი წაიკითხავს როგორც გუანინს.

რნმ-ის სპლაისინგი – ინტრონების ამოჭრა რნმ-ის პირველადი ტრანსკრიპტიდან და ეგზონების ერთმანეთთან შეერთება მომწიფებული ი-რნმ-ის წარმოსაქმნელად.

რნმ პოლიმერაზა – ფერმენტი, რომელიც ასინთეზებს რნმ-ს დნმ-ის მატრიცაზე. სხვადასხვანაირი რნმ პოლიმერაზები ასინთეზებენ რნმ-ის განსხვავებულ მოლეკულებს; მაგ. ი-რნმ-ების ტრანსკიფცია ხდება რნმ პოლიმერაზა II-ის მეშვეობით.

რობერტსონული ტრანსლოკაცია – ტრანსლოკაცია ორ აკროცენტრულ ქრომოსომას შორის მათი ცენტრომერთან შერწყმით და მოკლე მხრების დაკარგვით.

რუკის მანძილი – თეორიული კონცეფცია, დაფუძნებული იმაზე, თუ რამდენად ხშირია ლოკუსებს შორის რეკომბინაცია. იზომება სენტიმორგანების ერთეულებში და განისაზღვრება გენეტიკური სიგრძით, რომელთა შორის რეკომბინაცია ნანახია მეიოზების 1%-ში.

ს

საგვარტომო – სამედიცინო გენეტიკაში, მემკვიდრული ნიშნის ოჯახური ანამნეზი ან ოჯახური ისტორიის სქემა, რომელზეც აღნიშნულია ოჯახის წევრები, მათი კავშირი პრობანდთან, აგრეთვე მათი მდგომარეობა (სტატუსი) გარკვეულ მემკვიდრულ მდგომარეობასთან მიმართებაში.

საერთო კონტროლის გენები – სიმსივნის სუპრესორი გენები, რომლებიც არაპირდაპირ მონაწილეობენ უჯრედული პროლიფერაციის გაკონტროლების პროცესში დაზიანებული დნმ-ის რეპარაციის და გენომის ერთიანობის შენარჩუნების გზით; ამით ისინი იცავენ პროტოონკოგენებს და უჯრედული ციკლის მცველ სიმსივნის სუპრესორ გენებს მუტაციებისაგან, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს სიმსივნის განვითარება.

საზიანო სელექცია – ამ ტერმინს იყენებენ დაზღვევის სამსახურებში ისეთი ვითარების დასახასიათებლად, როდესაც კომპანიას შედარებით მაღალი გასავალი აქვს ისეთი კლიენტების მომსახურებისას, რომლებსაც აქვთ დაავადების, ინვალიდობის ან ლეტალური პათოლოგიის გაზრდილი რისკი, იციან ამის შესახებ, მაგრამ ფარავენ ინფორმაციას. შესაბამისად, იქმნება დისპროპორცია მაღალი და დაბალი რისკის მქონე ინდივიდების მომსახურების ხარჯებს შორის; სადაზღვევო პრემიები, რომლის დაწესებისას დაზღვევის სამსახურები ეყრდნობია რისკის საერთო პოპულაციურ მაჩვენებლებს, კლიენტთა მომსახურების ხარჯების არაადექვატურია.

საილენსერი – თანამიმდევრობა, რომელიც მოქმედებს *cis* უბანში (მაგ. იმავე ქრომოსომაზე) და თრგუნავს ახლომდებარე გენის ტრანსკრიფციას. საილენსერი შეიძლება იყოს გენის წინ ან მის შემდეგ, ჰქონდეს ისეთივე ან საპირისპირო მიმართულება (განსხვავებით ენჰანსერებისაგან).

საკვერცხეების ნაადრევი დისფუნქცია – საკვერ-ცხეების ნორმალური ფუნქციონირების დაკარგვა 40 წლამდე.

საკონსულტაციო პირი – გენეტიკურ კონსულტაციაში, ნებისმიერი პირი, რომელიც მიმართავს გეტიკოს-კონსულტანტს გენეტიკური ინფორმაციის მისაღებად.

საკონტროლო უბანი – უჯრედული ციკლის გარკვეული მონაკვეთები, როგორც წესი G_1 და S ან G_2 და M ფაზებს შორის, როდესაც უჯრედი განსაზღვრავს განაგრძოს თუ არა ციკლის შემდგომი ფაზა.

სანათესაო – ოჯახი, ფართო მნიშვნელობით.

სარგებლობის მოტანა – ეთიკური პრინციპი, რომელიც გულისხმობს სხვების კეთილდღეობისთვის ხელშემწყობ ქცევას. იხ. ზიანის მოტანა.

სასქესო ქრომატინი – *იხ. ბარის სხეული.*

სასქესო ქრომოსომები – X და Y ქრომოსომები.

სატელიტური დნმ – დნმ, რომელიც შეიცავს მოკლე განმეორებადი ერთეულების მრავალ ტანდემურ განმეორებას; არ შეგვეშალოს ქრომოსომულ სატელიტში, რომელიც წარმოადგენს აკროცენტრული ქრომოსომების მოკლე მხრების დისტალურ უბნებში მდებარე ქრომატინს.

საუზერნ-ბლოტინგი – ინგლისელი ბიოქიმიკოსის, Eედ საუზერნის მიერ შემუშავებული მეთოდი, რომლის მიხედვით, თავდაპირველად, სპეციალურ ფილტრებზე გადააქვთ დნმ. აქ ხდება მისი დაჭრა ფერმენტებით და შემდეგ კი დატანა გელ-ელექტროფორეზის აპარატში დნმ-ის ფრაგმენტების ზომის მიხედვით დასაცალკევებლად. სპეციფიკური დნმ-ის მოლეკულების ზომა შემდეგ შესაძლებელია ფილტრზე განისაზღვროს მათი ჰიბრიდიზაციის საშუალებით მონიშნული დნმ-ის კომპლემენტურ თანამიმდევრობებთან; შესაძლებელია ვიზუალიზაცია.

სეგმენტური ანეუსომია – ქრომოსომული წყვილის ერთი ქრომოსომიდან მცირე სეგმენტის დაკარგვა, რის გამოც ამ სეგმენტის შესაბამისი გენები ჰომოლოგიურ ქრომოსომაზე ჰემიზიგოტურ მდგომარეობაში აღმოჩნდებიან, ან პარციალური (ნაწილობრივი) ტრისომია, როდესაც ამ სეგმენტის გენები ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში არიან. იხ. აგრეთვე მოსაზღვრე გენის სინდრომი.

სეგმენტური დუპლიკაცია – ჰომოლოგიური თანამიმდევრობების ბლოკები, განაწილებული გენომის რეგიონის გასწვრივ, რომლებიც ხელს უწყობენ მათ შორის ლოკალიზებული დნმ-ის სეგმენტების დუპლიკაციებს და დელეციებს.

სეგრეგაცია – გენეტიკაში, გენეტიკური მასალის განაწილება შვილეულ უჯრედებში. ქრომოსოებისთვის ეს არის ზუსტი განცალკევება ქრომოსომათა ჰაპლოიდურ ნაკრებად I მეიოზში, ან შვილეულ ქრომატიდებად II მეიოზში. მიტოქონდრიისთვის - მიტოზის დროს ახლად წარმოქმნილი მიტოქონდრიების განაწილება შვილეულ უჯრედებში. იხ. გაუთიშველობა და რეპლიკაციური სეგრეგაცია.

სელექცია – პოპულაციურ გენეტიკაში იმ ძალთა მოქმედება, რომლებიც განსაზღვრავენ პოპულაციაში გენოტიპის შედარებით შემგუებლობას და ამგვარად გავლენას ახდენენ გარკვეულ ალელთა სიხშირეზე. სელექციის კოეფიციენტი, s, წარმოადგენს ერთ ლოკუსში მდებარე მუტანტური ალელების პროპორციის საზომს, რომლებიც არ გადაეცემა შემდეგ თაობას და უდრის 1-f, სადაც *f* არის შემგუებლობის კოეფიციენტი.

სენს ძაფი – *იხ. მაკოდირებელი ძაფი.*

სენტიმორგანი (cM) – ქრომოსომის გასწვრივ მდებარე გენებს შორის მანძილის ერთეული; ეწოდა ტომას ჰანტ მორგანის სახელის მიხედვით. ორი ლოკუსი დაშორებულია 1 cM-ით, თუ მათ შორის რეკომბინაცია მეიოზების 1%-ში ხდება.

სიბსები – ყველა და-ძმა ოჯახში.

სიბსი – ძმა ან და.

სიმსივნის გენომის ატლასი (TCGA) – სიმსივნეების დროს ნანახი მუტაციების, ეპიგენომური მოდიფიკაციების და ანომალიური გენის ექსპრესიის პროფილების საჯარო მონაცემთა ბაზა.

სიმსივნის სუპრესორი გენი – უჯრედის პროლიფერაციის რეგულაციაში მონაწილე ნორმალური გენი. ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებმა ორივე ალელში შეიძლება გამოიწვიონ სიმსივნის განვითარება, როგორც ეს ხდება რეტინობლასტომის გენის ან *p53* გენის შემთხვევაში. შეადარეთ ონკოგენს.

სინაფსი – დაწყვილებული ჰომოლოგიური ქრომოსომების ძლიერ დაახლოება პირველი მეიოზური გაყოფის პროფაზაში.

სინაფტონემური კომპლექსი – ცილოვანი კომპლექსი, რომელიც ყალიბდება მეიოზური რეკომბინაციის უბანში და ხელს უწყობს რეკომბინაციას I მეიოზის სინაფსის დროს.

სინდრომი – თავისებური დამახასიათებელი ნიშნების მქონე ანომალიები, რომლებსაც, სავარაუდოდ, უნდა აკავშირებდეს საერთო გამომწვევი მიზეზები.

სინონიმური – აღნიშნავს ერთეული ნუკლეოტიდის ვარიანტს (SNV), რომელიც არ აცვლის კოდონს და შესაბამისად არ იცვლება კოდირებული პეპტიდის ამინომჟავა.

სინპოლიდაქტილია – ხელის მტევნების და ფეხის ტერფების თანდაყოლილი დეფექტი, რომელსაც ახასიათებს ზედმეტი თითების არსებობა და მოსაზღვრე ფალანგების შეზრდა.

სინტენია – ერთი და იმავე ქრომოსომაში ორი და მეტი გენური ლოკუსის ფიზიკური თანაარსებობა დამოუკიდებლად იმისა, არიან თუ არა ისინი შეჭიდული.

სისხლით მონათესავენი – პირები, რომლებიც საერთო წინაპრისგან წარმოიშვნენ.

სისხლის ჯგუფი – ფენოტიპი, რომელიც წარმოიქმნება სისხლის წითელ უჯრედებზე გენეტიკურად დეტერმინირებული ანტიგენებით. ეს ანტიგენები, რომლებიც წარმოქმნილია ალელურ გენთა ნაკრებებით, შეადგენს სისხლის ჯგუფების სისტემას.

სკაფოლდი („ხარაჩო") – არაჰისტონური სტრუქტურა, რომელიც ნანახია ჰისტონების ქრომოსომებიდან ექსპერიმენტული გზით მოცილებისას. მიიჩნევენ, რომ იგი წარმოადგენს ბირთვის და ქრომოსომების სტრუქტურულ კომპონენტს.

სოლენოიდი – ნუკლეოსომების კომპაქტიზებული მწკრივებისაგან აგებული ფიბრილა, რომელიც წარმოქმნის ქრომატინის ორგანიზაციის ფუნდამენტურ ერთეულს.

სომატური მუტაცია – მუტაცია, რომელიც ხდება სომატურ (არა გერმინაციულ) უჯრედებში.

სომატური რეარანჟირება – დნმ-ის თანმიმდევრობათა გადალაგება (გადანაწილება) ლიმფოციტების წინამორბედი უჯრედების ქრომოსომებში, რაც განაპირობებს ანტისხეულების და T-უჯრედების რეცეპტორების მრავალფეროვნებას.

სომატური უჯრედი – ადამიანის ორგანიზმის შემადგენელი უჯრედები, გარდა გერმინაციული უჯრედებისა.

სორტირება – მშობლისეული ქრომოსომების სხვადასხვა კომბინაციის შემთხვევითი განაწილება გამეტებში. არაალელური გენები ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ჯგუფდებიან, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ისინი შეჭიდულია.

სპერმატოგონია – დიპლოიდური უჯრედები, რომლებიც მამაკაცებში ვითარდებიან ადრეული გერმინაციული უჯრედებიდან და იყოფიან მათი პოპულაციის შევსების მიზნით, შემდგომ პუბერტულ პერიოდში განიცდიან განვითარების რამდენიმე საფეხურს, მათ შორის მეიოზს, რის შედეგადაც ვღებულობთ საბოლოოდ დიფერენცირებულ მომწიფებულ სპერმატოზოიდებს.

სპეციალიზებული ცილები – ცილები, რომლებიც ექსპრესირებენ მხოლოდ ერთ ან რამდენიმე ტიპის უჯრედში და გააჩნიათ უნიკალური ფუნქციები, რაც განაპირობებს უჯრედების ინდივიდუალობას რომელშიც ისინი ექსპრესირებენ. შეადარეთ „შიდამეურნეობის" ცილებს.

სპეციფიკაცია – დიფერენციაციის პირველი საფეხური, როდესაც უჯრედი მიჰყვება თავისი განვითარების პროგრამას, თუმცა ჯერ კიდევ შესაძლებელია მათი რეპროგრამირება და საბოლოო განვითარების ბედის შეცვლა თუ მათი ტრანსპლანაცია მოხდება ემბრიონის სხვა ნაწილში.

სპეციფიკურობა – დიაგნოსტიკურ ტესტებში სიხშირე, როდესაც ტესტის პასუხი უარყოფითია დაავადების არარსებობის დროს. არ შეგვეშალოს უარყოფით პროგნოზულ სიდიდეში.

სპლაისინგი – *იხ. რნმ-ის სპლაისინგი.*

სპლაისოპათია – დარღვევა, რომლის ტიპური მაგალითია მიოტონური დისტროფია. ამ დროს ი-რნმ შეიცავს არატრანსლირებადი არასტაბილური განმეორებადობების მუტაციების მასიურ ექსპანსიებს, ამცირებს რა სპლაისინგის ფაქტორებს, რის შედეგადაც უჯრედს არ მიეწოდება სხვა ი-რნმ-ების ნორმალური სპლაისინგისთვის საჭირო ცილები.

სპორადული – სამედიცინო გენეტიკაში, დაავადება, რომელიც არ არის გამოწვეული მემკვიდრეობით მიღებული დაავადების გამომწვევი ალელით. ძალიან ხშირად ახალი გერმინაციული ან სომატური მუტაციის შედეგია.

სრული გენომიის ასოციაციური კვლევა (GWAS) - გენეტიკური ასოციაციური კვლევა, რომელიც იყენებს გენომში განაწილებულ ასობით, ათასობით და მილიონობით პოლიმორფულ ვარიანტს.

სტოპ კოდონი – *იხ. ტერმინაციის კოდონი.*

სტრატიფიკაცია – სიტუაცია, როდესაც პოპულაციაში შემავალი ერთი ქვეჯგუფის წარმომადგენლებს არ შეუძლიათ სხვა ქვეჯგუფის წარმომადგენლებთან თავისუფალი და შემთხვევითი დაწყვილება.

სტრუქტურული გენი – გენი, რომელიც კოდირებს რომელიმე სახის რნმ-ს ან ცილოვან პროდუქტს.

სტრუქტურული რეარანჟირება – ერთი ან მეტი ქრომოსომის რეარანჟირება, რომელიც შეიძლება იყოს ბალანსირებული, თუ ნორმალური გენომის შემადგენლობა არაა შეცვლილი, ან არაბალანსირებული, თუ გენომური შემცველობა არაა ნორმალური.

სტრუქტურული ცილა – ცილა, რომელიც სტრუქტურულ როლს ასრულებს ორგანიზმში, ასეთია მაგალითად კოლაგენი.

სუბმეტაცენტრული – ქრომოსომის ტიპი, რომლის მხრები განსხვავებული სიგრძისაა.

სუბქრომოსომული მუტაცია – მუტაციები, რომლებიც ცვლიან ქრომოსომის მხოლოდ გარკვეულ ნაწილს. შეიძლება გამოიწვიოს ნაწილობრივი ტრისომია ან ნაწილობრივი მონოსომია.

სქესზე დამოკიდებული – ნიშან-თვისება, რომელიც არ არის X- შეჭიდული, მაგრამ განსხვავებული სიხშირით და ხარისხით ვლინდება მამაკაცებში და ქალებში.

სქესთან შეჭიდული – ტერმინი, რომელიც აღნიშნავს შეჭიდულობას რომელიმე სასქესო ქრომოსომასთან. ადამიანის და სამედიცინო გენეტიკაში ეს ტერმინი აღარ გამოიყენება და ამჟამად იხმარება ტერმინები *X*-შეჭიდული და *Y*-შეჭიდული.

სქესით შეზღუდული – ნიშან-თვისება, რომელიც მხოლოდ ერთ სქესისში ექსპრესირდება და არ გვხვდება მეორეში, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ნიშნის განმსაზღვრელი გენი არ არის X-შეჭიდული.

სქესობრივი განვითარების დარღვევა (DSD) – ფენოტიპი, რომელიც ასახავს შეუსაბამობას ქრომოსომულ სქესსა და ფენოტიპურ სქესს შორის.

სხეულის მასის ინდექსი (BMI) – წონის საზომი, რომელიც გამოიყენება ინდივიდების ნაკლები წონის, სათანადო წონის, ზედმეტი წონის და ჭარბი წონის კლასიფიკაციისთვის, სიმაღლით მიხედვით დაზუსტებული. გამოისახება წონის გაყოფით სიმაღლეზე (სიმაღლე კვადრატში (კგ/მ^2).

ტ

ტანდემური განმეორებადობები – ერთი და იმავე (ან მსგავსი) დნმ-ის თანამიმდევრობის ორი ან მეტი ასლი, რომელიც ქრომოსომის გასწვრივ განლაგებულია „თავიკუდის" პრინციპით.

ტელომერაზა – რიბონუკლეოპროტეინული უკუ-ტრანსკრიფტაზა, რომელიც მატრიცად იყენებს საკუთარ რნმ-ს, რათა დაასინთეზოს სახეობა-სპეციფიკური ჰექსამერები (ადამიანის შემთხვევაში, TTAGGG) და დაამატოს ტელომერის დაბოლოებას.

ტელომერი – თითოეული ქრომოსომის მხრის დაბოლოება. ადამიანის ტელომერები ბოლოვდება (TTAGGG) თანამიმდევრობის ტანდემური ასლებით, რომლებიც საჭიროა ქრომოსომის ბოლოების სათანადო რეპლიკაციისთვის.

ტელოფაზა – უჯრედის გაყოფის სტადია, რომელიც იწყება იმის შემდეგ, რაც დაყოფადი უჯრედის შვილეული ქრომატიდები მიაღწევენ პოლუსებს და გრძელდება, სანამ ორი შვილეული უჯრედი არ მიიღებს ინტერფაზული უჯრედის სახეს.

ტელოცენტრული – ქრომოსომის ტიპი, რომელშიც ცენრომერი მდებარეობს ქრომოსომის ერთ ბოლოზე და ქრომოსომას აქვს მხოლოდ ერთი მხარი; ტელოცენტრული ქრომოსომა არ გვხვდება ადამიანის ნორმალურ კარიოტიპებში, თუმცა ხანდახან ნანახია სხვადასხვა ქრომოსომული რეარანჟირების დროს.

ტერატოგენი – აგენტი, რომელიც იწვევს თანდაყოლილ ანომალიებს ან მათი სიხშირის გაზრდას.

ტერმინაციული კოდონი – სამი კოდონიდან (UAG, UAA და UGA) ერთი, რომელიც ამთავრებს პოლიპეპტიდის სინთეზს. სხვაგვარად მას სტოპ-კოდონს უწოდებენ. (იხ. ცხრილი 3-1).

ტეტრაპლოიდური – თითოეული ქრომოსომის ოთხი ასლის (4n) შემცველი უჯრედი ან ასეთი უჯრედების მქონე ინდივიდი.

ტრანს – გამოხატავს ორ ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში ერთმანეთის ჯვარედინად მდებარე ორი თანამიმდევრობის ურთიერთდამოკიდებულებას ან ცილასა და ქრომოსომის ლოკუსს შორის ურთიერთმოქმედებას. სიტყვასიტყვით ნიშნავს „ჯვარედინს“. შეადარეთ *cis*-ს.

ტრანსკრიფტომი – ყველა რნმ-ის ერთობლიობა უჯ-რედში.

ტრანსკრიფცია – უჯრედის ბირთვში ერთძაფიანი რნმ-ის მოლეკულის სინთეზი დნმ-ის მატრიციდან, რომელიც რნმ- პოლიმერაზათი კატალიზდება.

ტრანსკრიფციის ფაქტორი – ცილების ერთ-ერთი დიდი კლასი, რომელიც ახდენს ტრანსკრიფციის რეგულაციას სხვა ტრანსკრიფციულ ფაქტორებთან და რნმ-პოლიმერაზასთან დიდი კომპლექსების წარმოქმნის გზით, რომლებიც ქიმიური ბმით უკავშირდებიან გენების რეგულატორულ უბნებს და ხელს უწყობენ ან ინჰიბირებენ ტრანსკრიფციის პროცესს.

ტრანსლაცია – პოლიპეპტიდის სინთეზი ი-რნმ-ის მატრიციდან.

ტრანსლოკაცია – ერთი ქრომოსომის სეგმენტის გადატანა მეორე ქრომოსომაზე. თუ ორი არაჰომოლოგიური ქრომოსომა ერთმანეთს უცვლის უბნებს, ტრანსლოკაცია იქნება რეციპროკული. იხ. აგრეთვე რობერტსონული ტრანსლოკაცია.

ტრანსპორტული რნმ – იხ. რნმ.

ტრანსფორმაცია – ინ ვივო პროცესი, რომლითაც ქსოვილში ნორმალური უჯრედი გარდაიქმნება სიმსივნურ უჯრედად.

ტრიპლოიდური – თითოეული ქრომოსომის სამი ასლის (3n) შემცველი უჯრედი ან ასეთი უჯრედების მქონე ინდივიდი.

ტრისომია – მდგომარეობა, როდესაც მოცემული ქრომოსომა ჩვეულებრივი წყვილის ნაცვლას სამი ასლითაა წარმოდგენილი, როგორც ამას ადგილი აქვს 21-ე ქრომოსომის ტრიომიის (დაუნის სინდრომის) შემთხვევაში.

ტ-რნმ – ტრანსპორტული რნმ; იხ. რნმ.

უ

უარყოფითი პროგნოზული ღირებულება – დაავადების კლინიკურ გამოკვლევასთან დაკავშირებით, ტესტის უარყოფითი პასუხი ნიშნავს, რომ ინდივიდს არა აქვს ან არ განუვითარდება დაავადება.

უკუტრანსკრიპტაზა – ფერმენტი, რნმ-დამოკიდებული დნმ პოლიმერაზა, რომელიც აკატალიზებს დნმ-ის სინთეზს რნმ-ის მატრიციდან.

ულტრასონოგრაფია – მეთოდი, რომელშიც სხეულის შინაგანი ორგანოების გამოსაკვლევად გამოიყენება მაღალი სიხშირის ბგერითი ტალღები; მოსახერხებელია პრენატალურ დიაგნოსტიკაში.

უნიპარენტული დისომია – კარიოტიპში სპეციფიკური ქრომოსომის ორი ასლის არსებობა, როდესაც ორივე მათგანი მემკვიდრეობით არის მიღებული ერთი მშობლისგან, ხოლო მეორე მშობლის ისეთივე ქრომოსომა სრულიად არ გვხვდება. თუ სახეზეა ერთი მშობლისეული წყვილის ორივე ჰომოლოგი, ასეთ მდგომარეობას ჰეტეროდისომიას უწოდებენ. თუ ერთი მშობლისეული ქრომოსომის ჰომოლოგი დუპლიცირებული სახითაა წარმოდგენილი, მაშინ ამ მოვლენას იზოდისომია ეწოდება. იხ. პრადერ-ვილის სინდრომი და ანგელმანის სინდრომი ტექსტში.

უცნობი მნიშვნელობის ვარიანტი (VUS) – ინდივიდის თანამიმდევრობასა და ნებისმიერ საკონტროლო თანა-მიმდევრობას შორის სხვაობა, რომლის პათოგენური მნიშვნელობა არაა ცნობილი. მთლიანი ეგზომის და მთლიანი გენომის სექვენირების დროს მისენს მუტაციები ხშირად VUS-ს წარმოადგენენ, თუმცა შესაძლოა ინდელსაც ჰქონდეს გაურკვეველი მნიშვნელობა.

უჯრედის განვითარების გზა, „ბედისწერა" – უჯრედის მიერ საბოლოო ჩამოყალიბებამდე განვლილი განვითარების გზა. ემბრიონული გარდაქმნათა გზის რუკა წარმოადგენს ემბრიონის ყველა ნაწილის გარდაქმნათა გზის სრულ, დეტალურ აღწერილობას.

უჯრედული ციკლი – პერიოდი ორ თანამიმდევრულ მიტოზურ დაყოფას შორის, რომელიც აღწერილია ტექსტში. შედგება G_1, S, G_2 და M ფაზებისაგან.

უჯრედული ხაზი – უჯრედის შთამომავლობა, რომელიც ჩვეულებრივ მონიშნულია ექსპერიმენტული ნიშნულით, ისე რომ შესაძლებელია მისი ყოველი მომდევნო თაობის უჯრედების იდენტიფიცირება. შეადარეთ კლონს.

ფ

ფაზა – ორი სინტენიური ლოკუსის მიხედვით ჰეტეროზიგოტ ინდივიდში გამოსახავს, თუ რომელი ალელია ერთი და იმავე ქრომოსომის პირველ ლოკუსზე და რომელი - მეორეზე. შეადარეთ დაწყვილებას.

ფარდობითი რისკი – გარკვეული დაავადების ან ნიშნის რისკის შედარება ინდივიდებში, რომელთაც გააჩნიათ საერთო ფაქტორი (მაგ. გენოტიპი, გარემო პირობები ან წამალი) იმ ინდივიდების რისკთან, რომელთაც ეს ფაქტორი არ გააჩნიათ.

	დაავადებული	ჯანმრთელი	სულ
არის ფაქტორი	a	b	a + b
არ არის ფაქტორი	c	d	c + d
სულ	a + c	b + d	a + b + c + d

იმ ინდივიდებისთვის, რომლებიც ატარებენ გაკრვეულ ფაქტორს დაავადების განვითარების რისკი უდრის (a/a + b), ხოლო რისკი იმისა, რომ ადამიანი იყოს დაავადებული როდესაც ფაქტორი არ არის უდრის (c/c +d), და ფარდობითი რისკი უდრის (a/a + b)/(c/c + d) = a(c + d)/c(a +b). გაითვალისწინეთ, რომ ფარდობითი რისკი არის ≈ ad/bc, ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა (odds ratio), როდესაც დაავადება არის შედარებით იშვიათი (c << d და a << b). იხ. ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა (*odds ratio)*.

ფარდობითი რისკის თანაფარდობა (I_r) – კომპლექსური დაავადებების დროს, დაავადებული ადამიანის ნათესავში დაავადების განვითარების რისკი შეფარდებული ზოგადად პოპულაციაში ნებისმიერ ადამიანში ამ დაავადების განვითარების რისკთან.

ფარმაკოგენეტიკა – ბიოქიმიური გენეტიკის დარგი, რომელიც შეისწავლის გენეტიკური ცვალებადობის გავლენას წამალზე საპასუხო რეაქციაზე და მეტაბოლიზმზე.

ფარმაკოგენომიკა – გენომური ინფორმაციის ან მეთოდების გამოყენება ფარმაკოგენეტიკური პრობლემების გადასაჭრელად.

ფარმაკოდინამიკა – წამლის ან მისი მეტაბოლიტების ზეგავლენა ფიზიოლოგიურ ფუნქციაზე და მეტაბოლურ გარდაქმნათა გზებზე.

ფარმაკოკინეტიკა – ინტენსივობა, რომლითაც ორგანიზმი ადსორბირებს, გადაიტანს და გამოჰყოფს წამალს ან მის მეტაბოლიტებს.

ფენოკოპია – სპეციფიკური გენოტიპით განსაზღვრულ ფენოტიპს მიმსგავსებული ფენოტიპი, რომელსაც განაპირობებს ნორმალური გენოტიპისა და გარემო ფაქტორების ურთიერთმოქმედება.

ფენოტიპი – ინდივიდში გამოვლენილი ბიოქიმიური, ფიზიოლოგიური და მორფოლოგიური მახასიათებლები, რომლებიც განისაზღვრება მისი გენოტიპით და იმ გარემოთი, სადაც ის ექსპრესირებს. უფრო ვიწრო გაგებით, ანომალიები, გამოწვეულია გარკვეული მუტანტური გენის მიერ.

ფენოტიპური ზღურბლი – მიტოქონდრიულ გენეტიკაში მუტანტური მიტოქონდრიული გენომის ჰეტეროპლაზმიის მოცემული დონეა, როდესაც ვლინდება ფენოტიპი ან ვითარდება დაავადება.

ფერმენტოპათია – მეტაბოლური დარღვევა, გამოწვეული სპეციფიკური ფერმენტის ნაკლებობით ან დეფექტით.

ფეტალური ფაზა – საშვილოსნოსშიდა განვითარების პერიოდი მე- 9-დან მე-40 კვირამდე.

ფიბრობლასტი – კანქვეშ მდებარე ქსოვილის ნორმალური უჯრედები, რომელთა მიღება ადვილადაა შესაძლებელი კანის ბიოფსიით, ხოლო შემდგომში კი შესაძლებელია მათი გაზრდა უჯრედულ კულტურაში მრავალი თაობის მანძილზე.

ფილადელფიური ქრომოსომა (Ph^1) – სტრუქტურულად ანომალიური 22-ე ქრომოსომა, რომელიც ძალზე ხშირია ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიით დაავადებული პაციენტების ძვლის ტვინის უჯრედებში. დარღვევა წარმოადგენს რეციპროკულ ტრანსლოკაციას 22q-ს და 9q-ს დისტალურ ნაწილებს შორის, რომელიც აერთიანებს მე-9 ქრომოსომის BCR უბანს 22-ე ქრომოსომის *ABL1* ონკოგენთან.

ფლანკირებული თანამიმდევრობა – დნმ-ის უბანი, რომელიც ტრანსკრიბირებული უბნის წინ ან მის შემდეგ მდებარეობს, ან უფრო ზოგადად, დნმ-ის ან ქრომოსომის ნებისმიერი სეგმენტის წინ ან მის შემდეგ მდებარე უბანი.

ფრაგილური საიტი – მეტაფაზურ ქრომოსომაში არაღებვადი უბანი, როგორიცაა, მაგალითად, ფრაგილური Xq27 უბანი ფრაგილური X ქრომოსომის სინდრომის შემთხვევაში.

ფრეიმშიფტ-მუტაცია – დელეციის ან ინსერციის ტიპის დარღვევა, რომელიც არ არის სამი ფუძე წყვილის ჯერადი და, ამდენად, იწვევს გენის ათვლის ჩარჩოს წანაცვლებას.

ფსევდოაუტოსომური უბანი – X ან Y ქრომოსომის სეგმენტი, რომელიც მდებარეობს შესაბამისი p და q მხრების ყველაზე დისტალურ ნაწილში, სადაც მამრობითი სქესის უჯრედების მეიოზის დროს ადგილი აქვს კროსინგოვერს. ნიშნები, რომლებიც გამოწვეულია ფსევდოაუტოსომურ ლოკუსებში მდებარე ალელებით გადაეცემა შტამომავლობით, როგორც აუტოსომური ნიშნები, მიუხედავად იმისა, რომ ეს ლოკუსები მდებარეობს სასქესო ქრომოსომებში.

ფსევდოგენი – 1. გენური ოჯახის არააქტიური გენი, რომელიც წარმოშობილია წინაპრის აქტიური გენის მუტაციით და მდებარეობს ქრომოსომის იმავე უბანში, სადაც არის მისი ფუნქციური ანალოგი *(არაპროცესირებული ფსევდოგენი);* 2. ი-რნმ-დან გადაწერილი დნმ-ასლი, რომელიც მიიღება რეტროტრანსპოზიციით და ხდება მისი შემთხვევითი ჩართვა გენომში (პროცესირებული ფსევდოგენი). პროცესირებული ფსევდოგენები თითქმის არასოდეს არიან ფუნქციური.

ფსევდოდეფიციტური ალელი – კლინიკურად კეთილთვისებიანი ალელია, რომელსაც დაქვეითებული აქვს ფუნქციური აქტივობა ინ ვიტრო ანალიზის მიხედვით, თუმცა ინ ვივო აქვს საკმარისი აქტივობა ჰაპლოუკმარისობის პრევენციისთვის.

ფსევდომოზაიციზმი – ერთეული ციტოგენეტიკურად ანომალიური უჯრედის გამოვლენა ქორიონული ხაოს ნიმუშის ან ამნიოცენტეზის ციტოგენეტიკური ანალიზის დროს. როგორც წესი მას მიიჩნევენ არტეფაქტად და არ ანიჭებენ კლინიკურ მნიშვნელობას.

ფუნქციის გაძლიერების მუტაცია – მუტაცია, რომელიც დაკავშირებულია ცილის ერთი ან რამდენიმე ნორმალური ფუნქციის ზრდასთან. არ უნდა შეგვეშალოს ახალი ნიშნის გამომწვევ მუტაციაში.

ფუნქციის დაკარგვის მუტაცია – მუტაცია, რომელიც დაკავშირებულია ცილის ერთი ან რამდენიმე ნორმალური ფუნქციის დაქვეითებასთან ან სრულ დაკარგვასთან.

ფუძეთა წყვილი (ფწ) – კომპლემენტური ნუკლეოტიდური ფუძეების წყვილი, გვხვდება ორძაფიან დნმ-ში. ხმარობენ როგორც დნმ-ის თანამიმდევრობის სიგრძის საზომ ერთეულს.

ქ

ქიმერა – ინდივიდი, რომელიც შედგება ორი გენეტიკურად განსხვავებული ზიგოტიდან წარმოშობილი უჯრედებისაგან. ადამიანებში სისლის ჯგუფის ქიმერები მიიღება საშვილოსნოში დიზიგოტური ტყუპების მიერ ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ურთიერთგაცვლის შედეგად; დისპერმული ქიმერები ძალზე იშვიათია და მიიღება ერთ ინდივიდში ორი ზიგოტის შერწყმის შედეგად. ქიმერიზმი გარდაუვლად თან ახლავს ტრანსპლანტაციას.

ქიმიური ბიბლიოთეკა – მცირე ზომის მოლეკულების ასობით და ასი ათასობით ანოტირებული კრებული, რომელთაც სულ უფრო ხშირად იყენებენ წამლების აღმოსაჩენად. სამიზნე წამლის მიმართ მაღალი გამოსავლიანობის მქონე სკრინინგით შესაძლებელია ისეთი ნაერთის იდენტიფიცირება, რომელიც ურთიერთქმედებს სამიზნესთან, მაგალითად, ხდება მუტანტური ცილის აქტივობის აღდგენა. შემდგომში შესაძლებელია, რომ ასეთი ქიმიური ნივთიერებებისგან, ან მათი წარმოებულებისგან შეიმუშაონ სამკურნალო წამლები.

ქიმიური ინდივიდუალობა – ტერმინი, რომელიც დაამკვიდრა არჩიბალდ გეროდმა ინდივიდის გენეტიკურ და ბიოქიმიურ პროფილში ბუნებრივად წარმოშობილი განსხვავებების აღსანიშნავად.

ქორდოცენტეზი – პროცედურა, რომელსაც იყენებენ პრენატალურ დიაგნოსტიკაში ნაყოფის სისხლის ნიმუშის ასაღებად უშუალოდ პლაცენტიდან.

ქორიონადენომა – ანომალიური პლაცენტა, რომელიც ჰიდატიური კისტის ან ყურძნის მტევნისმაგვარ ქსოვილად იზრდება და დაკავშირებულია ძალიან ანომალიური ნაყოფის განვითარებასთან. ტოტალური ქორიონადენომის დროს კარიოტიპი ჩვეულებრივ 46,XX, მაგრამ არა 46,XY, და წარმოდგენილია სპერმის ქრომოსომების დუპლიკაციით დედისეულის გარეშე. პარციალური ბუშტნამქერი კი ტრიპლოიდურია, ჩვეულებრივ მამისეული ქრომოსომული ნაკრებით.

ქორიონის ხაოს ნიმუშის აღება (CVS) – პროცედურა, რომელიც გამოიყენება პრენატალურ დიაგნოსტიკაში ორსულობის მე-8 – მე-10 კვირას. ანალიზისათვის საჭირო ნაყოფის ქსოვილის აღება ხდება ქორიონის ხაოდან ტრანსცერვიკალურად ან ტრანსაბდომინალურად ულტრასონოგრაფიული მეთვალყურეობის ქვეშ.

ქრომატიდები – ქრომატინის ორი პარალელური ძაფი (რომელიც აგრეთვე ცნობილია შვილეულ ქრომატიდების სახელით), რომლებიც დაკავშირებული არიან ცენტრომერით და დნმ-ის სინთეზის შემდეგ წარმოქმნიან ქრომოსომას.

ქრომატინი – დნმ-ისა და ცილების კომპლექსი, რომლისგანაც შედგება ქრომოსომები. იხ. აგრეთვე ნუკლეოსომა.

ქრომატინის რემოდელირება – ნუკლეოსომებში ჩალაგებული დნმ ექვემდებარება რემოდელირებას ქრომატინის მდგომარეობებს შორის, ქრომატინის რემოდელირების კომპლექსის ფერმენტული გააქტივების საშუალებით. „შეფუთული“ დნმ, ამგვარად, მისაწვდომი ხდება ტრანსკრიფციის რეგულაციის, დნმ-ის რეპარაციის, რეკომბინციის და რეპლიკაციის უზრუნველსაყოფად.

ქრომოსომა – უჯრედის ბირთვის ძაფისებური სტრუქტურა; შედგება ქრომატინისაგან ინტერფაზულ ბირთვში; თითოეული ქრომოსომა შეიცავს დნმ-ის ერთ მოლეკულას.

ქრომოსომათა განბნევა – დაყოფადი უჯრედის ქრომოსომები, როგორც ისინი ჩანს მოკროსკოპის ქვეშ მეტაფაზის ან პრომეტაფაზის სტადიაზე.

ქრომოსომათა დამანგრეველი დარღვევები – ფენომენი ნანახი ზოგიერთ სიმსივნურ უჯრედში, სადაც ადგილი აქვს ახალ და კომპლექსურ ქრომოსომულ რეარანჟირებებს (გადაჯგუფებებს), იმის გამო, რომ ხდება ქრომოსომების გაწყვეტა მრავალ ადგილას და მათი შემდგომი შეერთება. მექანიზმი უცნობია.

ქრომოსომის არასტაბილურობის სინდრომი – მემკვიდრული მდგომარეობა, რომლის დროს მაღალი სიხშირით ვითარდება წინასწარგანწყობა ქრომოსოების გაწყვეტის და რეარანჟირების მიმართ. ხშირად იგი ასოცირებულია სხვადასხვა სიმსივნის განვითარების მნიშვნელოვნად მომატებულ რისკთან.

ქრომოსომის მხარი – ქრომოსომის ნაწილი ცენტრომერადან ტელომერამდე. ყველა ქრომოსომას აქვს სხვადასხვა ზომის ორი მხარი. იხ. *p* და *q*.

ქრომოსომული მუტაცია – მუტაცია, რომლის შედეგადაც ქრომოსომა ინტაქტური რჩება, თუმცა იცვლება ქრომოსომათა რაოდენობა უჯრედში.

ქრომოსომული სატელიტი – ქრომატინის მცირე მასა აკროცენტრული ქრომოსომის თითოეული ქრომატიდის მოკლე მხრის ბოლოზე, რომელიც შეიცავს რიბოსომული რნმ-ის გენებს. არ უნდა შეგვეშალოს სატელიტურ დნმ-ში.

ქრომოსომული სეგრეგაცია – ქრომოსომების ან ქრომატიდების დაცალკევება უჯრედის გაყოფის დროს ისე, რომ თითოეული შვილეული უჯრედი იღებს ქრომოსომების თანაბარ რაოდენობას.

ქსოვილშეთავსება – მასპინძელი იღებს გარკვეულ ტრანსპლანტანტს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ იგი არის ქსოვილშეთავსებადი, ანუ, თუ ტრანსპლანტანტი არ შეიცავს მასპინძლისთვის უცხო ანტიგენებს.

ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსი (MHC) – მე-6 ქრომოსომის მოკლე მხარზე მდებარე კომპლექსური ლოკუსი, რომელიც აერთიანებს ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) მაღალპოლიმორფულ გენებს.

ღ

ღეროვანი უჯრედი – უჯრედის ტიპი, რომელსაც შეუძლია როგორც თვითგანახლება, ისე პროლიფერაცია და დიფერენციაციაც.

შ

შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია (CGH) – ფლუორესცენტული ჰიბრიდიზაციის მეთოდი, რომელიც გამოიყენება დნმ-ის ორი განსხვავებული ნიმუშის ურთიერთშედარებისათვის, დნმ-ის გარკვეული სეგმენტის ან სეგმენტების შემცველობის მიხედვით. CGH მეთოდის გამოყენება შესაძლებელია მეტაფაზური ქრომოსომების ფლუორესცენტული *ინ სიტუ* ჰიბრიდიზაციის (FISH-ის) დროს ან დნმ-ის მრავლობითი ფრაგმენტის ჰიბრიდიზაციისათვის *CGH* მატრიცები.

შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი – მოზაიციზმი პლაცენტიდან აღებული ქორიონული ხაოს ნიმუშში, რომელიც არა აქვს თვით ნაყოფს.

შემგუებულობა (f) – გენების გადაცემის ალბათობა შემდეგი თაობისთვის პოპულაციის საშუალო ალბათობასთან შედარებით.

შემთხვევა-კონტროლის კვლევა – ეპიდემიოლოგიური მეთოდი, როდესაც დაავადების მქონე პაციენტებს (შემთხვევებს) ადარებენ სათანადოდ შერჩეულ ჯანმრთელ ინდივიდების (საკონტროლოს) სავარაუდო რისკ-ფაქტორების გათვალისწინებით.

შემთხვევითი შეუღლება – პარტნიორის შერჩევა, როდესაც მის გენოტიპს არ ენიჭება უპირატესობა. პოპულაციაში, სადაც ხშირია შემთხვევითი შეუღლება, მათი სიხშირეები განისაზღვრება მხოლოდ ალელების სიხშირით.

შერჩევითი შეუღლება – პარტნიორის შერჩევა გარკვეული გენოტიპისთვის უპირატესობის მინიჭების გამო, ანუ, არაშემთხვევითი დაწყვილება. როგორც წესი პოზიტიურია (უპირატესობა ენიჭება იგივე გენოტიპის მქონე პარტნიორს), უფრო იშვიათად, ნეგატიურია (უპირატესობა ენიჭება განსხვავებული გენოტიპის მატარებელ ინდივიდს).

შერჩეული ჯგუფის კვლევის შედეგებიდან გადახრა – გადახრა, რომელიც არსებობს იმ შესაძლებლობებს შორის, რომ, ერთ შემთხვევაში, მოხდება დაავადებული ინდივიდების დაავადებული ნათესავების გამოვლენა, მეორე შემთხვევაში კი – ჯანმრთელი ინდივიდების დაავადებული ნათესავების გამოვლენა. ეს ხშირად იწვევს ცდომილებას ოჯახურ გამოკვლევებში.

შეჭიდულობის ანალიზი – სტატისტიკური მეთოდი, როდესაც შეისწავლიან ოჯახში მშობლების და შვილების გენოტიპებს და ფენოტიპებს, რათა განსაზღვრონ – ხდება თუ არა ორი ან მეტი ლოკუსის დამოუკიდებელი განაწილება, თუ ისინი ავლენენ შეჭიდულობას მეიოზში.

შეჭიდულობის რუკა – ქრომოსომული რუკა, რომელიც ასახავს გენების და დნმ-ის მარკერების ურთიერთგანლაგებას ქრომოსომაში; მას ადგენენ შეჭიდულობის ანალიზით.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა (LD) – ალელთა სპეციფკური კომბინაციების არსებობა ორ ან მეტ შეჭიდულ ლოკუსზე (ჰაპლოტიპი) დაწყვილების ფაზაში იმაზე უფრო ხშირად, ვიდრე ეს მოსალოდნელია პოპულაციაში შემთხვევითობაზე დამყარებულ ალელთა სიხშირიდან გამომდინარე. საპირისპიროა შეჭიდულობის წონასწორობა.

შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევის ბლოკი (LD block) – პოლიმორფული მარკერების ნაკრები, რომელიც ჰაპლოტიპს წარმოქმნის, რომელთა ალელებს დარღვეული აქვთ ერთმანეთის მიმართ წონასწორობა. ჩვეულებრივ, ის მოიცავს გენომის რამდენიმე კილობასიდან რამდენიმე ათეული კილობასის სიგრძის უბანს.

შვილეული ქრომოსომები – ორი ინდივიდუალური ქრომოსომა, რომლებიც ფორმირდება უჯრედის გაყოფის ანაფაზის სტადიაზე, როდესაც ქრომოსომის შემადგენელი ქრომატიდული წყვილი დაცალკევდება ცენტრომერის უბანში.

შიდამეურნეობის (housekeeping) გენები – გენები, რომლებიც, ფაქტობრივად, უმეტეს ან თითქმის ყველა უჯრედში ექსპრესირდება, რადგან მათი პროდუქტები ძირითად ფუნქციებს ასრულებენ უჯრედში.

შიდამეურნეობის (housekeeping) ცილები – ცილები, რომლებიც თითქმის ყველა უჯრედში ექსპრესირდება და რომელთა ფუნქციები უზრუნველყოფს უჯრედის სტრუქტურისა და ფუნქციის შენარჩუნებას. შეადარეთ სპეციალიზებულ ცილებს.

შიდაუჯრედული მასა – ძუძუმწოვრების ემბრიონის პრეიმპლანტაციური უჯრედების მცირე ჯგუფი, რომელიც იმპლანტაციის შემდეგ გადაიქცევა პრიმიტიულ ექტოდერმად (ან ეპიბლასტად), რაც შემდგომ დასაბამს აძლევს ემბრიონს (და არა პლაცენტას).

შუალედური თანამიმდევრობა – *იხ. ინტრონი.*

ჩ

ჩანასახის უჯრედები – პლაცენტური უჯრედები, რომელთაც ღებულობენ ქორიონული ხაოს ნიმუშიდან; კანის, სასუნთქი და საშარდე გზების უჯრედები, რომელთაც ღებულობენ ამნიონური სითხიდან ამნიოცენტეზით; ან ჩანასახის სისხლის უჯრედები, როელთაც ქორდოცენტეზით ღებულობენ.

ჩარჩოსშიდა დელეცია – დელეცია, რომელიც არ არღვევს გენის ნორმალურ წაკითხვის ჩარჩოს.

ცენტ

ცენტრომერი – ქრომოსომის პირველადი სარტყელი; შვილეული ქრომატიდების შეკავშირების ადგილი, სადაც ფორმირდება კინეტოქორი; საჭიროა ქრომოსომების ნორმალურ სეგრეგაციისთვის მიტოზსა და მეიოზში.

ცენტროსომები – უჯრედის წყვილი ცენტრი, რომელიც განაპირობებს მიტოზური თითისტარას მიკროტუბულების ფორმირებას; მოჩანს დაყოფადი უჯრედის პოლუსებზე გვიან პროფაზაში.

ციტოგენეტიკა – სწავლება ქრომოსომების შესახებ.

ციტოკინეზი – ციტიპლაზმის გაყოფა მიტოზის ბოლოს, რომლის შედეგადაც ყალიბდება ორი ცალკეული უჯრედი, თითოეული 46 ქრომოსომის სრული კომპლემენტი.

ციტოტროფობლასტი – ნაყოფის ქორიონული ხაოს უჯრედები, რომელთა ნიმუშებს იყენებენ კარიოტიპირებისათვის და დნმ-ის ანალიზისთვის.

წ

წაკითხვის ღია ჩარჩო – ინტერვალი ცილის მაკოდირებელი ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის სასტარტო და სტოპ-კოდონებს შორის.

წაკითხვის ჩარჩო – ნუკლეოტიდთა თანამიმდევრობის ტრიპლეტებად წაკითხვის სამიდან ერთ-ერთი შესაძლო გზაა ტრიპლეტების სერიის სახით. წაკითხვის ღია ჩარჩო არ შეიცავს ტერმინაციულ კოდონებს და ამიტომ პოტენციურად შესაძლებელია მისი ტრანსლაცია ცილად.

წარმმართველი – გენი, რომელიც (არაერთხელ იქნა ნანახი) ატარებს სომატურ მუტაციებს კიბოს ერთი და იმავე ტიპის მრავალ ნიმუშში ანდა სხვადასხვა ტიპის კიბოს დროს. ამ შემთხვევაში მუტაციები იმდენად ხშირია, რომ ისინი არ წარმოადგენენ შემთხვევით მოვლენებს. ამდენად, მიიჩნევენ, რომ ეს გენები მონაწილეობენ თავად კიბოს განვითარებაში ან გავრცელებაში. იხ. თანამგზავრი გენის მუტაცია.

წერტილოვანი მუტაცია – იხ. *SNV.*

წინაპართა ინფორმატიული მარკერები – ალელებიანი ლოკუსები, რომლებიც სიხშირის თვალსაზრისით მნიშვნელოვან განსხვავებას უჩვენებენ პოპულაციებში, რომლებიც წარმოშობით მსოფლიოს სხვადასხვა კუთხიდან არიან.

ხ

ხდომილების ალბათობა (Odds) – ალბათობების ან რისკის მნიშვნელობების თანაფარდობა**.** ხშირად გამოსახავენ წილადით, რომელიც შეესაბამება რამე მოვლენის ხდომილების ალბათობის შეფარდებას იმავე მოვლენის არახდომილების ალბათობასთან; ეს სიდიდე ვარირებს 0-დან უსასრულობამდე.

ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა (Odds თანაფარდობა) – იმ ინდივიდების ხდომილების ალბათობის (*Odds*) მნიშვნელობების შედარება, რომლებსაც საზიარო აქვთ გარკვეული ფაქტორი (მაგ. გენოტიპი, გარემო პირობები ან წამალი) და განუვითარდებათ დაავადება ან რომელიმე ნიშანი, იმ ინდივიდების ხდომილების ალბათობის (*Odds*) მნიშვნელობებთან, რომლებიც მოკლებული არიან აღნიშნულ ფაქტორს.

	დაავადებული	ჯანმრთელი	სულ
არის ფაქტორი	a	b	a + b
არ არის ფაქტორი	c	d	c + d
სულ	a + c	b + d	a + b + c + d

იმ ინდივიდებისათვის, რომლებიც ატარებენ ფაქტორს O ***Odds***-ის მნიშვნელობა, რომ ისინი დაავადებული იქნებიან = a/b. იმ ინდივიდებისათვის, რომლებიც მოკლებული არიან აღნიშნულ ფატორს მათთვის odds-ის მნიშვნელობა, რომ დაავადებული იქნებიან = c/d; ფარდობითი რისკი = (a/b)/(c/d)=ad/bc. [ზუსტად რომ ვთქვათ, ფარდობითი რისკის ასეთი განსაზღვრება იგივეა, რაც დაავადების ფარდობითი რისკი. ტრადიციული ფარდობითი რისკი, რომელსაც ეპიდემიოლოგიაში იყენებენ, არის ექსპოზიციის ფარდობითი რისკი, რომელიც ერთმანეთს ადარებს იმ მნიშვნელობებს, რომ კონკრეტული დაავადების მქონე ინდივიდები განიცდიდნენ გარკვეული ფაქტორის ზემოქმედებას = (a/c); ამ სიდიდეს ადარებენ რისკის თანაფარდობას, რომ ჯანმრთელმა ინდივიდებმა განიცადეს აღნიშნული ფაქტორის ზემოქმედება, რაც = (b/d), ასეთ შემთხვევაში ფარდობითი რისკი = (a/c) / (b/d). ყურადღება მიაქციეთ, რომ ორივე ფორმულაში, მიღებული შედეგი = ad/bc. დაავადების ფარდობითი რისკის ფორმულის გამოყენება გვეხმარება, არითმეტიულად გამოვსახოთ, რომ დაავადების ფარდობითი რისკი ახლოს დგას შედარებითი რისკის თანაფარდობასთან, როდესაც დაავადება იშვიათია (c«d და a«b). *იხ. ფარდობითი რისკი.*

ჯ

ჯაჭვის ტერმინაციის მუტაცია – *იხ. ტერმინაციული კოდონი.*

ჰ

ჰაპლოიდური – ნორმალური გამეტის ქრომოსომების რიცხვი, სადაც ყოველი ქრომოსომული წყვილი მხოლოდ ერთი წევრითაა წარმოდგენილი.

ჰაპლოტიპი – შეწყვილებული ალელების ჯგუფი ძლიერ შეჭიდულ ლოკუსებში, რომელიც მემკვიდრეობით მიიღება, როგორც ერთი ერთეული.

ჰაპლოუკმარისობა – გენეტიკური დაავადების მიზეზი, რომლის დროსაც ნორმალური ალელის არსებობა არასაკმარისი პირობაა დაავადების პრევენციისთვის, რადგან მეორე ალელი ატარებს ფუნქციის დაკარგვის მუტაციას.

ჰარდი-ვაინბერგის კანონი – კანონი, რომელიც ალელთა სიხშირეს გენოტიპის სიხშირესთან აკავშირებს; პოპულაციურ გენეტიკაში იყენებენ ალელების და ჰეტეროზიგოტების სიხშირის განსაზღვრისათვის, როდესაც ცნობილია რაიმე დარღვევის ავადობის მაჩვენებელი.

ჰემიზიგოტური – ინდივიდის გენოტიპის აღმნიშვნელი ტერმინი, რომელიც ასახავს ქრომოსომის ან ქრომოსომული სეგმენტის ერთ ცალად (ორის ნაცვლად) წარმოდგენილ მდგომარეობას. უმეტესად შეეხება X-შეჭიდულ გენებს მამაკაცში, თუმცა შეიძლება გამოვიყენოთ ქრომოსომის ნებისმიერი სეგმენტის გენების მიმართ, რომლებიც დელეცირებულია ჰომოლოგიურ ქრომოსომაში.

ჰემოგლობინის ჩართვა-გამორთვა – სხვადასხვა გლობინის გენის ექსპრესიის ცვლილება ჰემატოპოეზის განვითარების დროს.

ჰეტეროგენურობა – *იხ. ალელური ჰეტეროგენურობა,* კლინიკური ჰეტეროგენურობა, გენეტიკური ჰეტეროგენურობა და ლოკუსური ჰეტეროგენურობა.

ჰეტეროდისომია – *იხ. უნიპარენტული დისომია.*

ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა – სიტუაცია, როდესაც რომელიმე მენდელისეული დაავადების მიხედვით ჰეტეროზიგოტი ინდივიდების შემგუებლობა უფრო მეტია, ვიდრე მუტანტური ან ნორმალური ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტი ინდივიდების შემგუებლობა. იხ. ბალანსირებული პოლიმორფიზმი.

ჰეტეროზიგოტი (ჰეტეროზიგოტური) – ინდივიდი ან გენოტიპი, ორი განსხვავებული ალელით, რომელთაგან ერთი-ერთი ველური ტიპის არის ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის სათანადო ლოკუსში. იხ. კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი.

ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა (LOH) – ნორმალური ალელის დაკარგვა ქრომოსომული წყვილის ერთ-ერთი ქრომოსომის უბნიდან, რაც ჰომოლოგიური ქრომოსომის დეფექტურ ალელს აძლევს კლინიკური გამოვლენის საშუალებას; ხშირია რეტინობლასტომის, ძუძუს და სხვა სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაციით განპირობებული სიმსივნეების შემთხვევაში.

ჰეტეროპლაზმია – რამდენიმე სახის მიტოქონდრიული დნმ-ის არსებობა ერთი ინდივიდის მიტოქონდრიებში. შეადარეთ ჰომოპლაზმიას.

ჰეტეროპლოიდური – ქრომოსომათა ნებისმიერი რიცხვი ნაკრებში, რომელიც არ შეესაბამება მის ნორმალურ რაოდენობას.

ჰეტეროქრომატინი – მუქად ღებვადი ქრომატინი უჯრედის ციკლის ყველა სტადიაზე, მათ შორის ინტერფაზაშიც. როგორც წესი, ის გვიან რეპლიცირებადი და გენეტიკურად არააქტიურია. სატელიტური დნმ, რომელიც ლოკალიზებულია ცენტრომერებში, აკროცენტრული ქრომოსომების მოკლე მხრებში და 1qh, 9qh, 16qh და Yqh ქრომოსომებში მიჩნეულია კონსტიტუციურ ჰეტეროქრომატინად, ხოლო არააქტიური X ქრომოსომის ქრომატინს ფაკულტატურ ჰეტეროქრომატინს უწოდებენ. *შეადარეთ ეუქრომატინს.*

ჰიბრიდიზაცია – მოლეკულურ ბიოლოგიაში ორი კომპლემენტარული ერთჯაჭვიანი ნუკლეინის მჟავას მოლეკულების ურთიერთდაკავშირება ფუძეთა დაწყვილების წესის მიხედვით. იხ. შედარებითი გენომური ჰიბრიდიზაცია და ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია.

ჰისტონები – ქრომოსომაში დნმ-თან ასოცირებული ცილები, რომლებიც მდიდარია ფუძე ამინომჟავებით (ლიზინით ან არგინინით) და, ფაქტობრივად, უცვლელად არის შემონახული ეუკარიოტების ევოლუციის პროცესში. ჰისტონების კოვალენტური მოდიფიკაციები წარმოადგენენ გენის ექსპრესიის მნიშვნელოვან ეპიგენეტიკურ რეგულატორებს. ჰისტონები და მათი მოდიფიკაციები წარმოადგენენ ეპიგენეტიკურ „ჰისტონურ კოდს“.

ჰოლოფერმენტი – ფუნქციური ნაერთი, წარმოქმნილი აპოფერმენტისა და მისი შესაბამისი კოფერმენტის დაკავშირების გზით.

ჰომეობოქსი გენი – გენი, რომელიც შეიცავს კონსერვირებულ, 180 ფუძეთა წყვილის შემცველ, ჰომეობოქსად წოდებულ თანამიმდევრობას მის მაკოდირებელ უბანში. ეს უბანი კოდირებს ცილის ფრაგმენტს, რომელსაც ჰომეოდომენი ეწოდება. ჰომეოდომენის 60 ამინომჟავას ნაშთი არის დნმ-ბმული მოტივი და სხვა ჰომეოდომენის ცილების ანალოგიურად, ჩართულია განვითარებაში მონაწილე გენების ტრანსკრიფციულ რეგულაციაში.

ჰომოგენურად ღებვადი უბნები (HSRs) – ქრომოსომული უბნები, რომლებიც თანაბრად იღებება და წარმოდგენილია დნმ-ის სეგმენტის ამპლიფიცირებული ასლებით.

ჰომოზიგოტი (ჰომოზიგოტური) – ინდივიდი ან გენოტიპი, რომელსაც აქვს იდენტური ალელები ჰომოლოგიური ქრომოსომული წყვილის მოცემულ ლოკუსში.

ჰომოლოგია – ფართოდ მიღებული ტერმინი გენეტიკაში, როელსაც სიტუაციის მიხედვით განსხვავებული მნიშვნელობა აქვს. 1. ბიოინფორმატიკაში, ჰომოლოგიური თანამიმდევრობები წარმოადგენს დნმ-ის ან ცილის თანამიმდევრობებს, რომელთაც გააჩნიათ ნუკლეოტიდების ან ამინომჟავების მსგავსი თანამიმდევრობები, როგორიც ნანახია ორთოლოგიურ ან პარალოგიურ გენებს შორის. 2. ციტოგენეტიკაში, ჰომოლოგიური ქრომოსომები წარმოადგენენ ქრომოსომათა წყვილს, რომელთაგან ერთი ქრომოსომა მამისეულია და მეორე დედისეული. მოკროსკოპის ქვეშ ჰომოლოგიური ქრომოსომები ერთნაირი ზომის და ფორმის სტრუქტურებად მოჩანს და ერთნაირ ლოკუსებს შეიცავენ. გამონაკლისია ორი სასქესო ქრომოსომა მამაკაცებში (X და Y), რომლებიც მხოლოდ ნაწილობრივ არიან ერთმანეთის ჰომოლოგიური. ჰომოლოგიური ქრომოსომები წყვილდებიან I მეიოზის დროს, განიცდიან კროსინგოვერს და დაცილდებიან ერთმანეთს მეიოზის I ანაფაზაში. 3. ევოლუციაში, სხვადასხვა ორგანიზმების სტრუქტურები ჰომოლოგიურია, თუ ისინი განვითარდნენ სტრუქტურიდან, რომელიც ჰქონდა მათ საერთო წინაპარს.

ჰომოპლაზმია – მხოლოდ ერთი ტიპის მიტოქონდრიული დნმ-ის არსებობა ინდივიდის მიტოქონდრიებში. შეადარეთ ჰეტეროპლაზმიას.

წყაროები და მტკიცებულებები

თავი 2

სურათი 2-1 Based on Brown TA: *Genomes*, ed 2, New York, 2002, Wiley-Liss. Inset from Paulson JR, Laemmli UK: The structure of histone-depleted metaphase chromosomes. *Cell* 12:817-828, 1977. Reprinted by permission of the authors and Cell Press.

სურათი 2-3 Based on Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:737-738, 1953.

სურათი 2-7 Based on data from European Bioinformatics Institute and Wellcome Trust Sanger Institute: *Ensembl release 70* , January 2013. Available from http://www.ensembl.org , v37.

სურათი 2-10 Courtesy Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio.

სურათი 2-11 Courtesy Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio.

სურათი 2-16 Modifi ed from Moore KL, Persaud TVN: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 6, Philadelphia, 1998, WB Saunders.

თავი 3

სურათი 3-2 Data from European Bioinformatics Institute and Wellcome Trust Sanger Institute: *Ensembl release 70*, January 2013. Available from http://www.ensembl.org.

სურათი 3-7 Original data from Lawn RM, Efstratiadis A, O'Connell C, et al: The nucleotide sequence of the human β -globin gene. *Cell* 21:647-651, 1980.

თავი 5

სურათი 5-2 Redrawn from ISCN 2013.

სურათი 5-3 Redrawn from ISCN 2013.

სურათი 5-4 Ideograms redrawn from ISCN 2013; photomicrographs courtesy Genetics Department, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

სურათი 5-5 Images courtesy M. Katharine Rudd, Emory Genetics Laboratory, Atlanta, Georgia.

სურათი 5-6 ***A*** and ***B*** reprinted from Lee C: Structural genomic variation in the human genome. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 2, New York, 2013, Elsevier, pp. 123-132. ***C*** courtesy M. Katharine Rudd, Emory Genetics Laboratory, Atlanta, Georgia.

სურათი 5-8 Data summarized from Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A, editor: *Genetic disorders and the fetus,* ed 4, Baltimore, 1998, Johns Hopkins University Press, pp 179-248.

სურათი 5-9 ***A*** courtesy Center for Human Genetics Laboratory, University Hospitals of Cleveland. ***B*** courtesy M. Katharine Rudd, Emory Genetics Laboratory. ***C*** courtesy Daynna J. Wolff, Medical University of South Carolina. ***D*** original data from Dan S, Chen F, Choy KW, et al: Prenatal detection of aneuploidy and imbalanced chromosomal arrangements by massively parallel sequencing. *PLoS One* 7:e27835, 2012.

თავი 6

სურათი 6-1 Data from Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 249:2034-2038, 1983.

სურათი 6-2 From Jones KL, Jones MC, del Campo M: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7, Philadelphia, 2013, WB Saunders.

სურათი 6-5 ***C*** fluorescence in situ hybridization image courtesy Hutton Kearney, Duke University Medical Center.

სურათი 6-6 ***B*** and ***C*** from Jones KL, Jones MC, del Campo M: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7, Philadelphia, 2013, WB Saunders. ***D*** based on data from Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. *Am J Hum Genet* 76:312-326, 2005. ***E*** courtesy M. Katharine Rudd, Emory Genetics Laboratory, Atlanta, Georgia.

სურათი 6-7 ***A*** from Jones KL: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 4, Philadelphia, 1988, WB Saunders, p 173. ***B*** courtesy Jan Friedman, University of British Columbia. From Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, et al: Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 35:333-349, 1990. Copyright © 1990, Wiley-Liss, Inc. Reprinted by permission of John Wiley and Sons, Inc. ***C*** courtesy M. Katharine Rudd, Emory Genetics Laboratory, Atlanta, Georgia. ***D*** modified from *GeneReviews* . Available from www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/. Copyright © University of Washington.

სურათი 6-13 B data from Amos-Landfraf JM, Cottle A, Plenge RM, et al: X chromosome inactivation patterns of 1005 phenotypically unaffected females.*Am J Hum Genet* 79:493-499, 2006.

სურათი 6-15 A from Jones KL, Jones MC, del Campo M: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7, Philadelphia, 2013, WB Saunders. **B** from Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 10, Philadelphia, 2003, WB Saunders.

სურათი 6-17 From Moore KL, Persaud TVN: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 5, Philadelphia, 1993, WB Saunders.

სურათი 6-18 Courtesy L. Pinsky, McGill University, Montreal, Canada.

სურათი 6-19 Modified from Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, et al: Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurol* 12:406-414, 2013, with permission.

თავი 7

სურათი 7-9 From Kelikian H: *Congenital deformities of the hand and forearm*, Philadelphia, 1974, WB Saunders.

სურათი 7-11 Images courtesy K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokyo.

სურათი 7-16 From Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, et al: Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 19:70-73, 1998.

სურათი 7-20 Data courtesy Dr. M. Macdonald, Massachusetts General Hospital, Boston.

სურათი 7-21 Data courtesy Dr. Ben Roa, Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

სურათი 7-22 Courtesy Peter Ray, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

სურათი 7-23 From Nolin SL: Familial transmission of the *FMR1* CGG repeat. *Am J Hum Genet* 59:1252-1261, 1996. The University of Chicago Press.

თავი 8

სურათი 8-1 B data from Sive PH, Medalie JH, Kahn HA, et al: Distribution and multiple regression analysis of blood pressure in 10,000 Israeli men. *Am J Epidemiol* 93:317-327, 1971.

სურათი 8-3 Data from Johnson BC, Epstein FH, Kjelsberg MO: Distributions and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in a total community—Tecumseh, Michigan. *J Chronic Dis* 18:147-160, 1965.

სურათი 8-4 Courtesy Sir Alec Jeffreys, University of Leicester, United Kingdom.

სურათი 8-6 Modifi ed from an original fi gure courtesy Larry Almonte, with permission.

სურათი 8-7 Redrawn from Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP: Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science* 264:1604-1608, 1994.

სურათი 8-9 Original data provided by A. Chakravarti, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.

სურათი 8-10 Modifi ed from Trowsdale J, Knight JC: Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:301-323, 2013.

სურათი 8-11 Modifi ed from Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, et al: *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005 18:250-255.

თავი 9

სურათი 9-1 From Novembre J, Galvani AP, Slatkin M: The geographic spread of the CCR5 Δ 32 HIVresistance allele. *PLoS Biol* 3:e339, 2005.

სურათი 9-2 From Levran O, Awolesi O, Shen PH, et al: Estimating ancestral proportions in a multi-ethnic US sample: implications for studies of admixed populations. *Hum Genomics* 6:2, 2012.

სურათი 9-3 From Paschou P, Ziv E, Burchard EG, et al: PCA-correlated SNPs for structure identification in worldwide human populations. *PLoS Genet* 3:1672-1686, 2007.

თავი 10

სურათი 10-8 Modified from original fi gures of Thomas Hudson, McGill University, Canada.

სურათი 10-9 Based on data and diagrams provided by Thomas Hudson, Quebec Genome Center, Montreal, Canada.

სურათი 10-11 From Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al: Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nature Genet* 17:1783-1786, 2013.

თავი 11

სურათი 11-3 A redrawn from Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW: Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW, editors: *The molecular basis of blood diseases* , Philadelphia, 1987, WB Saunders. **B** redrawn from Wood WG: Haemoglobin synthesis during fetal development. *Br Med Bull* 32:282-287, 1976.

სურათი 11-4 Redrawn from Kazazian HH Jr, Antonarakis S: Molecular genetics of the globin genes. In Singer M, Berg P, editors: *Exploring genetic mechanisms*, Sausalito, CA, 1997, University Science Books.

სურათი 11-5 From Kaul DK, Fabry ME, Windisch P, et al: Erythrocytes in sickle cell anemia are heterogeneous in their rheological and hemodynamic characteristics. *J Clin Invest* 72:22, 1983.

სურათი 11-6 Redrawn from Ingram V: Sickle cell disease: molecular and cellular pathogenesis. In Bunn HF, Forget BG, editors: *Hemoglobin: molecular, genetic, and clinical aspects*, Philadelphia, 1986, WB Saunders.

სურათი 11-7 Redrawn from Orkin SH: Disorders of hemoglobin synthesis: the thalassemias. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW, editors: *The molecular basis of blood diseases*, Philadelphia, 1987, WB Saunders, pp 106-126.

სურათი 11-8 From Hoffman R, Furie B, McGlave P, et al: *Hematology: basic principles and practice*, ed 5, 2008, Elsevier.

სურათი 11-9 Redrawn from Kazazian HH: The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol* 27:209-228, 1990.

სურათი 11-11 Modifi ed from Stamatoyannopoulos G, Grosveld F: Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, editors: *The molecular basis of blood diseases*, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders.

თავი 12

სურათი 12-4 Derived from Nowacki PM, Byck S, Prevost L, Scriver CR: PAH mutation analysis consortium database: 1997. Prototype for relational locus-specific mutation databases. *Nucl Acids Res* 26:220-225, 1998, by permission of Oxford University Press.

სურათი 12-5 Modified from Sandhoff K, Conzelmann E, Neufeld EF, et al: The GM 2 gangliosidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic bases of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 1807-1839.

სურათი 12-7 From McIntosh N, Helms P, Smyth R, Logan S: Inborn errors of metabolism. In *Forfar and Arneil' s textbook of pediatrics*. Edinburgh, 2008, Churchill Livingstone.

სურათი 12-9 Redrawn from Larson C: Natural history and life expectancy in severe α1-antitrypsin defi ciency, Pi Z. *Acta Med Scand* 204:345-351, 1978.

სურათი 12-10 From Stoller JK, Aboussouan LS: α1-Antitrypsin deficiency. *Lancet* 365:2225-2236, 2005.

სურათი 12-11 Redrawn from Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y: The porphyrias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic bases of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 1305-1365.

სურათი 12-13 Redrawn from Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic bases of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 1215-1250.

სურათი 12-14 Modified from Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor and HMG-CoA reductase—two membrane molecules that regulate cholesterol homeostasis. *Curr Top Cell Regul* 26:3-15, 1985.

სურათი 12-15 Based on Zielinski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 67:117-133, 2000.

სურათი 12-16 Courtesy R. H. A. Haslam, The Hospital for Sick Children, Toronto.

სურათი 12-17 Courtesy K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokyo.

სურათი 12-20 Courtesy P. N. Ray, The Hospital for Sick Children, Toronto.

სურათი 12-21 Courtesy T. Costa, The Hospital for Sick Children, Toronto.

სურათი 12-22 Redrawn from Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic bases of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 2805-2842.

სურათი 12-24 Reproduced with permission from Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348:1356-1364, 2003.

სურათი 12-25 Reproduced with permission from Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348:1356-1364, 2003.

სურათი 12-26 Modified in part from Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, ed 7, New York, 1995, McGraw-Hill. The location of some of the disorders is taken from DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratorychain diseases. *N Engl J Med* 348:2656-2568, 2003.

სურათი 12-27 Modified from Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA and disease. *Lancet* 354:SI17-SI21, 1999.

სურათი 12-28 Based partly on an unpublished figure courtesy John A. Phillips III, Vanderbilt University Nashville.

თავი 13

სურათი 13-1 Modified from Valle D: Genetic disease: an overview of current therapy. *Hosp Pract* 22:167-182, 1987.

სურათი 13-2 From Campeau PM, Scriver CR, Mitchell JJ: A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab* 95:11-16, 2008.

სურათი 13-3 From Campeau PM, Scriver CR, Mitchell JJ: A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab* 95:11-16, 2008.

სურათი 13-5 From Brown MS, Goldstein JL: A receptormediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232:4, 1986. Copyright by the Nobel Foundation.

სურათი 13-6 From Goya M, Alvarez M, Teixido-Tura G, et al: Abdominal aortic dilatation during pregnancy in Marfan syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 65:288-289, 2012.

სურათი 13-8 From Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 365:1663-1672, 2011.

სურათი 13-9 Redrawn from Valle D: Genetic disease: an overview of current therapy. *Hosp Pract* 22:167-182, 1987.

სურათი 13-11 Redrawn from Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, et al: Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:1913-1916, 1990.

სურათი 13-12 Modified from Sauntharajah Y, Lavelle D, DeSimone J: DNA hypomethylating reagents and sickle cell disease. *Br J Haematol* 126:629-636, 2004.

სურათი 13-13 From van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al: Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 357:2677-2686, 2007.

სურათი 13-15 From Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al: Cord-blood transplantation from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 350:1960-1969, 2004.

სურათი 13-17 From Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al: Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefi ts metachromatic leukodystrophy. *Science* 341:1233158, 2013.

თავი 14

სურათი 14-1 Images courtesy Dr. Leslie Biesecker, Bethesda, Maryland.

სურათი 14-2 Image courtesy Dr. Judith Hall, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

სურათი 14-3 Image courtesy Dr. Mason Barr, Jr., University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

სურათი 14-5 Reprinted with permission from Jones KL, Jones MC, del Campo M: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7, Philadelphia, 2013, WB Saunders.

სურათი 14-6 A-C adapted in modifi ed form from Wolpert L: *Principles of development*, New York, 2002, Oxford University Press. **D** from Pooh RK, Kurjak A: Recent advances in 3D assessment of various fetal anomalies. *J Ultrasound Obstet Gynecol* 3:1-23, 2009.

სურათი 14-7 Redrawn from Hauk R: *Frequently asked questions about bats*, 2011, Western National Parks Association. Available from http://www.batsrule.info/batsrule-helpsavewildlife/2013/7/7/bat-wings-have-evolved-to-be-different-yet-similar-to-other-pecies .

სურათი 14-8 Reprinted with permission from Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis—an overview. *J Histochem Cytochem* 53:255-260, 2005.

სურათი 14-9 Reprinted with permission from Jones KL: *Smith's recognizable patterns of human malformation* , ed 6, Philadelphia, 2005, WB Saunders.

სურათი 14-10 Reprinted with permission from Moore KL, Persaud TVN: *The developing human: clinically oriented embryology* , ed 6, Philadelphia, 1998, WB Saunders.

სურათი 14-11 Reprinted with permission from Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H: *The molecular basis of blood diseases*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

სურათი 14-13 Reprinted with permission from Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis—an overview. *J Histochem Cytochem* 53:255-260, 2005.

სურათი 14-15 From Wolpert L, Beddington R, Brockes J, et al: *Principles of development*, New York, 1998, Oxford University Press. Copyright 1998, Oxford University Press.

სურათი 14-16 Redrawn from Tjian R: Molecular machines that control genes. *Sci Am* 272:54-61, 1995.

სურათი 14-17 Reprinted with permission from Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, et al: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13* . *Science* 272:548-551, 1996.

სურათი 14-18 A from Lumsden A, Graham A: Neural patterning: a forward role for hedgehog. *Curr Biol* 5:1347-1350, 1995. Copyright 1995, Elsevier Science. **B** from Wolpert L, Beddington R, Brockes J, et al: *Principles of development*, New York, 1998, Oxford University Press.

სურათი 14-19 From Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al: Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357-360, 1996.

სურათი 14-20 Modifi ed from Wilson PD: Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 350:151-164, 2004. Copyright 2004, Massachusetts Medical Society.

სურათი 14-21 Diagram modifi ed from Gupta A, Tsai L-H, Wynshaw-Boris A: Life is a journey: a genetic look at neocortical development. *Nat Rev Genet* 3:342-355, 2002.

სურათი 14-22 A from Partington MW: An English family with Waardenbur's syndrome. *Arch Dis Child* 34:154-157, 1959. **B** from DiGeorge AM, Olmsted RW, Harley RD: Waardenburg's syndrome. A syndrome of heterochromia of the irides, lateral displacement of the medial canthi and lacrimal puncta, congenital deafness, and other characteristic associated defects. *J Pediatr* 57:649-669, 1960. **C** from Jones KL: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 6, Philadelphia, 2005, WB Saunders.

სურათი 14-23 From Carlson BM: *Human embryology and developmental biology*, ed 3, Philadelphia, 2004, Mosby.

სურათი 14-24 Modifi ed from Gilbert SF: *Developmental biology*, ed 7, Sunderland, Massachusetts, 2003, Sinauer Associates.

თავი 15

სურათი 15-7 Photograph courtesy B. L. Gallie, The Hospital for Sick Children, Toronto.

სურათი 15-10 Adapted from Hemminki K, Sundquist J, Lorenzo Bermejo J: Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. *Oncologist* 13:239-247, 2008.

სურათი 15-13 Adapted from Reis-Filho J, Pusztai L: Gene expression profi ling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 378:1812-1823, 2011.

თავი 17

სურათი 17-2 From Moore KL: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 4, Philadelphia, 1988, WB Saunders.

სურათი 17-3 Images courtesy A. Toi, Toronto General Hospital, Toronto, Canada.

სურათი 17-4 Images courtesy A. Toi, Toronto General Hospital, Toronto, Canada.

სურათი 17-5 Redrawn from Wald NJ, Cuckle HS: Recent advances in screening for neural tube defects and Down syndrome. In Rodeck C, editor: *Prenatal diagnosis*, London, 1987, Bailli re Tindall, pp 649-676.

სურათი 17-6 Courtesy Mary Norton, University of California, San Francisco.

სურათი 17-9 Modifi ed from Kalousek DK: Current topic: confi ned placental mosaicism and intrauterine fetal development. *Placenta* 15:219-230, 1994.

თავი 18

სურათი 18-1 Data from Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:1669-1674, 1994.

სურათი 18-2 Modified with permission from Guengerich F: Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J* 8:E101-E111, 2006.

შემთხვევები

სურათი C-1 A from French LE, Prins C: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors: *Dermatology*, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier, pp 319-333. © 2012, Elsevier Limited. All rights reserved. **B** from Armstrong AW: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In Schwarzenberger K, Werchniak AE, Ko CJ: *General dermatology*, Philadelphia, 2009, Elsevier, pp 23-28. © 2009, Elsevier Limited. All rights reserved.

სურათი C-2 Courtesy S. Unger, R. S. Lachman, and D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.

სურათი C-3 Courtesy Alan Bird, Moorfi elds Eye Hospital, London.

სურათი C-4 Courtesy D. Armstrong, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston.

სურათი C-5 Courtesy Christa Lese Martin, Autism and Developmental Medicine Institute, Geisinger Health System, Danville, Pennsylvania.

სურათი C-6 Courtesy Rosanna Weksberg and Cheryl Shuman, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

სურათი C-7 Courtesy A. Liede and S. Narod, Women's College Hospital and University of Toronto, Canada.

სურათი C-8 Courtesy J. R. Lupski, Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, and C. Garcia, Department of Neurology, Tulane University, New Orleans.

სურათი C-9 From Jones K: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier.

სურათი C-10 Courtesy M. M. LeBeau and H. T. Abelson, University of Chicago.

სურათი C-11 Courtesy Harris Yfantis and Raymond Cross, University of Maryland and Veterans Administration Medical Center, Baltimore.

სურათი C-12 Courtesy J. Rutledge, University of Washington and Children's Hospital and Medical Center, Seattle.

სურათი C-13 Audiogram courtesy Virginia W. Norris, Gallaudet University.

სურათი C-14 From Gowers WR: Pseudohypertrophic muscular paralysis. A clinical lecture. London, 1879, J. and A. Churchill.

სურათი C-15 Courtesy J. Rutledge, University of Washington and Children's Hospital and Medical Center, Seattle, Washington.

სურათი *C-16* Courtesy M. L. Levy, Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston.

სურათი *C-17* Courtesy Lori Bean and Katie Rudd, Emory Genetics Laboratory, Emory University, Atlanta, Georgia.

სურათი *C-18* From Helms CA, Major NM, Anderson MW, et al: *Musculoskeletal MRI*, ed 2, Philadelphia, 2009, WB Saunders, pp. 20-49.

სურათი *C-19* Redrawn from WHO Working Group: Glucose-6-phosphate dehydrogenase defi ciency. *Bull World Health Organ* 67:601, 1989, by permission.

სურათი *C-20* Courtesy Victor Gordeuk, Howard University, Washington, DC.

სურათი *C-21* Modifi ed from Stefanini M, Dameshek W: *The hemorrhagic disorders: a clinical and therapeutic approach*, New York, 1962, Grune & Stratton, p 252, by permission. Photographic restoration courtesy B. Moseley-Fernandini.

სურათი *C-22* *A* courtesy D. Goodman and S. Sargeant, Dartmouth University, Hanover, New Hampshire. ***B*** and ***C*** courtesy Raj Kapur, University of Washington, Seattle.

სურათი *C-23* Courtesy M. Muenke, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Modifi ed by permission from Nanni L, Ming JE, Bocian M, et al: The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutations cause a signifi cant proportion of autosomal dominant holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 8:2479-2488, 1999.

სურათი *C-24* Courtesy M. R. Hayden, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

სურათი *C-25* *A* and ***B*** from Schoen FJ: The heart. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC: *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, Philadelphia, 2015, WB Saunders, pp 523-578. ***C*** from Issa ZF, Miller JM, Zipes DP: *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*, Philadelphia, 2012, WB Saunders, pp 618-624.

სურათი *C-26* Modifi ed from Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW: *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Oxford, 1968, Blackwell Scientifi c Publications, p 258, by permission. Photographic restoration courtesy B. Moseley-Fernandini.

სურათი *C-27* Reproduced with permission from Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK: Intrauterine growth restriction: identifi cation and management. *Am Fam Physician* 58:453-460, 466-467, 1998.

სურათი *C-28* *A* modifi ed with permission from Liu BA, Juurlink DN: Drugs and the QT interval—caveat doctor. *N Engl J Med* 351:1053-1056, 2004. ***B*** modified from Chiang C, Roden DM: The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 36:1-12, 2000.

სურათი *C-29* Courtesy T. Pal and S. Narod, Women's College Hospital and University of Toronto, Canada.

სურათი *C-30* Courtesy A. V. Levin, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.

სურათი *C-31* Courtesy Tina Cowan, Stanford School of Medicine.

სურათი *C-32* Courtesy D. Chitayat, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.

სურათი *C-33* Courtesy Annette Feigenbaum, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

სურათი *C-34* Courtesy K. Yohay, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland.

სურათი *C-35* Courtesy R. A. Lewis, Baylor College of Medicine, Houston.

სურათი *C-37* Courtesy J. Rutledge, Department of Pathology, University of Washington, Seattle.

სურათი *C-38* Courtesy S. Heeger, University Hospitals of Cleveland.

სურათი *C-39* Courtesy R. A. Lewis, Baylor College of Medicine, Houston.

სურათი *C-40* Courtesy M. Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo. Modified from Segawa M: Pathophysiology of Rett syndrome from the stand point of clinical characteristics. *Brain Dev* 23:S94-S98, 2001.

სურათი *C-41* Courtesy B. Bejjani and L. Shaffer, Baylor College of Medicine, Houston.

სურათი *C-42* From Nathan DG, Oski FA: *Hematology of infancy and childhood*, Philadelphia, 1981, WB Saunders.

სურათი *C-43* Courtesy A. V. Levin, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.

სურათი *C-44* Courtesy N. Olivieri, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canada.

სურათი *C-45* From Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 57:119-137, 2006.

სურათი *C-46* Courtesy H. Meyerson and Robert Hoffman, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio.

სურათი *C-47* Modified from Lyon AJ, Preece MA, Grant DB: Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 60:932, 1985, by permission.

სურათი *C-48* Courtesy M. L. Levy, Baylor College of Medicine and Texas Childr's Hospital, Houston.

პრობლემების და სავარჯიშოების პასუხები

თავი 2 ადამიანის გენომის შესწავლა

1. (ა) *A* ან *a*.
   (ბ) ა. I მეიოზური გაყოფის დროს. ბ. II მეიოზური გაყოფის დროს.
2. მეიოზური გაუთიშველობა.
3. $(1/2)^{23} \times (1/2)^{23}$; თქვენ იქნებოდით ქალი.
4. (ა) 23; 46.
   (ბ) 23; 23.
   (გ) განაყოფიერების დროს; შემდეგი უჯრედული ციკლის S ფაზის დროს.
5. პირველი ქრომოსომა, ≈9 გენი/მბა; მე-13 ქრომოსომა, ≈3-4 გენი/მბ; მე-18 ქრომოსომა, ≈4 გენი/მბ; მე-19 ქრომოსომა, ≈19 გენი/მბ; 21–ე ქრომოსომა, ≈5 გენი/მბ; 22-ე ქრომოსომა, ≈10 გენი/მბ. გენების უფრო მაღალი სიმჭიდროვის გამო, მოსალოდნელია, რომ მე-19 ქრომოსომის ანომალიას ექნება უფრო დიდი ზეგავლენა ფენოტიპზე, ვიდრე მე-18 ქრომოსომის ანომალიას. მსგავსად, 22-ე ქრომოსომის დეფექტები უფრო საზიანო იქნება, ვიდრე 21-ე ქრომოსომის.

თავი 3 ადამიანის გენომი: გენის სტრუქტურა და ფუნქცია

1. არსებობს გენეტიკური კოდის გადაგვარებით განპირობებული რამდენიმე შესაძლო თანამიმდევრობა. ორმაგძაფიანი დნმ-ის ერთ-ერთი შესაძლო თანამიმდევრობაა
   5’ AAA AGA CAT CAT TAT CTA 3’
   3 ’TTT TCT GTA GTA ATA GAT 5’
   რნმ-პოლიმერაზა „კითხულობს“ ქვედა (3’-დან 5’-ის მიმართულებით) ძაფს. მიღებული ი-რნმ-ის თანამიმდევრობა იქნება: 5’AAA AGA CAU CAU UAU CUA 3’.
   მუტანტები ავლენენ შემდეგი სახის მუტაციებს:
   მუტანტი 1: ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება მეხუთე კოდონში; მაგალითად, UAU → UGU.
   მუტანტი 2: ფრეიმშიფტ მუტაცია, დელეცია მესამე კოდონის პირველ ნუკლეოტიდში.
   მუტანტი 3: ფრეიმშიფტ მუტაცია, G-ს ინსერცია პირველ და მეორე კოდონებს შორის.
   მუტანტი 4: სამი კოდონის ჩარჩოსშიდა დელეცია (ცხრა ნუკლეოტიდი), რომელიც მესამე ფუძეთა წყვილიდან იწყება.
2. ადამიანის გენომის თანამიმდევრობა შედგება დაახლოებით 3 მილიარდი ნუკლეოტიდისაგან, რომლებიც ორგანიზებულნი არიან ადამიანის 24 ტიპის ქრომოსომაში. ქრომოსომები შეიცავენ ქრომატინს, რომელიც შედგება ნუკლეოსომებისაგან. ქრომოსომები შეიცავენ G ბენდებს, რომლებიც დნმ-ის რამდენიმე ათას კილობას წყვილს (ან რამდენიმე მილიონ ფუძეთა წყვილს) და ასობით გენს შეიცავენ; გენები (როგორც წესი) თავის მხრივ შეიცავენ ინტრონებს და ეგზონებს. ეგზონები წარმოადგენს კოდონების სერიას, რომელთაგან თითოეულის სიგრძე სამი ფუძეთა წყვილის ტოლია. ყოველი გენი შეიცავს პრომოტორს მის 5’ ბოლოზე, რომელიც მიმართავს გენის ტრანსკრიფციას შესაბამის პირობებში.
3. პრომოტორის მუტაციას შეუძლია ხელი შეუშალოს ან შეაჩეროს გენის ტრანსკრიფცია. მაინიცირებელი კოდონის მუტაცია აფერხებს ნორმალური ტრანსლაციის პროცესს. მუტაციები სპლაის საიტებში ხელს უშლის რნმ-ის სპლაისინგის ნორმალურ პროცესს და იწვევს ანომალიური ი-რნმ-ების წარმოქმნას. 1 ფწ-ის დელეციამ მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში შესაძლოა გამოიწვიოს ფრეიმშიფტ/წაკითხვის ჩარჩოს მუტაცია და, შესაბამისად, შეცვალოს ის ჩარჩო, სადაც ხდება გენეტიკური კოდის წაკითხვა; ეს გამოიწვევს კოდირებული ამინომჟავების და, შესაბამისად, ცილის თანამიმდევრობის შეცვლას (იხ. მაგალითები მე-11 თავში). მუტაცია „სტოპ“ კოდონში განაპირობებს ტრანსლაციის გაგრძელებას ტრანსლაციის ნორმალურ ზღვარს მიღმა, ამგვარად ხდება ახალი მუტანტური ამინომჟავების დამატება კოდირებული ცილის ბოლოზე.
4. მუტაციამ ინტრონებში შეიძლება გავლენა იქონიოს რნმ-ის სპლაისინგზე და გამოიწვიოს ანომალიურად შეერთებული ი-რნმ-ის წარმოქმნა (იხ. მე-11 თავი). *Alu* ან L1 თანამიმდევრობები შეიძლება ჩაერთონ განმეორებათა სხვადასხვა ასლს შორის ანომალიურ რეკომბინაციებში და, შესაბამისად, გამოიწვიონ გენების დელეცია ან რეარანჟირება. L1 განმეორებებს შეუძლიათ აგრეთვე აქტიურად გადაადგილება გენომში და ინსერცია ფუნქციურ გენში, რითაც მის ნორმალურ ფუნქციონირებას აფერხებენ. ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნები გავლენას ახდენს გენების ნორმალურ ექსპრესიაზე დროსა და სივრცეში; ლოკუსის მაკონტროლებელი უბნის დელეციას, შესაბამისად, გენის ნორმალური ექსპრესიის შეწყვეტა შეუძლია (იხ. მე-11 თავი). ზოგადად, ფსევდოგენები გენების არაფუნქციური ასლებია; ასე რომ, უმეტესად ფსევდოგენების მუტაციები არ იწვევს დაავადებებს, თუმცა არსებობს იშვიათი გამონაკლისები.
5. რნმ-ის სპლაისინგის დროს მომწიფებული რნმ პირველადი რნმ-ის ტრანსკრიფტიდან ეგზონური რნმ-ის სეგმენტების კომბინაციის და რნმ-ის ინტრონის შესაბამისი ფრაგმენტის ელიმინაციის გზით წარმოიქმნება. რნმ-ის სპლაისინგი ორგანიზმის ყველა ქსოვილში გენის ნორმალური ექსპრესიის მნიშვნელოვან საფეხურს წარმოადგენს და მოქმედებს რნმ-ის დონეზე. მაშასადამე, გენომური დნმ უცვლელი რჩება. ამისგან განსხვავებით, სომატური რეარანჟირების დროს ხდება გენომური დნმ-ის სეგმენტების ხელახალი რეარანჟირება გარკვეული თანამიმდევრობების ელიმინაციისათვის და „მომწიფებული“ გენების წარმოსაქმნელად ლიმფოციტის წინამორბედი უჯრედის განვითარების დროს, რაც იმუნოგლობულინის წარმოქმნის და T-უჯრედების რეცეპტორთა მრავალფეროვნების ნორმალური პროცესის ნაწილია. სომატური რეარანჟირება მაღალსპეციალიზებული პროცესია, რომელიც სპეციფიკურია მხოლოდ ამ გენებისათვის და უჯრედული გარკვეული ტიპებისათვის.
6. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ცვლილებამ შეიძლება გენის ან გენების ზეექსპრესია ან დათრგუნვა გამოიწვიოს. დნმ-ის მეთილირებამ შეიძლება გამოიწვიოს გენის ეპიგენეტიკური გაჩუმება. მი-რნმ-ები შესაძლოა მონაწილეობდნენ სხვა გენების ექსპრესიის რეგულაციაში და, სავარაუდოდ, ამგვარი მი-რნმ-ის მუტაცია გენის ექსპრესიის მექანიზმებზე იმოქმედებს. გამ-რნმ-ის გენების პროდუქტებია ისეთი რნმ-

ები, რომლებიც მონაწილეობენ ეპიგენეტიკურ რეგულაციაში ან სხვა მარეგულირებელ პროცესებში; ამგვარი მი-რნმ-ის დელეციამ ან არასათანადო ექსპრესიამ შესაძლოა განვითარების პროცესების ანომალიები გამოიწვიოს.

7. გენომური იმპრინტინგი გულისხმობს ალელის (ან რამდენიმე ახლომდებარე გენის ალელების) ეპიგენეტიკურ გაჩუმებას, რაც დამოკიდებულია მხოლოდ მშობლისეულ წარმომავლობაზე და განისაზღვრება გერმინაციული უჯრედებიდან მიღებული ეპიგენეტიკური მარკერებით. X ინაქტივაცია გულისხმობს X ქრომოსომის გასწვრივ ლოკალიზებული გენების უმეტესობის ეპიგენეტიკურ გაჩუმებას, რაც არ არის დამოკიდებული მშობლისეულ წარმომავლობაზე, არამედ ემბრიონული განვითარების ადრეულ სტადიაზე X ქრომოსომის შემთხვევით შერჩევაზე.

თავი 4 ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება: მუტაცია და პოლიმორფიზმი

1. (ა) CNV. ასლის რიცხვის ვარიანტები
   (ბ) ინდელი.
   (გ) მუტაცია სპლაის საიტში.
   (დ) ინვერსია.
   (ე) SNP (ან ინდელი) არამაკოდირებელ უბანში ან ინტრონში, ან SNP, რომელიც სინონიმურ ჩანაცვლებას იწვევს.
2. თუ ჩავთვლით, რომ 20 წელი ერთი თაობაა, 41 მუტაცია/9 მილიონი ალელის/2 თაობაზე = $\approx 2{,}3 \times 10^{-6}$ მუტაციას/თაობაზე ანირიდიის ლოკუსში. ჩვენი გამოთვლა იმ დაშვებას ეყრდნობა, რომ მოცემული შემთხვევები ახალი მუტაციის შედეგებია, დაავადება კი სრულად პენეტრანტულია, ყველა ახალი მუტანტი ცოცხლადშობილია (რაც დადგენილია) და მხოლოდ ერთი ლოკუსი არსებობს, სადაც მუტაციებმა შეიძლება ანირიდია გამოიწვიოს. მრავლობითი ლოკუსის შემთხვევაში დაავადების მოსალოდნელი სიხშირე ძალიან მაღალი იქნება. თუ ზოგიერთი მუტაცია არ არის დადგენილი (პენეტრანტობის დაქვეითების ან მუცლადყოფნის პერიოდში სიკვდილის გამო), მაშინ დაავადების მოსალოდნელი სიხშირე ძალიან დაბალი იქნება.
3. მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმი, რადგან მიკროსატელიტურ პოლიმორფიზმებს უფრო მეტი ალელი აქვთ, რაც მეტ საშუალებას გვაძლევს, გენომები ერთმანეთისაგან გავარჩიოთ. ერთ SNP-ს ან ინდელს მხოლოდ ორი ალელი აქვს.
4. ამ თავში მოცემული ინფორმაციის თანახმად, უჯრედის ყოველი გაყოფა გენომში ერთზე ნაკლები ახალი ნუკლეოტიდური წყვილის მუტაციას იწვევს. თუ დავამრგვალებთ და ვიტყვით, რომ უჯრედის ერთი გაყოფის დროს ერთი მუტაცია ხდება, მაშინ, მოსალოდნელია, რომ უჯრედებს შორის მაქსიმუმ 100 ერთეული ფ.წ. სხვაობა იქნებოდა ორი აღწერილი უჯრედული ხაზის საბოლოო შედეგი. CNV-ის de novo ცვლილებების სიხშირე უფრო მაღალია და, შესაბამისად, ორ უჯრედულ ხაზს შორის ძალიან ბევრი განსხვავება იქნებოდა. ახალი ტექნოლოგიებით უკვე შესაძლებელია ერთი უჯრედის გენომის სექვენირება (მილიონობით უჯრედის დნმ-ის ნაცვლად). ასე რომ, ამ კითხვაზე პასუხის გაცემა უკვე შესაძლებელია ექსპერიმენტულად და არა მხოლოდ თეორიულად.
5. სხვადასხვა ტიპის მუტაციები მგრძნობიარეა დედის ან მამის ასაკის მიმართ. როგორც ერთეული ფ.წ.-ის მუტაციების, ისე CNV-ების სიხშირე მამის ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება. საპირისპიროდ, მრავალი ქრომოსომის მეიოზური გაუთიშველობის სიხშირე (მათ შორის, ტრისომია 21-ის) დედის ასაკთან ერთად მატულობს. მუტაციის სიხშირე (ერთ ფ.წ.-ზე) მნიშვნელოვნად იცვლება გენომის სხვადასხვა უბანში; მუტაციის „ცხელ წერტილებს" უფრო მაღალი სიხშირე ახასიათებს, თუმცა ამის ზუსტი მიზეზი არაა ცნობილი. ინტრაქრომოსომულ ჰომოლოგიურ რეკომბინაციას შეუძლია გამოიწვიოს ასლის რიცხვის სხვაობები გენების ოჯახებში ან ისეთი უბნების დელეცია/დუპლიკაციები, რომლებიც ჰომოლოგიურ უბნებს ესაზღვრება (მაგ., სეგმენტური დუპლიკაციები). საერთო ჯამში, მუტაციის სიხშირეზე შესაძლოა გენეტიკური ცვალებადობაც მოქმედებდეს, როგორც პოპულაციურ დონეზე, ისე მშობლების სპეციფიკური გენომის დონეზე. ნებისმიერ ინდივიდუალურ გენომში ეს შეიძლება გავლენას ახდენდეს ტიპურ გენომებში აღწერილ ფარგლებში, როგორც ჩარჩოს ტექსტში, 55-ე გვერდზეა შეჯამებული.

თავი 5 კლინიკური ციტოგენეტიკის და გენომური ანალიზის პრინციპები

1. (ა) ორმოცდაექვსი ქრომოსომა, მამაკაცი; ერთ-ერთ მე-18 ქრომოსომას გრძელი მხარი ნორმალურთან შედარებით მოკლე აქვს.
   (ბ) იმისათვის, რომ დავადგინოთ, არის თუ არა ანომალია *დე ნოვო* თუ მემკვიდრეობით არის მიღებული ბალანსირებული მატარებელი მშობლისაგან.
   (გ) ორმოცდაექვსი ქრომოსომა, მამაკაცი, მხოლოდ ერთი ნორმალური მე-7 და ერთი ნორმალური მე-18 ქრომოსომა, დამატებით რეციპროკული ტრანსლოკაცია მე-7 და მე-18 ქრომოსომებს შორის. ეს არის ბალანსირებული კარიოტიპი. მეიოზური დაწყვილების და სეგრეგაციისთვის იხილეთ ტექსტი, კერძოდ, სურ. 5-12.
   (დ) del(18q) ქრომოსომა არის der(18) ტრანსლოკაციური ქრომოსომა, 18pter→18q12::7q35→7qter. ბიჭის კარიოტიპი არაბალანსირებულია; იგი მე-18 ქრომოსომის დისტალური გრძელი მხრის მიმართ მონოსომიურია, ხოლო მე-7 ქრომოსომის დისტალური გრძელი მხრის მიმართ – ტრისომიული. თუ გვეცოდინება გენების რაოდენობა მე-7 და მე-18 ქრომოსომებში (იხ. სურ. 2-7), იმის წინასწარმეტყველებას შევძლებთ, რომ ბიჭი მონოსომიურია მე-18 ქრომოსომის დაახლოებით 100 გენის მიმართ და ტრისომულია მე-7 ქრომოსომის დაახლოებით 100 გენის მიმართ.
2. (ა) დაახლოებით 95%.
   (ბ) რისკი არ არის გაზრდილი, მაგრამ შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკის შეთავაზება.
3. პოსტზიგოტური გაუთიშველობა ადრეული მიტოზური დაყოფის დროს. თუმცა კლინიკური სურათის ზუსტი წინასწარმეტყველება შეუძლებელია, სავარაუდოა, რომ იგი ნაკლებად მძიმედ იქნება დაავადებული, ვიდრე არამოზაიკური 21-ე ტრისომიის მქონე ბავშვი.
4. (ა) ანომალიური ფენოტიპი, თუ მარკერი განსაკუთრებულად პატარაა და შემოსაზღვრულია მხოლოდ ცენტრომერული თანამიმდევრობებით. გამეტები შესაძლოა იყოს ნორმალური ან ანომალიური; არის პრენატალური დიაგნოსტიკის ჩვენება.
   (ბ) ანომალიური ფენოტიპი (ტრისომია 13, იხ. მე-6 თავი); ვერ გამრავლდება.
   (გ) ანომალიური ფენოტიპი პრობანდში და შთამომავლობის დაახლოებით 50%.
   (დ) ნორმალური ფენოტიპი, თუმცა არსებობს არაბალანსირებული შთამომავლობის რისკი (იხ. ტექსტი).
   (ე) ნორმალური ფენოტიპი, თუმცა არსებობს არაბალანსირებული შთამომავლობის რისკი, რაც დამოკიდებულია ინვერტირებული სეგმენტის ზომაზე (იხ. ტექსტი).
5. ა) არ არის ჩვენება.
   (ბ) ნაყოფის კარიოტიპირების ჩვენება; განსაკუთრებით კი 21-ე ქრომოსომის ტრისომიის რისკის დროს.

(გ) ბავშვის კარიოტიპირების ჩვენება, იმის განსაზღვრის მიზნით, ეს 21-ე ქრომოსომის ტრისომიაა თუ ტრანსლოკაციური დაუნის სინდრომი. იმ შემთხვევაში, თუ ეს ტრანსლოკაციაა, მაშინ ნაჩვენებია მშობლების კარიოტიპირება.

(დ) არ არის ჩვენება, გარდა იმ შემთხვევისა, თუ სხვა კლინიკური მონაცემები არ მიუთითებს მოსაზღვრე გენის სინდრომზე (იხ. მე-6 თავი).

(ე) ბიჭებში კარიოტიპირების ჩატარების ჩვენება დელეციის ან სხვა რომელიმე ქრომოსომული ანომალიის გამოსარიცხად. თუკი კლინიკური მაჩვენებლები ფრაგილური X სინდრომის ალბათობაზე მიუთითებს, მაშინ დნმ-ის სპეციფიკური დიაგნოსტიკური ტესტი უნდა ჩატარდეს.

6. (ა) X ქრომოსომის პარაცენტრული ინვერსია Xq21 და Xq26 ბენდებს შორის, რაც კარიოტიპირებით განისაზღვრება.

(ბ) კარიოტიპირებით დადგენილი 1p-ს ტერმინალური დელეციის მქონე ქალი.

(გ) ქალი მე-15 ქრომოსომის q11.2 ბენდში დელეციით, რომელიც *ინ სიტუ* ჰიბრიდიზაციით, *SNRPN* გენისა და D15S10 ლოკუსის ზონდებით განისაზღვრება.

(დ) ქალი მე-15 ქრომოსომის ინტერსტიციური დელეციით, q11 და q13 ბენდებს შორის, რომელიც კარიოტიპირებით განისაზღვრება. In situ ჰიბრიდიზაციის ანალიზი *SNRPN* გენისა და *D15S10* ლოკუსის ზონდების გამოყენებით ადასტურებს 15q11.2-ის თანამიმდევრობების დელეციას.

(ე) ქალი თანამიმდევრობების დელეციით 1q36.3 ბენდში, დადგენილი არეი CGH ანალიზით, სამი BAC ზონდით.

(ვ) ზედმეტი მარკერული ქრომოსომის მქონე მამაკაცი, რაც კარიოტიპირებით განისაზღვრა. მარკერი იდენტიფიცირებული იყო, როგორც r(8) ქრომოსომა *ინ სიტუ* ჰიბრიდიზაციის მეთოდით D8Z1-ის ზონდით ცენტრომერაზე.

(ზ) დაუნის სინდრომის მქონე ქალი, რომელსაც კარიოტიპირებით დაუდგინდა ორი ნორმალური 21-ე ქრომოსომა და დამატებით 13q;21q რობერტსონული ტრანსლოკაცია.

(თ) სავარაუდოდ, 13q;21q რობერტსონული ტრანსლოკაციის ნორმალური მატარებელი მამაკაცი. კარიოტიპირებით დადგინდა, რომ მას ერთი ნორმალური 21-ე ქრომოსომა (და ერთი ნორმალური მე-13 ქრომოსომა) აქვს.

7. (ა) სურ. 5-6C: 46,XY,dup(X)(q28). თანამიმდევრობათა გაზრდილი თანაფარდობა Xq28-ში დუპლიკაციაზე მიუთითებს.

(ბ) სურ. 5-9C: 47,XX,+21. ინდივიდი ქალია რადგან X ქრომოსომაზე მდებარე თანამიმდევრობათა ინტენსიურობა ყველა აუტოსომის ეკვივალენტურია (გარდა 21 ქრომოსომისა). (ძალიან დაბალი ინტენსიურობის გაბნეული სიგნალები Y ქრომოსომიდან უბრალოდ ფონური ხმაურია.)

თავი 6 დაავადებების ქრომოსომული და გენომური საფუძვლები: აუტოსომური და სასქესო ქრომოსომების დარღვევები

1. თეორიულად შესაძლებელია X და XX გამეტების თანაბარი პროპორციით არსებობა; მოსალოდნელია XX, XY, XXX და XXY შთამომავლობა (25% თითოეული). სინამდვილეში, XXX ქალებს, როგორც წესი, ჰყავთ ნორმალური ქრომოსომული ნაკრების მქონე შვილები, XX და XY, რაც გულისხმობს, რომ XX გამეტები არახელსაყრელ მდგომარეობაში არიან ან ისინი დაკარგულია.
2. შესაძლებელია, რომ მე-9 ქრომოსომის შესაბამის უბანს ჰქონდეს ძალიან ცოტა გენები და ინვერსია არ ცვლიდესს გენის სტრუქტურას ან ფუნქციას. მატარებლები გენეტიკურად არაბალანსირებულები არ არიან. მათ აქვთ პოტენციური რისკი, გაუჩნდეთ დაავადებული შვილი, როგორც სხვა პერიცენტრული ინვერსიების დროს ხდება ხოლმე. თუმცა 9p და 9q-ს ფლანკირებული უბნები იმდენად დიდი ზომისაა (ე.ი. ასეთი ქრომოსომების მხრების უმეტესობა), რომ მეიოზური კროსინგოვერის შედეგად წარმოქმნილი დუპლიკაციები და დელეციები შესაძლოა სიცოცხლესთან შეთავსებადი არ იყოს. ქრომოსომების ცენტრომერული უბნები შედარებით ღარიბია რეკომბინაციის თვალსაზრისით, ამიტომაც ამ ადგილებში შეიძლება ძალიან ცოტა რაოდენობის კროსინგოვერი მოხდეს და მაშინ ინვ(9) შემდგომ თაობას აღარ გადაეცემა.
3. არა. XYYY შეიძლება მხოლოდ II მეიოზური გაყოფის დროს გაუთიშველობის შედეგი იყოს მამაკაცებში, ხოლო XXY შეიძლება გაუთიშველობის შედეგი იყოს I მეიოზური გაყოფის დროს მამაკაცებში ან ნებისმიერი გაყოფის დროს ქალებში.
4. Y ქრომოსომის შემადგენელი სქესის განმსაზღვრელი უბნის (და *SRY* გენის) ტრანსლოკაცია X ქრომოსომაზე ან აუტოსომაზე.
5. მცირე ზომის r(X) შეიძლებაშეიცავდეს გენებს, რომლებიც ნორმის ფარგლებში X ინაქტივაციას განიცდიან, თუმცა ეს ვერ ხორციელდება ამ ანომალიურ ქრომოსომაზე, რომელსაც აკლია X ინაქტივაციის ცენტრი. ასეთი გენები ბიალელურად და უფრო მაღალი დონით ექსპრესირებენ, ვიდრე ჩვეულებრივ მამაკაცებში (ერთი X ქრომოსომით) ან ჩვეულებრივ ქალებში (ერთი აქტიური და მეორე არააქტიური X ქრომოსომით). ეს ანომალიური გენის ექსპრესია შესაძლოა გონებრივი უნარშეზღუდულობის მიზეზი გახდეს.

   მეორე ოჯახში უფრო დიდი ზომის r(X) შეიცავს X ინაქტივაციის ცენტრს, ამიტომაც მოსალოდნელია, რომ X ინაქტივაცია ნორმალურად წარიმართება და r(X) ყველა უჯრედში არააქტიური იქნება (უჯრედების მეორადი სელექციის შედეგი; იხ. სურ. 6-13B). ფენოტიპი ცოტათი გაურკვეველია, თუმცა, იმის გამო, რომ ამ ინდივიდს შესაძლოა აკლდეს ის გენები, რომლებიც ნორმალურ პირობებში ბიალელურად ექსპრესირებენ, პაციენტს შეიძლება ტერნერის სინდრომის ზოგი ნიშანი ჰქონდეს.
6. 46,XX; აუტოსომურ-რეცესიული; პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია; საჭიროა კლინიკური დაკვირვება ნეონატალურ პერიოდში, სქესის განსაზღვრისთვის და მარილების დაკარგვით გამოწვეული კრიზისის თავიდან ასაცილებლად.
7. (ა) არც ერთი; მიიჩნევენ, რომ ყველა აკროცენტრული ქრომოსომის მოკლე მხარი იდენტურია და რ-რნმ-ის გენების მრავლობით ასლებს შეიცავს.

(ბ) არც ერთი, თუ დელეცია მოიცავს მხოლოდ ჰეტერქრომატინს (Yq12). უფრო პროქსიმალურმა დელეციამ შესაძლოა გამოიწვიოს გენების დელეცია, რომლებიც მნიშვნელოვანია სპერმატოგენეზის პროცესში (იხ. სურ. 6-9).

(გ) „კატის კნავილის“ სინდრომი, დაავადების სიმძიმე დამოკიდებულია დელეცირებული დნმ-ის ზომაზე (იხ. სურ. 6-6).

(დ) ტერნერის სინდრომის ზოგიერთი ნიშანი, თუმცა სიმაღლე ნორმალურია; Xq^- ქრომოსომა არჩევითად ინაქტივირებულია ყველა უჯრედში (იმის გათვალისწინებით, რომ X ინაქტივაციის ცენტრი არ არის დელეცირებული), რაც ასეთი დელეციის პოტენციურ სიმძიმეს ამცირებს.

   გენომის სხვადასხვა ნაწილი სხვადასხვა სიმკვრივის გენებს შეიცავს, ამიტომაც სხვადასხვა ქრომოსომაზე დნმ-ის ერთი და იგივე რაოდენობის დელეციის დროს შეიძლება გენების სრულიად განსხვავებული რაოდენობის წაშლა მოხდეს, რაც სხვადასხვა ფენოტიპურ გამოვლინებებს გამოიწვევს (იხ. სურ. 2-7).
8. საკამათო საკითხია. *იხილეთ ტექსტი შესაძლო ახსნისათვის.*

9. (ა) ხშირად აღნიშნულია რისკის 1%, მაგრამ ეს რისკი მოსახლეობის ასაკზე დამოკიდებულ რისკს არ აღემატება.
   (ბ) ასაკზე დამოკიდებული რისკი 1%-ზე მეტია.
   (გ) რისკი არ არის გაზრდილი, თუ დაუნის სინდრომით დაავადებული ქალის დისშვილს/ძმისშვილს (გოგონას) 21-ე ქრომოსომის ტრისომია აქვს; მაგრამ თუ დისშვილი/ძმისშვილი (გოგონა) რობერტსონული ტრანსლოკაციის მატარებელია, მაშინ კონსულტანდი შესაძლოა მატარებელი იყოს და იგი მაღალი რისკის ქვეშ იქნება.
   (დ) 10-15%; იხილეთ ტექსტი.
   (ე) მხოლოდ რამდენიმე პროცენტი; იხილეთ ტექსტი. ქალის ასაკთან დაკავშირებული რისკი შესაბამისია.
10. 46,XX,rob(21;21)(q10;q10) ან 46,XX,der(21;21)(q10;q10). (არ არის აუცილებელი +21-ზე კარიოტიპირება, ვინაიდან 46 ქრომოსომა ნიშნავს, რომ მას ტრანსლოკაციასთან ერთად უნდა ჰქონდეს ნორმალური 21-ე ქრომოსომა).
11. კროსინგოვერი იწვევს ბალანსირებული ან სიცოცხლისუუნარო გამეტების წარმოქმნას (იხ. სურ. 5-13), ამიტომაც ცოცხლადდაბადებული შთამომავლობა გენომურად დაბალანსებულია.

თავი 7 ერთეული გენის მემკვიდრეობის მექანიზმები

1. (ბ) აუტოსომურ-რეცესიული; 1/4, თუ ჩავთვლით, რომ მის პირველ შვილს იგივე მამა ჰყავს.
   (გ) კელვინი და ქეითი ობლიგატური ჰეტეროზიგოტები არიან. ცნობილია, რომ კელვინი და ქეითი პირველი რიგის ბიძაშვილები არიან, ამიტომაც დიდია იმის ალბათობაც, რომ მათ მუტანტური ალელი მათი საერთო ბებია-ბაბუის შთამომავლების, ბეტის და ბარბარასგან მიიღეს. ამიტომ შესაძლებელია, რომ ბეტი და ბარბარა მატარებლები იყვნენ, თუმცა არა ობლიგატურები. თეორიულად დასაშვებია, რომ ქეითს თავისი CF ალელი ბობისგან მიეღო, ხოლო კელვინს – მისი მამისგან, ანუ ბარბარას ქმრისგან. დნმ-ზე დაფუძნებული მატარებლობის ტესტირება ზუსტად უპასუხებდა ამ შეკითხვას.
2. (ა) ჰეტეროზიგოტულია ორივე ლოკუსში; მაგალითად, *A/a B/b*.
   (ბ) ჯორჯს და გრეისს, სავარაუდოდ, აქვთ სიყრუის აუტოსომურ-რეცესიული ფორმა. ჰორასი ან ჰომოზიგოტია, ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტი სიყრუის ამავე ლოკუსის მიმართ. გილბერტი და ჟიზელი ასევე ჰომოზიგოტები ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტები არიან სიყრუის ლოკუსში მუტაციების გამო. ის ფაქტი, რომ ჰორასის და ჰედის ყველა შვილი ყრუა, მიუთითებს, რომ სიყრუის ლოკუსი გილბერტის და ჟიზელის ოჯახში იგივეა რაც ჯორჯის და გრეისის ოჯახში. მიუხედავად იმისა, რომ ისააკი და ინგრიდი ყრუები არიან, მათი სიყრუე გამოწვეულია სიყრუის გამომწვევი ორი სხვადასხვა ლოკუსის ჰომოზიგოტური ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური მდგომარეობით, ამიტომ მათი ყველა შვილი ორმაგი ჰეტეროზიგოტია (როგორც ნაჩვენებია ამ შეკითხვის (ა) ნაწილში).
3. ცვალებადი ექსპრესიულობა – დ; უნიპარენტული დისომია – ი; ახლონათესაური ქორწინება – კ; ინბრიდინგი – გ; X-შეჭიდული დომინანტური მემკვიდრეობა – ზ; ახალი მუტაცია – ე; ალელური ჰეტეროგენურობა – თ; ლოკუსური ჰეტეროგენურობა – ა; ჰომოზიგოტურობა აუტოსომურ-დომინანტური ნიშნის მიხედვით – ბ; პლეიოტროპია – ვ.
4. (ბ) ისინი ჰომოზიგოტურები არიან.
   (გ) 100% ელზას ვაჟისთვის; ფაქტობრივად, ნულის ტოლია ქალიშვილისთვის, თუ ელზას პარტნიორი არ არის დაავადებული A ჰემოფილიით.
   (დ) ენიდი ობლიგატური მატარებელია (ჰეტეროზიგოტური A ჰემოფილიის მუტაციის მიმართ), რადგან მას ჰყავს დაავადებული მამა, მაგრამ თავად არაა დაავადებული; ამიტომ ალბათობა იმისა, რომ მისი ვაჟი იყოს დაავადებული, არის 50%. ალბათობა იმისა, რომ მისი ქალიშვილი იყოს მატარებელი, არის 50%, თუმცა ალბათობა იმისა, რომ ქალიშვილი იყოს დაავადებული, არის პრაქტიკულად ნულის ტოლი, თუ ენიდის პარტნიორი თავად არ არის დაავადებული A ჰემოფილიით; ამ შემთხვევაში ალბათობა იმისა, რომ ქალიშვილი იყოს დაავადებული, იქნება 50%; ენიდის ქალიშვილი შეიძლება იყოს ასევე დაავადებული, A თუ ძალიან უცნაური შემთხვევაა ძლიერ ასიმეტრიული X ინაქტივაციისა ან თუ მის ქალიშვილს აქვს ტერნერის სინდრომი და მუტანტური A ჰემოფილიის გენი მდებარეობს დედისეულ ერთადერთ X ქრომოსომაზე.
5. შესაძლებელია ყველა (გ)-ს გარდა, რაც ნაკლებად სავარაუდოა, თუ მშობლები სრულიად ჯანმრთელები არიან.
6. (ა) ახალი მუტაცია ან გერმინაციული მოზაიციზმი ერთ-ერთ მშობელში.
   (ბ) მუტაციის სიხშირე *NF1* ლოკუსში, თუ ეს ნამდვილად ახალი მუტაციაა; თუ ერთ-ერთი მშობელი არის მოზაიკური გერმინაციული უჯრედების მიმართ, მაშინ შემდგომი ორსულობის რისკი დამოკიდებული იქნება მუტაციის მატარებელი გამეტების წილზე, რაც არაა ცნობილი.
   (გ) მუტაციის სიხშირე *NF1* ლოკუსში, თუ ეს ნამდვილად ახალი მუტაციაა; თუ მამას აქვს გერმინაციული მოზაიციზმი NF1-ის მიმართ, მაშინ შემდგომი ორსულობის რისკი დამოკიდებული იქნება მუტაციის მატარებელი სპერმატოზოიდების წილზე, რაც არაა ცნობილი.
   (დ) 50%.
7. კონსულტანდი და მისი პარტნიორი პირველი რიგის ბიძაშვილები არიან. ალბათობა იმისა, რომ ასეთი ქორწინების შედეგად გაჩენილი ბავშვი იქნება ჰომოზიგოტური ნებისმიერ ლოკუსში მდებარე ალელის მიმართ, რომელიც მას მიღებული აქვს საერთო წინაპრის მქონე მშობლებისგან, ცნობილია როგორც ინბრიდინგის კოეფიციენტი (**F**). დავუშვათ, რომ წარმოდგენილ სურათზე I-1 ინდივიდი არის ჰეტეროზიგოტური *1* და *2* ალელების მიმართ, ხოლო I-2 ინდივიდი არის ჰეტეროზიგოტური *3* და *4* ალელების მიმართ. ალბათობა იმისა, რომ II-2 შთამომავლობით მიიღებს *2* ალელს, არის 1/2, ხოლო ალბათობა იმისა, რომ III-2 მიიღებს ამ ალელს II-2-დან, არის 1/2, ასე რომ, ალბათობა იმისა, რომ III-2 მიიღებს *2* ალელს I-1-დან, არის 1/2 x 1/2 = 1/4. მსგავსად, ალბათობა იმისა, რომ IV-1 არის *2* ალელის მატარებელი, რომელიც მას მიღებული აქვს I-1-დან, არის 1/2 x 1/2 x 1/2 = 1/8, ხოლო ალბათობა იმისა, რომ III-2 და IV-1 ორივე იყვნენ ჰეტეროზიგოტები I-1-დან მიღებული *2* ალელის მიმართ, არის 1/4 x 1/8 - 1/32. ალბათობა იმისა, რომ მათი შვილი იყოს *22* ჰომოზიგოტური, სადაც მას ორივე მუტანტური ალელი მიღებული აქვს საერთო წინაპრიდან (I-1-დან), არის 1/4 x 1/32 = 1/128. გაიმეორეთ ეს გამოთვლა *1* ალელისთვის I-1-ში, ანდა 3 ან 4 ალელისთვის II-1-ში, რაც იმას ნიშნავს, რომ ალბათობა იმისა, რომ ბავშვი იქნება ჰომოზიგოტური *1,1, 2,2, 3,3* ან *4,4* ალელების მიმართ, უდრის 4 x 1/128 = 1/32, რადგან ბავშვი შეიძლება იყოს ჰომოზიგოტური საერთო წინაპრის მქონე მშობლებისგან მიღებული ოთხი სხვადასხვა ალელის მიმართ. ეს არის ინბრიდინგის კოეფიციენტი.

   ინბრიდინგის კოეფიციენტის, F, გამოთვლის უმარტივესი გზა ასეთ მარტივ საგვარტომო ნუსხაში არის ე.წ. „ბილიკი“-ს მეთოდი, რომლის მიხედვით შეიძლება განვსაზღვროთ ალელის გადაცემის ყველა შესაძლო გზა საერთო წინაპრისგან

იმ ინდივიდს მიმართ, რომლის ინბრიდინგის კოეფიციენტი უნდა გამოვითვალოთ.

ამ საგვარტომოზე მოცემულია ყველა შესაბამისი ინდივიდის გზა (იხ. ქვემოთ მოყვანილი სურათი). ყოველი გზა, რომელიც უკავშირდება ერთმანეთს, არის ახლონათესაური გზა. არის ორი ჩაკეტილი მარყუჟი: A-D-H-K-L-I-E-Aდა B-D-H-K-L-I-E-B. F-ის გამოსათვლელად დაითვალეთ ყველა „კვანძი" (წერტილები, რომლებიც აღნიშნავს ყოველ ინდივიდს) ყოველ ჩაკეტილ მარყუჟში, დაითვალეთ ყოველი კვანძი მხოლოდ ერთხელ. აღნიშნეთ იგი n-ით. ამ ჩაკეტილი მარყუჟით განპირობებული ინბრიდინგის კოეფიციენტი არის (1/2) n-1. ასე რომ, ამ მაგალითში A-D-H-K-L-I-E-A მარყუჟი შეიცავს 7 უნიკალურ კვანძს, n = 7. შეაჯამეთ ყველა მარყუჟის კოეფიციენტი, რათა იპოვოთ F. მაშინ, საგვარტომო ნუსხისთვის იქნება:

$$(1/2)^{n-1} = (1/2)^6 = 1/64 \text{ A-D-H-K-L-I-E-A}$$

$$(1/2)^{n-1} = (1/64)^6 = 1/64 \text{ B-D-H-K-L-I-E-B}$$

$$\text{და } F = 1/32$$

8. ყველაზე სავარაუდოა აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობა. ვერტიკალური ტრანსმისია, მათ შორის მამაკაციდან მამაკაცზე, თაობიდან თაობაში, მამაკაცები და ქალები დაავადებული არიან.

   შესაძლებელია აუტოსომურ-რეცესიული და X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა, თუმცა ნაკლებ სავარაუდოა. აუტოსომურ-რეცესიულისთვის საჭიროა, რომ I და II თაობებში ორი დაავადებული ინდივიდის ორივე მეუღლე იყოს მატარებელი, რაც ნაკლებად მოსალოდნელია, ერთი გენეტიკური იზოლატის წარმომავლობის შემთხვევის გარდა (რეცესიული დაავადების ე. წ. ფსევდოდომინანტური მემკვიდრეობა, რაც გამოწვეულია პოპულაციაში მატარებლების მაღალი სიხშირით). X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობისთვის საჭიროა, რომ იგივე ორი ქალი იყოს მატარებელი და ის, რომ, III თაობის დაავადებული ქალის X ინაქტივაცია იყოს უჩვეულო, მაშინ, როდესაც II თაობაში არც ერთი ქალი (რომლებიც აგრეთვე ობლიგატური მატარებლები არიან) არ არის დაავადებული.

   მიტოქონდრიული და X-შეჭიდული დომინანტურიD მემკვიდრეობა შეუთავსებელია. არსებობს გადაცემა მამაკაციდან მამაკაცზე, რაც გამორიცხავს მემკვიდრეობის ამ ორივე მოდელს. ამასთან, არსებობენ დაავადებული მამაკაცების მდედრობითი სქესის შთამომავლები, რომლებიც არ არიან დაავადებულები.

9. ალბათობა იმისა, რომ კისტური ფიბროზის მატარებელი ორივე მშობლის შვილი იყოს დაავადებული, არის 0.25, რაც აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის ტიპს ეფუძნება.

   ალბათობა იმისა, რომ მატარებელი დედისგან და არამატარებელი ჯანმრთელი მამისგან გაჩენილი ბავშვი იყოს დაავადებული კისტური ფიბროზით, უდრის იმ ალბათობას, რომ ბავშვმა მიიღოს ერთი მუტანტური ალელი დედისგან და მეორე მუტანტური ალელი მამის სპერმატოზოიდში მომხდარი ახალი მუტაციის შედეგად, რაც უდროს 0.5 x 1 x 10^{-6}, და ამიტომაც შანსი იმისა, რომ ორივე მშობელი იყოს მატარებელი, შედარებული ალბათობასთან, რომ მატარებელი არის მხოლოდ დედა, არის 0.25/(0.5 x 10-6) = 5 ხ 10^7. შანსი ორივე მშობლის სასარგებლოდ, რომ ისინი მატარებლები იყვნენ, ძალიან დიდია. მართლაც, სავარაუდო მამობის ალბათობა ბიოლოგიური მამის მატარებლობის მიმართ ახალი მუტაციის ალბათობას ამცირებს.

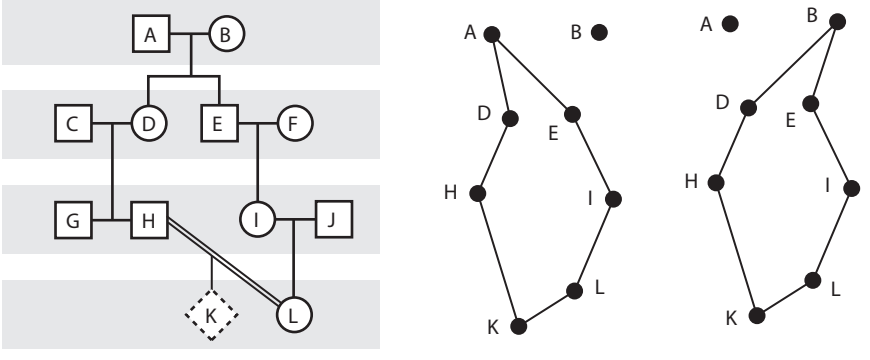
თავი 8 კომპლექსური მემკვიდრეობით გამოწვეული ფართოდ გავრცელებული მულტიფაქტორული დაავადებები

1. (ა) აუტოსომურ-დომინანტური, დაქვეითებული პენეტრანტობით. ეს რომ ჭეშმარიტად მულტიფაქტორული ყოფილიყო, უფრო შორეული ნათესავებისთვის რისკი თითქმის განახევრდებოდა და ყოველი მომდევნო დანათესავებისას გაიზრდებოდა.

   (ბ) დომინანტური დაავადების დროს, დაავადების მქონე მრავალი ოჯახის შესწავლის დროს დაავადებული პირის ჯანმრთელი და დაავადებული შვილების პროპორცია იქნებოდა დაახლოებით 50% (ოჯახებში დადგენილი გადახრის კორექციის შემდეგ) მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის დროს დაავადებული ინდივიდის დაავადებული შვილების რაოდენობა მოსალოდნელ 50%-ზე ნაკლები იქნება.

2. X-შეჭიდულობა უარყოფს დაავადების მამაკაციდან მამაკაცზე გადაცემას; მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის სხვა კრიტერიუმებიც ეიძლება განვიხილოთ, რომლებიც მოყვანილია ტექსტში.

3. აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის დროს, ოღონდ არა მულტიფაქტორული მემკვიდრეობისას, როგორც წესი, ოჯახის დაავადებული წევრები და-ძმები არიან, რომელთაც ჯანმრთელი მშობლები ჰყავთ; მულტიფაქტორული მემკვიდრეობის დროს კი დაავადებულ მშობლებს შესაძლოა ჰყავდეთ დაავადებული შვილები. ზოგადად, ძალიან იშვიათად ხდება, რომ აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების მქონე ბავშვების მშობელი თავადაც დაავადებული იყოს, რადგან ამ შემთხვევაში ერთი მშობელი უნდა იყოს ჰომოზიგოტი ან კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტი, ხოლო მეორე მშობელი – ამავე ლოკუსში მუტანტური ალელის მატარებელი. თუმცა ამგვარი



სურათი: თავი 7, კითხვა 7

იშვიათი შეუღლების სიხშირე შეიძლება გაიზარდოს მაშინ, როდესაც შერჩევითი შეუღლება ხდება ან, თუ პარტნიორები სისხლით ნათესავები არიან ან, თუ ისინი ინბრედული პოპულაციიდან არიან.

თავი 9 *გენეტიკური ცვალებადობა პოპულაციებში*

1. ამის განსაზღვრის ერთ-ერთი გზა არის ის, რომ შევაბრუნოთ შეკითხვა და ვიკითხოთ, ინდივიდების რა წილი იქნება ჰომოზიგოტური. მაშინ ჰეტეროზიგოტების რაოდენობა იქნება 1-ს გამოკლებული ჰომოზიგოტების რაოდენობა. ჰომოზიგოტების სიხშირე პირველი ალელისთვის იქნება 0.40 x 0.40 = 0.16, მეორე ალელისთვის იქნება 0.30 x 0.30 = 0.09, მესამე ალელისთვის 0.15 x 0.15 = 0.0225 და ა.შ. ხუთი ალელის ამგვარი შეჯამებით (0.16 + 0.09 + 0.0225 + 0.01 + 0.0025 = 0.285) მივიღებთ, რომ ინდივიდთა 28.5% იქნება ჰომოზიგოტური 1-ლი ან მე-2 ან მე-5 ალელის მიმართ. მაშასადამე ინდივიდთა 71.5% იქნება ჰეტეროზიგოტური ამ ლოკუსის მიმართ.
2. q = 0,26, p = 0,74, $p2$ = 0,55, $2pq$ = 0,38, $q2$ = 0,07.
   დედის *Rh-/-* გენოტიპის სიხშირე = 0.07. მამის *Rh+/+ გენოტიპის* სიხშირე = 0.55. მამის *Rh+/- გენოტიპის* სიხშირე = 0.38.
   პირველი ორსულობა:
   Rh-/- დედის და *Rh+/+* მამის შეუღლებისას ალბათობა= 0.07 × 0.55 = 3.8%.
   Rh-/– დედის და *Rh+/-* მამის შეუღლებისას ალბათობა= 0.07×0.38= 2.66%.
   მეორე ორსულობა:
   Rh-/- დედის და *Rh+/+* მამის ყველა მეორე ორსულობა იქნება სენსიბილიზებული პირველი ორსულობით = 3.8%; შესაბამისად ყველა იქნება *Rh* შეუთავსებლობის რისკის ქვეშ შემდეგი ორსულობის დროს.
   Rh-/- დედის და *Rh+/-* მამის ყველა პირველი ორსულობის შემთხვევათა ნახევარში მოხდება დედის სენსიბილიზაცია (*Rh+/-*), ამიტომ *Rh+/-* მამით *Rh-/-* დედის სენსიბილიზაციის ალბათობა = 1/2 x 2.66% = 1.33%, ხოლო *Rh-/- სენსიბილიზებული* დედის რისკი, ჰყავდეს *Rh+/-* შვილი, როდესაც მისი მეუღლე არის *Rh+/-* = 1/2 x 1.33 - 0.66%.
   შეუთავსებლობის საერთო პოპულაციური რისკი მეორე ორსულობის დროს, როდესაც არ ტარდება პროფილაქტიკური ღონისძიებები, არის 3.8% + 0.66% ≈4.5%
3. (ა) დავუშვათ, პოპულაციაში არის 100 ადამიანი, რომლებიც გარკვეულ ლოკუსში ატარებენ 200 ალელს. *A*-ს სიხშირე არის (2 x 81/200) + (18/200) = 0.9, ხოლო *a*-ს სიხშირე იქნება 0.1.
   (ბ) გენოტიპის სიხშირეები იქნება ისეთივე, როგორიც ამ თაობაში, თუ გავითვალისწინებთ ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობას.
   (გ) *A/a* და *A/a* შეჯვარების სიხშირე = 0.18 x 0.18 = ≈0.0324.
4. (ა) როდესაც q არის პატარა, p = ≈1, მაშინ 2pq = ≈2q. მაშასადამე, თუ 2pq = 0.04, მაშინ β-თალასემიის ალელთა სიხშირე q = ≈0.02. (q აგრეთვე შეიძლება გამოითვალოს შემდეგნაირად 2pq = 2 (1 – q)q = 0.04, ან q^2 – q + 0.02 = 0 და ამოვხსნათ კვადრატული განტოლება).
   (ბ) თუ ჩავთვლით, რომ β-თალასემიის ჰეტეროზიგოტებს აქვთ რეპროდუქციის უნარი (საფუძვლიანი დაშვებაა, რადგან β-თალასემიის დროს რეპროდუქციის უნარი საკმაოდ დაბალია), მაშინ შეუღლებათა 0.04 x 0.04 = 0.0016 = 0.16% ჰეტეროზიგოტებს შორის იქნება.
   (გ) დაავადებული ნაყოფების ან ახალშობილთა სიხშირე = 0.04% იმის გათვალისწინებით, რომ β-თალასემიის დროს ნაყოფის დაკარგვა არ ხდება, რაც საფუძვლიანი დაშვებაა, რადგან დაავადება პოსტნატალურ პერიოდში ვლინდება.
   (დ) ჰეტეროზიგოტი მშობლების მიერ მატარებელი შვილების ყოლის სიხშირე 50%-ია.
5. მხოლოდ (დ) იმყოფება წონასწორობის მდგომარეობაში. შესაძლო ახსნაა ის, რომ გადარჩევა ხდება კონკრეტული გენოტიპების მიხედვით ან მათ წინააღმდეგ; არაშემთხვევითი შეჯვარება; მიმდინარე მიგრაცია.
6. (ა) ალბათობა იმისა, რომ ები იყოს მატარებელი, არის 2/3. ალბათობა იმისა, რომ ენდრიუ იყოს მატარებელი, არის 1/150. მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ მათ გაუჩნდეთ დაავადებული ბავშვი არის 2/3 x 1/150 x 1/4, ან 1/900.
   (ბ) 2/3 x 1/4 x 1/4 = 1/24.
   (გ) 2/3 x 1/22 x 1/4 = 1/132; 2/3 x 1/4 x 1/4 = 1/24.
7 (ა) ფაციო-სკაპულო-ჰუმერული კუნთოვანი დისტროფია: q= 1/50.000, $2pq$ = 1/25.000. ფრიდრიხის ატაქსია: q = 1/158, $2pq$= 1/79. დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებაა და მეტწილად მამაკაცებში გვხვდება, ამიტომ ჩვენ არ ვითვალისწინებთ იმ ქალებს, რომლებიც იშვიათად ავადდებიან ამ დაავადებით. თუ იგი გვხვდება პოპულაციაში 1/25000 სიხშირით, მაშინ, იმის გათვალისწინებით, რომ პოპულაციის ნახევარი მამაკაცებია, დაავადების სიხშირე მამაკაცებში იქნება 1/12500, ამგვარად q = 1/12,500, $2pq$ = 1/6,250.
   (ბ) აუტოსომურ-დომინანტური და X-შეჭიდული დაავადებები სწრაფად გაიზრდებოდა ერთი თაობის ფარგლებში და მიაღწევდა ახალ წონასწორობას. გახშირდებოდა აგრეთვე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებებიც, თუმცა ძალიან ნელა, რადგან მუტანტური ალელების უმეტესობა არ განიცდიდა გადარჩევას.
8. მუტანტური ალელების სიხშირეები შეადგენს დაახლოებით 1/26-ს და 1/316-ს. ალელთა სიხშირის ამგვარ სხვაობას ორი შესაძლო ახსნა აქვს: (1) დამფუძნებლის ეფექტი (ან, უფრო ზოგადად, გენეტიკური დრეიფი) კვებეკის ადრეულ პოპულაციაში, როდესაც იგი ძალიან პატარა იყო და ხდებოდა ინბრიდინგი, რამაც გამოიწვია მუტანტური ალელების სიხშირის გაზრდა, ან (2) უცნობი გარემო ფაქტორები, რამაც კვებეკში ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობა განაპირობა და ალელთა სიხშირის მატება გამოიწვია ჰეტეროზიგოტ მატარებელთა შემგუებლობის გაზრდის ხარჯზე.

თავი 10 *ადამიანის დაავადებათა გენეტიკური საფუძვლების კვლევა*

1. HD და MNS ლოკუსები მე-4 ქრომოსომაზე ერთმანეთისგან მოშორებით მდებარეობენ და არ არიან დაკავშირებული ერთმანეთთან მაშინაც კი, თუ ისინი სინტენიურები არიან.
2. LOD ქულის მნიშვნელობები მიუთითებს იმაზე, რომ ეს პოლიმორფიზმი α-გლობინის გენის ლოკუსში მჭიდრო კავშირშია თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადების გენთან. LOD ქულის მნიშვნელობა მაქსიმუმს (25.85-ს) აღწევს 5 cM-ის შემთხვევაში. ამ ზომის სეგმენტებისათვის შეჭიდულობის ალბათობის თანაფარდობა არაშეჭიდულობის ალბათობასთან 1025.85-ით გამოისახება (ანუ თითქმის ტოლია 1026:1). მეორე კვლევის დროს მიღებული მონაცემები უჩვენებს, რომ არ არის შეჭიდულობა დაავადების გენსა და ამ ოჯახის პოლიმორფიზმს შორის. ამრიგად, ამ დაავადების შემთხვევაში ადგილი აქვს გენეტიკურ ჰეტეროგენურობას და ინფორმაცია

მათი შეჭიდულობის თაობაზე შეიძლება სადიაგნოსტიკოდ მხოლოდ იმ შემთხვევაში გამოიყენონ, თუ ამ კონკრეტულ ოჯახში დადასტურებულია დაავადების შეჭიდულობა პოლიმორფიზმთან.

3. ყოველი მშობელი, რომელსაც აქვს კატარაქტა, ამავდროულად ინფორმაციულია γ-კრისტალინის ლოკუსის მიხედვით, ანუ ჰეტეროზიგოტურია ამ ლოკუსის პოლიმორფული ალელისთვის. ფაზა ცნობილი გახდა IV-7 და IV-8 ინდივიდების საგვარტომოს შემოწმების შემდეგ, რადგანაც ამ ორმა ინდივიდმა მამისგან მიიღო, როგორც კატარაქტის ალელი, ისე *A* ალელი γ-კრისტალინის ლოკუსში (თუმცა გაითვალისწინეთ, რომ ჩვენ არ ვიცით, როგორია მამის ფაზა უბრალო შემოწმებით). ჩვენ არ ვიცით ფაზა IV-3 ან IV-4 ინდივიდებში, რადგან ჩვენთვის უცნობია, მიიღეს თუ არა მათ კატარაქტის მუტაცია *A* ან *B* ალელთან ერთად γ-კრისტალინის ლოკუსში დედისგან. ფაზა აგრეთვე ცნობილია V-1, V-2, V-6 და V-7 ინდივიდებისთვის. კატარაქტა თითქოს გამოიყოფა „A“ ალელთან ერთად. ისინი არ არიან კროსოვერები. საჭიროა სრული LOD ქულის ანალიზის ჩატარება. დამატებით, საჭიროა თვით γ-კრისტალინის გენის შესწავლა მუტაციებზე დაავადებულ ადამიანებში, რადგან სავარაუდოა, რომ ამ გენის მუტაციებმა კატარაქტა გამოიწვიოს.

4. (ა) სავარაუდოდ, დედის ფაზა არის *B-WAS* (*სადაც WAS დაავადების გამომწვევი ალელია*) დაავადებული ბიჭის გენოტიპის მიხედვით. ამ ფაზის განსაზღვრა შესაძლებელია მხოლოდ 95% სიზუსტით, რადგან დანარჩენი 5% არის ალბათობა, რომ კროსინგოვერი მოხდა მეიოზის დროს, რამაც გამოიწვია დაავადებული ვაჟის დაბადება. ამ ინფორმაციის საფუძველზე ალბათობა იმისა, რომ მამრობითი სქესის ნაყოფი იყოს ჯანმრთელი, არის (0,95 x 0,95) + (0,05 x 0,05) = 0,9045.

   (ბ) ეს გასაოცარი შედეგი (იმ შემთხვევაში, თუ მამა იგივეა) მიუთითებს, რომ დედას მიღებული აქვს *A* ალელი (და *WAS* ალელი) საკუთარი დედისგან და მისი ფაზა არის *A-WAS* და არა *B-WAS*. მაშასადამე, მეიოზის დროს მოხდა კროსინგოვერი, რამაც გამოიწვია დაავადებული ვაჟის დაბადება. ამის დასამტკიცებლად უნდა შევისწავლოთ X ქრომოსომის ორივე მხარის პოლიმორფიზმი, რათა დავრწმუნდეთ, რომ სეგრეგაციის მექანიზმები მდგრადია კროსინგოვერის დროს. ამ ახალი ინფორმაციის საფუძველზე ალბათობა იმისა, რომ ნაყოფი იყოს დაავადებული მიმდინარე ორსულობის დროს, ახლა 95%-ია.

5. არა, რადგან თქვენ არ იცით, II-2-ს მუტანტური *D* ალელი *A* ფორმასთან ერთად მემკვიდრეობით მამისგან მიიღო თუ *A* – დედისგან. ფაზა კვლავ უცნობია, როგორც ჩანს სურ. 10-10A-ზე.

6. დიახ, ფაზა ცნობილია ორი დაავადებული ბიჭის დედაში, რადგან მან მამისგან მიიღო მუტანტური VIII ფაქტორის ალელი (*h*) და X ქრომოსომის პოლიმორფულ ლოკუსში მდებარე *M* ალელი.

7. 10-7A-ში, D = 0, ამიტომ D’ = 0.

   10-7B-ში, D = -0.05, და რადგან D< 0, F = უფრო პატარაა freq(A)freq(S), ვიდრე freq(a)freq(s), ამიტომ F = (0.5)(0.1) = 0.05, ვიდრე (0.5)(0.9) = 0.45, ამიტომ F = 0.05 და D’ = -0.05/0.05 = -1, რაც ასახავს შეჭიდულობის წონასწორობის სრულ დარღვევას.

   10-7C-ში, D = -0.04, F = 0.05 და D’ = -0.8, რაც ასახავს LD-ს მაღალ დონეს, თუმცა იგი არაა სრულყოფილი.

8. ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა ვარიანტისთვის და დაავადებისთვის = (a/b)/(c/d) = ad/bc.

   ფარდობითი რისკი - [a/(a + b)]/[c/(c + d)] = a(c + d)/c(a +b). საკონტროლო ჯგუფის სამჯერ მეტი რაოდენობის დროს ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა = a(3b)/c(3d) = 3ad/3bc = ad/bc, რაც არ განსხვავდება წინა ხდომილების ალბათობის თანაფარდობისგან.

   ფარდობითი რისკი = [a/(a + 3b)]/[c/(c + 3d)] = a(c + 3d)/c(a+ 3b), რაც ადრე გამოთვლილი ფარდობითი რისკის ტოლი არ არის.

თავი 11 *გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური საფუძვლები*

1. საგვარტომო უნდა მოიცავდეს შემდეგ ინფორმაციას: ნაყოფის წყალმანკი არის α ჯაჭვების სრული უქონლობის შედეგი. ორივე მშობელს უნდა ჰქონდეს αα/– -გენოტიპი. α-გენოტიპი ხშირია ზოგიერთ პოპულაციაში, მელანეზიელების ჩათვლით. ამ გენოტიპის მქონე მშობლები – –/– – გენოტიპს შთამომავლობას ვერ გადასცემენ.

2. იზოლირებული პოპულაციების გარდა, β-თალასემიით დაავადებული პაციენტები ხშირად არიან გენეტიკური კომპაუნდები, ვინაიდან იმ პოპულაციებში, სადაც გავრცელებულია β-თალასემია, ჩვეულებრივ, მრავალი ალელი არსებობს. იზოლირებულ პოპულაციებში ალბათობა იმისა, რომ პაციენტი იყოს ჭეშმარიტი ჰომოზიგოტი ერთი ალელის მიმართ, მეტია, ვიდრე ისეთ პოპულაციაში, სადაც თალასემია იშვიათია. უკანასკნელ ჯგუფში მოსალოდნელია მეტი „კერძო მუტაციის“ არსებობა (რომლებიც ნანახია მხოლოდ ერთ საგვარტომოში). უფრო სავარაუდოა, რომ პაციენტს ჰქონდეს იდენტური ალელები, თუკი იგი ეკუთვნის გეოგრაფიულად იზოლირებულ პოპულაციას, სადაც ერთი ან რამდენიმე ალელი მაღალი სიხშირით გვხვდება ან, თუ მისი მშობლები სისხლით ნათესავები არიან. იხილეთ ტექსტი მე-7 თავში.

3. სამი ბენდი რნმ-ბლოტზე სხვა შესაძლებლობებს შორის შესაძლოა უჩვენებდეს იმას, რომ: (ა) ერთი ალელი წარმოქმნის ორ მ-რნმ-ს, სადაც ერთი ნორმალური ზომისაა, მეორე კი ანომალიური, და მეორე ალელი წარმოქმნის ერთ ანომალიური ზომის ი-რნმ-ს; (ბ) ორივე ალელი ქმნის ნორმალური და ანომალიური ზომის ტრანსკრიპტებს, მაგრამ აბერანტული ტრანსკრიპტები სხვადასხვა ზომისაა; ან (გ) ერთი ალელი წარმოქმნის სამ სხვადასხვა ზომის მ-რნმ-ს და მეორე ალელი საერთოდ არ წარმოქმნის ტრანსკრიპტებს.

   (გ) ვარიანტი ნაკლებად სავარაუდოა და, ალბათ, შეუძლებელიც კი. ერთი ალელის ორი მ-რნმ შეიძლება იყოს სპლაისინგის დეფექტის შედეგი, რაც შესაძლებელს ხდის ნორმალური მ-რნმ-ის წარმოქმნას, თუმცა შემცირებული ეფექტურობით; ეს იწვევს მეორე ანომალიური ზომის ტრანსკრიპტის სინთეზს, რომელიც არის ინტრონების გაერთიანების ან მ-რნმ-დან ეგზონების თანამიმდევრობების დაკარგვის მიზეზი მ-რნმ-ში. ამ შემთხვევაში სხვა ანომალიური ბენდი სხვა ალელიდან მიიღება. სხვა ალელის უფრო დიდი ბენდის მიზეზი შესაძლოა იყოს სპლაისინგის დეფექტი ან ინსერცია მაშინ, როცა უფრო პატარა ბენდის წარმოქმნის მიზეზი შეიძლება იყოს სპლაისინგის დეფექტი ან დელეცია. Hb E გამოწვეულია ალელით, საიდანაც წარმოიქმნება ნორმალური და მოკლე ტრანსკრიპტები (იხ. სურ. 11-12); ნორმალური მ-რნმ წარმოქმნის ი-რნმ-ის საერთო β-გლობინის დაახლოებით 40%-ს და მხოლოდ სუსტ ანემიას იწვევს.

4. ეს ორი მუტაცია მოქმედებს გლობინის განსხვავებულ ჯაჭვებზე. შთამომავალთა 1/4 ჯანმრთელია, 1/4 Hb M სასკატუნის ჰეტეროზიგოტები მეტჰემოგლობინემიით, 1/4 Hb M ბოსტონის ჰეტეროზიგოტები მეტჰემოგლობინემიით და 1/4 ორმაგი ჰეტეროზიგოტები ჰემოგლობინის ოთხი ტიპით: ნორმალური, Hb M-ის ორივე ტიპი და ორივე ჯაჭვის ანომალიის მქონე ტიპი. ორმაგ ჰეტეროზიგოტებში კლინიკური

შედეგები უცნობია – სავარაუდოდ, ეს უფრო მძიმე ფორმის მეტჰემოგლობინემიაა.
5. 2/3 x 2/3 x 1/4 = 1/9.
6. 1/4.
7. 8, 1, 2, 7, 10, 4, 9, 5, 6 და 3.
8. ამ წესს შესაძლოა რამდენიმე გამონაკლისი ჰქონდეს, მაგალითად, სპლაის საიტის მუტაციებიდან, რომლებიც იწვევენ შეცდომებს ეგზონის სპლაისინგის დროს. ეგზონი შეიძლება ამოვარდეს ი-რნმ-დან, რაც გამოიწვევს ცილის თანამიმდევრობის ჩარჩოსშიდა დელეციას ან ცვლილებებს წაკითხვის ჩარჩოში. ეს კი, თავის მხრივ, გამოიწვევს სხვა ამინომჟავების ჩართვას ცილის თანამიმდევრობაში.
9. ასეთი ბავშვების მშობელთა დაახლოებით ორმა მესამედმა არ იცოდა თალასემიის ან მისი პრევენციის პროგრამების შესახებ. დაახლოებით 20%-მა უარი თქვა აბორტზე, ხოლო ცრუ მამობა დადგინდა შემთხვევათა 13%-ში.

თავი 12 *გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური, ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები*

1. მუტანტური ცილის არსებობა, რომელიც 50 კილოდალტონით მეტია ნორმალურ პოლიპეპტიდთან შედარებით, შეიძლება აიხსნას მუტაციის სამი ტიპის არსებობით:

   მუტაცია ნორმალურ სტოპ კოდონში, რომელიც განაპირობებს ტრანსლაციის გაგრძელებას.

   სპლაის მუტაცია, რომლის მიზეზიც არის ინტრონების თანამიმდევრობათა ჩართვა მაკოდირებელ უბანში. იმისათვის რომ მოხდეს დამატებითი 50 კდ-ის ტრანსლაცია, ინტრონს უნდა ჰქონდეს ოპტიმალური სიგრძე; შესაბამისად, ინტრონების თანამიმდევრობები არ უნდა შეიცავდნენ თავისუფალ სტოპ კოდონებს.

   ინსერცია მაკოდირებელ თანამიმდევრობაში წაკითხვის ღია ჩარჩოთი.

   მუტაციის სამივე ჩამოთვლილი ტიპის შემთხვევაში, თუკი ამინომჟავას საშუალო მოლეკულური მასა იქნება დაახლოებით 100, ცილას დაახლოებით 500 ზედმეტი ნარჩენი დაემატება. ხუთასი ამინომჟავა კოდირებული იქნება 1500 ნუკლეოტიდით.
2. ჰიპერქოლესტეროლემიის გამომწვევი აუტოსომურ-დომინანტური *PCSK9* ფუნქციის გაზრდის მუტაციები წარმოადგენს LDL რეცეპტორი გენის (*LDLR*) აუტოსომურ-დომინანტური ფუნქციის დაკარგვის მუტაციის გენოკოპიებს, რადგან გენოკოპია არის გენოტიპი, რომელიც განსაზღვრავს ისეთ ფენოტიპს, რომელიც ძალიან ჰგავს სხვა გენოტიპით განპირობებულ ფენოტიპს (შედარებისთვის იხილეთ ფენოკოპიის განმარტება ლექსიკონში).
3. ნუკლეოტიდურ ჩანაცვლებას, რომელიც ცვლის ერთი ამინომჟავას ნაშთს მეორეთი, სავარაუდო პათოგენური მუტაცია უნდა ერქვას და შესაძლოა პოლიმორფიზმიც, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც: (1) ის ცილის ფუნქციურ ანალიზში უჩვენებს, რომ ცვლილება პაციენტის ფენოტიპის შესატყვის ფუნქციაზე მოქმედებს ან (2) დამატებითი ფუნქციური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ ნუკლეოტიდების ცვლილება ნანახია მხოლოდ მუტანტურ ქრომოსომებში, რომელთა იდენტიფიცირება შესაძლებელია ჰაპლოტიპის ანალიზით პაციენტების და მათი მშობლების პოპულაციაში და არა იმავე პოპულაციის ნორმალურ ქრომოსომებში.

   ფაქტი, რომ ნუკლეოტიდთა ცვლილება საკმაოდ იშვიათი მოვლენაა ნორმალურ პოპულაციაში, მუტანტურ პოპულაციაში კი მისი სიხშირე მაღალია, გვაფიქრებინებს, თუმცა არ ამტკიცებს, რომ ჩანაცვლება პათოგენური მუტაციაა.
4. თუ ჯონის აქვს კისტური ფიბროზი (CF), ალბათობა იმისა, რომ მას ჰქონდეს ზემოთ აღწერილი მუტაცია, რომლის გამოვლენაც შესაძლებელია დნმ-ის ანალიზით, არის 0.85 x 0.85, ანუ 70%. მისი მშობლები ჩრდილოეთ ევროპიდან არიან; მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ იგი არის ჰომოზიგოტი ΔF508 მუტაციის მიმართ, არის 0.7 x 0.7 ანუ 50%, რადგან ჩრდილო ევროპაში CF-ის მატარებლების დაახლოებით 70%-ს აქვს ეს მუტაცია. თუ მას არა აქვს ΔF508 მუტაცია, შესაძლოა მაინც ჰქონდეს CF, რადგან ალელთა დაახლოებით 30%-ში (ჩრდილო ევროპის პოპულაციაში) არ არის ΔF508 მუტაცია. დნმ-ის ანალიზი CF-ის დროს მოიცავს შემდეგ საფეხურებს: (1) ΔF508 მუტაციის პირდაპირ გამოვლენას; თუ ეს მუტაცია არ არის, (2) სხვა მუტაციების ნახვას, რომლებიც ხშირია გარკვეულ პოპულაციაში; (3) შემდეგ, უკვე ჰაპლოტიპის მონაცემებზე დაყრდნობით, უნდა მოიძებნოს სხვა მუტაციები; (4) თუ მუტაციის იდენტიფიკაციის ყველა მცდელობა წარუმატებელია (ან, თუ დრო არ გვაძლევს ამის საშუალებას), უნდა ჩავატაროთ შეჭიდულობის ანალიზი პოლიმორფული დნმ-ის მარკერებით, რომლებიც მჭიდროდ არიან დაკავშირებულები CF-თან.
5. ჯეიმსს შესაძლოა ჰქონდეს ახალი მუტაცია X ქრომოსომაზე, რადგან ჯომ იგივე X ქრომოსომა დედისგან მიიღო და არც დედის და არც ჯოს შემთხვევაში დელეცია არ ყოფილა. თუ ეს ასეა, მაშინ რეციდივის რისკი არ იქნება. თუმცა შესაძლებელია დედა იყოს მოზაიკური და მისი მოზაიციზმი მის გერმინაციულ უჯრედებს მოიცავდეს. ამ შემთხვევაში მუტანტური X ქრომოსომა უეჭველად გადაეცემა მეორე ვაჟს ან მატარებელ ქალიშვილს. ასეთ შემთხვევათა 5-15% დედისეული გერმინაციული უჯრედის მოზაიციზმის შედეგი ჩანს. მაშასადამე, მამრობითი სქესის შთამომავლობაში რისკი იქნება განახევრებული, რადგან ალბათობა იმისა, რომ ვაჟი მიიღებს მუტანტურ X ქრომოსომას, არის: 1/2 x 5%-დან 15%-მდე = 2,5%-დან 7.5%-მდე.
6. DMD კლასიკური X-შეჭიდული რეცესიული დაავადებაა, რომელიც ლეტალურია მამაკაცებისათვის, ამ დროს შემთხვევათა 1/3 ახალ მუტაციებზე მოდის. სავარაუდოდ, მუტაციის მაღალი სიხშირე ამ ლოკუსში განპირობებულია გენის დიდი ზომით (ე. ი. იგი დიდ სამიზნეს წარმოადგენს მუტაციისათვის). პაციენტის ეთნიკურ წარმომავლობას გავლენა არა აქვს არც ერთ ზემოთ ჩამოთვლილ ფენომენზე.
7. DMD-ს მქონე ქალს, ტ.ნ.-ს მსგავსად, შესაძლოა ჰქონდეს დაავადება იმიტომ, რომ იგი ატარებს *DMD* გენის მუტაციას X ქრომოსომაზე, რომელიც მას მიღებული აქვს დედისგან. ტ.ნ.-ს. ექნებოდა კლინიკური სიმპტომები, თუ მისი მამისეული X ქრომოსომა (რომელიც ატარებს ნორმალურ ალელს) განიცდიდა არაშემთხვევით ინაქტივაციას ორგანიზმის უმეტეს ან ყველა უჯრედში. სხვა ახსნა იქნებოდა ის, რომ მას აქვს ტერნერის სინდრომი და მისი ერთადერთი (დედისგან მიღებული) X ქრომოსომა ატარებს *DMD* გენის მუტაციას. მესამე ახსნა ის არის, რომ მას აქვს ბალანსირებული X;აუტოსომური ტრანსლოკაცია, რომელმაც დააზიანა *DMD* გენი ტრანსლოცირებულ X ქრომოსომაზე. მიუხედავად იმისა, რომ მისი ნორმალური X ქრომოსომა ატარებს ნორმალურ ალელს *DMD* ლოკუსში, ბალანსირებული X;აუტოსომური ტრანსლოკაციის დროს სტრუქტურულად ნორმალური X ქრომოსომის არაშემთხვევითი ინაქტივაცია ხდება, რაც გამოწვეულია უჯრედების მეორადი შერჩევით (იხ. მე-6 თავი).
8. კოლაგენის მუტანტებში გლიცინის ნაცვლად ამინომჟავათა შეზღუდული რაოდენობის ჩანაცვლება ასახავს გენეტიკური კოდის ბუნებას. ერთეული ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება გლიცინის კოდონების სამ პოზიციაზე დასაბამს აძლევს მისენს მუტაციების მხოლოდ ძალიან მცირე რიცხვს (იხ. ცხრილი 3-1).

9. *G6PD*-ის ორი ბენდი სისხლის წითელი უჯრედების ლიზატის ელექტროფორეზით (იხ. მე-8 თავი) მიუთითებს, რომ ქალს აქვს განსხვავებული *G6PD* ალელი თითოეულ X ქრომოსომაზე და რომ თითოეული ალელი ექსპრესირდება მისი სისხლის წითელი უჯრედების პოპულაციაში. თუმცა არც ერთი ცალკეული უჯრედი არ ექსპრესირებს ორივე ალელს X ინაქტივაციის გამო. მამაკაცებს მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა აქვთ და, შესაბამისად, მხოლოდ ერთი *G6PD* ალელი ექსპრესირდება. ორი ბენდის მქონე ქალს კი შესაძლოა ჰქონდეს ორი ნორმალური ალელი განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით – ერთი ნორმალური ალელი და ერთი მუტანტური ალელი განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით ან ორი მუტანტური ალელი განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით. რადგანაც ორი ფართოდ გავრცელებული დეფიციტური ალელი (A^- და B^-) ისევე მიგრირებს ერთსა და იმავე პოზიციაზე, როგორც ორი ნორმალური აქტივობის ალელი (*A*და *B*), ნაკლებ სავარაუდოა, რომ ქალს ორივე ლოკუსში დეფიციტური ალელი ჰქონდეს. ამას გარდა, ფერმენტული აქტივობის გაზომვის გარეშე ვერ შევძლებთ ვიმსჯელოთ ორი ბენდის შესაძლო პათოლოგიურ მნიშვნელობაზე. თუ რომელიმე ალელს აქვს დაბალი აქტივობა, მაშინ ქალი ჰემოლიზის რისკის ქვეშ იქნება და X ინაქტივაცია მაღალი აქტივობის ალელის ინაქტივაციას გამოიწვევს.
10. მე-12 თავში ჩარჩოში მოცემულ ტექსტში, რომლის სათაურია „მუტანტური ფერმენტები და დაავადება: ზოგადი ცნებები“ ჩამოთვლილია რამდენიმე ფერმენტის აქტივობის დაკარგვის შესაძლო მიზეზები: მათ შეიძლება ჰქონდეთ საერთო კოფაქტორი, რომლის სინთეზი ან ტრანსპორტი დეფექტურია; მათზე შეიძლება საერთო ფერმენტი მოქმედებდეს, რომლის აქტივობა გადამწყვეტია მათ გასააქტივებლად; ნორმალურ პირობებში კი ისინი შეიძლება იმყოფებოდნენ ერთსა და იმავე ორგანოიდში და ამ ორგანოიდის ბიოლოგიური პროცესების დეფექტმა შეიძლება ოთხივე ფერმენტზე იმოქმედოს. მაგალითად, შესაძლოა არ მოხდეს მათი ნორმალური შეტანა ორგანოიდში და ამიტომ მათი დეგრადაცია შესაძლოა მოხდეს ციტოპლაზმაში. თითქმის ყველა ფერმენტოპათია რეცესიულია (იხილეთ ტექსტი), ხოლო გენების უმეტესობა აუტოსომურია.
11. ჰაპლოუკმარისობა. მაშასადამე, ზოგიერთ შემთხვევაში საჭირო ხდება ორივე ალელის მოქმედება, რათა დაავადების პრევენციისათვის საჭირო საკმარისი რაოდენობის ცილის წარმოქმნა მოხდეს. ჰაპლოუკმარისობის მაგალითია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორის დეფიციტი ჰეტეროზიგოტ მატარებლებში.
12. ამ მდგომარეობას კარგად ასახავს მიტ-დნმ-ის ან ბირთვული გენომის მუტაციებით გამოწვეული დაავადებები, რომლებიც აზიანებენ ჟანგვითი ფოსფორილირების კომპლექსის ფუნქციას. თითქმის ყველა უჯრედს აქვს მიტოქონდრია და ამიტომაც ჟანგვითი ფოსფორილირება თითქმის ყველა უჯრედში ხდება; საყურადღებოა, რომ ჟანგვითი ფოსფორილირების დეფექტით გამოწვეული ფენოტიპები აზიანებენ მხოლოდ ორგანოთა სუბერთეულს, კერძოდ კი ნერვ-კუნთოვან სისტემას, რომელსაც მაღალენერგეტიკული მოთხოვნილებები აქვს.
13. ერთი მაგალითია ფენილკეტონურია, რომლის დროსაც მძიმე გონებრივი უნარშეზღუდულობა გამოწვეულია ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას დეფიციტით, რომელიც არ არის თავის ტვინში, არამედ მხოლოდ ღვიძლსა და თირკმელებშია აღმოჩენილი, ანუ იმ ორგანოებში, რომლებსაც ეს ბიოქიმიური დეფექტი პრაქტიკულად არ აზიანებს. მეორე მაგალითია ჰიპერქოლესტეროლემია, რომელიც გამოწვეულია LDL რეცეპტორის დეფიციტით. მიუხედავად იმისა, რომ LDL რეცეპტორი ნანახია მრავალი ტიპის უჯრედში, მხოლოდ ღვიძლის უჯრედებში არსებული LDL რეცეპტორის დეფიციტი იწვევს LDL-ქოლესტერინის დონის გაზრდას სისხლში.
14. არსებობს ამ ალელების ორი დამახასიათებელი ნიშან-თვისება: მათ მიერ კოდირებული hex A-ს აქტივობა მცირდება იმისათვის, რომ მოხდეს მათი გამოვლენა სკრინინგის დროს (როდესაც მეორე ალელი წარმოადგენს თეი-საქსის ფართოდ გავრცელებული მუტაციას პრაქტიკულად დაკარგული აქტივობით); და მიუხედავად ამისა, მათი hex A-ს აქტივობა ადეკვატურია, რათა თავიდან ავიცილოთ ბუნებრივი სუბსტრატის (GM_2 განგლიოზიდი) დაგროვება. hex A-ს ცილაში არსებობს რამდენიმე ჩანაცვლება, რომლებიც მხოლოდ ოდნავ ამცირებს აქტიურობას (ე. ი. ცილის შემდგომი დეფორმაციის გარეშე), მაშასადამე, 247 და 297 ნაშთების უბნები სავარაუდოდ შედარებით მდგრადია ჩანაცვლებათა მიმართ, ყოველ შემთხვევაში, Trp და Arg მიმართ. სავარაუდოა, რომ ჩანაცვლებები, რომლებიც უფრო მეტად ცვლიან ამ ნაშთების დამუხტვას ან მასას, დაავადების გამომწვევ ალელებს წარმოადგენენ.
15. ფუნქციის გაზრდის მუტაცია იწვევს ველური ტიპის ცილის აქტივობის ანომალიურ გაზრდას. შესაბამისად, ცილისა და მისი ფუნქციური დომენების საერთო მთლიანობა ფუნქციის გაძლიერების მუტაციის მიუხედავად ინტაქტური უნდა რჩებოდეს. ამასთან, რა თქმა უნდა, მუტაციამ ფუნქციის გაძლიერება უნდა გაზარდოს. შესაბამისად, მუტაციამ კი არ უნდა შეცვალოს ცილის ნორმალური თვისებები, არამედ ერთ-ერთი მათგანის ფუნქცია მაინც უნდა გააძლიეროს. ყველა სახის მუტაცია (ე. ი. დელეციები, ინსერციები, ტრანსლაციის ნაადრევი შეწყვეტა) მისენს მუტაციების გარდა, თითქმის ერთნაირად ძლიერ აზიანებს ცილის სტრუქტურას.
16. აშკენაზის პოპულაციაში თეი-საქსის დაავადების გამომწვევი სამი ფართოდ გავრცელებული ალელის არსებობა, როგორც ჩანს, გამოწვეული უნდა იყოს ჰეტეროზიგოტების უპირატესობით ან გენეტიკური დრეიფით (რომლის ერთ-ერთი ფორმა არის დამფუძნებლის ეფექტი, როგორც მე-9 თავში განვმარტეთ). ამ ალელთა მაღალი სიხშირე შესაძლოა აგრეთვე გამოწვეული იყოს გენების გადინებით, თუმცა სამი ფართოდ გავრცელებული მუტაციის პოპულაციური წარმოშობა არ არის დადგენილი, რაც ამ ახსნას კიდევ უფრო ნაკლებ სავარაუდოს ხდის (ვთქვათ, იმისგან განსხვავებით, როცა მთელი მსოფლიოს მასშტაბით ბევრ პოპულაციაში ფენილკეტონურიის ალელების უმეტესობის კელტური წარმომავლობის მტკიცებულებები არსებობს).
17. ისევე, როგორც სხვა ნებისმიერი გენეტიკურად კომპლექსური დაავადების დროს, ალცჰაიმერის დაავადების დროს გენეტიკური ცვალებადობის წყარო შეიძლება იყოს: (1) დამატებითი AD ლოკუსები, რომელთაც უფრო დაბალი ეფექტები აქვთ და ჯერ არ არის აღმოჩენილი; (2) ცნობილი AD გენების (ან ცნობილი გენების და გარემო ფაქტორების) სინერგიული ეფექტები, რომლებსაც ერთად უფრო დიდი გავლენა აქვთ, ვიდრე ცალ-ცალკე; (3) ძლიერი გავლენის მქონე მრავალი ძალიან იშვიათი მუტაციის მატარებელი გენი, რომელთა გამოვლენა არ არის შესაძლებელი ფართო გენომური ასოციაციური შესწავლის მეთოდებით, რადგან ყოველი მუტაცია სხვადასხვა SNP ს ფონზე ხდება.
18. მიოტონური დისტროფიის ორი ფორმა ხასიათდება რნმ-ში CUG ტრინუკლეოტიდის ექსპანსიით, რაც, სავარაუდოდ, იწვევს რნმ-ით განპირობებულ პათოგენეზს. ამ მოდელის თანახმად, CUG განმეორებათა მომატებული რაოდენობა უკავშირდება რნმ-ის დამაკავშირებელი ცილების ანომალიურად დიდ ფრაქციას, მათ შორის, სპლაისინგის რეგულატორებს, რაც, თავის მხრივ, უჯრედს ამ სამი

უმნიშვნელოვანესი ცილის გარეშე ტოვებს. მკურნალობის ერთი მიდგომა გულისხმობს ასეთი კავშირის აღკვეთას. ამის მიღწევა შესაძლებელია გენის გადატანის გამოყენებით (იხ. მე-13 თავი), ვირუსული ვექტორის შეყვანით, რაც იწვევს GAC ტრინუკლეოტიდური განმეორებების ექსპრესიას, რომელიც რნმ-ში დაუკავშირდება CUG განმეორებად თანამიმდევრობებს და აფერხებს რნმ-დამაკავშირებელი ცილების დაკავშირებას CUG განმეორებებთან. თუმცა თავად GAC განმეორებათა შემცველი მოლეკულების ძალიან დიდი რაოდენობით ექსპრესიას შესაძლოა არასასურველი გვერდითი მოვლენები ჰქონდეს, მათ შორის, CUG კოდონებთან კავშირი, რომლებიც ლეიცინს კოდირებენ, ეს კი მათ ტრანსლაციას ბლოკავს.

თავი 13 *გენეტიკური დაავადებების მკურნალობა*

1. პაციენტებს, რომლებიც არ რეაგირებენ IFN-γ-ზე, შეიძლება ჰქონდეთ ისეთი მუტაციები, რომლებიც ძლიერ აზიანებენ ფუნქციური გენის პროდუქტის სინთეზს. პაციენტებს, რომლებიც რეაგირებენ, შესაძლოა ჰქონდეთ გენის რეგულატორული უბნის მუტაცია. ამ მუტაციათა ეფექტების ნეიტრალიზაცია შესაძლებელია INF-γ-ის მართვით. ეს მუტაციები შეიძლება იყოს დნმ-ის დამაკავშირებელ უბანში, რომელიც პასუხობს INF (ინტერფერონის) სტიმულს, ან სხვა რომელიმე რეგულატორულ ელემენტში, რომელიც მონაწილეობს INF-γ-ის საპასუხო რეაქციაში. შეიძლება ისეც მოხდეს, რომ პაციენტებმა, რომლებიც რეაგირებენ, შეიძლება წარმოქმნან დეფექტური ციტოქრომ-*b* პოლიპეპტიდი, რომელიც ნარჩენი ფუნქციის დაბალ დონეს ინარჩუნებს. ამ მუტანტური ცილის მეტი რაოდენობით წარმოქმნა INF-γ-ის საპასუხოდ მცირედ, მაგრამ მაინც მნიშვნელოვნად ზრდის ჟანგვით აქტივობას.
2. ფერმენტს, რომელიც ნორმაში უჯრედის შიგნით არის, ფუნქციონირება უჯრედგარეთა სივრცეშიც შეუძლია იმ შემთხვევაში, თუ სუბსტრატი წონასწორობის მდგომარეობაშია უჯრედშიგა და უჯრედგარე სითხეებში და, თუ პროდუქტი მეორეხარისხოვანია უჯრედის შიგნით ან მსგავს წონასწორობის მდგომარეობაშია. ამრიგად, ამ სტრატეგიისთვის არ გამოიყენება ფერმენტები სუბსტრატებით და პროდუქტებით, რომლებიც ვერ აკმაყოფილებენ ამ კრიტერიუმებს. ეს მიდგომა არ მოქმედებს ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას შემთხვევაში, რადგან მას ესაჭიროება ტეტრაჰიდრობიოპტერინი. თუმცა ტეტრაჰიდრობიოპტერინს რომ შეეძლოს ფერმენტის ირგვლივ არსებული პოლიეთილენ გლიკოლის შრეში თავისუფლად გახსნა, მისი ორალურად შეყვანა შესაძლებელი გახდებოდა. ეს მიდგომა არ არის მართებული დეპონირების დაავადებების დროს, რადგან ფერმენტის სუბსტრატი ლიზოსომის ხაფანგში ექცევა. ლეშ-ნაიანის სინდრომის დროს ძირითადი პათოლოგიური პროცესი მიმდინარეობს თავის ტვინში, ხოლო უჯრედგარე სითხის ფერმენტს არ შეუძლია გადალახოს ტვინის სისხლძარღვოვანი ბარიერი. თეი-საქსის მკურნალობა ამ გზით არ შეიძლება, რადგან ამ დროს ლიზოსომური სუბსტრატი ხსნადი არ არის.
3. რონდას მუტაციები აფერხებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) რეცეპტორთა წარმოქმნას. ამიტომაც ნაღვლის მჟავას და წამლის (მაგ., ლოვასტატინი) კომბინაცია ქოლესტეროლის სინთეზის შეკავების გზით ვერ გაზრდის LDL რეცეპტორების წარმოქმნას. ვაჟს უნდა ჰქონდეს ერთი ან ორი მუტანტური ალელი, რომელიც წარმოქმნის ნარჩენი ფუნქციის მქონე რეცეპტორს, ხოლო ამ მუტანტური რეცეპტორების გაზრდილი ექსპრესია ჰეპატოციტების ზედაპირზე შეამცირებს პლაზმურ LDL-დაკავშირებულ ქოლესტეროლს.
4. პაციენტებს, რომლებიც არ რეაგირებენ, შესაძლოა ჰქონდეთ ისეთი ალელები, რომლებიც არ წარმოქმნიან არანაირ ცილას, ისინი სხვა გზით ამცირებენ უჯრედული ცილის სიჭარბეს (ე.ი. ქმნიან არამდგრად ცილას) ან ცილის სტრუქტურა ისე ირღვევა, რომ მისი პირიდოქსალ-ფოსფატური ბმის საიტი მაღალი კონცენტრაციების დროსაც კი კოფაქტორის მიმართ აფინური არ არის. შეკითხვის მეორე ნაწილის პასუხი ნაკლებად არის გარკვეული. ჩვენი პასუხი ეყრდნობა იმ საერთო ფაქტს, რომ იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების მქონე პაციენტთა უმეტესობას ორი სხვადასხვა ალელი აქვს, რაც გულისხმობს, რომ გენში არ არის მუტაციის „ცხელი წერტილი“; პაციენტები არ არიან წარმოშობილნი ერთი „დამაარსებლისგან“ და ისინი არ მიეკუთვნებიან რომელიმე ეთნიკურ ჯგუფს, სადაც დაავადება მაღალი სიხშირით გვხვდება. აქედან გამომდინარე, ტომს აქვს ორი „მორეაგირე“ ალელი; ერთი და იგივე რეცესიული დაავადების მქონე პირველი რიგის ბიძაშვილებს აქვთ ერთი საერთო ალელი, ამიტომ ალანს და ტომს ექნებათ ან ერთი „არამორეაგირე“ საერთო ალელი, ან მეორე „მორეაგირე“ ალელი, რომელიც კოფაქტორზე უფრო სუსტად რეაგირებს, ვიდრე ტომის მეორე ალელი.
5. (ა) თქვენ გჭირდებათ ორივე: პრომოტორი, რომლის მეშვეობითაც თქვენს მიერ აღებულ სამიზნე ქსოვილში ი-რნმ-ის სინთეზი სათანადო რაოდენობით ხდება და ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას კ-დნმ. სინამდვილეში, თქვენ ვექტორიც გესაჭიროებათ, რომელიც „გენს“ უჯრედში მიიტანს, თუმცა სახელმძღვანელოს ტექსტში ეს საკითხი სათანადოდ არ არის განხილული.
   (ბ) სავარაუდოდ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას „გენი“ იქნება ეფექტური ნებისმიერ ქსოვილში, რომელ-საც ფენილალანინის მიწოდებისათვის კარგი სისხლის მომარაგება და ფერმენტის კოფაქტორის, ტეტრა-ჰიდრობიოპტერინის, ადეკვატური წყარო აქვს. პრ-მოტორს მკურნალობისათვის შერჩეულ სამიზნე ქსოვილში ტრანსკრიფციის წარმართვის უნარი უნდა ჰქონდეს.
   (გ) ნებისმიერი მუტაცია, რომელიც მნიშვნელოვნად ამცირებს ცილის რაოდენობას უჯრედში, მაგრამ არა აქვს გავლენა ტრანსკრიფციაზე. ამ ჯგუფში შედის მუტაციები, რომლებიც აფერხებენ ტრანსლაციას ან ცილებს მაღალ არასტაბილურობას ანიჭებენ. თალასემიები ყველა ჩამოთვლილ ტიპის მაგალითს მოიცავს.
   (დ) ღვიძლის უჯრედებს შეუძლიათ ტეტრაჰიდრო-ბიოპტერინის წარმოქმნა, ხოლო სხვა უჯრედებს ეს არ ძალუძთ. გადასატანი გენის სამიზნე უჯრედს უნდა შეეძლოს ამ კოფაქტორის წარმოქმნა; სხვა შემთხვევაში ფერმენტი ვერ იქნება ფუნქციური გარდა იმ შემთხვევისა, თუ არ მოხდა კოფაქტორის დიდი ოდენობით მიწოდება.
   (ე) სავარაუდოდ, ადამიანის ფენილალანინ ჰიდროქსილაზა ჰომოდიმერის ან ჰომოტრიმერის სახით არსებობს. იმ პაციენტებში, რომელთა ალელებიც წარმოქმნიან მუტან-ტურ პოლიპეპტიდს, ეს ალელები დომინანტურ უარყოფით ეფექტს ავლენენ გადატანილი გენის პროდუქტზე. ამ ეფექტის გადალახვა შესაძლებელია ისეთი გენის შექმნით, რომელიც უფრო მეტ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას ცილას წარმოქმნის (ამგვარად მუტანტური პოლიპეპტიდის ეფექტს ხსნის) ან გენი უნდა გადაიტანოთ ისეთ უჯრედში, სადაც ნორმაში არ ექსპრესირდება ფენილალანინ ჰიდ-როქსილაზა და, შესაბამისად, დომინანტური უარყოფითი ეფექტი არ ექნება.
6. უნდა განიხილოთ მუტაციის ისეთი სახეები, რომლებიც აქვეითებს ცილის სიჭარბეს, მაგრამ დაკავშირებულია ნარჩენ ფუნქციასთან. ასეთი მუტაციების ერთი კლასი ამცირებს ი-რნმ-

ის რაოდენობას, თუმცა არ ცვლის ცილის თანამიმდევრობას (ე.ი. წარმოქმნილი ცილის თითოეულ მოლეკულას აქვს ნორმალური აქტივობა, მაგრამ მათი რაოდენობა ცოტაა). ამ ტიპის მუტაციები უნდა მოიცავდეს ენჰანსერს ან პრომოტორის მუტაციებს, სპლაის მუტაციებს, ან სხვებს, რომლებიც ი-რნმ-ის დესტაბილიზაციას იწვევს. ამ შემთხვევაში უნდა განიხილოთ ისეთი სტრატეგიები, რომლებიც გაზრდიან ნორმალური ალელის და შესაძლოა მუტანტური ალელის ექსპრესიასაც, როგორც ეს იყო მემკვიდრული ანგიოედემის შემთხვევაში, როცა დანაზოლის შეყვანა ზრდიდა როგორც ველური ტიპის, ასევე მუტანტური ალელების პროდუქტის ექსპრესიას. ასეთი მუტაციების მეორე კლასს განეკუთვნება ის მუტაციები, რომლებშიც მაკოდირებელი თანამიმდევრობა ცილის დესტაბილიზებას იწვევს, მაგრამ ჯერ კიდევ აქვს ნარჩენი ფუნქცია. აქ შესაძლოა მიმართთოთ ისეთ სტრატეგიას, რომელიც მუტანტური ცილის სტაბილურობას ან ფუნქციას გაზრდის. მაგალითად, თუ დაზიანებულ ცილას აქვს კოფაქტორი, შესაძლოა მისი რაოდენობის გაზრდის მართვით უზრუნველყოთ არასასურველი გვერდითი ეფექტების არარსებობა.

7. წამალი აადვილებს ნაადრევი სტოპ-კოდონის გამოტოვებას, რაც განაპირობებს ტრანსლაციურ აპარატში გამოტოვებული ამინომჟავას ჩართვას ისეთი კოდონის საშუალებით, რომელიც მუტანტურ ტერმინაციულ კოდონს შეესაბამება. ამ მკურნალობის საშუალებით შესაძლებელია ნორმალური ზომის ცილის სინთეზი ორივე პაციენტში. მკურნალობაზე მოპასუხე პაციენტში ნონსენს კოდონი მდებარეობს ცილის ფუნქციურად „ნეიტრალურ“ უბანში, და ნონსენს კოდონის ადგილას ჩანაცვლებული ამინომჟავა უზრუნველყოფდა და „სწორი“ ცილის ნორმალურ დახვევას, პროცესინგს ფუნქციონირებას. თუმცა მკურნალობაზე არამოპასუხე პაციენტში ნონსენს მუტაცია მდებარეობს 117-ე კოდონში, რომელიც ველური ტიპის CFTR-ში არგინინის ნაშთს წარმოადგენს (იხ. სურ. 12-15). არგინინის ნაშთი შედის CFTR-ის Cl^--ის არხების შემადგენლობაში. ამ არამოპასუხე პაციენტში წამალმა ვერ განახორციელა არგინინის ჩასმა ამ პოზიციაში და შედეგად Cl^--ის არხებს დეფექტური გამტარობა ჰქონდათ.

თავი 14 *განვითარების გენეტიკა და თანდაყოლილი დეფექტები*

1. დეტერმინაციამდე ემბრიონს შეუძლია დაკარგოს ერთი ან მეტი უჯრედი, ხოლო დარჩენილი უჯრედები სპეციფიკაციას განიცდიან და, შესაბამისად, ვითარდებიან სრულ ემბრიონად. თუმცა, მას შემდეგ, რაც მოხდება უჯრედების დეტერმინაცია, ადგილი აქვს მოზაიკურ განვითარებას – ემბრიონული ქსოვილი განაგრძობს მისი განვითარების პროგრამას, მიუხედავად იმისა, რა მოხდება ემბრიონის სხვა ნაწილებში. რეგულატორული განვითარება ნიშნავს იმას, რომ პრეიმპლანტაციური დიაგნოზის დასმისას ემბრიონული უჯრედი შეიძლება ბლასტომერის ბიოფსიით მოვაშოროთ, ემბრიონის დანარჩენი ნაწილის დაზიანების გარეშე.
2. ა-3, ბ-2, გ-4, დ-1.
3. ა-4, ბ-3, გ-5, დ-2, ე-1.
4. ზრდასრული ან მომწიფებული T ან B უჯრედები, რომლებმაც სომატურად გადააჯგუფეს თავიანთი T უჯრედების რეცეპტორები ან იმუნოგლობულინის ლოკუსები, არ გამოდგება. ეს ცვლილება არ არის ეპიგენეტიკური; იგი წარმოადგენს თავად დნმ-ის თანამიდევრობის მუდმივ ცვლილებას. მომწიფებულ T ან B უჯრედების ერთეული ბირთვიდან მიღებულ ცხოველებს არ შეუძლიათ სათანადო ფართო იმუნური პასუხის ჩამოყალიბება.
5. შეადარეთ რეგულაციასთან დაკავშირებული საკითხები მარტივად მიმდინარე ბიოქიმიურ რეაქციას. განიხილეთ ასევე ტრანსკრიფციის ფაქტორების დომინანტურ უარყოფითი ეფექტები, გაითვალისწინეთ ამ ფაქტორების (დნმ-დაკავშირების და გააქტივების დომენები) ხშირად გამოხატული ორგვარი ბუნება.

თავი 15 *სიმსივნის გენეტიკა და გენომიკა*

1. უნილატერალური რეტინობლასტომის დაახლოებით 15% მემკვიდრულია და მხოლოდ ერთ თვალს აზიანებს. თქვენ გჭირდებათ ოჯახის ისტორია; ორივე მშობელს საფუძვლიანად უნდა გაუსინჯოთ ბადურა და ყურადღება მიაქციოთ ნაწიბურის არსებობას, რაც შეიძლება სპონტანურად რეგრესირებული რეტინობლასტომის ნიშანი იყოს; სიმსივნის ციტოგენეტიკური ანალიზი ასოცირებულია სხვა მანკებთან და, რაც მთავარია, საჭიროა მოძებნოთ მუტაცია ბავშვის პერიფერიული ლიმფოციტებიდან აღებულ დნმ-ში, გერმინაციული მუტაციის გამოსავლენად. თუ ბავშვი ატარებს გერმინაციულ მუტაციას, მაშინ ეს მემკვიდრული რეტინობლასტომაა და მას მომატებული რისკი აქვს, განუვითარდეს სიმსივნე მეორე თვალში, გირჩისებრ სხეულში და აგრეთვე მომატებულია სხვა სარკომების განვითარების რისკი სიცოცხლის მოგვიანებით ეტაპზე, კერძოდ, თუ ისინი რადიაციულ თერაპიას უკავშირდება. როდესაც ბავშვის მუტაცია უკვე აღმოჩენილია, შესაძლებელია მშობლების ტესტირება, არის თუ არა რომელიმე მათგანი არაპენეტრანტული მატარებელი; ასევე შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკის შეთავაზება შემდგომი ორსულობებისთვის. მაშინაც კი, როდესაც მუტაციას მშობლებში ვერ გამოვავლენთ და გავითვალისწინებთ, რომ მშობელი შეიძლება მოზაიკური იყოს გერმინაციული უჯრედების მიმართ (რაც განაპირობებს ოდნავ მომატებულ რისკს ახალი მუტაციის სიხშირესთან შედარებით), შესაძლებელია პრენატალური ტესტირების ჩატარება იმ მუტაციაზე, რომელიც ნანახია დაავადებულ ბავშვში. თუ პრენატალური ტესტირება არ არის ჩატარებული ან ნაყოფი მუტაციის მატარებელია და მშობლები ორსულობის ბოლომდე მიყვანას ირჩევენ, მაშინ ახალშობილს დაბადებიდან რაც შეიძლება მალე უნდა ჩაუტარდეს გამოკვლევა ანესთეზიის ქვეშ და შემდგომში ხშირი ინტერვალებით; სიმსივნის განვითარების შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა დაიწყოს მკურნალობა.

   თუ ბავშვის სისხლის ანალიზით ზუსტად ვერ დადგინდა პათოგენური მუტაციის მიმართ ჰეტეროზიგოტურობა, შესაძლებელია სომატური მოზაიციზმის არსებობა და ბავშვი მაინც არის მეორე თვალში სიმსივნის ან მოგვიანებით ნებისმიერი სარკომის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ. თავად სიმსივნის სექვენირებით შესაძლებელია მუტაციის გამოვლენა, რომელიც შეიძლება ადვილად გამოეპარათ, მაგრამ შეიძლება სპეციფიკურად გამოვლინდეს დაბალ დონეზე პერიფერიული სისხლის დნმ-ის მეორე თაობის სექვენირების გამოყენებით.
2. კოლორექტული სიმსივნის განვითარებას, როგორც ჩანს, რამდენიმე გენის რიგი თანამიმდევრული მუტაცია სჭირდება; ეს პროცესი კი შესაძლოა უფრო მეტ ხანს გაგრძელდეს, ვიდრე რეტინობლასტომის გენში ერთი (მემკვიდრეობის შემთხვევაში) ან ორი (თუ სპორადულია) მუტაციის შემთხვევაში. შეიძლება ასაკმაც გავლენა იქონიოს სწორი ნაწლავის უჯრედებში და რეტინობლასტებში უჯრედთა დაყოფის რაოდენობაზე, დროზე და სიხშირეზე.
3. i(17q) შემცველი უჯრედული ხაზი მონოსომიურია 17p-ს მიმართ და ტრისომიურია 17q-ს მიმართ. ასე რომ, იზოქრომოსომის ჩამოყალიბება იწვევს ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვას 17q-ს გენების მიმართ. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან ერთი ან მეტი სიმსივნის სუპრესორი

გენი (როგორიცაა *TP53*) არის 17p-ში. „მეორე დარტყმა“ *TP53*-ის მეორე ასლზე იწვევს p53 ცილის ფუნქციის სრულ დაკარგვას. ამასთან, პროტოონკოგენები კარტირებულია 17q-ზე. შესაძლოა მათი დოზის მომატებამ i(17q)-ს შემცველ უჯრედებს ზრდის უპირატესობა მიანიჭოს.

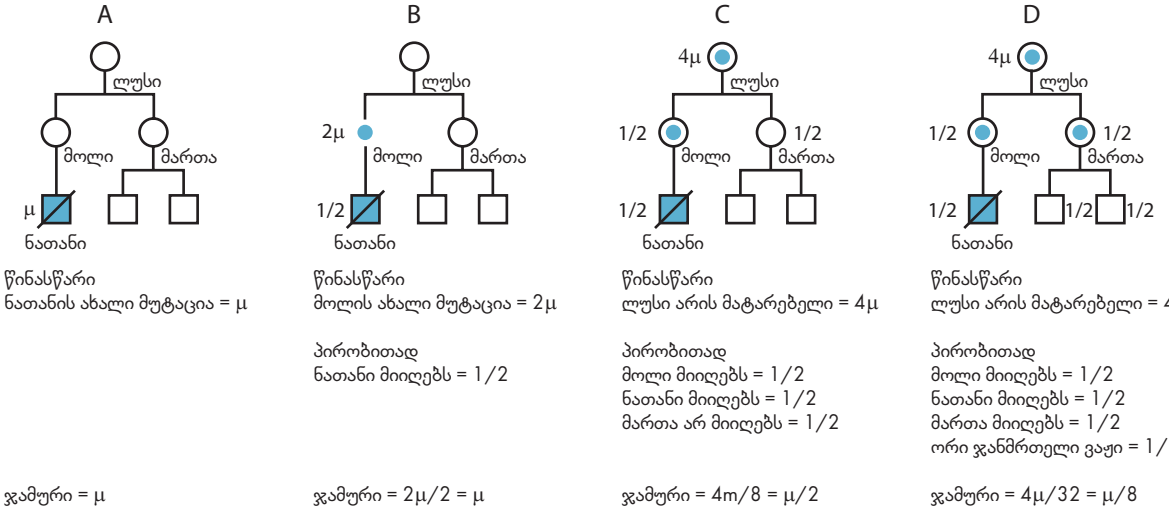
4. მთავარი პრობლემაა რადიაციული სხივებისაგან მაქსიმალური თავდაცვა, სიმსივნის განვითარების მაღალი რისკის გამო ბავშვებში, რომლებსაც ეს გენეტიკური დეფექტი აქვთ.
5. მიუხედავად იმისა, რომ ძუძუს კიბოს უმეტესობა (>95%) მულტიფაქტორულია, არსებობს ორი ცნობილი გენი (*BRCA1* და *BRCA2*), რომელთა მუტაციები 5-7-ჯერ ზრდის ძუძუს კიბოს განვითარების რისკს, რომელიც აუტოსომურ-დომინანტური გზით მემკვიდრეობს. ზოგიერთი მუტაცია ცალკეულ გენებში, როგორიცაა, მაგალითად, *ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN* და *TP53*, ძუძუს კიბოს განვითარების რისკს დაახლოებით 12%-ით ზრდის ზოგადპოპულაციურ რისკთან შედარებით, თუმცა არა იმდენად, როგორც *BRCA1* და *BRCA2*-ის მუტაციები. მემკვიდრეობითი ფორმის ძუძუს კიბოს გენური მუტაციის არარსებობის დროს ემპირიული რისკის მონაცემები მულტიფქტორული მემკვიდრეობის ტიპს შეესაბამება, სადაც ხშირია შერეული დომინანტური მემკვიდრეობა რამდენადმე დაქვეითებული პენეტრანტობით. ასე რომ, ქალს, რომელსაც ჰყავს ძუძუს კიბოთი დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი ქალი, ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი ორჯერ მეტი აქვს. სურვილის შემთხვევაში შესაძლებელია მუტაციის პირდაპირი გამოვლენა ვანდას და ვილმას ოჯახებში და, თუ *BRCA1*, *BRCA2* ან სხვა რომელიმე ძუძუს კიბოს მომატებული რისკის განმაპირობებელ გენში მუტაცია გამოვლინდა, შესაძლებელია მათი ნათესავებისთვის სიმსივნის რისკის პირდაპირი ტესტირების შეთავაზება. ახლახან ძუძუს კიბოს ერთ-ერთმა წამყვანმა მკვლევარმა *BRCA1* ან *BRCA2* გენების დაავადების გამომწვევი მუტაციების ფართო პოპულაციური სკრინინგის ჩატარება შემოგვთავაზა ოჯახური ისტორიისგან დამოუკიდებლად, რომელიც მაღალი რისკის ეთნიკურ ჯგუფებს ან მთლიან პოპულაციას უნდა მოიცავდეს.
6. სავარაუდოა, რომ მრავალი გააქტივებული ონკოგენი, თუ ის მემკვიდრეობით მიღებულია გერმინაციული უჯრედებიდან, ხელს შეუშლის ნორმალურ განვითარებას და სიცოცხლესთან შეუთავსებელი იქნება. არსებობს რამდენიმე გამონაკლისი, მაგალითად, *RET* მუტაციების გააქტივება MEN2-ში და *MET* მუტაციების გააქტივება მემკვიდრეობითი პაპილარული თირკმლის სიმსივნის დროს. ამ გააქტივებულ ონკოგენებს ქსოვილსპეციფიკური ონკოგენური მოქმედება უნდა ჰქონდეთ განვითარების შეფერხების გარეშე. მართალია, ცნობილი არ არის სიმსივნის ზემოთ ნახსენები სპეციფიკური ფორმების განვითარების მიზეზი ინდივიდებში, რომელთაც ამ ონკოგენების გერმინაციული მუტაციები მემკვიდრეობით მიიღეს, მაგრამ ამ მოვლენის ერთი სავარაუდო ახსნა შესაძლოა იყოს ის, რომ სხეულის უმეტეს ქსოვილებში ექსპრესირებული გენები ამ გამააქტივებელი მუტაციების ეფექტს ანეიტრალებენ, რაც ნორმალურ განვითარებას და ჰეტეროზიგოტათა ქსოვილების უმეტესობაში ონკოგენური ეფექტის სუპრესიას უზრუნველყოფს.

თავი 16 გენეტიკური კონსულტაცია და რისკის შეფასება

1. (ა) წინასწარი რისკი, 1/4; შემდგომი რისკი (ორი ნორმალური ძმა), 1/10.
   (ბ) ნული, გარდა აუტოსომურ-დომინანტური ფორმისა, რომელიც შესაძლოა არაპენეტრანტული იყოს; ამ შემთხვევაში ძალიან მცირეა იმის ალბათობა, რომ როუზ-მერი, დოროთი და ელსი არაპენეტრანტული მატარებლები იქნებიან. პენეტრანტობის ცოდნის გარეშე ვერ შევძლებთ ელსის ჰეტეროზიგოტურობის ზუსტი რისკის გამოთვლას.
2. (ა) გაამახვილეთ ყურადღება და სავარაუდოდ გამოთვალეთ მატარებლობის რისკი იმ ქალებში, რომელთა შესახებ არსებობს მნიშვნელოვანი ინფორმაციები, რამაც შეიძლება მათი მატარებლობის რისკი შეცვალოს. ეს ინდივიდები არიან: ბებია დედის მხრიდან (ლუსი, იხილეთ საგვარტომო), რომელსაც ჰყავს ერთი დაავადებული და ორი ჯანმრთელი შვილიშვილი ვაჟი; ლუსის ქალიშვილი მოლი, რომელსაც ჰყავს დაავადებული ვაჟი; და მართა, რომელსაც ჰყავს ორი ჯანმრთელი ვაჟი. მოდის შესახებ ჩვენთვის საჭირო ინფორმაცია არა გვაქვს, რადგან მას არა ჰყავს ვაჟები. ააგეთ მოკლე საგვარტომო ნუსხა (იხილეთ ილუსტრაცია) და გამოთვალეთ ყველა შესაძლო წინასწარი ალბათობა. აქ წარმოდგენილია ოთხი სცენარი:

   სურათზე A. ნათანს აქვს ახალი მუტაცია μ ალბათობით.

   სურათზე B. მოლის აქვს ახალი მუტაცია, მაგრამ რადგან ლუსი არ არის მატარებელი, მოლის მხოლოდ ახალი მუტაცია ჰქონდეს და ეს მუტაცია მემკვიდრეობითი არ იყოს; მისი წინასწარი ალბათობა არის 2μ (და არა 4μ),



A	B	C	D
წინასწარი ნათანის ახალი მუტაცია = μ	წინასწარი მოლის ახალი მუტაცია = 2μ	წინასწარი ლუსი არის მატარებელი = 4μ	წინასწარი ლუსი არის მატარებელი = 4μ
	პირობითად ნათანი მიიღებს = 1/2	პირობითად მოლი მიიღებს = 1/2 ნათანი მიიღებს = 1/2 მართა არ მიიღებს = 1/2	პირობითად მოლი მიიღებს = 1/2 ნათანი მიიღებს = 1/2 მართა მიიღებს = 1/2 ორი ჯანმრთელი ვაჟი = 1/2 x 1/2
ჯამური = μ	ჯამური = 2μ/2 = μ	ჯამური = 4m/8 = μ/2	ჯამური = 4μ/32 = μ/8

სურათი: თავი 16, კითხვა 2

რადგან შეიძლებოდა ახალი მუტაცია მოლის მამისეულ ან დედისეულ X ქრომოსომაში მომხდარიყო.

სურათზე C. ლუსი არის მატარებელი. როგორც ამ თავის ჩარჩოშია აღწერილი, სადაც გამოთვლილია ნებისმიერი ქალის X-შეჭიდული ლეტალური დაავადების მატარებლობის ალბათობა, ლუსის წინასწარი ალბათობა არის 4μ. მოლის მემკვიდრეობით მიღებული აქვს მუტანტური გენი, მაგრამ მართას – არა, ამიტომ იმის ალბათობა, რომ მართას ორივე ვაჟი ჯანმრთელი იყოს, არსებითად ერთის ტოლია.

სურათზე D. ლუსი და მოლი მატარებლები არიან, მართაც მატარებელია, მაგრამ მას მუტანტური გენი თავისი ორი ვაჟისთვის არ გადაუცია.

(ჩვენ აღარ განვიხილეთ მატარებლობის სხვა კომბინაციები, რადგან ისინი ნაკლებად მოსალოდნელია. მაგალითად, იმის ალბათობა, რომ ლუსი არის მუტაციის მატარებელი, ხოლო მოლის არ მიუღია მუტაცია ლუსისაგან და ის, რომ ნათანს სხვა ახალი მუტაცია აქვს, არის ძალიან უმნიშვნელო, რადგან ასეთი შემთხვევის ჯამური ალბათობა მოითხოვს ორ ახალ მუტაციას და უნდა შეიცავდეს m2 პირობებს ჯამურ ალბათობაში, რაც იმდენად მცირეა, რომ გავლენა არ უნდა იქონიოს შემდგომი ალბათობის მაჩვენებელზე).

პირობითი ალბათობების გამოთვლა შემდგომში შესაძლებელია სხვადასხვა ჯამური ალბათობიდან.

მოლი არის მატარებელი B, C და D სიტუაციებში, ამიტომ იმის ალბათობა, რომ იგი იყოს მატარებელი, არის 13/21.

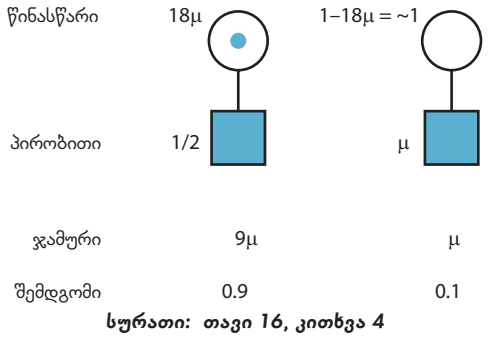
ანალოგიურად, მოლის დედა, ლუსი, 5/21; ნორმა და ნენსი, 13/42; ოლივი და ოდეტი, 13/84; მართა, 1/21; ნორა და ნელი, 1/42; მოდი, 5/42; ნაომი, 5/84.

(ბ) ქალს უნდა ჰქონდეს მატარებლობის 8%-იანი რისკი, ასეთ შემთხვევაში დაავადებული ვაჟის ყოლის რისკი იქნება 2%; ასე რომ, მართა, ნორა და ნელი არ იქნებიან დნმ-ის ანალიზით პრენატალური დიაგნოსტიკის გამოკვეთილი კანდიდატები, რადგან მათი მატარებლობის რისკი 8%-ზე ნაკლებია.

3. $(1/2)^{13}$ – 13 ზედიზედ დაბადებული ბიჭისთვის.

$(1/2)^{13}$ X 2 – 13 ზედიზედ დაბადებული ერთნაირი სქესის ბავშვისათვის. (2 აღნიშნავს 13 ზედიზედ დაბადებულ ბიჭს ან გოგოს, ნებისმიერი ბავშვის დაბადებამდე.)

1/2. ყოველი ორსულობის დროს ბიჭის დაბადების ალბათობა არის 1/2, მიუხედავად იმისა, თუ რამდენი ბიჭი დაიბადა მანამდე (თუ გავითვალისწინებთ, რომ ადგილი აქვს უშუალო ქრომოსომულ სეგრეგაციას, არ აღინიშნება სქესობრივი განვითარების ანომალია, რომელიც შეცვლიდა X და Y ქრომოსომათა 50%/50% სეგრეგაციას სპერმატოგენეზის დროს და მშობელი არ ატარებს სქესისთვის სპეციფიკურ ლეტალურ გენს).



სურათი: თავი 16, კითხვა 4

4. (ა) გამოიყენეთ პირველი განტოლება, $I = \mu + 1/2H$. *ამოხსენით H-ისთვის* და ჩაანაცვლეთ იგი H-ისთვის მეორე განტოლებაში, $H = 2\mu + 1/2H + If$. ამოხსენით I-ისთვის, $I = 3\mu/(1 - f)$. f-ის 0,7-ით ჩანაცვლება მოგვცემს:

დაავადებული მამაკაცების სიხშირე, $I = 10\mu$

მატარებელი ქალების სიხშირე, $H = 18\mu$

ალბათობა იმისა, რომ შემდგომი ვაჟიც დაავადებული იქნება, არის $1/2 \times 0.9 = 0.45$.

(ბ) ჩაანაცვლეთ $f = 0$ განტოლებებში და თქვენ მიიღებთ $I = 3\mu$ და $H = 4\mu$.

(გ) 0,147.

5. (ა) წინასწარი რისკი იმისა, რომ აირა ან მარჯი არიან კისტური ფიბროზის მატარებლები, არის 2/3; მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ ორივე მატარებელია, არის $2/3 \times 2/3 = 4/9$.

(ბ) რისკი იმისა, რომ მათ ეყოლოთ დაავადებული შვილი ნებისმიერი ორსულობის დროს, არის $1/4 \times 4/9 = 1/9$.

(გ) ჩატარდა ბეისის ანალიზი.

მაშასადამე, ალბათობა იმისა, რომ აირას და მარჯის შემდეგი შვილი დაავადებული იყოს, არის $1/4 \times 1/4 = 1/16$.

	ორივე მატარებელი	**ორივე არ არის მატარებელი**
წინასწარი	4/9	5/9
პირობითი (3 ჯანმრთელი ბავშვი)	$(3/4)^3$	1
ჯამური	$4/9X(3/4)^3=3/16=0.19$	5/9 = 0.56
შემდგომი	0.19/(0.19 + 0.56) = 1/4	0.56/0.75 = ≈3/4

6. წინასწარი ალბათობა იმისა, რომ ბავშვი იყოს მუტანტური მიოტონური დისტროფიის გენის მატარებელი, არის 1/2. თუ დავუშვებთ, რომ პაციენტი ასიმპტომური იქნება, ალბათობა 1/2-ია, მიუხედავად იმისა, რომ იგი არის მუტანტური გენის მატარებელი. ალბათობა იმისა, რომ იგი შეიძლება იყოს ასიმპტომური და თან ამ გენის მატარებელიც, 1/3-ის ტოლია. ტესტირება რთული საკითხია. ბევრს მიაჩნია, რომ ასიმპტომური ბავშვის ტესტირება განუკურნებელ დაავადებაზე, რომელიც ზრდასრულ ასაკში ვლინდება, არ არის მართებული, რადგან ბავშვს საშუალება უნდა ჰქონდეს, თავად მიიღოს ეს გადაწყვეტილება (იხ. მე-19 თავი).

7. (ა) დიახ; უნდა გავითვალისწინოთ როგორც აუტოსომურ-რეცესიული, აუტოსომურ-დომინანტური (ახალი მუტაცია), X-შეჭიდული რეცესიული, მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა და ქრომოსომული დარღვევები, ასევე არაგენეტიკური ფაქტორები, როგორიცაა ტერატოგენური ზეგავლენა პრენატალურ პერიოდში და საშვილოსნოსშიდა ინფექცია. წყვილის რისკების სწორი შეფასებისათვის საჭიროა საგულდაგულო ფიზიკური გამოკვლევა და ლაბორატორიული ტესტირება.

(ბ) ეს ზრდის ეჭვს, რომ დარღვევა აუტოსომურ-რეცესიულია, თუმცა სისხლით ნათესაობის შესაძლებლობაც ვერ ჩაითვლება აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობის მტკიცებულებად; კარგად უნდა შევისწავლოთ ამ დაავადების ყველა სხვა დანარჩენი გამომწვევი მიზეზი.

(გ) ეს ფაქტი ამტკიცებს იმ მოსაზრებას, რომ პრობლემას გენეტიკური ახსნა აქვს. საგვარტომოს სურათი შეესაბამება აუტოსომურ-რეცესიულ მემკვიდრეობას მხოლოდ მაშინ, თუ დის ქმარი იგივე დეფექტის მატარებელია (მაგალითად, თუ დავუშვებთ, რომ სიძე იგივე სოფლიდან არის). უნდა გავითვალისწინოთ X-შეჭიდული რეცესიული მემკვიდრეობა (კერძოდ, მაშინ, თუ დაავადებული ბავშვები მამრობითი სქესის არიან) ან ქრომოსომული

დეფექტი (როდესაც დაავადებული ბავშვების დედებს აქვთ ბალანსირებული ტრანსლოკაციები, ხოლო მათ დაავადებულ შვილებს – არაბალანსირებული კარიოტიპები). დედას და მის ვაჟს წინასწარ უნდა ჩაუტარდეს გენეტიკური გამოკვლევა, როგორიცაა კარიოტიპირება და ფრაგილური X სინდრომის ანალიზი.

8. ქალს ესაჭიროება გენეტიკური კონსულტაცია. მისი რისკი, გადასცეს მუტანტური *NF1* გენი შვილებს, არის 50%. ფაქტი, რომ იგი ატარებს ახალ მუტაციას, მხოლოდ ამცირებს რეციდივის რისკს მის ოჯახში.

9 ცხრილში წარმოდგენილია შვიდი სცენარი.

პირობითი ალბათობის გამოთვლა

სიტუაცია	ქალების მატარებლობის სტატუსი				ჯამური ალბათობები*
	I-1	II-1	II-3	III-2	
A	არა	არა	არა	არა	μ
B1	არა	დიახ (ახალი მუტაცია)	არა	არა	{2μ x 1/2} x [1] x [1/2] = μ/2
B2	არა	დიახ (ახალი მუტაცია)	არა	დიახ	{2μ x 1/2} x [1] x [1/2 x $(1/2)^2$] = μ/8
C1	დიახ	დიახ	არა	არა	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2] x [1/2] = μ/4
C2	დიახ	დიახ	დიახ	არა	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2 x $(1/2)^2$] x [1/2] = μ/16
C3	დიახ	დიახ	არა	დიახ	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2] x[1/2 x $(1/2)^2$] = μ/16
C4	დიახ	დიახ	დიახ	დიახ	{4μ x 1/2 x 1/2} x [1/2 x $(1/2)^2$] x [1/2 x $(1/2)^2$] = μ/64

* ჯამური ალბათობები საგვარტომოს მთავარი ინდივიდებისთვის (I-1, II-2 და III-1) მოცემულია { } ფრჩხილებში, ხოლო II-3 და III-2 ინდივიდების ალბათობები მოცემულია [] ფრჩხილებში. იხ. სურ. 19-7.

B2, C3 და C 4 არის სიტუაციები, სადაც III-2 მატარებელია. მაშასადამე, მისი შემდგომი ალბათობა, იყოს მატარებელი, არის:

$$\frac{\mu/8 + \mu/16 + \mu/64}{\mu + \mu/2 + \mu/8 + \mu/4 + \mu/16 + \mu/16 + \mu/64}$$

10. დავუშვათ, II-1 ქალი მოდელური კონსულტანდია. საგვარტომო კვლევის მთელი ინფორმაციის გამოყენებით, III-2-ს და მისი ორი ჯანმრთელი ქალიშვილის გარდა, II-1-ის მატარებლობის რისკი განხილულია 19-3 ცხრილის B, C1 და C2 სიტუაციაში; ამ შემთხვევაში შემდგომი ალბათობა იქნება

$$\frac{\mu + \mu/2 + \mu/8}{\mu + \mu + \mu/2 + \mu/8} = 13/21$$

მოდელური კონსულტანდის მეთოდის პირველი საფეხური

სიტუაცია	ქალების მატარებლობის სტატუსი			ჯამური ალბათობები
	I-1	II-1	II-3	
A	არა	არა	არა	{1 x 1 xμ} = μ
B	არა	დიახ (ახალი მუტაცია)	არა	{1 x 2μx1/2} = μ
C1	დიახ	დიახ	არა	{4μx 1/2 x 1/2} x [1/2] = μ/2
C2	დიახ	დიახ	დიახ	{4μx 1/2 x 1/2} x [1/2 x $(1/2)^2$] = μ/8

ამ გამოთვლების, როგორც ათვლის წერტილის, გამოყენებით შესაძლებელია განვსაზღვროთ, რომ წინასწარი ალბათობა იმისა, რომ III-2 არის მატარებელი (მისი ორი ჯანმრთელი ვაჟის გათვალისწინების გარეშე), უდრის მისი დედის, II-1, მატარებლობის 1/2-ს, რაც არის 1/2 × 13/21 = 13/42; წინასწარი ალბათობა იმისა, რომ იგი არ არის მატარებელი, უდრის 1 – (13/42) = 29/42 (იხ. ცხრილი 16-3, მეორე საფეხური). შემდგომში ჩვენ ვიყენებთ პირობითი ალბათობის სხვა რაუნდს, რომ ვნახოთ, თუ რა გავლენა აქვს III-2-ს ორ ჯანმრთელ ვაჟზე, იმისათვის, რომ განვსაზღვროთ III-2-ის მატარებლობის შემდგომი რისკი.

მოდელური კონსულტანდის მეთოდის მეორე საფეხური

	III-2 მატარებელია	III-2 არ არის მატარებელი
წინასწარი ალბათობა	13/42	29/42
პირობითი (2 ჯანრთელი ვაჟი)	$(1/2)^2$	1
ჯამური ალბათობა	13/168	29/42
შემდგომი ალბათობა	13/129	13/116

ამრიგად, შემდგომი ალბათობა იმისა, რომ III-2 არის მატარებელი მისი ორი ჯანმრთელი ვაჟის გათვალისწინებით, არის 13/129 ისევე, როგორც ეს ცხრილ 16-3-შია ნაჩვენები. ანუ ყველაფერი რიგზეა.

ზოგიერთი მიიჩნევს, რომ მოდელური კონსულტანდის მეთოდი უფრო სწრაფია, ვიდრე სხვა კომპლექსური მიდგომა, თუმცა მისი გამოყენებისას შეიძლება შეცდომები დავუშვათ გამოთვლის დროს. მაგალითად, როგორც აქ აღნიშნულია, მოდელური კონსულტანდის მეთოდი სწორ პასუხს მხოლოდ III-2-სთვის გვაძლევს და არა საგვარტომოს სხვა ქალებისათვის. მაგალითად, 13/21 (62%) მატარებლობის რისკი ინდივიდისთვის II-1, რომელიც გამოთვლილია ორსაფეხურიანი მოდელური კონსულტანდის მეთოდის პირველ საფეხურზე III-2 ინდივიდის ინფორმაციის გამოყენების გარეშე, სინამდვილეში არასწორია. II-1-ის სწორი პასუხი არის ყველა სიტუაციის შემდგომი ალბათობები, გარდა 19-3 ცხრილის A სიტუაციისა, რომელიც 65/129-ს (50%) უდრის. (მადლობას ვუხდით სუზან ჰოჯს კოლუმბიის უნივერსიტეტიდან ამ სავარჯიშოს ამოსახსნელად მოდელური კონსულტანდის მეთოდის მითითებისათვის.)

თავი 17 პრენატალური დიაგნოსტიკა და სკრინინგი

1. გ, ე, ვ, ი და კ, დ, თ, ზ, ი (ნაწილობრივ კ) და ა.
2. ბავშვს შეიძლება ჰქონდეს მხოლოდ დაუნის სინდრომი ან 21-ე ქრომოსომის მონოსომია, რომელიც თითქმის ყოველთვის ლეტალურია, ამიტომაც მათ უნდა მიიღონ კონსულტაცია და განიხილონ შვილის გაჩენის სხვა ალტერნატივები.
3. არა, არ არის აუცილებელი; შესაძლოა მიზეზი იყოს ნიმუშის დაბინძურება დედისეული უჯრედებით.
4. როგორც წესი, დედის შრატის ალფა-ფეტოპროტეინის (MSAFP) დონე მომატებულია, როდესაც ნაყოფს ღია ნერვული მილის დეფექტი აქვს. ჩვეულებრივ, MSAFP-ის და არაკონიუგირებული ესტრიოლის დონეები შემცირებულია, ხოლო ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის დონე – აწეული, როდესაც ნაყოფს დაუნის სინდრომი აქვს.
5. (ა) დაახლოებით 15% (იხ. ცხრილი 5-2).
   (ბ) არანაკლებ 50% არის ქრომოსომულად ანომალიური.
   (გ) როგორც წესი, მხოლოდ ერთი სპონტანური აბორტი არ წარმოადგენს პრენატალური დიაგნოსტიკის ან მშობლების კარიოტიპირების ჩვენებას; ექიმების უმეტესობა შესთავაზებდა მშობლების ქრომოსომების ანალიზს და პრენატალურ დიაგნოსტიკას მხოლოდ სამი სპონტანური აუხსნელი აბორტის შემთხვევაში (თუმცა ზოგიერთი

ექიმი სთავაზობს ტესტირებას ორი სპონტანური აბორტის შემთხვევაშიც), თუ, რა თქმა უნდა სხვა ჩვენება არ არის.

6. (ა) დიახ. ვინაიდან მისი CPK დონე მიუთითებს, რომ იგი არის DMD მატარებელი და ჰყავდა დაავადებული ძმა, მას მუტაცია დედისგან აქვს მიღებული, რადგან ძმა მუტაციას მამისგან ვერ მიიღებდა. ფაზის დადგენა შეიძლება მამის გამოკვლევით, რომელმაც ნორმალური X ქრომოსომა ქალიშვილს, კონსულტანდს, გადასცა.

   (ბ) დიახ. მამრობითი სქესის ნაყოფი, რომელიც დედის მხრიდან ბაბუის *DMD*-სთან შეჭიდულ ალელს მიიღებს, ჯანმრთელი იქნება. თუ მამრობითი სქესის ნაყოფი დედისაგან მიიღებს *DMD*-სთან შეჭიდულ ალელს, ის დაავადებული იქნება. ეს, რა თქმა უნდა, არ გულისხმობს რეკომბინაციას გადმოცემულ ქრომოსომაში მიკროსატელიტურ მარკერსა და *DMD გენის* მუტაციას შორის.

   (გ) პირველ ყოვლისა, კონსულტანდს უნდა ჩაუტარდეს *DMD* გენის ტესტირება. *DMD*-ს ყველაზე ხშირი მუტაციებია დელეციები (და უფრო იშვიათად, დუპლიკაციები), თუმცა შესაძლოა წერტილოვანი მუტაციების არსებობაც (იხ. მე-12 თავი). სექვენირების ახალი ტექნოლოგიებისა და დელეციების და დუპლიკაციების განსაზღვრის ახალი მეთოდების განვითარებასთან ერთად (როგორიცაა მულტიპლექს-ლიგაცია-დამოკიდებული პოლიმერაზული ანალიზი - MLPA ან ასლის რიცხვის გაზომვა გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაციით), უფრო მგრძნობიარე გახადა DMD-ს დროს მატარებლობის გამოვლენა, ვიდრე წარსულში იყო შესაძლებელი, როდესაც ის შეზღუდული იყო გენის დიდი ზომის გამო და გენის ნაწილობრივი დელეციის განსაზღვრის სიძნელეებით გენის ორი ასლის მქონე ქალში.

7. საკამათო საკითხია. გაითვალისწინეთ ტესტირების თითოეული ფორმის მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა, პრენატალური დიაგნოსტიკის ფსიქოლოგიური პრობლემები და სხვადასხვა ვადებში ორსულობის შეწყვეტასთან დაკავშირებული საკითხები; აგრეთვე ამ ორი ინვაზიური მეთოდის გართულებათა რისკი.

8. 600,000 ქალი, 1000 ანომალიური ორსულობა.

   ჩათვალეთ, რომ ყველა თანახმაა მიიღოს მონაწილეობა თანმიმდევრობით სკრინინგში. 1000 ჭეშმარიტი დადებითიდან, პირველი ტრიმესტრის სკრინინგის შედეგად ვლინდება 840 მაღალი რისკის მქონე ქალი „დადებითი" მაჩვენებლით (84%), რომელმაც გაიარა CVS; 160 არის დაბალი რისკის ქვეშ და ისინი გადიან მეორე ტრიმესტრის სკრინინგს. ამ 160-დან 130 (81%) არის დადებითი და იტარებს ამნიოცენტეზს, სადაც ნახულობს დაავადებულ ნაყოფს; 30 ანომალიური ორსულობის ნახვა ვერ ხერხდება.

   პირველი ტრიმესტრის სკრინინგის შედეგად გამოვლენილი 599,000 ჯანმრთელი ცრუ-დადებითიდან 29,950 დადებითს ესაჭიროება CVS. დანარჩენი 569,050 დაბალი რისკის ქვეშ რჩება და იტარებს მეორე ტრიმესტრის სკრინინგს. მეორე ტრიმესტრის სკრინინგის შედეგად თქვენ მიიღეთ 28,452 დადებითი, რომელთაც ჩაიტარეს ამნიოცენტეზი; დანარჩენი 540,598 ჯანმრთელი ორსული მშვიდად არის.

   ჯამში, თანმიმდევრობით სკრინინგის დროს თქვენ 1000-დან 970-ს (97%) აღმოაჩენთ და 30-ს (3%) გამოტოვებთ. თქვენ ჩაატარებთ 970 ანომალიური ორსულობის ინვაზიურ ტესტირებას და ამავდროულად 29959 + 28452 = 58,402 ინვაზიურ ტესტირებას ჯანმრთელ ორსულებში.

   ამრიგად, თქვენ ჩაატარებთ 62 ინვაზიურ ტესტს იმისათვის, რომ ყოველი ანომალიური ორსულობა გამოავლინოთ.

   ეს შეიძლება შევადაროთ იმ სიტუაციას, თუ თქვენ ყველას შესთავაზებდით ინვაზიურ ტესტირებას. ამ სიტუაციიდან გამომდინარე, დაავადებული ნაყოფების გარკვეული ნაწილი გამოგრჩებათ. აღებული რომ ყოფილიყო 97% (რაც, სავარაუდოდ, არ მოხდება ინვაზიური ტესტირების დროს), საერთო ჯამში, თქვენ ჩაატარებდით 582,000 ინვაზიურ ტესტირებას, 970 დაავადებული ორსულის გამოსავლენად. თქვენ გამოგრჩებოდათ იგივე 30 დაავადებული ორსული, რომელიც გამოგრჩათ სექვენირებული/თანამიმდევრული ტესტირების დროს, მაგრამ დაგჭირდებოდათ 10-ჯერ მეტი ინვაზიური ტესტის ჩატარება გამოვლენის იგივე სიხშირის დასადგენად.

თავი 18 გენომიკის გამოყენება მედიცინაში და პერსონალიზებული სამედიცინო მომსახურება

1.

იდიოპათიური ცერებრული ვენების თრომბოზი და ლეიდენის V ფაქტორი

	iCVT		
გენოტიპი	**დაავადებული**	**ჯანმრთელი**	**სულ**
ჰომოზიგოტური FVL	1	624	625
ჰეტეროზიგოტური FVL	2	48,748	48,750
ველური ტიპის	15	950,610	950,625
სულ	18	999,982	1,000,000

მოსალოდნელია 625 FVL ჰომოზიგოტი და 48750 ჰეტეროზიგოტი.

ფარდობითი რისკი iCVTFVL ჰომოზიგოტებში = (1/625)/(15/950,625) = ≈101.

ფარდობითი რისკი iCVTFVL ჰეტეროზიგოტებში = (2/48,750)/(15/950,625) = ≈3.

ტესტირების შედეგად ერთი ან ორივე FVL ალელის მიხედვით დადებითი პასუხის მგრძნობელობა = 3/18 = 17%.

ჰომოზიგოტების დადებითი პროგნოზული ღირებულება = 1/625 = 0.16%.

ჰეტეროზიგოტების დადებითი პროგნოზული ღირებულება = 2/48,748 = 0.004%.

თუმცა ფარდობითი რისკები მომატებულია FVL-ის დროს, კერძოდ, მაშინ, როდესაც ინდივიდი ალელის მიხედვით ჰომოზიგოტურია, თავად დაავადება ძალიან იშვიათია და, შესაბამისად, PPV დაბალია.

ეს მაგალითი ხაზს უსვამს კონცეფციას, რომ ფარდობითი რისკი ყოველთვის წარმოადგენს იმ ადამიანების შედარებას, რომელთაც არ გააჩნიათ ცალკეული მარკერები, ხოლო PPV წარმოადგენს ფაქტობრივ (ან აბსოლუტურ) რისკს იმისათვის, ვისაც მარკერი აქვს.

2.

ფეხების ღრმა ვენების თრომბოზი, ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება და ლეიდენის V ფაქტორი

	DVT		
გენოტიპი	**დაავადებული**	**ჯანმრთელი**	**სულ**
ჰომოზიგოტურიFVL	3	59	62
ჰეტეროზიგოტურიFVL	58	4,825	4,875
ველური ტიპის	39	95,025	95,063
სულ	100	99,000	100,000

მოსალოდნელია ≈62 FVLჰომოზიგოტი და 4875 ჰეტეროზიგოტი.

DVT-ს ფარდობითი რისკი FVL ჰომოზიგოტებში, რომლებიც იღებენ OC= ≈118.

DVT-ს ფარდობითი რისკი FVL ჰეტეროზიგოტებში, რომლებიც იღებენ OC= ≈30.

ტესტირების შედეგად ერთი ან ორივე FVL ალელის მიმართ დადებითი პასუხის არსებობის მგრძნობელობა = 62%.

ჰომოზიგოტების დადებითი პროგნოზული ღირებულება = 3/62 = ≈5%.

ჰეტეროზიგოტების დადებითი პროგნოზული ღირებულება = 58/4,875 = 1.2%.

ყურადღება მიაქციეთ, რომ DVT უფრო ხშირია, ვიდრე იდიოპათიური ცერებრული ვენების თრომბოზი, რომელიც განხილული იყო პირველ შეკითხვაში, ხოლო ჰომოზიგოტების ფარდობითი რისკები მსგავსი სიდიდისაა (101 და 118). ასე რომ, ჰომოზიგოტთა ტესტირების PPV, შესაბამისად, გაცილებით მაღალია, თუმცა მხოლოდ 5%-ია.

3. თავდაპირველად თქვენ უნდა აუხსნათ მშობლებს, რომ ტესტი არის რუტინული მანიპულაცია, რომელიც ყველა ახალშობილს უტარდება და მისი პასუხები, ისევე, როგორც სხვა სკრინინგების დროს მიღებული პასუხები ხშირად ცრუ დადებითია. მშობლებს აგრეთვე უნდა უთხრათ, რომ ტესტირების პასუხი შესაძლოა იყოს ჭეშმარიტად პოზიტიური და, თუ ეს ასეა, საჭიროა უფრო ნატიფი და ზუსტი ტესტის ჩატარება, ვიდრე გავიგებთ, როგორია ბავშვის რეალური მდგომარეობა და რა სახის მკურნალობა იქნება საჭირო. ბავშვი რაც შეიძლება მალე უნდა გაისინჯოს და მოვიპოვით შესაბამისი ნიმუშები ფენილალანინის მომატებული დონის დასამტკიცებლად და იმის დასადგენად, აქვს თუ არა ბავშვს ფენილკეტონურიის კლასიკური ან სხვა ტიპი, ან ჰიპერფენილალანინემია და ასევე უნდა ჩატარდეს ტესტირება ტეტრაბიოპტერინის მეტაბოლიზმის ანომალიებზე. დიაგნოზის დასმის შემდეგ ინიშნება ფენილალანინით შეზღუდული კვების რაციონი, რაც სისხლში ფენილალანინის დონეს ტოქსიკურზე ქვემოთ (>300 μმოლ/ლ) დასწევს. შემდგომში ბავშვს უნდა დავაკვირდეთ მისი კვების რაციონის დასადგენად იმისათვის, რომ სისხლში ფენილალანინის დონე გავაკონტროლოთ.

4. კითხვები, რომლებიც უნდა გაითვალისწინოთ თქვენი პასუხის ჩამოყალიბების დროს:

   განიხილეთ დაავადების პრევენციის უპირატესობები, როდესაც ცნობილია ახალშობილის გენოტიპი β-გლობინის ლოკუსში. დაგვეხმარება თუ არა გენოტიპის ცოდნა პნევმოკოკური სეფსისის ან ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემიის სხვა გართულებების თავიდან აცილებაში?

   განასხვავეთ *SS* ჰომოზიგოტები და *AS* ჰეტეროზიგოტები. რა ზიანი შეიძლება მოჰყვეს ახალშობილთა სკრინინგით *AS* ინდივიდების იდენტიფიკაციას? რას გეუბნებათ *SS* და *AS* ახალშობილის იდენტიფიკაცია მისი მშობლების გენოტიპებისა და მათი მომავალი შვილების გენეტიკური რისკის შესახებ?

5.

კარბამაზეპინ-ინდუცირებული TEN ან SJS

HLA-B*1502 ალელი	TEN ან SJS		
არის	**დაავადებული**	**ჯანმრთელი**	**სულ**
+	44	3	47
	0	98	98
სულ	44	101	145

SJS, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი; TEN, კანის ტოქსიკური ნეკროლიზისი

მგრძნობელობა = 44/44 = 100%.
სპეციფიკურობა = 98/101 = 97%.
დადებითი პროგნოზული ღირებულება = 44/47 = 94%.

6. ტერფენადინი აკავებს HERG კარდიო-სპეციფიკურ კალიუმის არხს, რომელსაც კოდირებს *KCNH2*.

   KCNH2-ის მაკოდირებელი ნაწილის სხვადასხვა ალელი დაკავშირებულია ელექტროკარდიოგრამაზე QT ინტერვალის გახანგრძლივებასთან; QT ინტერვალის გახანგრძლივება უეცარ სიკვდილს უკავშირდება.

   ტერფენადინი მეტაბოლიზდება ციტოქრომ P450-ის CYP3A4 ფერმენტით, რომელსაც დაქვეითებულ მეტაბოლიზმთან დაკავშირებული მრავალი ალელი აქვს.

   იტრაკონაზოლი წარმოადგენს სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებას, რომელიც აკავებს CYP3A4 ციტოქრომს და ზრდის სისხლის შრატში მედიკამენტების დონეს, რომლებიც ამ ციტოქრომით მეტაბოლიზდება.

   გრეიპფრუტის წვენი შეიცავს ბუნებრივ ნივთიერებებს, ფურანოკუმარინებს, რომლებიც, როგორც ფიქრობენ, CYP3A4-თან ერთად მოქმედებენ მრავალი წამლის, მათ შორის, ტერფენადინის მეტაბოლიზმზე.

   კოფეინი ამაში არ მონაწილეობს, რადგან იგი მცირე ზეგავლენას ახდენს CYP3A4-ზე, რომელიც ძალიან უმნისვნელო როლს ასრულებს კოფეინის მეტაბოლიზმზე. კოფეინის უმეტესი ნაწილი მეტაბოლიზდება CYP1A2-ით.

თავი 19 ეთიკური და სოციალური საკითხები გენეტიკასა და გენომიკაში

1. პირველი, რაც უნდა გაითვალისწინოთ, არის ბიჭის ტესტირება განუკურნებელ დაავადებაზე. ეს არ არის იგივე სიტუაცია, რომელიც აღწერილია მე-19 თავის მე-7 სავარჯიშოში, სადაც ბავშვს არ აღენიშნებოდა სიმპტომები და მას მაინც ჩაუტარდა პროგნოზული ტესტირება მიოტონურ დისტროფიაზე, რომელიც ზრდასრულ ასაკში გამოვლინდება. თუმცა, რადგანაც ბავშვის ჰანტინგტონის დაავადების მიზეზი მეტწილად არის ერთ-ერთი მშობლის, უმეტესად მამის, ტრიპლეტის განმეორებადობების ექსპანსიის შედეგი, ბავშვში თვალსაჩინო ექსპანსიის აღმოჩენა გვაფიქრებინებს იმაზე, რომ ერთ-ერთი მშობელი, ალბათ, მამა, მომატებული განმეორებადობების მატარებელია, რაც სავარაუდოდ, გამოიწვევს ჰანტინგტონის დაავადების გვიან გამოვლენას. ამრიგად, ხშირად ბავშვის გამოკვლევის დროს მშობლის რისკის გამოაშკარავება ხდება, ამიტომ გამოკვლევა უნდა ჩატარდეს მას შემდეგ, რაც მშობლებისგან ინფორმირებულ თანხმობას მიიღებთ. სხვა საკითხები განხილვისათვის: თუ ერთ-ერთი მშობელი *HD* გენის მატარებელია, რას გააკეთებთ პაციენტის ასიმპტომური უფროსი და-ძმის გამოსაკვლევად?

2. სკრინინგის გასამართლებლად ზუსტად უნდა ჩამოაყალიბოთ მისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები და დადებითმა უნდა გადაწონოს უარყოფითი. უნდა გაითვალისწინოთ პიროვნების თავისუფალი არჩევანის უფლებაც, ვინაიდან ოჯახის გადაწყვეტილება, გაიგოს, აქვს თუ არა მათ შვილს რაიმე ქრომოსომული ანომალია, შესაძლებელია არ ეთანხმებოდეს მომავალში მათი ზრდასრული შვილის მოსაზრებას, ჩაიტაროს გამოკვლევა. რამდენად პროგნოზულია ტესტი? ვსვამთ თუ არა შესაძლო ქრონიკული უუნარობის დიაგნოზს, რომელიც შეიძლება ან განვითარდეს, ან – არა, ხოლო, თუ ეს მოხდება, შესაძლოა დაავადების სიმძიმე შეიცვალოს და მშობლები თითქმის უძლურნი არიან, რამე მოიმოქმედონ? ზოგიერთი ინდივიდის შემთხვევაში დასწავლის და ქცევის ანომალიები სასქესო ქრომოსომების ანომალიებთან ერთად გვხვდება; ფაქტობრივად, მშობლების ინფორმირება ამ მოვლენის შესახებ, მათი სათანადო განათლება და ფსიქოლოგიური მომზადება დაავადების ძირითადი ნიშნების სრულ გამოვლენამდე შესაძლოა უფრო მართებული და სასარგებლო იყოს. თუმცა არსებობს მეორე მოსაზრებაც, რომ მშობლების

ინფორმირებამ მომავალში დაავადების განვითარების თაობაზე შესაძლოა ბავშვის პრობლემები გაზარდოს, რადგან ამ დროს იცვლება მშობლების დამოკიდებულება შვილის მიმართ. არსებობს ამ საკითხთან დაკავშირებული უზარმაზარი ლიტერატურა, რომელიც საინტერესო და ინფორმაციული იქნება მკითხველისათვის. მაგალითად:

Bender BG, Harmon RJ, Linden MG, Robinson A: Psychosocial adaptation of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities. Pediatrics 96(pt 1):302-308, 1995.

Puck MH: Some considerations bearing on the doctrine of self-fulfilling prophecy in sex chromosome aneuploidy. Am J Med Genet 9:129-137, 1981.

Robinson A, Bender BG, Borelli JB, et al: Sex chromosomal aneuploidy: prospective and longitudinal studies. Birth Defects Orig Artic Ser 22:23-71, 1986.

3. თქვენ უნდა გაითვალისწინოთ, რომ ინფორმაციის დამალვამ შესაძლოა შეუქმნას „სერიოზული საფრთხე სხვა ადამიანის ჯანმრთელობას ან უსაფრთხოებას." შეეცადეთ, სხვადასხვა დარღვევების შემთხვევაში განსაზღვროთ რამდენად სერიოზულია საფრთხე და რამდენად ეფექტურია ნებისმიერი ჩარევა, თუ ნათესავი ინფორმირებული იქნება თავისი რისკის შესახებ.
4. დაასაბუთეთ თქვენი მოსაზრება, რატომ ირჩევთ ამ თუ იმ დაავადებას. გაითვალისწინეთ შემდეგი ფაქტორები: რამდენად დიდ საშიშროებას უქმნის დაავადება ჯანმრთელობას; არის თუ არა შესაძლებელი, რომ დაავადება არ გამოვლინდეს და რა შეიძლება იყოს სერიოზული დაავადების სავარაუდო მიზეზი, თუ ის სიპტომების გამოვლენამდე სექვენირებით ვერ დადგინდა; რამდენად პროგნოზულია დაავადების გამომწვევი გენური მუტაციის აღმოჩენა; რამდენად ეფექტური, ინვაზიური და სარისკოა ნებისმიერი სახის ჩარევა.

სამედიცინო გენეტიკის და გენომიკის ამერიკული კოლეჯის კომიტეტის მიერ მოწოდებულია 56 ამგვარი დაავადების საწყისი (და გარკვეულწილად საკამათო) სია, რომელიც შეგიძლიათ ნახოთ შემდეგ წყაროში:

Green RC, Berg JS, Grody WW, et al: ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 15:565-574, 2013.

მთლიანი ეგზომის და მთლიანი გენომის სექვენირებით აღმოჩენილი პოტენციურად პათოგენური თანამიმდევრობების ვარიანტების ნახვა შეგიძლიათ შემდეგ წყაროში:

Richards S, Aziz N, Bale S, et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* doi:10.1038/gim.2015.30, 2015.

ინდექსი

შენიშვნა: გვერდის რიცხვთან აღნიშნული სიმბოლობის მნიშვნელობა: "ჩ" - ჩარჩოში მოცემული ტექსტი; "ც" - ცხრილი; "ს" - სურათი.

ა

α1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი, 231-232, 277ს
  როგორც ეკოგენური დაავადება, 285
α-გლობინის გენები, დელეციები, 212-213, 212ს
ABO სისტემა, სისხლის115, 115ც
AFP. იხ. ალფა-ფეტოპროტეინი
Alu ოჯახი, 10
APC გენი, 332, 394ჩ
APOE გენი, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 250-253, 249ც
  ε4 ალელი, 158-159, 158ც
ARHადაპტორი ცილა, ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის დროს, 233ც
ATR-X სინდრომი, 213
აბორტ(ებ)ი
  სპონტანური, ქრომოსომული ანომალიების დროს, 75, 75ც
  ხელოვნური, 383
ადამიანის გენეტიკური მრავალფეროვნება, 45-57, 45ც, 47ც
ადამიანის გენომი, 3-20, 4ს, 44-66
  გავრცელებული ვარიანტები, 66ც
  გენის ექსპრესია, 7-8, 25ს, 37ს
  გენის კარტირება. იხ. გენის კარტირება.
  გენის სტრუქტურა და ორგანიზაცია, 25, 25ს
  დნმ-ის სტრუქტურა, 5-6, 6ს
  თანამიმდევრობა, 8, 9ს
  მემკვიდრეობის ქრომოსომული საფუძვლები, 3-11
  ქრომატინი, 7ს, 6, 8, 10, 14, 35ს, 37ს
  ქრომოსომები. იხ. ქრომოსომა(ები)
ადამიანის გენომის პროექტი, 1
ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსი, 161
ადამიანის ლეიკოციტის ანტიგენი, 156ს
  ალელები და ჰაპლოტიპები, 155ჩ
ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი, პრენატალური სკრინინგის დროს, 374, 374ც
ადენინი, 5, 5ს
ადენო-ასოცირებული ვირუსები (AAVs), როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 278
ადენოზინ დეამინაზას (ADA) დეფიციტი, მკურნალობა, 268, 264ს
ადენოვირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 278-279
ადრენალური ჰიპერპლაზია, თანდაყოლილი, 105
  ახალშობილთა სკრინინგი, 103ს
ავთვისებიანი სიმსივნეები, 319. იხ. სიმსივნე; კონკრეტული ავთვისებიანი სიმსივნეები
ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, 391
ავტონომია, უფლების პატივისცემა, 404-408
აზოოსპერმია, 93ს, 95
ათელოსტეოგენეზი, 167ც
აკროცენტრული ქრომოსომები, 73, 82, 70ს
ალბათობა
  არასრული პენეტრანტობის მქონე დაავადებების დროს, 341-342, 342ს
  გვიან ასაკში გამოვლინებადი დაავადებების დროს, 357
  მოვლენების განვითარება, 338-340
  პირობითი, 353
  საერთო, 354
  შესაძლო ვარიანტები, 353
  წინასწარი, 356ჩ
ალელები, 39ც, 39ს, 42-44
  დომინანტურ-ნეგატიური, 236ც
  ველური ტიპის (გავრცელებული), 123, 161, 162ც
  იგივე ქრომოსომებში, 172-174, 173ს
  მუტანტური (ვარიანტი), 43
  საზიარო, ნათესავებში, 141, 141ს
  სიხშირე პოპულაციებში, 163-167, 170ც
  სხვადასხვა ქრომოსომებში, 172, 173ს
  შემთხვევითი შერჩევა 39ც
  ჰემიზიგოტური, 123, 126
ალელური გაჩუმება, 39ც
ალელური ექსპრესია, 99ს
ალელური ჰეტეროგენურობა, 135, 163
ალფა-ფეტოპროტეინი, 305
  ამნიონურ სითხეში, 366ც
  გაზომვა, 366
  დაუნის სინდრომი და, 373ს, 375ს, 372ჩ
  დედის შრატში, 366, 374ც
  ნერვული მილის დეფექტები, 304, 313ს, 349ც
ალცჰაიმერის დავადება, 122, 158-160, 202, 231
  APOE გენი და, 158ც, 250-253, 249ც
  β-ამილოიდის პეპტიდის დროს, 242-244, 243ც, 244ს-245ს
  ასაკთან და სქესთან ასოცირებული რისკები, 151ც
  გენეტიკა, 242, 243ც
  პრესენილინ 1 და 2 გენების დროს, 249ც, 250
  ტაუ ცილის დროს, 251
  წინასწარგანწყობაზე ტესტირება, 392, 394ჩ, 393ც
ამინოაციდოპათიები, 230
ამნიოცენტეზი, 349-350, 366, 350ც, 367ს
ამნიონის დესტრუქცია, 294-295, 295ს
ამნიონური სითხე, ალფა-ფეტოპროტეინის დროს, 366, 374ც
ამოპლაზია, 294ს
ანალოგიური სტრუქტურები, 299, 298ს
ანაფაზა
  I მეიოზის, 14, 16
  მიტოზის, 13
ანგელმანის სინდრომი, 80ც, 84-89, 90, 90ს
ანგიოედემა, მემკვიდრული, მკურნალობა, 270
ანდროგენის მიმართ არამგრძნობიარობის სინდრომი, 103, 106ს
ანემია, იხ. აგრეთვე ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, 277, 278ც, 279ს
  ანეუპლოიდია, 67-68
  კიბოს დროს, 327
  პრენატალური სკრინინგისთვის, 365
  სასქესო ქრომოსომების, 337
  ფანკონის, 322
  ჰემოლიზური, 208
ანეუსომია, კიბოს დროს, 339
ანკილოზური სპონდილიტი, HLA ალელები, 191ჩ
ანტიციპაცია, 132
ანტიკოდონი, 30
არაინვაზიური პრენატალური სკრინინგი (NIPS), 369, 376ც, 377ს
არაკონიუგირებული ესტრიოლი, პრენატალური სკრინინგის დროს, 374, 375ც
არამაკოდირებელი რნმ(ები), 54, 27ჩ
არამონათესავე ოჯახის წევრები, 144, 147ჩ, 157ც
არაპირდაპირი თერაპია მეტაბოლური დაავადებების მკურნალობისთვის, 170-171, 269ს, 270ს
არაპროცესირებული ფევდოგენები, 27
არასინდრომული გაპობილი ტუჩი, 80, 144, 144ც
არასრულად დომინანტური მემკვიდრეობა, 118ც, 119
არასრული ოსტეოგენეზი, 244ს, 245ც
  გენეტიკა, 241-242
  კლინიკური მართვა, 242
  კოლაგენის სტრუქტურა, 245
არასტაბილური განმეორებადობების ექსპანსიები, 130-133, 256, 259ს
  პოლიგლუტამინური დარღვევები 131, 161
  ფრაგილური X სინდრომი, 132, 259-260
არაუჯრედული ფეტალური დნმ, 60
არაფენილკეტონურიის ჰიპერფენილალანინემიები, 224-225
არილ ჰიდროკარბონ ჰიდროქსილაზა (AHH), 344
ართროგრიპოზი, 294, 294ს
ასაკობრივი მაკულარული დეგენერაცია, სრული-გენომური ასოციაციური შესწავლა, 193, 194ს
ასლის რიცხვის ვარიანტი, 47ც, 48ს, 49
ასოციაციური ანალიზი, 177
  გენეტიკური საფუძვლისთვის, 177-178
  შეჭიდულობის ანალიზის შედარებისთვის, 178ჩ
ატაქსია
  ზურგია ტვინის, 259
  ფრაგილურ X ქრომოსომასთან ასოცირებული ტრემორ-ატაქსიის სინდრომი, 260
  ფრიდრიხის 259
ატაქსია-ტელეანგიექტაზია, 333
აუტიზმი, რისკის თანაფარდობა, 142ც
აუტოიმუნური დაავადებები, 157
აუტოსომები, 4
აუტოსომურად გადაცემადი დელეციები მიტ-დნმ-ის დელეციების დროს, 258
აუტოსომური დაავადებები, 79-110. იხ. აგრეთვე კონკრეტული დაავადებები
  ახალი მუტაციები და შემგუებლობა. 121
  ახლონათესაური კავშირი, 117-118, 117ს, 166
  გენთა სიხშირე, 116-117
  გენომური, 84-87
  დელეციის სინდრომები, 87, 88ს
  დომინანტური
  მატარებელთა სიხშირე, 116-117
  პედიატრიული კიბოს სინდრომები, როგორც სიმსივნის სუპრესორი გენები, 333-334
  სიმსივნის სინდრომები, სიმსივნის სუპრესორი გენების დროს, 328-333
  სქესით-განპირობებული, 116
  სქესით-შეზღუდული ფენოტიპების დროს, 120-121, 119ს
  ჰარდი-ვაინბერგის კანონის დროს, 162-164

აუტოსომური ლოკუსები, 114-115
აუტოსომური მემკვიდრეობა
  არასრული, 119
  არასრული პენეტრანტობის გავლენა, ვარიაბელური ექსპრესიულობა და ახალი მუტაციები, 121
  დომინანტური, 118-122, 119ს, 119ც
  მახასიათებლები, 117ჩ,120ს
  რეცესიული, 115-118, 116ს, 116ც
  წმინდა, 119
აფლატოქსინი, ჰეპატოცელულარული კარცინომა, 344
აქონდროპლაზია, 53, 202
  მუტაციის და სელექციის ბალანსი, 168
  უჯრედიდან უჯრედზე სიგნალის გადაცემა, 312-313
  შერჩევითი შეუღლება, 165-166
აქტიური ქრომატინის კონცენტრატორი, 207
აყვანილი შვილი, გენეტიკური დაავადების დროს, 350
  განმეორება, 350
ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული მუტაციები, 201-202
ახალშობილები
  ეთიკური დილემები, 402, 402ც
  სკრინინგი, 405
  ტანდემური მას სპექტრომეტრიის დროს, 387-388, 388ც
  ფენილკეტონურიის დროს, 226, 386
  ჰემოლიზური ანემიები, 208-209, 212ც
ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება, 171
ახლონათესეური ქორწინება, 117-118, 117ს
  განმეორების რისკი და გენეტიკური კონსულტაცია, 344, 344ც

ბ

β-ამილოიდური პეპტიდი, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 251
  ამილოიდის წინმორბედი ცილა, 251, 249ც, 250ს, 252ს
β-გლობინის გენი, ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობა, 32ს
β-გლობინის გენის ექსპრესია, 30-34
  განვითარების რეგულაცია, 205-207, 207ს
  პოლიადენილაცია, 33-34
  რნმ-ის სპლაისინგი, 33
  ტრანსკრიფციის რეგულაცია, 30-31, 31ს
β-გლობინის ი-რნმ, კეპირების და პოლიადენილაციის დეფექტები, 218
BCL11A გენი, g-გლობინის გენის ექსპრესიის დროს, 210-211
Bcr-Abl ცილა, 337-338
BRCA1/BRCA2 გენები, 327ც, 329-331, 334
  მუტაციები/გერმინაციული მუტაციის ტესტირება, 334
  მუტაციები, 329-331, 330ც
  პენეტრანტობა, 330-331
  ტესტირება, 334
ბალანსირებული ტრანსლოკაციები, განვითარების ფენოტიპებით, 87-88
ბარდეტ-ბეიდელის სინდრომი, 153
ბეისის ანალიზი, 352-353
ბეკერის კუნთოვანი დისტროფია, 241-247
  გენის ტესტირება, 244-245
  გენეტიკა, 243-244
  დისტროფინის გლიკოპროტეინის კომპლექსის პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაცია, 244
  კლინიკური ფენოტიპი, 241, 241ს
  მემკვიდრეობა, 243
  მოლეკულური და ფიზიოლოგიური დეფექტები, 244
ბერგი, პოლ, 22
ბერკიტის ლიმფომა, ქრომოსომული ტრანსლოკაცია, 337-338, 338ც
ბიოქიმიური ანალიზები, პრენატალური, მეტაბოლური დაავადებების დროს, 381
ბიოქიმიური გენეტიკა, 201
ბიოსამედიცინო ეთიკა, პრინციპები, 401
ბიოსინთეზური გზა, რეგულაციის დარღვევა, 232
ბიოტინიდაზას დეფიციტი, ახალშობილთა სკრინინგისთვის, 387
ბიპოლარული დაავადება, 150
  განმეორების რისკი და ფარდობითი რისკის მაჩვენებლები, 149ც
  ფარდობითი რისკის მაჩვენებელი, 142ც
ბლასტოცისტი, 304
  განმარტება, 301ჩ
ბლუმის სინდრომი, 333
ბრაქიო-ოტო-რენალური დისპლაზიის სინდრომი, 296-297

გ

G-ბენდირება, 14, 14ს-15ს, 60, 62ს-63ს
G_0 ფაზა, უჯრედის ციკლის, 11
G_1 ფაზა, უჯრედის ციკლის, 12, 12ს
G_2 ფაზა, უჯრედის ციკლის, 12, 12ს
G ცილები, 337
GM2 განგიოზიდოზი, 227, 227ს
გადარჩევა
  ბალანსირებული, 173
  დადებითი, ჰეტეროზიგოტებისთვის, 172
  დომინანტური დაავადებების დროს, 167-168, 167ც
  კოეფიციენტი, 167
  რეცესიული დაავადებების დროს, 167
  სხვა ინფექციური დაავადებების დროს, 173
  ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 166-169, 172ჩ
გადახრა, 140-141, 140ს
გავრცელებული ალელები, 44
გალაქტოზემია
  ახალშობილთა სკრინინგი, 387
  მკურნალობა, 268-269
გალტონი, ფრანცის, 408
გამეტები, 11
გამეტოგენეზი, 18-20
განაყოფიერება, 20
  ინ ვიტრო, პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზი, 308, 308ს, 350, 368-369
განგლიოზიდოზი, GM2. იხ. თეი-საქსის დაავადება.
განვითარება
  მოზაიკური, 307-309
  რეგულატორული, 30-308
  ტყუპების წარმოშობა, 308, 307ს-308ს
  ქრომოსომული ანალიზის პრობლემები, 61
განვითარების ბიოლოგია, 293-297
  HOX გენების სისტემა, 310-311, 309ს
  ადამიანი, 304-305
  ალბათობა, 299-300
  განვითარების გენეტიკა, 299-300
  გარემო ფაქტორები, 299-300
  გერმინაციული უჯრედები, 306
  გენის რეგულაცია ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, 311-312, 311ს-312ს
  დისმორფოლოგია, 293-297
  ევოლუცია, 299, 298ს
  ემბრიოგენეზის დროს განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება, 317-318
  ემბრიოლოგიური განვითარება, 300-307
  კიდური, როგორც ორგანოგენეზის მოდელი, 317-318
  მალფორმაციები, დეფორმაციები და დისრუფციები, 294-295, 294ს-293ს
  მალფორმაციების გამომწვევი გენეტიკური, გენომური და გარემო მიზეზები, 295-296, 295ს
  მოზაიკური განვითარება, 309
  პლეიოტროპია, 296-297, 296ს
  რეგულაციური განვითარება და ტყუპების წარმოშობა, 308-309, 307ს-308ს
  რეგულაციური და მოზაიკური განვითარება, 307-309
  საზოგადოებრივი ჯანდაცვის გავლენა განვითარების მანკებზე, 293
  ტერმინოლოგია, 301ჩ
  უჯრედების დაპროგრამებული კვდომა, 316-317
  უჯრედების ფორმა და ორგანიზაცია, 313-314, 314ს
  უჯრედთა მიგრაცია, 316, 314ს-315ს
  უჯრედის მეტაბოლური გზა, სპეციფიკაცია და დეტერმინაცია, 307
  უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები, 311-316, 311ჩ
  უჯრედული პროცესების დროს, 300, 302ს
  უჯრედული სიგნალი, 312-313, 313ს
  ღეროვანი უჯრედები, 306, 305ს
  ღერძის სპეციფიკაცია და ნიშნების ფორმირება, 309-311
  ძირითადი კონცეფციები, 301ჩ
განვითარების გენეტიკა, 293-318
განვითარების მანკები, 293-318
განმეორებადი თანამიმდევრობები, არასტაბილური განმეორებით გამოწვეული, 252ს-253ს, 259-261
გაპობილი ტუჩი, გაპობილი სასით ან მის გარეშე, 143-144
  არასინდრომული, 144
  რისკი, 144ც
  სინდრომული, 144
გაპობილი ხელის დეფორმაცია, 357
გაპობილი ხელის/ფეხის მანკი,120ს
გარდნერის სინდრომი, 332
გარემო ფაქტორები
  1-ლი ტიპის დიაბეტის დროს, 142ც, 156-158, 157ც
  ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 158-159, 157ს
  ბიპოლარული დაავადების დროს, 142ც, 150, 149ც
  განვითარების დროს, 299-300
  გულის თანდაყოლილი დეფექტების დროს, 149, 148ს
  კიბოს დროს, 342
  კორონარული არტერიის დაავადების დროს, 151-152, 150ც, 151ს
  მალფორმაციების მიზეზი, 295-296, 295ს
  მულტიფაქტორული დაავადებების დროს. იხ. მულტიფაქტორული დაავადებები.
  რადიაცია, 344
  ქიმიური კანცეროგენები, 344-345
  შიზოფრენიის დროს, 142ც, 149, 149ც
  ჰირშპრუნდის დაავადების დროს, 155-156, 154ს
გასტრულაცია, განმარტება, 301ჩ
გაუთიშველობა, I მეიოზის დროს, შედეგები, 70ს
გაუსის განაწილება, 140, 140ს
გაფანტული სკლეროზი
  რისკის შეფარდება, 142ც
  შემთხვევა-კონტროლის კვლევა, 142
გაფრთხილების ვალდებულება, 405-407, 406ჩ
გაფრთხილების უფლებამოსილება,405-406
გენეტიკა
  ბიოქიმიური, 201
  დაბადების და განვითარების, 1
  მედიცინაში, 1-2, 409
  პრაქტიკაში, 1-2
გენეტიკური დაავადება კატეგორიები, 2
  მოლეკულური საფუძვლები, 201-220
  მოლეკულური ბიოქიმიური და უჯრედული საფუძვლები, 221-263
გენეტიკური დრეიფი, 169, 171
  დამფუძნებლის ეფექტი, 169, 171

ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 173
გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 159, 392, 392ჩ
გენეტიკური რუკები და ფიზიკური რუკები, 182
გენეტიკური იზოლატები, რეცესიული დაავადებების დროს, 166
გენეტიკური კოდი, 23-24, 28ც
გადაგვარებული, 29
გენეტიკური კონსულტანტები, 348
გენეტიკური კონსულტაცია, 347-364
არაბალანსირებული კარიოტიპების დროს, 68ჩ
ახლონათესეური ქორწინების დროს, 359, 360ც
განემორების რისკი, 351-358
ევგენიკა, 408
კლინიკურ პრაქტიკაში, 348-351
კომპლექსური დაავადებების, 358-360
პრენატალური დიაგნოზისათვის, 382-383
პროვაიდერები, 348
რისკის შეფასება, 351ჩ
ფსიქოლოგიური ასპექტები, 350-351
ჩვენებები, 349-350, 349ც
გენეტიკურად ლეთალური, 167
გენეტიკური მრავალფეროვნება, 161-176
X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 158, 158ც
ალელების და გენოტიპების სიხშირეების დროს, 161-162
აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დროს, 163-164
ბუნება, 44-46
გენეტიკური დრეიფი, 171
დამფუძნებლის ეფექტი, 171
ეთნიკური სხვაობები გენეტიკურ დაავადებათა სიხშირეში, 170-173, 170ც
რასა, 175, 175ჩ
ხელშემშლელი ფაქტორები, 164-170
ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 171
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 162-163, 162ჩ, 163ც
გენეტიკური მრავალფეროვნება, ადამიანებში, 44-58
გენეტიკური პოლიმორფიზმის კონცეფცია, 45-46
გენეტიკური პოლიმორფიზმი. იხ. პოლიმორფიზმი; პოპულაციური გენეტიკა.
გენეტიკური სიჭარბე, 222
გენეტიკური სკრინინგი, 369-388, 386ს
ახალშობილებში, 385-387, 386ჩ, 386ჩ
გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 392, 392ჩ
გენოტიპზე დაყრდნობით, 394, 395ს
დაავადების გენეტიკური წინასწარგანწყობისთვის, 392-398
კლინიკური დასაბუთებულობა და სარგებლიანობა, 393
კლინიკური სარგებლიანობა, 394-397
ტანდემ-მას სპექტროსკოპიის დროს, 387-388, 388ჩ
ფენილკეტონურიის დროს, 386
ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი, 397-398, 397ჩ, 398ც
გენეტიკური ტესტირება
ასიმპტომური ბავშვების, 404
დაავადების წინასწარგანწყობაზე, 403
ეთიკური დილემები, 402-405
პრენატალური, 402-403
გენეტიკური ტვირთი, 50
გენეტიკური ჰეტეროგენურობა, მკურნალობა, 268-269
გენ(ებ)ი, 3, 5ჩ. იხ. კონკრეტული გენები
ქრომოსომებზე, 11, 24ს
Y-შეჭიდული, სპერმატოგენეზის დროს, 95
განვითარების დროს, 289-290
დაავადების გამომწვევი მჯტაციების სიხშირე, 53
ერთეული გენის მემკვიდრეობა. იხ. ერთეული გენის მემკვიდრეობა.
მიკრო-რნმ, 27
მიტ-დნმ-ის დაავადებათა ფენოტიპების მოდიფიკაცია ბირთვული გენომით, 258
მოდიფიკატორი, 152-153
მუტაციები, 51-53, 51ს
მუტაციის სიხშირე ადამიანის აავადებებთან მიმართებაში, 52ც
ორგანიზაცია და სტრუქტურა, 25-28, 25ს
პრომოტორი უბანი, 26
რნმ, არამაკოდირებელი, 27-28, 27ჩ
სიგნატურები, 340-341
სტრუქტურული თავისებურებანი, 26
ტრანსკრიფცია, 28-29
ძირითადი გენების ინსერციული ინაქტივაცია, 288
გენისა და გარემოს ურთიერთქმედება, 139
გენის ამპლიფიკაცია, კიბოს დროს, 339
გენის გენთან ურთიერთქმედება, 139
გენის დინება და მიგრაცია, 169-170, 169ს, 170ჩ
გენის დოზა, ჰემოგლობინების, 207
გენის ექსპრესია, 28-30.
β-გლობინის გენის, 30
ალელური დისბალანსი, 38-43, 39ც
ალტერნატიული, 33
დომინანტური მუტანტური გენის პროდუქტის შემცირება, 280
ექტოპიურ მუტაციებთან ასოციაცია, 203
ეპიგენეტიკური და ეპიგენომური ასპექტები, 34-37, 35ს, 38ჩ
ინაქტივაციის ცენტრი და XIST გენი, 42
ინიციაცია, 28
კიბოს ინდივიდუალიზებული თერაპიის დროს, 340-342, 340ს
მიტოქონდრიული გენომი, 30
პროფილის ანალიზი სიმსივნის პროგნოზის განსაზღვრისთვის, 341-342, 342ს
რნმ-ის სპლაისინგი, 33
ტრანსკრიფცია, 28-29
ტრანსკრიფციის ინიციაცია, 31-33
დაუზიანებელი ლოკუსიდან, 279-280, 270ს
მოდულაცია, 269-272
მონოალელური, 38-43, 39ც
პოლიადენილაცია, 33-34
როგორც ეპიგენეტიკური და ეპიგენომური სიგნალების ინტეგრაცია, 37-38
ტრანსლაცია და გენეტიკური კოდი, 29-30, 29ც
ცვლილებები, კავშირი მედიცინასთან, 43
ჰეტეროქრონულ მტაციებთან ასოციაცია, 203
გენის ვარიანტი, კლინიკური მნიშვნელობის განსაზღვრა, 362ჩ
გენის იდენტიფიკაცია
გენის კარტირებით, 193-196
დაავადების გამომწვევი გენების, გენომის სექვენირებით, 196-198
კომპლექსური დაავადებების გამომწვევი გენების, სრული გენომის ასოციაციური კვლევით, 194-196
შეჭიდულობის კარტირებით, 193
გენის კარტირება, 3, 186-193
LOD ქულა ინფორმაციის კომბინირება სხვადასხვა ოჯახებში, 188, 188ც
ასოციაციით, 189-190
ასოციაციური სწავლის დიზაინი, 189-190, 189ც
განსაზღვრა, არის თუ არა ორი გენი შეჭიდული, 186
გენის იდენტიფიკაცია, 193-196
გენეტიკური რუქები და ფიზიკური რუქები, 182, შეჭიდულობა, 181
გენომის სექვენირებით, 196-198
დიზაინის და ანალიზის სირთულეები, 192-193
კომპლექსური ნიშნების, 191-192
მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევა, 191
რეკომბინაციის დეტექცია, 180, 181, 181ს
რეკომბინაციის სიხშირე, 187ჩ
როგორც ლოკუსებს შორის მანძილის საზომი, 180
სრული გენომის ასოციაციური კვლევა, 194-196
შეჭიდულობის ანალიზით, 177, 186-188, 193
ცნობილი და უცნობი ფაზის საგვარტომო ნუსხები, 181-182, 188, 188ს
ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა და ფარდობითი რისკი, 189-190, 189ც
ჰაპლოტიპის რუქა (hapmap), 190
გენის რეგულაცია, ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, 311-312, 311ს, 312ს
გენის რედაქტირება, 280-281
გენომ(ებ)ი
ადამიანის. იხ. ადამიანის გენომი
ბირთვული9
გენეტიკური ინფორმაციის ამპლიფიკაცია, 23ს
მიტოქონდრიული, ურთიერთქმედება ბირთვულ გენომთან, 258
მუტაციები, დაავადების გამომწვევი, 140ც
სომატური, მოდიფიკაცია ტრნსკრიფციით. იხ. ტრანსკრიფცია
ტრანსკრიფცია, 28-30
ურთიერთქმედება მიტოქონდრიულ გენომთან, 258
ცვალებადობა, 56-57, 56ჩ
გენომიკა
გამოყენება მედიცინაში და პერსონალიზებულ ჯანდაცვაში, 385-400
დაბადება და განვითარება, 1
მედიცინაში, 1-2
გენომის ანალიზი, 59-66
კლინიკური ჩვენებები, 61ჩ
მთლიანი-გენომის გამოყენებით, 65-66, 65ს
მიკროერეების გამოყენებით, 63-65, 64ს
რეზოლუციის სპექტრი, 60ს
სიმსივნეების დროს, 76
გენომის სექვენირება, 196-198
კლინიკური გამოყენება, 198
მონაცემების გააფილტვრა დაავადების გამომწვევი შესაძლო ვარიანტების გამოსავლენად197-198, 196ს
გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცია (CGH), 63-64, 64ს
გენომური დარღვევები
გაკვეთილები, 85ჩ
განმაპირობებელი რეარანჟირების მოდელი, 85ს
დუპლიკაციური სინდრომები, 84-87
მექანიზმები, 79, 80ც
მიკროდელეციური სინდრომები, 84-87
სეგმენტური დუპლიკაციების მომცველი რეკომბინაცია, 84ც
გენომური იმპრინტინგი, 39ც, 40, 41ს
ასოცირებული დაავადებები, 89-91
გენომური მედიცინა, 1, 57
პერსონალიზებული, 398-399
გენოტიპი
X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 122-123, 123ც
განმარტება, 111
კავშირი ფენოტიპთან და გენეტიკურ დაავადებებთან, 203-204
კორელაცია ფენოტიპთან, 135
სიხშირე პოპულაციებში, 161-162
წინასწარგანწყობის მიმართ ტესტირება,

394, 395ს
გენოფონდი, 161-162
გენური თერაპია, 286-290, 283ც
  გენის გადატანის მეთოდები285ს, 286
  დაავადებები, რომლებიც ექვემდებარება, 288-289
  ვირუსული ვექტორებისთვის, 287
  რისკები, 287-88
  სამიზნე უჯრედებისთვის, 286-287
  ძირითადი მოთხოვნები, 284ჩ
გენური მუტაციები. იხ. მუტაცია(ები).
გენური ოჯახები, 26-27
გერმინაციული, 4, 50
გერმინაციული მოზაიციზმი, 128-129, 127ს
გერმინაციული უჯრედები, გენეტიკური ინფორმაციიის გადაცემა, 306
გერმინაციული შრეები, 300
  განმარტება, 301ჩ
გიმზა შეღებვა/ბენდირება, 60
გლიკოზილირება
  გაძლიერება 229
  დაკარგვა, 228-229
გლობინის გენები, 205
  ექსპრესია განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე, 200ს, 201, 205-206, 206ს, 207
გლობინის ჯაჭვის სინთეზი, დისბალანსი, 211-220
გონადური განვითარება, დარღვევები, 103-105
გონებრივი უნარშეზღუდულობა, 108-109,126, 126ს
  X-შეჭიდული, 108-109
გოშეს დაავადება, მკურნალობა, 276ს, 277
გრიგის ცეფალოპოლისინდაქტილია, 294, 294ს, 317-318
გრძელი ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტები (LINE) ოჯახი, 10
გუანინი, 5-6, 5ს
გულის დეფექტები
  გავრცელება, 370ც
  განმეორების რისკი, 148ც
  თანდაყოლილი, 149
გულის თანდაყოლილი დეფექტები, 149
გულის კორონარული დაავადება, დაცვა PCSK9 თანამიმდევრობის ვარიანტების მეშვეობით, 236-237, 236ც

დ

DQA1 გენი, დიაბეტი ტიპი1-ის დროს, 157-158
DQB2 გენი, დიაბეტი ტიპი1-ის დროს, 157-158
DMD გენი, 243-244, 242ს, 243ს
დაავადების ასოციაცია, 182
დაავადების გამომწვევი გენის მუტაციები, სიხშირე, 53
დაავადების გენომური საფუძვლები, 79-110
  ანომალიების მექანიზმები, 79, 80ც
დაავადების დაწყების ასაკი, გვიანი, პირობითი ალბათობის დროს, 357-358, 358ს,359ს
დაავადების კონკორდანტობა. იხ. კონკორდანტობა.
დაავადების შემცველი ჰაპლოტიპი, 18-184, 183ს
დადებითი კორელაცია, 142, 143ს
დადებითი ოჯახური ისტორია, 142
დადებითი პროგნოზული ღირებულება, 394
დამსაქმებლები, გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენების თვალსაზრისით, 407-48
დამფუძნებლის ეფექტი, 169-171
დასაბუთებულობა, კლინიკური, 393
დაუნის სინდრომი, 68, 69ს, 80-83, 81ს, 196
  21q21q ტრანსლოკაცია, 83
  განმეორების რისკი, 83
  მოზაიკური პაციენტები, 82
  ნაწილობრივი ტრისომია 22, 83
  პოსტნატალური სიცოცხლისუნარიანობა, 80ც
  რისკი, 83
  რობერტსონული ტრანსლოკაცია, 180-182, 180ს
  ფენოტიპი, 80-81, 81ს
  ქრომოსომები, 81-82
დაშორება რუქაზე, 180-182, 180
  სქესებს შორის სხვაობის დროს, 182
და-ძმები (სიბსები), 113-115
დედისეული მემკვიდრეობა, მიტ-დნმ დაავადებების დროს, 132ს, 134
დედისეული ფენილკეტონურია, 226-227
დედის ფოლუმის მუავას დეფიციტი, და ნერვული მილის დეფექტები, 304
დეზოქსირიბონუკლეინის მუავა. იხ. დნმ
დელეციები, 54-55, 55ს
დე ნოვო მუტაცია, 362ჩ
დეტერმინაცია, 307
  განმარტება, 301ჩ
დეფექტური რეციკლინგის ალელები, LDLR მუტაციები, 234
დეფორმაციები, 294, 294ს
დესტრუქცია, 294-295, 295ს
დიაბეტი შაქრიანი, ტიპი 1, 156-158
  ემპირიული რისკი კონსულტირებისთვის, 157ც
  რისკის მაჩვენებელი, 142ც
  სხვა გენები, 158
  ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსი, 157-158
დიაპაზონი, ნორმალური, 139-140
დიაფრაგმის თიაქარი, გავრცელება, 370
დიგენური მემკვიდრეობა, 153
დიზიგოტური ტყუპები, 141, 144-145
  დაავადებების კონკორდანტობა, 145-146, 145ც
დინამიკური მუტაციები, 56, 130-133
დიპლოიდური უჯრედები, 11
დისგენიკა, 408-409
დისკორდანტობა, დაავადებების დროს, 145-146
დისმორფოლოგია, 293-297
დისპერსია, 140, 140ს
დისტროფინ გლიკოპროტეინის კომპლექსი, პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაცია 241-247
დისტროფინი, 243ს, 244
დისქონდროსტეოზი, 128
დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია, 122, 122ს, 123, 127, 241-247
  DMD გენი და მისი პროდუქტები, 242ს, 243ს, 243-244
  გენეტიკა, 243-245
  გენის ტესტირება, 244-245
  დედისეული მოზაიციზმი, 247
  დიაგნოზი, 242ს
  დისტროფინის პროტეოგლიკანის კომპლექსის პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაცია, 244
  კლინიკური ფენოტიპი, 140ს, 141-142
  მემკვიდრეობა, 243-245
  მკურნალობა, 247
  მოლეკულური და ფიზიოლოგიური დეფექტები, 244-247
  პრენატალური დიაგნოზი და მატარებელთა ტესტირება, 244-245
დიფერენციაცია, 300
  განმარტება, 301ჩ
დიფუზური სუბსტრატები, აგრეთვე მაკრომოლეკულური სუბსტრატები, ფერმენტოპათიების დროს, 224ჩ
დიქორიონული ტრუპები, 308
  განმარტება, 301ჩ
დიჯორჯის სინდრომი, 84ც
  უჯრედების პროგრამული კვდომა, 316-317
დნმ
  ადამიანის კარიოტიპი, 14
  ადამიანის ჰიპოთეზური მიკროსატელიტური მარკერი, 48ს
  ანტისენსი (არამაკოდირებელი), 28-29
  განმეორებადი დნმ და დაავადებები, 10-11
  დაზიანება, რეპარაცია, 52
  ერთი ასლის, უნიკალური, 10
  ვირუსული ვექტორებისუჯრედში გადატანა, 277-278
  ინფორმაციული კავშირი რნმ-სა და ცილებს შორის, 23-24, 28ს
  მიტოქონდრიული. იხ. მიტოქონდრიული დნმ (მიტ-დნმ)
  მოდიფიცირებული ფუძეები, 35ს
  მუტაციების სიხშირე, 52
  პოლიმორფიზმი და მემკვიდრული ცვალებადობა, 46-50, 47ს
  რეპლიკაციის საწყისი ადგილები, 12
  რეპლიკაციის შეცდომები 51-52
  სენს, 29
  სინთეზი
    მეიოზის დროს, 14
    უჯრედის ციკლის ფაზებში, 11, 12ს
  სტრუქტურა, 5-6, 6ს
  ფსევდოგენები, 27
  ფუძეები, 5ს
  ქრომატინი, 8
დნმ-ის ანალიზი, პრენატალური, 382
დნმ-ის განმეორებადი თანამიმდევრობები, დაავადებები, 10-11
დნმ-ის დაქტილოსკოპია, 49
დნმ-ის კორექცია, 51
დნმ-ის რეპლიკაციის დაწყების საიტი, 12
დნმ-ის ჰიპომეთილირება, 279
დოზის ბალანსი და დისბალანსი, პრინციპები, 79
დომინანტური დაავადებები
  აუტოსომური. იხ. აუტოსომური დაავადებები, დომინანტური.
  მუტაციის და სელექციის ბალანსი, 167
  სელექცია, 167
დომინანტური მემკვიდრეობა
  X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 123, 124ჩ
  არასრული, 114
  არასრული პენეტრანტობის ეფექტი, ვარიაბელური ექსპრესიულობა და ახალი მუტაციები, 121
  აუტოსომური, 118-122
  მამაკაცისლეტალობით, 126
  მახასიათებლები, 120ჩ
  რომლებიც არ ვლინდება მამაკაცებში, 126
  წმინდა, 115
დომინანტური ნეგატიური/უარყოფითი ალელები, 284ჩ
დონორის კვერცხუჯრედები, გენეტიკური დაავადების თავიდან აცილების მიზნით, 350
დუოდენალური ატრეზია, გავრცელება, 370ც
დუპლიკაციის სინდრომი, 84ც, 86

ე

ENCODE პროექტი, 34-35
ეგზონები, 28
ეგზონის გამოტოვება, ინდუქცია, 279, 279ს
ევგენიკა, 408
ევოლუცია
  და განვითარება, 298-299, 298ს
  კონვერგენტული, 299
ეთიკური საკითხები, 401-410
  ასიმპტომურ ბავშვებში, 404
  ახალშობილთა სკრინინგის დროს, 405
  გენეტიკური დრეიფი, 169
  გენეტიკური ინფორმაციის პრივატულობა,

405-408
გენეტიკური ტესტირების დროს, 402-405
დაავადების წინასწარგანწყობისთვის, 403-404
დამსაქმებლების და სადაზღვეოების მიერ გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება, 407-408
დამფუძნებლის ეფექტი, 169
დისგენიკა, 408-409
ევგენიკა, 408
ეთნიკურობა, გენეტიკური დაავადებების განსხვავებული სიხშირის დროს, 175, 192
ექიმის ვალდებულება და უფლებამოსილება, 405-407, 406ც
ოჯახის წევრების, ოჯახური ისტორიის დროს, 405
პრენატალური, 402-403
პრინციპები, 401
ჰეტეროზიგოტთა უპირატესობა, 169
ეკოგენეტიკა, 231
ეკოგენური დაავადება,α1-ანტიტრიფსინის დეფიციტი, 231
ემბრიოგენეზი
ადამიანის, 300-304, 303ს
განვითარების მექანიზმების ურთიერთქმედება, 317-318
განმარტება, 291ჩ
ემბრიოლოგია, რეპროდუქციული სისტემის, 93-94, 97ს
ემბრიონი, განმარტება, 301ჩ
ემბრიონული ღეროვანი უჯრედები, განმარტება, 301ჩ
ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ტექნოლოგია, 306ჩ, 306ს
ენდოდერმა, 304
განმარტება, 301ჩ
ენდოკარდიუმი 317
ენჰანსერები, 26
ეპილეფსია, ქალებში, 126, 126ს
ეპისომა, 286
ერთეული-გენის მემკვიდრეობა
X-შეჭიდული. იხ. X-შეჭიდული მემკვიდრეობა.
არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსია, 130-134
აუტოსომური, 114
აუტოსომური მემკვიდრეობის ტიპი, 114-119
განმარტება, 111
გენოტიპი, 111-112, 112ს
გენოტიპის და ფენოტიპის კორელაცია, 135
დომინანტური ნიშნები, 114
იმპრინტინგი, უჩვეულო მემკვიდრეობის ტიპის დროს, 129
კორელაცია გენოტიპთან, 135
მენდელისეული მემკვიდრეობა, 114
მიტოქონდრიული, 134
მუტაციები მიტოქონდრიულ გენომში და დედისეული მემკვიდრეობით განპირობებული დაავადებები, 134
მშობლისეული ეფექტი, მემკვიდრეობის ტიპზე, 129
ოჯახური ისტორია სამედიცინო პრაქტიკაში, 136
პენეტრანტობა და ექსპრესიულობა, 121
პოლიგლუტამინური დაავადებები, 130ს, 132
რეცესიული ნიშნები, 114
საგვარტომო ნუსხა, 113, 113ს
ფენოტიპი, 111
ფრაგილური X სინდრომი, 131ს, 132
ფსევროაუტოსომური, 93, 93ს
ერთეული გენის მუტაციები და მათი სიხშირე, 140ც
ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები, 46-47
მაკულარული დეგენერაციის შესწავლა სრული-გენომური ასოციაციური კვლევით, 194-196, 194ს
ესტრიოლი, არაკონიუგირებული, სკრინინგის დროს, 374, 375ც
ეუკარიოტი, 23-24
ეუპლოიდია, 68
ექთანი გენეტიკოსები, 348-349
ექიმი გენეტიკოსი, 1
ექოკარდიოგრაფია, ნაყოფის, 371, 371ც
ექსპრესიის პროფილი, კიბოს ინდივიდუალიზებული თერაპიის დროს, 340-341, 340ს
ექსპრესიის ხელწერა, 341
გამოყენება, 341
ექსპრესიულობა, 112
ექტოდერმა, 304
განმარტება, 301ჩ
ექტოპიური ექსპრესია, გენის, მუტაციებთან ასოციაცია, 203
ერთი ასლის დნმ-ის თანამიმდევრობები, 10
ერთეული-გენის დაავადებები, 2
პრენატალური დიაგნოსტიკა, ულტრასონოგრაფიით, 371
მკურნალობა, 265, 267ს

ვ

VHL გენი, 327ც
ვაარდენბურგის სინდრომი, 315ს, 316
ვაინბერგი, ვილჰელმ, 161
ვაჟების ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება, 119ს, 120
ვარიაბელური ექსპრესიულობა, 112
ვარიანტული ალელები, 44
ველოკარდიოფაციალური სინდრომი, 84ც
შიზოფრენიის დროს, 149
ველური ტიპის ალელები, 44
ველური ტიპის ლოკუსი, გენის ექსპრესიის გაზრდა, 278
ვენტრიკულომეგალია, სიხშირე, 370ც
ვენური თრომბოზი, 154-155
ვექტორები, გენური თერაპიისთვის
გართულებები, 281
ვირუსული, 280-281
ვილიამსის სინდრომი, 84ც
ვირუსული ვექტორები, 283-287

ზ

ზიანის არიდება, 401
ზიგოტა, 11
განმარტება, 301ჩ
ზიგოტენა, 16
ზურგის ტვინის ატაქსია, 259
მექანიზმი, 260ს

თ

TATA ბოქსი, 32
TAU ცილა, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 251
TGFB1 გენი, 240
TGFBR2 გენი, 333
TREM2 გენი, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 253
TP53 გენი, 327ც, 338-339, 344
თავის ტვინის ვენების თრომბოზი, შემთხვევა-კონტროლის შესწავლის მეთოდი, 190, 189ც
თავისუფალი განაწილება, და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია მეიოზის დროს, 127, 177-180, 178ს, 179ს, 180ს
თალასემიები, 208-216
α-თალასემიები, 213
დელეციები, α-გლობინის გენებში, 212-213, 212ს, 212ც
როგორც b b-თალასემიის გენი მოდიფიკატორი, 215
ფორმები, 213
β-თალასემიები, 201, 210ს, 213-218, 290
ჰემოგლობინის ვარიანტები თალასემიის ფენოტიპით, 218
მარტივი β-თალასემიის მოლეკულური საფუძვლები, 215-218, 214ც, 215ს
პოპულაციური სკრინინგი, ეთიკური და სოციალური საკითხები, 218ჩ
როგორც α-თალასემიის გენი მოდიფიკატორი, 215
კომპლექსური,216
პოპულაციური სკრინინგი, 219
საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მიდგომა პრევენციისათვის, 219
სკრინინგი, შეზღუდულიოჯახური, 220
თამბაქო, კანცეროგენეზი, 344
თამბაქოს მოწევა და კანცეროგენეზი, 344-345
თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზია, 103ს, 105
ახალშობილთა სკრინინგი, 386ც, 387
თანდაყოლილი ანომალიები, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის გავლენა, 283
თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზი, მკურნალობა, 269ც, 270
თეი-საქსის დაავადება, 166, 167, 171, 222, 224ჩ, 227-228, 227ს, 228ს. 349ს, 383, 397, 398
HexA ფსევდოდეფიციტური ალელები, 228
ინბრიდინგი, 166
პოპულაციური გენეტიკა, 228
თერაპია. იხ. მკურნალობა; კონკრეტული დაავადებები და მკურნალობები.
თესლის გამომტანი სადინრის თანდაყოლილი ბილატერალური უქონლობა, 238
თვისობრივი ნიშნები
მულტიფაქტორული დაავადებების დროს, 139-140
ოჯახური აგრეგაციის დროს, 141-142, 142ც
თიაქარი, დიაფრაგმის, სიხშირე, 370ც
თიმინი, 5
თირკმლის ანომალიები, გავრცელება, 296, 370ც, 374ც
თირკმლის აპლაზია, 299, 300
თირკმლის პოლიკისტოზური დაავადება, 118, 314ს, 315, 370ც
თიროზინემია, 1-ლი ტიპის, დამაარსებლის ეფექტი, 171, 388ც

ი

IFNGR2 ცილა, მიობაქტერიული დაავადების მიმართ მენდელისეული წინასწარგანწყობა, 229
I-უჯრედოვანი დაავადება, 224ჩ, 229ს, 278, 282
იდიოპათიური ქრომოსომული ანომალიები, 79, 80ც, 87-88
იდიოპათიური ცერებრული ვენების თრომბოზი, 154
იმუნოგლობულინები, სომატური რეკონსტრუირება, 39
იმუნოდეფიციტი, მძიმე კომბინირებული, 266ს, 272ს, 275ს, 276, 282, 283ც, 287, 289, 386
გენური თერაპია, 283ს
ინბრიდინგი, ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 166, 368-369
ინდექს შემთხვევა/index case108-110
ინდივიდუალური აუტონომია, პატივისცემა,

404, 408
ინდუცირებული პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები (IPSCs), 285-286
ინვერსიის პოლიმორფიზმი, 48ს, 49-50
ინ ვიტრო განაყოფიერება, პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზი, 308, 350, 367ს
ინსერცია-დელეციის პოლიმორფიზმი, 47
  მიკროსატელიტი, 48-49
ინსერციები, 11, 45, 47ს
ინ სილიკო (In silico) შეფასება, 362ს
ინტერფაზა, 7, 12-14, 18
ინტრონ(ებ)ი, 25-26
ინტრონის მუტაციები, 217
ინჰიბინ A, პრენატალური სკრინინგის დროს, 374, 375ც
ინჰიბიცია, მეტაბოლური დარღვევის მკურნალობის დროს, 271
ი-რნმ, 24
  b-გლობინის კეპირების და პოლიადენილაციის დეფექტები, 218
  არაფუნქციური, 214ც, 217
  სინთეზი, 28, 28ს
  ტრანსლაცია, 29
  წაკითხვის ჩარჩო, 30

კ

კამპტომელური დისპლაზია, 102ც, 103
კარიოტიპ(ებ)ი, 3, 14
  ადამიანის, 14, 15ს
  არაბალანსირებული, ახალშობილებში, კონსულტირების გაიდლაინები, 67ჩ
კარტირება, გენების 186-190
კარცინომა, 319, 320ს
კატის თვალის სინდრომი, 84ც, 86ს
კეთილთვისებიანი სიმსივნეები, 319
კერნს-სეიერის სინდრომი, 255, 256ც
კეროვანი სეგმენტური გლომელეროსკლერიზი, 173
კვებითი შეზღუდვა, მეტაბოლური დაავადებების მკურნალობისთვის, 269-270
კვერცხუჯრედი, 19, 20, 304, 350
კვერცხუჯრედი, დონორის, გენეტიკური დაავადების თავიდან არიდების მიზნით, 350
კიდური, როგორც ორგანოგენეის მოდელი, 317, 317ს
კისრის ნაოჭი, 374, 375ს
კისტური ფიბროზი, 116, 135, 152, 193-194, 237ს, 28-241
  CFTR გენი და ცილა, 237ს, 238-239
  გენეტიკა, 239-241
  გენოტიპ-ფენოტიპური კორელაციები, 239-240
  ეპითელიური ნატრიუმის არხის გენის SCNN1 მუტაციები, 239
  კისტური ფიბროზის გენი პოპულაციებში, 240
  მკურნალობა, 240-241
  მოლეკულური, 240-241
  მუტაციები კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული რეგულატორის პოლიპეპტიდში, 239
  პათოფიზიოლოგია, 238
  პაციენტების ოჯახების ანალიზი, 240
  პოპულაციური სკრინინგი, 240
  პრენატალური დიაგნოზი, 240
  ფენოტიპები, 238
  შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა, 193-194
კისტური ჰიგრომა, გავრცელება, 370ც, 374ც
კლაინფელტერის სინდრომი, 75, 80ც, 92, 100ც, 100-102, 101ს, 104ც
კლინიკური დასაბუთებულობა, 393
კლინიკური სარგებელი, 393
კლინიკური ჰეტეროგენურობა, 109, 136
კოდომინანტური მემკვიდრეობა, 115
კოდონები, 29, 29ც
  კოდონის განმეორებათა ექსპანსიით განპირობებული დაავადებები, 261
  სტოპ (ნონსენს), 30
კოლაგენი, არასრული ოსტეოგენეზის დროს
  I ტიპის, დაქვეითებული წარმოქმნა, 248
  II, III, IV ტიპის, დაქვეითებული წარმოქმნა, 248
  მოლეკულური ანომალიები, 248
  სტრუქტურა, 245ც, 245ს, 246ს, 247-248
კოლორექტალური კიბო, გერმინაციული მუტაციის ტესტირება, 327ც, 332-335
კომპლექსური მემკვიდრეობა. იხ. მულტიფაქტორული დაავადებები; მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა.
კომპლექსური ნიშნები, სრული გენომური ასოციაციური კვლევის დროს, გამომწვევი გენების შესწავლა, 191
კონვერგენტული ევოლუცია, 299
კონკორდანტობა, მონოზიგოტურ და დიზიგოტურ ტყუპებში, 141ს, 145
კონსულტანდი, 114
კონსულტაცია. იხ. გენეტიკური კონსულტაცია
კონტრაცეფცია, გენეტიკური დაავადების განმეორების თავის ასარიდებლად, 350
კონფიდენციალურობა, გენეტიკური ინფორმაციის, 405
  გაფრთხილების ვალდებულება და უფლებამოსილება, 405, 406ჩ
  დამსაქმებლების და სადაზღვაოების მიერ გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება, 407
  ოჯახის წევრების, 405
კორელაცია, 135-136, 142
  დადებითი, 142
  კოეფიციენტი, 142
  უარყოფითი, 143
კორელაციის კოეფიციენტი, 142
კორნელია დე ლაჯეს სინდრომი, 167ც
კორონარული არტერიის დაავადება, 150ც, 150ჩ, 151-152
  გამომწვევი ეტაპები, 150ჩ, 151ს
  განმეორების რისკი, 150ც
  გენი და გენის პროდუქტები, 151
  ტყუპების შესწავლა, 150ც
კოფაქტორი, არასწორი დაკავშირება, 229-230
კოჰორტული კვლევა, 189-190, 392-393
  სტატინებით გამოწვეული მიოპათია, 190
  ფარდობითი რისკი, 189
კრანიო-კაუდალური ღერძი, 309
კრანიოსინოსტოზი, სიგნალის გადაცემა უჯრედიდან უჯრედში, 312
კრი-დუ-შა სინდრომი, 87, 88ს
კრიკი, ფრანცის, 6
კრიპტული სპლაის უბნები, 216ს, 217
კრონის დაავადება, რისკის მაჩვენებელი, 142ც
კროსინგოვერი, 16-19, 16ს, 17ს, 74, 178, 178ს, 179ს
კუნთოვანი დისტროფია, 241-247
  გენის ტესტირება, 244-247

ლ

LCGR გენი, 120
LD ბლოკები, 184
LDL რეცეპტორის გენი, მუტაციებით გამოწვეული ჰიპერქოლესტეროლემია, 234-235, 235ს
LINE ოჯახი, 10
ლებერის თანდაყოლილი ამავროზი, გენური თერაპია, 283ც
ლებერის მემკვიდრული ოპტიკური ნეიროპათია, 132ს, 134, 256ც, 258
ლეიდენის V ფაქტორი, ვენური თრომბოზის დროს, 153, 153ს
ლეიკემია. იხ. ლეიკემიის კონკრეტული ტიპები. ქრომოსომული ტრანსლოკაციები, 338ც
ლეის სინდრომი, 256ც
ლენტივირუსები, როგორც გენური თერაპიის ვექტორები, 287-288
ლეტალური დისპლაზია, 167ც
ლეტალური ქონდროდისკაცობა, 118ს, 122
ლეშ-ნაიანის სინდრომი, 224ჩ
ლიგანდი, 312
ლიზოსომური დეპონირების დაავადებები, 227-229
  თეი-საქსის დაავადება. იხ. თეი-საქსის დაავადება
  მკურნალობა, ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციით, 282-283
  პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან, 2382, 382ს
  ძვლის ტვინიდან, 282-283, 283ს
ლიმფობლასტოიდური უჯრედების ხაზი, ციტოგენეტიკური ანალიზის დროს, 59-60
ლიმფოიდური ავთვისებიანი ნეოპლაზიები, 319
ლიმფომა, ბერკიტის, ქრომოსომული ტრანსლოკაციები, 337
  ფოლიკულური, ქრომოსომული ტრანსლოკაციების დროს, 338ც
ლინჩის სინდრომი, 327-332, 327ც
ლისენცეფალია, 316
ლი-ფრაუმენის სინდრომი, 331ჩ
ლოკუს(ებ)ი / დაშორება მათ შორის, რეკომბინაციის სიხშირის გაზომვა, 180
  დაუზიენებელი, გენის ექსპრესიის გაზრდა, 278ს, 279
  ერთსა და იმავე ქრომოსომაზე მდებარე ალელების დამოუკიდებელი განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, 178-178, 179ს
  ველური-ტიპის, გენის ექსპრესიის გაზრდა, 277ც, 278
  მუტანტური, გენის ექსპრესიის გაზრდა, 277ს, 278
  რუქაზე მათი დაშორება, 182-183
  სხვადასხვა ქრომოსომებზე მდებარე ალელების დამოუკიდებელი განაწილება და ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, 179, 179ს
ლოკუსის კონტროლის გენები, 26, 36, 206, 207, 207ს
ლოკუსის ჰეტეროგენურობა, 135, 204, 204ც
  ჰიპერფენილალანინემიების დროს, 223ც
ლოუის სინდრომი, 296

მ

MBL2 გენი, 153
MELAS 256ც, 257
MHC იხ. ქსოვილშეთავსების მთავარი კომპლექსი
MLH1 გენი, 327ც, 332-333
MSH2 გენი, 327ც, 332-333
MSH6 გენი, 332, 334
MYB გენი, β-გლობინის გენის ექსპრესიის დროს, 210, 210ს
MYCN გენი, 335
მაკრომოლეკულური სუბსტრატების შედარება დიფუზურ სუბსტრატებთან, ფერმენტოპათიების დროს, 224ჩ
მალარია, ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 172-173
მანკები, 294, 294ს
  გენეტიკური, გენომური და გარემო ფაქტორებით განპირობებული, 295-296, 295ს
მარყუჟები, სოლენოიდების, 8
მარყუჟი, ცილის, 8

მაღალრეზოლუციური ბენდირება, 61-62
მედიკამენტის გვერდითი მოვლენა, 392
მეზოდერმა, 302
  განმარტება, 302ჩ
მეზონეფრული სადინარი, განვითარება, 94
მეიოზი, 14-18, 16ს
  ანაფაზა, 17
  ბიოლოგიური მნიშვნელობა, 17
  ერთი და იმავე ქრომოსომაზე მდებარე ალელების, 178-179, 179ს
  მეტაფაზა, 17
  პროფაზა, 16
  სხვადასხვა ქრომოსომებზე მდებარე ალელების, 179, 179ს
  ტელოფაზა, 17-18
  ჰომოლოგიური ქრომოსომების დამოუკიდებელი განაწილება, 178-179
მეიოზური გაუთიშველობა, 68
მეიოზური კროსინგოვერი, 14
მემკვიდრეობითობა, 143-144
  შეფასება ტყუპების შესწავლის დროს, 144-146
  შესწავლა, შეზღუდვები146-147
მემკვიდრეობის ტიპი, ფერმენტოპათიების დროს, 224ჩ
მემკვიდრული ანგიოედემა, 270
მემკვიდრული პარაგანგლიომები (PGLs), 129ს
მემკვიდრული სიმსივნური სინდრომები, 343. იხ. კონკრეტული სინდრომები
  აქტივირებული ონკოგენები, 325
  დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები, 331ჩ
მემკვიდრული ჰემოქრომატოზი, ტესტირება წინასწარგანწყობაზე, 396
მენდელისეული დაავადება
  გენი მოდიფიკატორები, 152-153
  მკურნალობის აწმყო და მომავალი, 290-291
მენდელისეული მემკვიდრეობა, 114, იხ.ერთეული გენის მემკვიდრეობა
  აუტოსომური მემკვიდრეობა, 115-121
მენდელისეული მემკვიდრეობა ადამიანში, 201
მეორადი სპერმატოციტები, 19
მეორე რიგის ნათესავები, 114
მესამე რიგის ნათესავები, 114
მეტაბოლიზმი, მანიპულაცია, გენეტიკური დაავადების მკურნალობა, 266-272
  არაპირდაპირი თერაპია, 270-271, 269ს-270ს
  დაშლა, 269
  ინჰიბიცია, 272
  კვებითი შეზღუდვა, 270-272
  რეცეპტორის ანტაგონიზმი, 272, 273ს
  ჩანაცვლება, 271
მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები, ვიტამინზე მოპასუხე, მკურნალობა, 273-275, 274ც, 275ს
მეტაბოლური დაავადება, პრენატალური დიაგნოზი, ბიოქიმიური ანალიზები, 381
მეტასტაზი, 319
მეტაფაზა, 61
  1მეიოზის, 16 / მიტოზის, 13
მეტაქრომული ლეიკოდისტროფია (MLD), 288ს, 289
მეტაცენტრული ქრომოსომები, 61
მეტჰემოგლობინები, 62-63, 211
მთლიანი გენომის ასოციაციური კვლევა, 191-196, 195ჩ
  აღმოჩენილი ასოციაციები, მნიშვნელობა, 195-196
  კომპლექსური დაავადებების გამომწვევი გენების აღმოჩენა, 194-195
  გენების კარტირება კომპლექსური დაავადებების დროს, 191-192
  კვლევის დიზაინის და ანალიზის სირთულეები, 192-193
მთლიანი-ეგზომის სექვენირება, 57, 197
  გაფილტვრა, 196-198, 196ს
  გამოყენება კლინიკურ საქმიანობაში, 198
  ფეტალური დნმ-ის, 374
  შემთხვევითი და მეორეული აღმოჩენები, 404-405
მიგრაცია, 290
  გენების დინება, 169, 169ს, 170ჩ
მიკობაქტერიული დაავადების მიმართ მენდელისეული წინასწარგანწყობა (MSMD), 223, 229
მიკროდელეციის სინდრომები, 84-86
მიკრო-რნმ გენები, 27
მიკროსატელიტური პოლიმორფიზმი, 48-49
მილერ-დიკერის სინდრომი, 316
მიოტონური დისტროფია, 118, 252-253
მისენს მუტაციები, 57
მიტ-დნმ. იხ. მიტოქონდრიული დნმ (მიტ-დნმ).
მიტ-დნმ-ის განლევის სინდრომი, 258
მიტოზი, 13, 13ს
  ბიოლოგიური მნიშვნელობა, 20
მიტოზური თითისტარა, 9
მიტოქონდრიული გენეტიკური ბოთლის ყელის ეფექტი, 136, 253ჩ
მიტოქონდრიული გენომი, ტრანსკრიფცია, 29
მიტოქონდრიული დაავადებები, პრენატალური დიაგნოზი, 366
მიტოქონდრიული დნმ (მიტ-დნმ)
  აუტოსომურად გადაცემული დელეციები, 258
  ბირთვული გენებით მოდიფიკაცია, 258
  გენეტიკა, 254-258, 254ს
  გაურკვეველი და აუხსნელი, 257
  დაავადებები, 254-258, 254ს
  მიტ-დნმ-ის დელეციები, 254
  მიტ-დნმ-ის მუტაციები, 250-252, 256ც
  ჟანგვითი ფოსფორილირება, 257
  ურთიერთკავშირი მიტოქონდრიულ და ბირთვულ გენომებს შორის, 258
  ფენოტიპები, 257
მიტოქონდრიული მემკვიდრეობა, 110
  დაავადების დედისეული მემკვიდრეობა გამოწვეული მიტოქონდრიული გენომის მუტაციებით, 134
  მახასიათებლები, 133ჩ
  მიტ-დნმ-ის დედისეული მემკვიდრეობა, 134
  რეპლიკაციური სეგრეგაცია, 134
  ჰომოპლაზმია და ჰეტეროპლაზმია, 133ს, 134-135
მიტოქონდრიული ქრომოსომა, 4
მკვდრადშობადობა, ქრომოსომული ანალიზი, 57
მკურნალობა, გენეტიკური დაავადებების, 265-268. იხ. კონკრეტული დაავადებები და მკურნალობები
  ამჟამინდელი მდგომარეობა, 265-267
  არაპირდაპირი თერაპია, 270-271, 269ს-270ს
  გამოდევნა, 273
  გენეტიკურად კომპლექსური დაავადებების, 265
  გენეტიკური ჰეტეროგენულობა, 268
  გენის ექსპრესიის მოდულაციით, 278-280
  გრძელვადიანი შეფასება, 268
  დიეტის შეზღუდვა, 266-268, 266ც
  ინჰიბიცია, 271
  კლინიკური ფენოტიპი, 265
  მეტაბოლიზმის მანიპულაციით, 266-269, 266ს, 269ც
  მკურნალობა მცირე ზომის მოლეკულებით მუტანტური ცილის ფუნქციის გასაძლიერებლად, 273-275, 274ც
  მოლეკულური, 273ს
  მონოგენური დაავადებების, 265-268, 267ც
  პრობლემები და მომავალი, 284-285
  რეცეპტორის ანტაგონიზმი, 272, 273ს
  ტრანსპლანტაცია, 281-285
  ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია, 271
  ღეროვანი უჯრედების, 285
  ღვიძლის, 284
  ჩანაცვლება, 271
  ცილის აუგმენტაცია, 274-276
  ცილის დონეზე, 273
მობილური ელემენტების ინსერციის პოლიმორფიზმი, 49
მოდიფიკატორი გენი, 204
  მენდელისეული დაავადებების დროს, 148-149
  ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადების დროს, 205
მოზაიკური განვითარება, 308-309
  განმარტება, 301ჩ
მოზაიციზმი, 128-129
  გენერალიზებული, რომელიც აზიანებს პლაცენტასაც და ნაყოფსაც, 380ს
  გერმინაციული, 128ს, 129
  ემბრიონის, 380ს
  ერთეული-გენის მემკვიდრეობის დროს, 127ს, 128
  პლაცენტის, 380, 380ს
  პრენატალური ციტოგენეტიკური დიაგნოზის დროს, 379-380, 380ს
  სეგმენტური, 128
  ფსევდომოზაიციზმი, 380
  ჭეშმარიტი, 379
მოკლეჯაჭვიანი აცილ-CoA დეჰიდროგენზას ნაკლებობა, 384ც
მონოალელური ექსპრესია, 39ც
  შემთხვევითი, 38-39
მონოამნიონური ტყუპები, 308
  განმარტება, 301ჩ, 307ს
მონოგენური დაავადებები, პრენატალური მკურნალობის მაგალითები, 267ც
მონოზიგოტური ტყუპები, 301ჩ, 308
  დაავადების კონკორდანტობა, 145-146, 147ჩ
მონომერი, ჰემოგლობინის, 211
მონოსომია, 67ჩ, 68-69
მონოქორიონული ტყუპები, 307ს, 308
  განმარტება, 301ჩ
მორულა, 303ს, 304
  განმარტება, 301ჩ
მორფოგენეზი, 300, 301ჩ
მორფოგენი, 307-308, 312
  განმარტება, 301ჩ
  უჯრედშორისი სიგნალი, 312-313
მოსაზღვრე გენის სინდრომი, 84
მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზი, მე-2 ტიპის (MEN2), 325, 326ს
მსხვილი ნაწლავის მემკვიდრული სიმსივნე, 332-333
მუკოპოლისაქარიდოზები, 224ჩ
მულტიფაქტორული მემკვიდრეობა, 139-160. იხ. კონკრეტული დაავადებები.
  გენების და გარემო ფარდობითი წვლილი ოჯახების შესწავლის დროს, 142-143
  ტყუპების შესწავლა, 144-146, 145ს, 145ც
  გენეტიკურად განპირობებული, 148-149
  გენეტიკური წვლილის გაზომვა, 142
  დაავადებათა სიხშირე, 140ც
  თანდაყოლილი მანკები,148ც, 149
  თვისობრივი მახასიათებლები,139-140
  კომპლექსური მეკვიდრეობის დროს, 2
  მახასიათებლები, 147ჩ
  მემკვიდრეობითობა, 143
  მენდელისეული დაავადებების დროს გენი მოდიფიკატორები, 152-153
  ნეიროფსიქიატრიული, 149-150
  ნორმალური განაწილება, 140, 140ს
  ნორმალური დიაპაზონი, 140, 140ს

ოჯახის არამონათესავე წევრები, 144
ოჯახური აგრეგაცია, 141-142
პრენატალური დიაგნოზი ულტრაბგერითი კვლევით, 370ც, 371, 371ც
რაოდენობრივი მახასიათებლები,139-140
საზიარო ალელები ნათესავებში, 141-142, 141ს
სირთულეები, 146-147, 192
შესწავლის შეზღუდვები, 147-148
მულტიფაქტორული ნიშნები, ცნობილი გარემო გამომწვევი ფაქტორებით, 152-153
მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები, განმარტება, 301ჩ
მუტანტური გენის პროდუქტი, დომინანტური, ექსპრესიის შემცირება, 280
მუტანტური ლოკუსი, გენის ექსპრესიის გაზრდა, 277ც, 278
მუტანტური მემბრანული ცილები, მცირე ზომის მოლეკულებით ფუნქციის გაზრდა, 275-276, 276ს
მუტაცია(ები), 44-58. იხ. კონკრეტული მუტაციები
ადამიანის გენეტიკური დაავადებების დროს, 53ც
ახალი თვისების შეძენასთან დაკავშირებული, 202-203
გენის ჰეტეროქრონულ ან ექტოპიურ ექსპრესიასთან ასოცირებული, 203
გენური მუტაცია, 51
დელეციები, ინსერციები და რეარანჟირებები,51ს, 54-55
დინამიკური, 56
ინტრონი, 217
კონცეფცია, 45-46
ნუკლეოტიდის ჩანაცვლებები, 54-55
პოლიმორფიზმის გავლენა, 57-58
რეგიონული, 50
სიმსივნის დროს, 320-322
სინონიმური, 217
სიხშირე, სქესის სხვაობა და ასაკის გავლანა, 53
სპლაის კავშირის, 215
სპონტანური, 52
სხვადასხვა კლასის ცილებში, 221-222, 222ს
ტიპები, 54-56
ფუნქციის დაკარგვის, 201-202
ფუნქციის ზრდის,202
ქრომოსომული, 50
ცილის ფუნქციაზე მოქმედი, 201-202, 202ს
წარმოშობა და სიხშირე, 50-52
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 162-164, 162ჩ
მუტაციების სიხშირე ერთ დაავადების ლოკუსში ერთ თაობაში, 50-51
მუტაციების სიხშირე ერთ ლოკუსში უჯრედის ერთი დაყოფის დროს, 50-51
მშობლისეული გადაცემის გადახრა, 129
მშობლისეული წარმომავლობის ეფექტი მემკვიდრეობის ტიპზე, 129
მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციის დროს, 338ც
მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციის დროს, 338ც
მწვავე პერიოდული პორფირია, 232ს, 232-233
მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციის დროს, 338ც
მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტი, 276
X-შეჭიდული, გენური თერაპია, 286
მოკლე ტანდემური განმეორებადობის პოლიმორფიზმები, 49-50

ნ

ნათესავები. იხ. ოჯახური ისტორია; საგვარტომო
საზიარო ალელები მათ შორის, 141, 141ს
ნამგლისებრუჯრედოვანი დაავადება, 172, 201, 208-209, 209ს, 208ც, 387
გენი მოდიფიკატორები, 209
კლინიკური მახასიათებლები, 210
მოლეკულური პათოლოგია, 209
ნამგლისებრუჯრედოვანი ნიშანი, 208-209
პათოგენეზი, 209
სტრატიფიკაცია, 165
შედეგები, 209
ნაყოფიერება, პრობლემები, ქრომოსომული ანალიზის დროს, 60
ნაყოფის ალკოჰოლური სინდრომი, 300
ნაყოფის წყალმანკი, 213
ნაწილობრივი მონოსომია, 72
ნაწილობრივი ტრისომია, 72
ნაწლავის პოლიპოზის ოჯახური ფორმა, 332
ნევოიდური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის სინდრომი, 317-318
ნევრომები, მე-2 ტიპის მრავლობითი ენდოკრინული ადენომატოზი, 325
ნეირობლასტომა, 339
ნეიროგანვითარების დაავადებები, 108-109
გენომური დისბალანსი, 108
კლინიკური ჰეტეროგენულობა და დიაგნოსტიკური გადაფარვა, 109
ნეიროდეგენერაციული დარღვევები, 249-259
1-ლი კლასის, 260
ალცჰაიმერის დაავადება. იხ. ალცჰაიმერის დაავადება
არასტაბილური განმეორებადობის ექსპანსიით გამოწვეული, 259-261. 259ს, 260ს
მე-2 კლასის, 260-261
მე-3 კლასი, 261
მიტ-დნმ-ის. იხ. მიტოქონდრიული დნმ (მიტ-დნმ) დაავადებები.
პათოგენეზი, 260
ნეიროფიბრომატოზი, 121, 128
სიმსივნის სუპრესორი გენები, 323
ცნობილი და უცნობი ფაზის მქონე საგვარტომო ნუსხები, 188, 188ს
ნეკერჩხლის სიროფის შარდის დაავადება, ახალშობითა სკრინინგი, 387-388
ნეონატალური სიკვდილი, ქრომოსომული ანალიზი, 61ჩ
ნეოპლაზია, 319. იხ. სიმსივნე; კონკრეტული ნეოპლაზიები.
ქრომოსომული ანალიზი, 59
ნერვული მილის დეფექტები, 304
პრევენცია, 304
პრენატალური სკრინინგი, 365-366, 366ც, 367ს
ნონსენს კოდონი, 29
თერაპია მცირე ზომის მოლეკულებით, რომელიც საშუალებას იძლევა გადაახტეს ნონსენს კოდონს, 273-274
ნონსენს მუტაციები, 54
ნორმალური განაწილება, 140-141, 141ს
ნორმალური დიაპაზონი, 140-141
ნუკლეოსომები, 7
ნულოვნი ალელები, *LDLR* მუტაციები, 228-234

ო

ოთხმაგი სკრინინგი, 377
ონკოგენები, 325, 325ს, 326ს, 346ჩ
აქტივაცია ქრომოსომული ტრანსლოკაციებით, 337-338
აქტივირებული, 337ს
სიმსივნის მემკვიდრული სინდრომების დროს, 325
სპორადული სიმსივნეების დროს, 337
ტელომერაზა, 338
ონკოგენეზი, 322
ონკომირები, 323
ოოგენეზი, 19, 19ს
ოოციტები, პირველადი, 19ს, 20
ოპტიკური ნეიროპათია, მემკვიდრული, ლებერის, 132ს, 256ც, 258
ორალური კონტრაცეპტივები, ვენური თრომბმოზის დროს, 153ს, 154
ორგანოგენეზი, 317
განმარტება, 301ჩ
კიდური, როგორც მოდელი, 310, 313ს, 316ს, 317, 317ს
ორმაგი მინუტი, 339
ორმაგი სპირალი, დნმ-ის, 7ს
ორსულობა
ორსულობის არჩევითი შეწყვეტა, 383
ქრომოსომული ანალიზის დროს, 61
ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური ცილა A, პრენატალური სკრინინგის დროს, 374, 375ც
ორჯერ დარტყმის თეორია, სიმსივნის სუპრესორი გენის ინაქტივაციის, სიმსივნის დროს, 327-328, 328ს
ოქსიჰემოგლობინი, 214
ოჯახების შესწავლა, გენეტიკური და გარემო ფაქტორების წვლილის შესასწავლად, 143
ოჯხური აგრეგაცია, 150
თვისობრივი ნიშნების დროს, 141
შესწავლა, შეზღუდვები,141
ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი, 327ს, 327ც, 332
ოჯახური ანომალიები, სეგრეგაცია, 88
ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია, 113, 151, 170ც, 221-233
LDL რეცეპტორის მუტაციები, 234
PCSK9პროტეაზა, 236
გენეტიკა, 237
გენეტიკის კლინიკური მნიშვნელობა, 237
გულის კორონარული დაავადება, 151, 151ს, 151ჩ
კლასები, 233, 233ს, 233ც
ქოლესტერინის დონის შემცირება ჰეტეროზიგოტებში, 236
ქოლესტერინის მიტაცება, 234
ოჯახური ისტორია
გენეტიკური სკრინინგის დროს, 385
დადებითი, 136
რისკის შეფასების დროს, 347, 347ჩ
სამედიცინო პრაქტიკაში, მნიშვნელობა, 136
ქრომოსომების ანალიზის დროს, 61
შემთხვევა-კონტროლის შესწავლა, 142

პ

p მხარი, ქრომოსომა, 14
PAH გენი
ალელური ჰეტეროგენულობა ჰიპერფენილალანინემიების დროს, 225
ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მუტაციები, 223ს, 223ც, 225
PCSK9 პროტეაზა, 236, 236ც
დაცვა გულის კორონარული დაავადებისგან, 236
ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია, 151, 170ც, 221, 233
PKU. იხ. ფენილკეტონურია.
Pseudomonas Aeruginosa კისტური ფიბროზის დროს, 239
პალისტერ-ჰოლის სინდრომი, 294ს, 318
პარამეზონეფრული სადინრები, განვითარება, 94
პარკინსონის დაავადება, 256
მიტ-დნმ-ის დელეციები, 255
პაქიტენა, 17
პენეტრანტობა, 112
არასრული, 112
დაქვეითებული, 112
პერსონალიზებული/ზუსტი მედიცინა,273-385
ახალშობილებში, 385, 386ჩ, 386ც
გენეტიკური დაავადებების წინასწარგანწყობის მიმართ სკრინინგი, 392
გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 392, 392ჩ
ჰეტეროზიგოტების სკრინინგი, 397, 397ჩ, 398ც
გენეტიკური სკრინინგი, 385-388, 386ს
გენოტიპზე დაფუძნებული, 394
კლინიკური დასაბუთებულობა და სარგებლიანობა, 393
კლინიკური სარგებლიანობა, 393-394
პიგმენტური რეტინიტი, 135, 152ს, 188ც
LOD ქულა,187, 188ც
ჰეტეროზიგოტურობა, 181
პიგმენტური ქსეროდერმა, 118
პირდაპირი მომხმარებლის გენომიკა,65ჩ
პირველადი ოოციტი, 19ს, 20
პირველადი სპერმატოზოიდები, 18
პირველი რიგის ნათესავები, 114, 141
პირიდოქსალ ფოსფატი, და ჰომოცისტინურია, 230
პირიმიდინები, 5-6 , 24ს
პირობითი ალბათობა, 353
X-შეჭიდული ლეტალური დაავადებების დროს, 168, 355, 355ს
არასრული პენეტრანტობის მქონე დაავადებებში, 357, 357ს
გვიან ასაკში გამოვლინებად დაავადებებში, 357
შესაძლო ვარიანტები,353
პლაცენტის ჭიპლარის სისხლის უჯრედების ტრანსპლანტაცია, ლიზოსომური დაგროვების დაავადებების დროს, 277ც, 282ს, 284
პლეიოტროპია, 133ჩ, 296, 296ს
პოლარული აქტივობის ზონა, 317, 317ს
პოლიადენილაცია, 53ც, 54, 214ც, 218
პოლიდაქტილია, 294, 294ს
პოლიმორფიზმი, 44
ადამიანის გენომში, 45ც, 47ს, 56ჩ
ინვერსია, 40, 47ს
ინსერცია-დელეცია, 47
მობილური ელემენტების ინსერცია, 49
მუტაციის გავლენა, 57
პოპულაციებში. იხ. პოპულაციური გენეტიკა.
პოპულაციური გენეტიკა, 175
თეი-საქსის დაავადების, 227ს, 228ს, 349ც
რასა, 175, 175ჩ
პოპულაციური სიხშირე, 356ჩ
პოპულაციური სტრატიფიკაცია, და ფართოგენომური ასოციაციური შესწავლა, 165-166,192
პოსტაქსიალური აკროფაციალური დიზოსტოზი, მუტანტური გენის იდენტიფიკაცია, 198
პრადერ-ვილის სინდრომი, 90, 90ს
პრეიმპლანტაციური დიაგნოზი, 308
გენეტიკური, 352-353
პრემუტაციები, 125-126
პრენატალური დიაგნოტიკა, 365
არაინვაზიური, 369
ბიოქიმიური კვლევები, 381
გავლენა, 383
გენეტიკური კონსულტირება, 382
გენომის ანალიზი, 382
დნმ-ის ანალიზი, 382
ინვაზიური, 366-371
კისტური ფიბროზის, 239
მეთოდები, 366-371
მონოგენური დაავადებების დროს, ულტრასონოგრაფიით, 371
როგორც პრეინპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოზი, 368
ულტრასონოგრაფიით, 369, 370ს, 370ც, 371
ჩვენებები, 372, 372ჩ
ციტოგენეტიკაში, 378
პრენატალური სკრინინგი, 365-382
ადამიანის ქორიონული გონადოროპინი, 374, 374ც
ანეუპლოიდიებზე, 374
არაკონიუგირებული ესტრიოლი, 374, 375ც
გენეტიკური კონსულტირება, 382
დაუნის სინდრომის, 374, 374ც
ინტეგრირებული, 376
ინჰიბინ A, 375ც, 376
ნერვული მილის დეფექტებზე, 373, 373ს 374ც
ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმის ცილა A, 374, 374ც
ულტრასონოგრაფიით, 373ს, 374
პრესენილინ 1 და 2 გენები, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 249ც, 251
პრობანდი, 113
პროგენიტორი უჯრედების დეფიციტი, 301ჩ
პროგნოზული ღირებულება
დადებითი და უარყოფითი, 393, 393ც
პროდუქტის დეფიციტი, ფერმენტოპათიების დროს, 224ს, 224ჩ
პროთრომბინის გენი, 154
პროლიფერაცია, 300
პრომეტაფაზა, მიტოზის, 13
პრომეტაფაზური ბენდირება, 62
პრომოტორი უბანი, 26
პრონუკლეუსი, 20
პროპოზიტუსი, 114
პროტეომი, 22
პროტო-ონკოგენი, 324ჩ
პროფაზა
I მეიოზის, 14-16
მიტოზის, 13
პროცესირებული ფსევდოგენები, 27
პურინები, 5-6

ჟ

ჟანგვითი ფოსფოლირილება, მიტ-დნმ დაავადებების დროს, 257

რ

RAS გენი, 337
RB1 გენი, 268, 327ც, 328, 329
RET გენი, 155
Rh სისტემა, 171
RYR1 გენი, 391
რადიაცია, მასთან ასოცირებული სიმსივნეები, 344
რაოდენობრივი ნიშნები
გენეტიკური წვლილის გაზომვა, 142
მემკვიდრეობითობა,143
მულტიფაქტორული დაავადებების დროს, 139-140
ნორმალური განაწილება, 140
ნორმალური დიაპაზონი, 140
რაოდენობრივი ფენოტიპი, 140
რეგიონალური მუტაციები, 45, 50, 53, 59
რეგულაიური განვითარება, 301ჩ, 307-309
ტყუპების წარმოშობა, 308-309
რედუქცული გაყოფა, 14
რეკომბინაცია, 16, 17, 17ს, 17ჩ, 19, 20
ერთი და იგივე ქრომოსომის ლოკუსებში მდებარე ალელებს შორის, 178-179, 180ს
სხვადასხვა ლოკუსებში მდებარე ალელების შორის, 178, 179ს
ჰომოლოგიური, დამოუკიდებელი განაწილება მეიოზის დროს, 178-180, 179ს
რეკომბინაციის სიხშირე, 180-184, 187ჩ
რეკომბინაციის შეფასება,184, 185ს
რეპლიკაციური სეგრეგაცია, 133ს, 134, 254
რეპროდუქციული კომპენსაცია, 409
რეპროდუქციული სისტემა, ემბრიოლოგიაში, 93-94, 93ს
რეტინობლასტომა, 201, 327, 327ს, 328-329
მეორე დარტყმის ბუნება, 329
სიმსივნის სუპრესორი გენები, 327-328, 327ს
ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა, 329
რეტის სინდრომი, 126, 213
რეტროვირუსები, როგორც ვექტორები გენური თერაპიის დოს, 283ც, 287
რეტროტრანსპოზიცია, 27
პროცესი, 49
რეცეპტორის ანტაგონიზმი, მეტაბოლური დარღვევის მკურნალობისთვის, 271ს, 271-272
რეცეპტორი ცილა, დეფექტები, 233-237
რეცესიული დაავადებები
აუტოსომური. იხ. აუტოსომური დაავადებები, რეცესიული.
გადარჩევა 166-169
რეცესიული მემკვიდრეობა, 115-118
X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 123-125, 124ჩ
ახლონათესაური ქორწინება, 117-118, 117ს
დაავადებული ქალები, 125
მახასიათებლები, 173ჩ
რეციპროკული ტანსლოკაცია, 70ს, 72, 72ს
რიბონუკლეინის მჟავა. იხ. რნმ.
რიბოსომები, 23-24
რიბოსომული რნმ, 24
რისკის შეფასება, 347-363
გენეტიკური კონსულტირება, 348-350
ოჯახური ისტორიის დროს, 347-348, 347ჩ
რნმ, 24
ალტერნატიული, 33
არამაკოდირებელი, 27, 27ს
ინფორმაციული კავშირი დნმ-სა და ცილებს შორის, 23, 28ს
მასზე მოქმედი მუტაციები, 54
მუტაციები b-თალასემიის დროს, 217-218
ნუკლეოტიდის სტრუქტურა, 24ს
რედაქტირება, და სხვაობა დნმ და რნმ თანამიმდევრობებს შორის, 34
რიბოსომული, 24
სამედიცინო მნიშვნელობა, 3
სინთეზი, 24
სპლაისინგი, 28, 28ს, 33
სტრუქტურა, 24

ტრანსკრიფცია, 28-29
რნმ ვირუსები, როგორც ვექტორები გენური თერაპიის დროს, 287
რნმ-ის ინტერფერენცია, 280
რობერტსონული ტრანსლოკაცია, დაუნის სინდრომის დროს, 82-83, 82ს
რობინის თანამიმდევრობა, 297, 297ს
რ-რნმ, 24
რუბინშტეინ-ტაიბის სინდრომი, 296ს, 297
რქოვასას ღეროვანი უჯრედები, 282

ს

S ფაზა, უჯრედის ციკლის, 12, 13
SERPINA1 გენი, 231
SRY გენი, 93ს, 94ს, 94-95
SCNN1 გენი, მუტაციები, 239
SNP. იხ. ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები.
SORL1 გენი, ალცჰაიმერის დაავადების დროს, 253
CACNL1A3 გენი, 391
CCR5 გენი
  გენის დინება, 169-170, 169ს
  HIV რეზისტენტობა, 161-163, 277ც
CFTR გენი, 194, 222ს, 237ს, 238-240, 397
  კისტური ფიბროზი, 1152
CpG კუნძულები, 35, 35ს
CREB -დაკავშირებული ცილა (CBP), 318
CYP2D6 ალელები, მეტაბოლური ფენოტიპები, 345, 389, 389ც
საგვარტომო ნუსხები, 113-114, 113ს
  საგვარტომო ნუსხები ცნობილი და უცნობი ფაზებით და შეჭიდულობის ანალიზი, 188-189
სადაზღვევო კომპანიები, მათ მიერ გენეტიკური ინფორმაციის გამოყენება, 407
სათესლე ჯირკვლის განმსაზღვრელი გენი, 92, 94, 94ს
საკვერცხეები, განვითარება და დაავადებები, 103-105
საკვერცხეების ფუნქციის ნაადრევი კარგვა,105
საკონტროლო უბნები, 11-12
სამართლიანობა, 401
სამედიცინო გენეტიკა, ეთიკური დილემები, 402-405, 402ც
სამედიცინო დაზღვევის პორტატულობისა და პასუხისმგებლობის კანონი (HIPAA), 405
სამიზნესთან დაკავშირების დარღვევა, LDLR მუტაციების დროს, 236
სამიზნე უჯრედი, გენური თერაპიისთვის, 286-287
სანათესაო, 114
სანდოობის ინტერვალი, 190
სარგებლიანობის მოტანა, 394
სარკომები, 319
სასქესო ქრომოსომები, 4. იხ. X ქრომოსომა; Y ქრომოსომა
  ანეუპლოიდია, 100-102
  ანომალიები, 91-102
  დაავადებები, 79-109
  სქესის დეტერმინაცია, 92-93, 92ს
  ციტოგენეტიკური ანომალიები, 100-102
სატელიტები, 61
სატელიტური დნმ, 10
საშუალო-ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზასდეფიციტი, 387
სეგმენტური ანეუსომია, 84
სეგმენტური დუპლიკაციები, 11, 49, 84, 85ს, 85ჩ
სეგმენტური მოზაიციზმი, 128
სეგრეგაცია, რეპლიკაციური, 134, 254
სეგრეგაციის მონაცემები, 362ჩ
სენს ძაფი, დნმ-ის, 29
სიმსივნე, 319-345. იხ. აგრეთვე კონკრეტული დაავადებები და უბნები.
  განვითარების საფეხურები, 325ს
  გარემო, 342-350
  გენეტიკური საფუძველი, 320-324, 324ჩ
  გენის ექსპრესიის პროფილირება და დაჯგუფება, 339-341, 340ს
  ინიციაცია, 324ჩ
  ონკოგენები, 323, 323ს
  ოჯახებში, 335-337, 336ს
  რადიაცია, 344
  სიმსივნის პროგრესირება, 324ჩ
  სიმსივნის სუპრესორი გენების ინაქტივაციის ორჯერ დარტყმის თეორია 327-330, 30ს
  სპორადული, 337-339
  ქიმიური კანცეროგენები, 344-345
სიმსივნის დამიზნებითი თერაპია, 341, 342ც
სიმსივნის ინიციაცია, 324ჩ
სიმსივნის სუპრესორი გენები 323, 324ჩ, 327ც
  აუტოსომურ-დომინანტური კიბოს სინდრომების დროს, 327-333
  აუტოსომურ-რეცესიული კიბოს სინდრომების დროს, 333
  დაკარგვა, სპორადული კიბოს დროს, 338-339
სინაპსისი, 16-17
სინაპტონემური კომპლექსი, 17
სინდაქტილია, 294, 294ს
სინდრომი, განმარტება, 296
სინდრომული გაპობილი ტუჩი, 144
სინონიმური მუტაცია, 214ც, 217
სინპოლიდაქტილია, 312, 312ს
სისხლის ჯგუფის ანტიგენები / ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადება, 171
სიყრუე, 256ც
სიყრუე ახალშობილთა სკრინინგი, 386-387
სკრინინგი
  ახალშობილის, ფენილკეტონურიაზე, 226
  პოპულაციის, კისტურ ფიბროზზე, 240
სმენის პროგრესული დაკარგვა, 122
სმიტ-ლემლი-ოპიცის სინდრომი, 84ც, 396
სოლენოიდი, 8
სომატური მოზაიციზმი, 128
სომატური მუტაციები, 50
სომატური რეარანჟირება, 39-40
სომატური უჯრედები, 4
სპერმატიდები, 19
სპერმატოგენეზი, 18, 18ს, 19
  Y-შეჭიდული გენების, 95
სპერმატოგონია, 19
სპერმატოზოიდი, 19
სპერმატოციტები
  მეორადი, 19
  პირველადი, 19
სპეციალიზებული ცილები, 221-222
სპეციფიკაცია, 306ჩ, 307-311
  განმარტება, 301ჩ
სპონტანური აბორტები, ქრომოსომული ანომალიების სიხშირე, 75, 75ც
სპორადული სიმსივნე
  აქტივირებული ონკოგენები, 337
  აქტივაცია ქრომოსომული ტრანსლოკაციებით, 337
  სიმსივნე, 327ც, 337
  სიმსივნის სუპრესორი გენის დაკარგვა, 338
  ტელომერები, როგორც ონკოგენები, 338
სრული გონადური დისგენეზია (CGD), 103
სრული ფენოტიპური ასოციაციური კვლევა, 195ჩ
სტანდარტული გადახრა, 140, 140ს
სტატინით გამოწვეული მიოპათია, კოჰორტის შესწავლა, 190
სტერილიზაცია, გენეტიკური დაავადების განმეორების თავიდან არიდების მიზნით, 350
სტივენ-ჯონსონის სინდრომი, 392
სტიკლერის სინდრომი, 297
სტოპ კოდონები, 30
სტრატიფიკაცია, ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 165
სუბმეტაცენტრული ქრომოსომები, 61
სუბსტრატის დაგროვება, ფერმეტოპათიების დროს, 224ჩ
სუბქრომოსომული მუტაციები, 45
სქესი
  სქესით განპირობებული აუტოსომირ-რეცესიული დაავადებები, 116
სქესით შეზღუდული აუტოსომურ-დომინანტური ფენოტიპები, 119, 120-121
სქესის განსაზღვრის ქრომოსომული საფუძვლები, 92, 92ს
სქესობრივი განვითარების დარღვევები
  გონადური, 103-105
  მუტაციათა სიხშირეში, 168
  რუქაზე დაშორების, 183
  საკვერცხეების განვითარების, 105
  ფენოტიპური სქესის, 105-108
სწორი ნაწლავის კიბო, APC გენი, 394ჩ
სხეულის მასის ინდექსი, ტყუპების კვლევის დროს, 146, 146ც

ტ

ტალოდომიდის სინდრომი, 300
ტანდემური მას სპექტრომეტრია, 387-389, 388ც
ტელომერაზა, 338
ტელომერის სინდრომი, 12ჩ
ტელოფაზა
  I მეიოზის, 17-18
  მიტოზის, 13
ტელოცენტრული ქრომოსომები, 57
ტესტიკულური ფემინიზაცია, 106
ტეტრამერი, ჰემოგლობინის, 209
ტეტრაპლოიდია, 68
ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მეტბოლიზმის დეფექტი, ჰიპერფენილალანინემიის დროს, 225-226
ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი (TEN), 392
ტრანსკრიფცია
  ბირთვული გენომის, 29
  ინიციაცია, 32
  მიტოქონდრიული გენომის, 30
ტრანსკრიფციის ფაქტორები, 28, 30
  გენის რეგულაცია, 311ს, 312-313
ტრანსკრიფციული რეგულატორული მოდულები, 311
ტრანსლაცია, 24-25
  და გენეტიკური კოდი, 24
ტრანასპლანტაცია, სომატური გენომის მოდიფიკაცია
  პრობლემები და მომავალი, 285
  ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია, 282-284
  ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, 284-285
ტრანსპორტის დეფექტები, 238-3241. იხ. კისტური ფიბროზი.
ტრანსპორტ-დეფიციტური LDLR მუტაციები, 236
ტრანსპორტული რნმ (ტ-რნმ), 23-24
ტრიპლოიდია, 65
ტრისომია 13, 79-82
  γ-გლობინის გენის ექსპრესიის დროს, 202ს, 203
ტრისომია, 22, 68,69ს, 80, 82, 202. იხ. დაუნის სინდრომი.
  ნაწილობრივი, 83
  პრენატალური დიაგნოზი, 372
  პრენატალური სკრინინგი, 374-376, 375ს

ტრისომიისგან გადარჩენა, 374-376
ტერნერის სინდრომი, 74, 92, 201
ტ-რნმ, 23-24
  მიტოქონდრიულ გენომში, 253-254
ტყუპ(ებ)ი
  განმარტება, 301ჩ
  დაავადების კონკორდანტობა, 138-139, 139ც
  დაავადების კონკორდანტობის დროს, 145-146, 145ც
  დიზიგოტური, 135, 138
  დიქორიონული, 307
  დნმ-ის დაქტილოსკოპია, 145
  ერთმანეთს დაცილებლი, 146-147, 145ც
  ერთმანეთთან შეერთებული, 307-308
  მონოამნიოტური, 297
  მონოზიგოტური, 145-146, 146ჩ
  მონოქორიონული, 297
  რეგულაციური და მოზაიკური განვითარება, 307-308, 307ს-308ს
ტყუპების შესწავლა
  გენეტიკური და გარემო ფაქტორების გარჩევა, 144-146
  მემკვიდრულობის შეფასება, 146
  შეზღუდვები, 147-148
  შესაძლო და ეპიგენეტიკური სხვაობები, 147

უ

უარყოფითი კორელაცია, 143
უარყოფითი პროგნოზირების სიდიდე, 376
ულტრასონოგრაფია
  ანომალიების პრენატალური დიაგნოზისათვის, 349-356, 369ს-370ს, 370ც
  მონოგენური დაავადების დროს, 370
  მულტიფაქტორული დაავადებების დროს, 371, 371ც
  ნაყოფის სქესის განსაზღვრისათვის, 371-372
  ქრომოსომული ანალიზის შემდეგ, 379
უნიკალური დნმ, 10
უნიპარენტული დისომია, 83-84
  იმპრინტინგთან ასოცირებული დაავადებები, 89-91
უოტსონი, ჯეიმს, 6
ურაცილი, 24ს
უჯრედების დაპროგრამირებული კვდომა, 316-317
უჯრედების მიგრაცია, 316, 316ს-317ს
უჯრედები, ციტოგენეტიკური ანალიზისთვის, 57-58
უჯრედის ბედისწერა (მეტაბოლური გზა) 307-310
  განმარტება, 301ჩ
უჯრედის გაყოფა, 11. იხ. აგრეთვე მეიოზი; მიტოზი.
  ადამიანის კარიოტიპი, 14
  უჯრედის ციკლი, 11-12
უჯრედის ფორმა და ორგანიზაცია, 313-314, 314ს
უჯრედის ციკლი, 14
უჯრედული ჰეტეროგენურობა, ინდივიდუალურ სიმსივნეებს შორის, 324
უჯრედშორისი სიგნალი და მოდფოგენები, 312-313, 313ს

ფ

FMR1 გენი, 260-261
FMRP ცილა, 260-261
ფაზა, რეკომბინაციის დეტექცია, 180-181, 181ს
ფანკონის ანემია, 333
ფარდობითი რისკი, 189-190
ფარდობითი რისკის თანაფარდობა, 142-143
ფარმაკოგენეტიკა, 389
  ცვალებადობა ფარმაკოკინეტიკურ პასუხზე, 389
  ციტოქრომ P-450, 389-390, 389ს, 390ც, 391ც
ფარმაკოგენომიკა, 389-392, 389ც
  ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, 389
  როგორც კომპლექსური ნიშან-თვისება, 394
  ფარმაკოკინეტიკა, 389
  ცვალებადობა ფარმაკოლოგიურ პასუხზე, 389
  ციტოქრომ P-450, 389-390, 389ს, 390ც, 391ც
ფარმაკოდინამიკა, 389
  ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, 391
  ცვალებადობა ფარმაკოლოგიურ პასუხზე, 391
ფარმაკოლოგიური შაპერონები, 273-274
ფენილკეტონურია
  ახალშობილთა სკრინინგი, 226, 386
  დედისეული, 226-227
  ვარიანტული, 224-225
  კლასიკური, 221, 222-223, 223ს, 223ც
  ჰარდი-ვაინბერგის კანონის დროს, 163-164
ფენოკოპია, 148
ფენოტიპი, 22, 111-112
  X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 122, 122ც
  განმარტება, 111
  დაუნის სინდრომის დროს, 80-81, 81ს
  კავშირი გენოტიპთან, გენეტიკური დაავადების დროს, 203-204
  კორელაცია გენოტიპთან, 135-136
  მკურნალობა კლინიკურ დონეზე, 265
  სქესით განპირობებული, 116-117
ფენოტიპური ზღურბლის ეფექტი, მიტ-დნმ-ის ჰეტეროპლაზმიის დროს, 257
ფენოტიპური ჰომოლოგია, ფერმენტოპათიების, 224ჩ
ფერმენტ(ებ)ი
  α1-ანტატრიფსინის დეფიციტი, 231-232, 230ს-231ს
  ამინოაციდოპათიები, 223-227
  ანომალური პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაციით გამოწვეული ცილის შეცვლილი ფუნქცია, 228-229
  ინჰიბირება, მეტაბოლური დაავადებების მკურნალობის დროს, 271
  ლიზოსომური დაგროვების დაავადებები, 227-228
  მწვავე პერიოდული პორფირია, 232-233, 232ს
  ფარმენტოპათიები, 222-233
  ცილის ფუნქციის დაკარგვა, გამოწვეული ქიმიური ბმის დარღვევით ან კოფაქტორების მეტაბოლიზმით, 229-231
  ძირითადი კონცეფციები, 224ჩ
ფერმენტის აქტივობის დაკარგვა, ფერმენტოპათიების დროს, 224ჩ
ფერმენტის ინჰიბიტორის მუტაციები, 231-233
ფერმენტის მრავლობითი ფუნქციების დაკარგვა, ფერმენტოპათიების დროს, 224ჩ
ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია (ERT), 276
ფერმენტოპათიები, 224ჩ
ფეტალური
  ნაყოფის რეტინოიდული სინდრომი, 300
ფეტალური ფაზა, განვითარების, 305-306
ფეტალური ჰემოგლობინის მეკვიდრული მდგრადობა, 208, 218-219, 217ს
ფიბრობლასტები, ციტოგენეტიკური ანალიზისთვის, 59-60
ფილადელფიური ქრომოსომა, 337-338, 337ს
ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია, 62-63, 63ს
ფოსფოლირილება, ჟანგვითი, მიტ-დნმ-ის დაავადებები, 257
ფრაგილური X და ჰანტინგტონის დაავადების საგვარტომო, 133
ფრაგილური X სინდრომი, 61, 260, 259ს
ფრაგილური X ტრემორი/ატაქსიის სინდრომის (FXTAX), 260
ფრაგილური უბნები, 61
ფრიდრიხის ატაქსია, 260
ფსევდოაუტოსომური ლოკუსები, 127
ფსევდოაუტოსომური მემკვიდრეობა, 127-128, 126ს
ფსევდოაუტოსომური უბნები, სასქესო ქრომოსომებში, 127
ფსევდოგენები, 27
  არაპროცესირებული, 27
  პროცესირებული, 27
ფუნქციის დაკარგვის გმომწვევი მუტაციები, 201
ფუნქციის ზრდის გამომწვევი მუტაციები, 202
ფუნქციური ნომაცემები, 362ჩ

ქ

q მხარი, ქრომოსომის, 14
ქიმერა, 306ჩ
  განმარტება, 301ჩ
ქიმიური კანცეროგენები, 344-345
ქოლესტეროლი მიტაცება LDL რეცეპტორის მიერ, 234-235
ქორდოცენტეზი, 365
ქორიონი, განმარტება, 291ჩ
ქორიონული ხაოს ნიმუშის გამოკვლევა, 368-371, 368ს
ქოროიდული წნულის კისტები, გავრცელება, 370ც
ქრომატიდები, შვილეული, 12
ქრომატინი, 6
ქრომატინის შენება, 36, 37ს
ქრომოსომა(ები), 4. იხ. აგრეთვე ქრომოსომული ანომალიები
  G-ბენდირება, 60
  ადამიანის კარიოტიპი, 14
  აკროცენტრული, 61
  დაავადებათა სიხშირესთან მიმართებაში, 140ც
  დაუნის სინდრომის დროს, 80-81
  ზომა და გენების შემცველობა, 9ს
  იდენტიფიკაცია, 58-59, 60ს-61ს
  მაღალრეზოლუციური ბენდირება, 61
  მეტაცენტრული, 61
  მიტოქონდრიული, 8
  მუტაციები, 45, 50, 59
  მხარი, 14
  ონკოგენის აქტივაცია, 325-326, 325ს, 326ც
  ორგანიზაცია, 8
  რეზოლუციის სპექტრი, 60ს
  სიმსივნეების დროს, 74, 314ჩ
  სტრუქტურა, 8, 68, 70ს
  სუბმეტაცენტრული, 61
  სქესი. იხ. სასქესო ქრომოსომმები; X ქრომოსომა, Y ქრომოსომა.
  ტელოცენტრული, 61
  ტრანსლოკაციები61
  ფრაგილური უბნები, 61
  შვილეული, 12
  ჰომოლოგიური, 4
ქრომოსომების განაწილება, 13, 13ს
ქრომოსომების მაღალი რეზოლუციის ანალიზი, 61, 62ს
ქრომოსომების სეგრეგაცია, 13
ქრომოსომული ანალიზი
  კლინიკურ მედიცინაში, 3ჩ; ციტოგენეტიკა. იხ. ციტოგენეტიკა.

მაღალი რეზოლუციის, 61-62, 62ს
ქრომოსომული ანომალიები, 66-76, 64ს
არაბალანსირებული ცვლილებები, 71
აღნიშვნები, 66ს
ბალანსირებული ცვლილებები, 71
გავრცელება, 74-75
გენის დოზა, ბალანსი და დისბალანსი, 67
დელეციები, 71
დიცენტრული ქრომოსომები, 71
დუპლიკაციები, 71
იზოქრომოსომები, 71
ინვერსიები, 74, 74ს
მარკერული და რგოლური ქრომოსომები, 71
მოზაიციზმი, 74-75
სპონტანური აბორტის შემთხვევაში, 75, 75ც
ტეტრაპლოიდია, 68
ტრანსლოკაციები, 73-74, 74ს
ტრიპლოიდია, 68
ქრომოსომის რიცხვის, 67
ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიები, 71-74, 71ს
ცოცხლადშობილებში, 75
ქრომოსომული დარღვევები, 2, 59
ქრომოსომული მიკრომატრიცები, 63
ქრომოსომული საფუძველი, დაავადების, 79
ანომალიების მექანიზმები, 79, 80ც
ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია, ქრომოსომული ტრანსლოკაციები, 338ც
ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია (CML), ქრომოსომმული ტრანსლოკაციები, 337-338, 338ც

ღ

ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია
არადაგროვებითი დაავადებების დროს, 282
ლიზოსომური დაგროვების დაავადების მკურნალობის დროს, 272-273
პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან, 284, 285ს
სომატური გენომისმოდიფიკაცია, 282-283
ძვლის ტვინიდან, 282, 282ს
ღეროვანი უჯრედი
განმარტება, 284ჩ
რეგენერაციული შესაძლებლობის შენარჩუნება ქსივილებში, 306, 306ს
ღერძის სპეციფიკური კათიონი, 309-310
ღვიძლის ტრანსლპანტაცია, სომატური გენომის მოდიფიკაცია, 281-282
ღრმა ვენების თრომბოზი, 154

ყ

ყვითელი ხალის ასაკობრივი დეგენერაცია, მთლიანი გენომური ასოციაციის მეთოდით შესწავლა, 194-196, 194ს

შ

შარდოვანას ციკლის დარღვევები, მკურნალობა, 269ს, 270
შარკო-მარი-თუსის დაავადება, 1A ტიპის, 202
შეზრდილი ტყუპები, 308-309
შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმი, 128, 380, 380
შემგუებლობა
X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 127
აუტოსომურ-დომინანტური დაავადებების დროს, 121
ჰარდი-ვაინბერდის კანონი, 162
შემთხვევა-კონტროლის კვლევის მეთოდი, 188
ოჯახური აგრეგაცია, 142
ფარდობითი რისკი, 189
ცერებრული ვენური თრომბოზის, 189, 189ც
შერჩევითი შეუღლება, ჰარდი ვაინბერგის კანონი, 265
შეუღლება 181, 180ს
შეჭიდულობა, 181
შეჭიდულობის ანალიზი, 177
ადამიანის დაავადების გამომწვევი გენების კარტირება, 186-188
განსაზღვრა, არის თუ არა ორი ლოკუსი შეჭიდული, 186-187
გენეტიკური საფუძვლები, 177
და ასოციაციური მეთოდები, შედარება, 192ჩ
მენდელისეული დაავადებების დროს, 187ჩ
ოჯახებში LOD ქულა ინფორმაციის კომბინირება
ცნობილი და უცნობი ფაზის მქონე საგვარტომო ნუსხები, 188-189, 188ს
შეჭიდულობის კარტირება, გავრცელებული მენდელისეული დაავადებების გამომწვევი გენების აღმოჩენა, 193
შეჭიდულობის წონასწორობა, 183
შეჭიდულობის წონასწორობის დარღვევა, 183-184, 183ს
ალელების კლასტერები, 184, 185ს
ბიოლოგიური და ისტორიული მიზეზები, 184, 183ს
კისტური ფიბროზის დროს, 194
შეფასება, 184
შვილეული ქრომოსომები, 13
შთამომავლობის ინფორმატიული მარკერები, 174-175, 173ს-174ს
შიდამეურნეობის ცილები, 22, 221
შიდაუჯრედული 301ჩ
ბლასტოცისტის, 301ჩ
შიზოფრენია, 149
განმეორების რისკი, 149ც
ველოკარდიოფაციალური სინდრომი, 149
რისკის თანაფარდობა, 149ც

ჩ

ჩანასახი
განმარტება, 303ს
პრენატალური დიაგნოზის დროს. იხ. პრენატალური დიაგნოზი
სქესის დეტერმინაცია, 371
ჩანაცვლება, მეტაბოლური ანომალიის მკურნალობის დროს, 270

ც

ცდომილება
შესაძლო წყაროები, 146
ცენტრალური დოგმა, 23
ცენტრიმორგანები, 182
ცენტრომერი, 12, 12ს
პოზიცია, 54
ცენტროსომები, 13
ცილა(ები)
G ცილები, 337
დისტროფინის გლიკოპროტეინის კომპლექსი, 241-244
ინფორმაციული კავშირი დნმ, რნმ და ცილას შორის, 23, 28ს
მკურნალობა მცირე ზომის მოლეკულებით მუტანტური ფუნქციის გაზრდის მიზნით, 273-276
მუტაციები კოლაგენის მაკოდირებელ გენებში, 247-248, 245ს, 246ს
მუტაციები, რომლებიც არღვევენ ცილის ნორმალურ ბიოლოგიურ ჩამოყალიბებას, 203, 203ც
რეცეპტორის დეფექტები, 237-280
სპეციალიზებული, 234
სტრუქტურული ცილების დარღვევები, 241-244
ფუნქციური მრავალფეროვნება, 29ჩ
შიდამეურნეობის, 221
ჰიპერქოლესერინემიის დროს, 237
ცილის ფუნქცია
ახალი ფუნქციის შეძენასთან დაკავშირებული, 202-203
გენის ჰეტეროქრონული ან ექტოპიური ექსპრესია, 203
დაკარგვა, კოფაქტორთან დაკავშირების ან მეტაბოლიზმის დაქვეითება, 229-230
მუტანტური, 201-203, 202ს
ფუნქციის დაკარგვა, 201
ფუნქციის მომატება, 202
შეცვლილი, ანომალური პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაციის გამო, 228-229
ცილის სკაფოლდი, 8
ცისტათიონინ სინთაზას დეფიციტი, 230, 230ს
ციტოგენეტიკა, 4
G-ბენდირება, 60
გენომის ანალიზი, 59-66
გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცია, 64
კლინიკური ჩვნებები, 60-76
მიკროერეების გამოყენებით, 63, 64ს
მოლეკულური, 60
პრენატალური დიაგნოზის დროს, 378-381
პრობლემები, 379-381
ულტრაბგერითი კვლევის შემდეგ, 379
ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია, 62, 63ს
ფრაგილური უბნები, 61
ქრომოსომული ანომალიები. იხ. ქრომოსომული ანომალიები
ქრომოსომების იდენტიფიკაციის მეთოდები, 60, 62ს
ციტოზინი, 5-6
ციტოკინეზი, 13
ციტოქრომ P-450, განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკური პასუხი, 389, 389ს, 389ც
ცოცხლადშობილები
არაბალანსირებული კარიოტიპები და გენომების დროს კონსულტირების გაიდლაინები, 67ჩ
დაუნის სინდრომის დროს, 76ს
ქრომოსომათა რიცხვის დარღვევები, 68

ძ

ძვლის ტვინი, ციტოგენეტიკური ანალიზისათვის, 59-60
ძუძუს კიბო, ოჯახური, გამოწვეული *BRCA1* და *BRCA2* მტაციებით, 329-331, 330ც

წ

წაკითხვის ჩარჩო, 31
წაკითხვის ჩარჩოს გადაადგილების/ ფრეიმშიფტ მუტაციები, 55
წამლის მეტაბოლიზმი
ვარიაციები, 389-390
ნორმალური, დაქვეითებული, ძალიან სწრაფი, 389, 390ს
წარმმართველი გენური მუტაციები, 321
სპექტრი, 321
უჯრედული ფუნქციები, 322-323, 321ც, 322ს
წერტილოვანი მუტაცია, მათ მიერ ონკოგენების აქტივაცია, 325
წინაპრები
გენეტიკური, 174-175
ჯანმრთელობის დროს, 175ჩ
წინასწარგანწყობა, დაავადდების მიმართ, გენეტიკური ტესტირება, 384-385
წინასწარგანწყობაზე ტესტირება
გენეტიკური ეპიდემიოლოგია, 392-393, 392ჩ
გენოტიპზე დაფუძნებული, 394-395
კლინიკური სარგებლიანობა, 394-396
ჰეტეროlგორების სკრინინგი, 397-398,

397ჩ, 398ც
წინასწარი ალბათობა, 339
წინა-უკანა ღერძი, 310
წითელი-მწვანე ფერების განურჩევლობა, ჰარდი-ვაინბერგის კანონის დროს, 164, 164ც
წმინდა დომინანტური დაავადება, 119

ხ

ხელოვნური განაყოფიერება, გენეტიკური დაავადების განმეორების პრევენციის მიზნით, 349-350
ხდომილების ალბათობის თანაფარდობა 189-190

ჯ

ჯამური ალბათობები, 354-355

ჰ

Hb E 208ც, 218
Hb ჰამერსმიტი (Hb Hammersmith), 208ც, 212
Hb ჰაიდ-პარკი (Hb Hyde Park), 208ც, 212
Hb კემპსი (Hb Kempsey), 202, 204, 208ც
Hb S, 195, 205-209, 202ს, 208ც
Hedgehod ცილა, 315
Hex A ფსევდოდეფიციტური ალელები, 227-228
HLA-DR3 გენი, დიაბეტის დროს, 149
HOX გენი
  განვითარების პროცესში, 310-311, 309ს
  სინპოლიდაქტილია, 312, 312ს
ჰანტინგტონის დაავადება, 131-132, 259-261
  დამფუძნებლის ეფექტი, 166
  დაწყვილების აცდენის მექანიზმი, 259ს
  ფრაგილური X საგვარტომო ნუსხა, 133
ჰაპლოიდური უჯრედები, 11
ჰაპლოტიპი, 181, 182ს
  განმარტება, 111
ჰაპლოტიპის რუქა (HapMap), 190-191
ჰაპლოუკმარისობა, 69
ჰარდი, გოდფრეი, 160
ჰარდი-ვაინბერგის კანონი, 160-165, 162ჩ
  X-შეჭიდული დაავადებების დროს, 164, 164ც
  აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებების დროს, 163-164
  ბალანსირებული სელექცია, 172ჩ
  გადახრები ალელების მუდმივი სიხშირეებიდან, 166
  თავისუფალ შეჯვარებაზე მოქმედი ფაქტორები, 165
  ხელშემშლელი ფაქტორები, 164-166
ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები, 282
  ტრანსპლანტაცია პლაცენტის ჭიპლარის სისხლიდან, 284, 282ს
  ტრანსპლანტაცია ძვლის ტვინიდან, 282, 281ს
ჰემოქტომატოზი, 116
  მემკვიდრეული, ტესტირება წინასწარგანწყობაზე, 397
  მკურნალობა, 272
ჰემოგლობინოპათიები, 207
  თალასემიის ფენოტიპით. იხ. თალასემიები.
  ჟანგბადის შეცვლილი ტრანსპორტით, 208
  ჰემოგლობინის სტრუქტურული ვარიანტები, 207-208, 208ს, 208ც
  ჰემოლიზური ანემიების დროს, 208
  ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 173
ჰემოგლობინები, 204
  Hb E, 208ც, 218
  Hb ჰამერსმიტი 208ც, 212
  Hb ჰაიდ-პარკი 208ც, 212
  Hb კემპსი, 208ც, 204
  Hb S, 195, 205-209, 202ს, 208ც
  არამდგრადი, 210, 210ს
  გენი მოდიფიკატორები, 209
  გენის დოზა, გლობინების ექსპრესია განვითარების სხვადასხვა პერიოდში და კლინიკური დაავადებები, 207
  გლობინის გენების ექსპრესიის რეგულაცია განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე და გლობინის ჩართვა-გამორთვა, 205, 206ს
  მოლეკულური პათოლოგია, 209
  მონომერი, 211
  ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, 195, 205-209, 202ს, 208ც
  პათოგენეზი, 209ს
  სტრუქტურა და ფუნქცია, 205, 205ს
  ტეტრამერი, 212
  ფეტალური, მემკვიდრული მდგრადობა, 208, 218, 218ს
  შედეგები, 209
  შეცვლილი აფინურობით ჟანგბადის მიმართ, 208ც
  ხალი ფიზიკური თვისებებით, 208
ჰემოლიზური ანემიები, 208
ჰემოპოეზური ავთვისებიანი ნეოპლაზმები, 319
ჰემოფილია, 124
ჰემოფილია A, 124, 123ს, 169
ჰემოფილია B, გენური თერაპია, 124, 283ც, 289
ჰეპატოცელულარული კარცინომა, აფლატოქსინი, 344
ჰერმაფროდიტიზმი, 102
ჰეტეროგენურობა
  ალელური, 135
  კლინიკური, 135
  ლოკუსის. 135
  ტიპები, 204ც
ჰეტეროზიგოტ(ებ)ი, 202-203
  კომპაუნდი, 111
  მანიფესტირებადი, 123
ჰეტეროზიგოტების უპირატესობა, 171
ჰეტეროზიგოტურობა
  დაკარგვა, 329, 330ს
  რეკომბინაციის დეტექცია, 180
ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, 329-330, 330ს
ჰეტეროპლაზმია, 134, 133ს, 257ჩ
ჰეტეროპლოიდია, 67
ჰეტეროქრონული ექსპრესია, გენის, მასთან ასოცირებული მუტაციები, 203
  დრეიფი, 173
ჰიპერლიპიდემია, გენეტიკური, 233-237
ჰიპერლიპოპროტეინემიები, 233. იხ. აგრეთვე ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია.
ჰიპერფენილალანინემიები, 223-225, 223ს
  ალელური და ლოკუსის ჰეტეროგენურობა, 223ც, 225-226
  არა-ფენილკეტონურია, 225
  ვარიანტული, 224-225
  ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მეტაბოლიზმის დარღვევა, 225-226
  ფენილკეტონურია, 223-224
ჰიპერქოლესტეროლემია, ოჯახური. იხ. ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემია.
ჰიპოთიროიდიზმი
  ახალშობითა სკრინინგი, 388
  თანდაყოლილი, მკურნალობა, 270
ჰირშპრუნგის დაავადება, 155-156, 154ს
ჰისტონი
  ვარიანტები, 36
  მოდიფიკაციები, 36
ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსი, 1-ლი ტიპის დიაბეტის დროს, 157, 156ს
ჰოლოპროსენცეფალია, 312-313, 313ს
ჰოლოფერმენტი, 226
ჰომეობოქსის გენი
  სინპოლიდაქტილია, 312, 312ს
ჰომოლოგები, 4
ჰომოლოგიური რეკომბინაცია, დამოუკიდებელი განაწილება, 178-180, 178ს
ჰომოლოგიური სტრუქტურები, 299, 298ს
ჰომოლოგიური ქრომოსომები, 4
ჰომოზიგოტი, 107
ჰომოპლაზმია, 134
ჰომოცისტინურია, 230, 230ს
  ახალშობილთა სკრინინგი, 365-366
  მკურნალობა, 275-276, 275ს

X ქრომოსომა, 4, 95-98
  X ინაქტივაციის ცენტრი, 98
  არაშემთხვევითი, 98
  ინაქტივაცია, 39ც, 41-43, 42ს, 96-99, 95ც, 96ს
  მნიშვნელობა, 98ჩ
  შემთხვევითი, 42ს
X ინაქტივაციის ცენტრი.იხ. კონკრეტული დაავადებები
  ახალი მუტაცია, 127
  დომინანტური მემკვიდრეობა, 125, 125ჩ
  ლეტალური, პირობითი ალბათობა, 355-357 355ს
  მამრობითი სქესის გამოტოვებით, 126
  მამრობითი სქესის ლეთალობით, 126, 126ს
  რეცესიული მემკვიდრეობა, 124-125, 124ჩ
  რეცესიული, მუტაციის და სელექციის ბალანსი, 168
  შემგუებლობა, 127
  ჰარდი-ვაინბერგია კანონი, 162, 162ც
X-შეჭიდული გონებრივი უნარშეზღუდულობა, 108
X-შეჭიდული ლოკუსები, 115
X-შეჭიდული მემკვიდრეობა, 122-128
  X ინაქტივაცია, დოზის კომპენსაცია და X-შეჭიდული გენების ექსპრესია, 123-124
46,XX ახალშობილები, ვირილიზაცია, 106, 106ს
46,XX კარიოტიპითან ასოცირებული დაავადებები, 104
46,XX ტესტიკულური DSD, 106
46,XY ახალშობილები, არასრული მასკულინიზაცია, 106-107, 105ს
46,XY კარიოტიპითანასოცირებული დაავადებები, 103
47,XXX სინდრომი, 96ს, 100ც, 105
Y ქრომოსომა, 4, 93-95, 93ს
  რეპროდუქციული სისტემის ემბრიოლოგია, 93-94, 93ს
  სათესლის განმსაზღვრელი გენი, 94-95
  სპერმატოგენეზის დროს, 95
Y-შეჭიდული გენები, სპერმატოგენეზის დროს, 95
1q21.1 დელეცია, 84ც
16p11.2 დელეცია, 84ც
21q21q ტრანსლოკაცია, 83
22q11.2 დელეციის სინდრომი, 85-86, 84ც, 86ს
22q11.2 დუპლიკაციის სინდრომი, 85-87, 80ც, 84ც, 86ს