

# ĢENĒTIKA

- Ģenētiskās saslimšanas ir bieži sastopamas. Strukturāli defekti ir vērojami apmēram 2-3% jaundzimušo, vēl 3% kādi ģenētiski defekti tiek diagnosticēti līdz 5 gadu vecumam, un līdz 18 gadu vecumam vēl 8-10% cilvēku tiek atklāta viena vai vairākas funkcionālas vai attīstības anomālijas.
- Kopumā, lai cik tas neizklausītos pārsteidzoši, divas trešdaļas pasaules iedzīvotāju savas dzīves laikā piedzīvos saslimšanu, kuras cēlonis būs ģenētisks.

## HROMOSOMĀLĀS ANOMĀLIJAS

- Kariotipa anomālijas iedalās divās lielās grupās - ar *skaitu* saistītās anomālijas, piemēram, *trisomijas* un anomālijas, kas saistītas ar hromosomas *struktūru*, piemēram, hromosomu *translokācija* vai *delēcija*.
- Aprakstot kariotipu, vispirms tiek norādīts centromēru skaitam atbilstošs hromosomu skaits. Tam seko norādes par dzimumhromosomām - XX vai XY, pēc kurām tiek aprakstītas strukturālas variācijas vai anomālijas (piem., 47, XX, +21).
- Aneiploīdija ir papildus hromosomu mantošana, kā tas ir *trisomijas* gadījumā vai hromosomu zudums, kā tas ir *monosomijas* gadījumā. Poliploīdijas gadījumā ir izmainīts viss hromosomu haploīdo komplektu skaits, kā tas ir, piemēram, triploīdijas gadījumā.
- Ģenētisko anomāliju biežums vīrišķajās un sievišķajās dzimumšūnās (gamētās) ir atšķirīgs - mežozes kļūdainas norises dēļ aneiploīdija spermatozoīdiem veidojas 3-4% gadījumu, olšūnām - 10-20% gadījumu.
- Tikai 21., 18., 13. un X hromosomas trisomijas gadījumā ir iespējama iznēsāta grūtniecība. 21.hromosomas trisomijas gadījumā augļa nāves rādītājs ir 30% laika posmā no 12.-40.grūtniecības nedēļai un 20% no 16.-40.grūtniecības nedēļai.
- Pirmais, kurš aprakstīja ar 21.hromosomijas trisomiju sirgstošus bērnus bija Dž.L.H.Dauns 1866.gadā. Gandrīz 100 gadus vēlāk Ležēns un kolēģi (*Lejeune and Colleagues 1959*) atklāja, ka *Dauna sindroms* ir saistīts ar 21.hromosomas trisomiju.
- Sonogrāfijas laikā ir vizualizējamas šādas ar Dauna sindromu saistītas būtiskas augļa anomālijas - kardiālas anomālijas (atrioventrikulārs septālais defekts), gastrointestinālās anomālijas (duodēna (divpadsmitpirkstu zarnas) atrēzija).
- Sieviete ar 21.hromosomas trisomiju, ir apmēram 1% risks, ka nākamajās grūtniecībās būs vērojama šīs vai citu hromosomu trisomija.
- Sievietes ar Dauna sindromu ir auglīgas un apmēram viena trešdaļa viņu atvašu būs ar Dauna sindromu. Ar Dauna sindromu sirgstoši vīriešiem ir ievērojami pazemināta spermatoģenēze un gandrīz vienmēr viņi ir sterili.
- 18.hromosomas trisomija tiek saukta par *Edwardsa sindromu*. 3-4 reizes biežāk šis sindroms ir sastopams sieviešu dzimuma jaundzimušajām. 85% gadījumu auglis aiziet bojā laikā posmā no 10.-40.grūtniecības nedēļai. Bieži vien auglim ir augšanas aizture. 18.hromosomas trisomija rada bojājumus gandrīz katrā orgānu sistēmā. Gandrīz 95% gadījumu ir vērojami sirds defekti. Pēc piedzimšanas izdzīvošanas ilgums vidēji ir 14 dienas.
- 13.hromosomas trisomija tiek saukta par *Patau sindromu*. Ar šo sindromu sirgstošajiem sirds defekti ir sastopami gandrīz 80-90% gadījumu. Pēc piedzimšanas izdzīvošanas ilgums vidēji ir 7 dienas. 13.hromosomas trisomija ir vienīgā aneiploīdija, kas tiek saistīta ar paaugstinātu preeklampsijas risku. Līdz 2.grūtniecības trimestrim jau ir attīstījusies preeklampsija pusei grūtniecību, kurās tiek iznēsāts auglis ar 13.hromosomas trisomiju.

# ĢENĒTIKA

- Nav vērojama saiknes starp monosomijām un mātes vecumu. Vienīgais monosomijas veids, kas neatstāj postošu iespaidu uz organismu, ir *monosomija X - Tērnera sindroms*. 45, X (*Tērnera sindroms*) ir vienīgā ar dzīvību savietojamā monosomija. 30-50% Tērnera sindroma gadījumu būs vērojami būtiski kardiāli defekti. Ar Tērnera sindromu sirgstošiem cilvēkiem gandrīz vienmēr ir normālas intelektuālās spējas, lai arī reizēm var būt vērojamas grūtības atrisināt neverbālas problēmas. Vairāk kā 90% gadījumu būs vērojama gonādu disģenēze (neattīstīti dzimumorgāni) un nepieciešamība visas dzīves laikā nodrošināt hormonu aizstājterapiju. Gandrīz pusei dzīvi dzimušu bērnu ar Tērnera sindromu būs vērojams hromosomu mozaīcisms (*divu vai vairāku dažādu ģenētiskā materiāla šūnu klātesamība vienā organismā, piemēram, 45,X / 46,XX vai 45,X / 46,XY*). X hromosomas iztrūkums 80% gadījumu ir saistīts ar tēva dzimumšūnām.
- Poliploīdija ir cēlonis 20% abortu. Divas trešdaļas *tirploīdiju* rodas, kad vienu olšūnu apaugļo divi spermatozoīdi.
- Papildus X hromosomas - sieviešu dzimuma auglis ar 3 X hromosomām (piemēram, 47,XXX), visbiežāk anomālijas neizraisa, un jaundzimušajiem nav vērojamas neparastas fenotipa iezīmes. *Piezīme:* [Fenotips] - gēnu noteiktas organisma redzamās pazīmes.
- Arī *Klainfeltera sindroma* gadījumā (47,XXY) bērna vecumā nav vērojamas anomālijas vai izmaiņas fenotipā. Sindroms ir vērojams apmēram 1 no 600 vīriešu dzimuma jaundzimušajiem un statistiski ir vērojama vāja korelācija ar mātes un tēva vecuma palielināšanos. Puiši parasti attīstās normāli un ir gara auguma. Lai arī pubertāti parasti noris normāli, nenotiek virilizācija, kā rezultātā ir nepieciešama testosterona aizstājterapija. Puišu sēklinieki ir mazi, un gonādu disģenēzes (neattīstīti dzimumorgāni) rezultātā viņi ir neauglīgi.
- Aneiplodija 47,XYY ir vērojama 1 no 1000 vīriešu dzimuma jaundzimušo, un tā netiek saistīta ar vecāku vecumu. Puiši ir gari, piedzīvo normālu pubertāti, un viņu auglība nav traucēta.

## HROMOSOMU STRUKTURĀLĀS ANOMĀLIJAS

- Hromosomu strukturālās anomālijas ir delēcija, duplikācija (mikrodelēcija / mikroduplikācija), savstarpējā aizvietošanās (translokācija), [izohromosomu veidošanās](#) (hromosoma satur divus vienādus plecus), inversijas (izmaiņas hromosomas elementu izvietojumā vienas hromosomas ietvaros), gredzenveida hromosomas un hromosomu mozaīcisms.
- Retos mikrodelēciju gadījumos garīgā attīstība parasti ir normāla.
- X izohromosoma ir viens no Tērnera sindroma variantiem.
- Tērnera sindromu var izraisīt arī gredzenveida X hromosoma.
- Mozaīcisms ir divu vai vairāku dažādu ģenētiskā materiāla šūnu klātesamība vienā organismā, piemēram, 45,X / 46,XX vai 45,X / 46,XY, kas ir veidojušies no vienas zigotas.
- Ar dzimumšūnām saistītais mozaīcisms (*gonādu mozaīcisms*) var būt viens no izskaidrojumiem *de novo* autosomāli dominantu (ir nepieciešams tikai viens abonormāls gēns) mutāciju veselu vecāku atvasei. Piemēri šādām saslimšanām ir ahodroplāzija (viens no pundurisma veidiem) un *osteogenesis imperfecta* (ģenētiska kaulu saslimšana).
- Saslimšanas, kas rodas "jaunu" mutāciju rezultātā, ir sastopamas apmēram 6% gadījumu.

## IEDZIMTĪBAS VEIDI

- (!) Ir svarīgi piebilst, ka tas ir *fenotips* (ģēnu darbības fiziskās un / vai bioķīmiskās izpausmes), kas ir dominantas vai recesīvas, nevis gēni.

# ĢENĒTIKA

## AUTOSOMĀLI DOMINANTS IEDZIMŠANAS TIPS

- Ja tikai viens gēns no pāra nosaka fenotipu, šis gēns tiek uzskatīts par dominantu. Visbiežāk fenotipa iezīmes noteiks gēns, kurā ir dominanta mutācija, nevis normālais gēns.
- Faktori, kas ietekmē fenotipu un ir saistīti ar autosomālām dominantām mutācijām: mutācijas *izpaušme fenotipā* (penetrance<sup>1</sup>) un mutācijas *izpaušmes izteiktība* (ekspresivitāte).
- Ja mutācija ne vienmēr ir vērojama fenotipā, tad mutācijas penetrance tiek raksturota kā *nepilna*. Tas var būt skaidrojums, kāpēc atsevišķas autosomālas dominantas saslimšanas parādās “pārlecot” paaudzēm.
- Mutācijas ekspresivitāte var variēt no pilnas un smagas manifestācijas līdz pavisam vieglām slimības izpausmēm.
- Ko-dominanto gēnu viens no piemēriem ir asinsgrupas - tā kā asinsgrupu gēni ir ko-dominanti, gan A, gan B grupas sarkano asinšķermenīšu antigēni var izpausties vienlaicīgi vienā individā.
- Pieaugošs vecāku vecums būtiski palielina spontānu jaunu mutāciju risku. Piemēram, atvasei var rasties tādas autosomāli dominantas saslimšanas kā neurofibromatoze vai ahondroplāzija.

## AUTOSOMĀLI RECESĪVS IEDZIMŠANAS TIPS

- Autosomāli recesīva iedzimšanas tipa gadījumā iezīme izpaudīsies tikai tad, ja abi gēnu eksemplāri būs bojāti.
- *Heterozigotu* (viens gēna eksemplārs ir bojāts, otrs - vesels) gadījumā fenotipa izmaiņas parasti ir klīniski nepamanāmas.
- Daudzas vielmaiņas saslimšanas (ar fermentu trūkumu saistītas saslimšanas) ir autosomāli recesīvas.
- Pārim, kura atvasei ir konstatēta autosomāli recesīva saslimšana, saslimšanas atkārtošana risks ir 25%, un risks attiecas uz visām nākamajām grūtniecībām.
- Fenilketonūrija (FKU) ir ievērojama divu iemeslu dēļ. Pirmkārt, tā ir viena no retajām vielmaiņas saslimšanām, kurai ir zināma ārstēšana. Otrkārt, sievietēm, kurām ir FKU, ir risks, ka tiek traucēta normāla augļa attīstība, ja mātes asinīs ilgstoši ir augsta fenilalanīna koncentrācija.
- Incesta gadījumā recesīvu un multifaktorālu iemeslu dēļ augļa patoloģijas ir iespējamās līdz pat 40% gadījumos.

## AR X UN Y HROMOSOMĀM SAISTĪTĀS SASLIMŠANAS

- Lielākā daļa ar X hromosomu saistītās saslimšanas ir recesīvas. Pazīstamākās ir daltonisms, hemofilija A un Dišēna (*Duchenne*) muskuļu distrofija.
- Ja sieviete ir gēna nesēja, viņas dēļiem ir 50% saslimšanas risks, meitām ir 50% risks būt ar X hromosomu saistītas saslimšanas nesātājai.
- Ja vīrietim ir ar X hromosomu saistīta saslimšana, neviens viņa dēls to nemantos, jo vīrietis bojāto X hromosomu dēlam nenodod. Sievietes, kuras ir bojātas recesīvas X hromosomas nesātājas, visbiežāk ir slimības neskartas.
- Ar X hromosomu saistītas dominantas saslimšanas visbiežāk skar sievietes, jo vīriešu dzimuma atvasēm šīs saslimšanas vairumā gadījumu ir letālas.

<sup>1</sup> Ne visas mutācijas izpaužas fenotipā.

# ĢENĒTIKA

- Y hromosomas gēnos ir informācija par dzimumu un dažādu šūnu darbības principiem, piemēra, par spermatoģenēzi un kaulu veidošanos. Dzēsti gēni Y hromosomas garajā plecā rezultējas nozīmīgos spermatoģenēzes traucējumos, savukārt Y hromosomas īsā pleca gēni ir nozīmīgi hromosomu pārošanās mejozes un apaugļošanās laikā.

## CITI SASLIMŠANU PĀRMANOTŠANAS VEIDI

- Mitohondriji tiek mantoti tikai no mātes, jo olšūnās ir apmēram 100'000 mitohondriju, salīdzinājumā ar spermatozoīdiem, kuros ir tikai 100 mitohondriji, kuri tiek iznīcināti pēc apaugļošanās.
- Ar mitohondrijiem saistītās saslimšanas var tikt nodotas abu dzimumu atvasēm, bet nodošana notiek tikai caur sievietēm.
- Šobrīd zināmas un aprakstītas ir 26 mitohondriālas saslimšanas (piemēra, miokloniska epilepsija, Lēbera optiskā atrofija).
- Vairumā gadījumu uniparentāla disomija (kad abas hromosomas tiek mantotas no viena vecāka) noris bez klīniskām izpausmēm.
- Ja gēns tiek mantots **imprintēts** (izslēgts), fenotipā izpaudīsies no otra vecāka mantotais gēns. Piemērs tam, kad tiek mantoti divi imprintēti gēni, ir Pradera Willi (*Prader-Willi*) sindroms.
- Pilnīga pūslīšu mola ir piemērs no tēva iegūtam diploīdam hromosomu komplektam. Olnīcu teratoma ir piemērs no mātes iegūtam diploīdam hromosomu komplektam.
- Tēva gēni ir kritiski placentas attīstībai, mātes gēni ir nozīmīgi augļa attīstībai, un abu vecāku gēni ir nepieciešami, lai notiktu normāla augļa augšana un attīstība.
- Iedzimtiem defektiem ir tendence atkārtoties vienas ģimenes ietvaros, ja šis defekts ir multifaktorāls vai poliģenētisks. Piemēram, sirds saslimšanas vai hipertenzija, kas bieži vien ir ģimenes saslimšana, kurai attīstībā vērā ņemama nozīme ir vides faktoriem.
- Ja slimības skarti ir pirmās pakāpes radnieki - vecāki vai brāļi / māsas - auglim ir paaugstināts saslimšanas risks, taču risks būtiski mazinās radniecībai attālinoties. Kā piemēru var minēt kardiālus un nervu caurulītes defektus.
- Ir identificēts, ka kardiovaskulārajā morfoģenēzē (orgāna veidošanās procesā) ir iesaistīti >100 gēni.
- Nervu caurulītes defekts ir klasisks piemērs multifaktorālai saslimšanas pārmantošanai. Saslimšanas attīstību ietekmē vide, uzturs, fizioloģisko procesu traucējumi (piem., hipertermija vai hiperglikēmija), teratogēnie faktori, ģimenes anamnēze, etniskā piederība, augļa dzimums, augļūdens sastāvs un dažādi gēni.
- Nelietojot folijskābi pēc viena bērna ar nervu caurulītes defektu piedzimšanas, saslimšanas risks nākamajam bērnam ir 3-4%, pēc diviem slimiem bērniem - 10%. Lietojot folijskābi, nākamā bērna saslimšanas risks pēc viena bērna ar nervu caurulītes defektu samazinās par 50% un ir mazāks kā 1%. Folijskābes lietošana būtiski samazina arī pirmreizēju nervu caurulītes defekta veidošanos.