كلية الزراعة
قسم الوراثة

جامعة دمياط
Damietta University

الوراثة والمجتمع

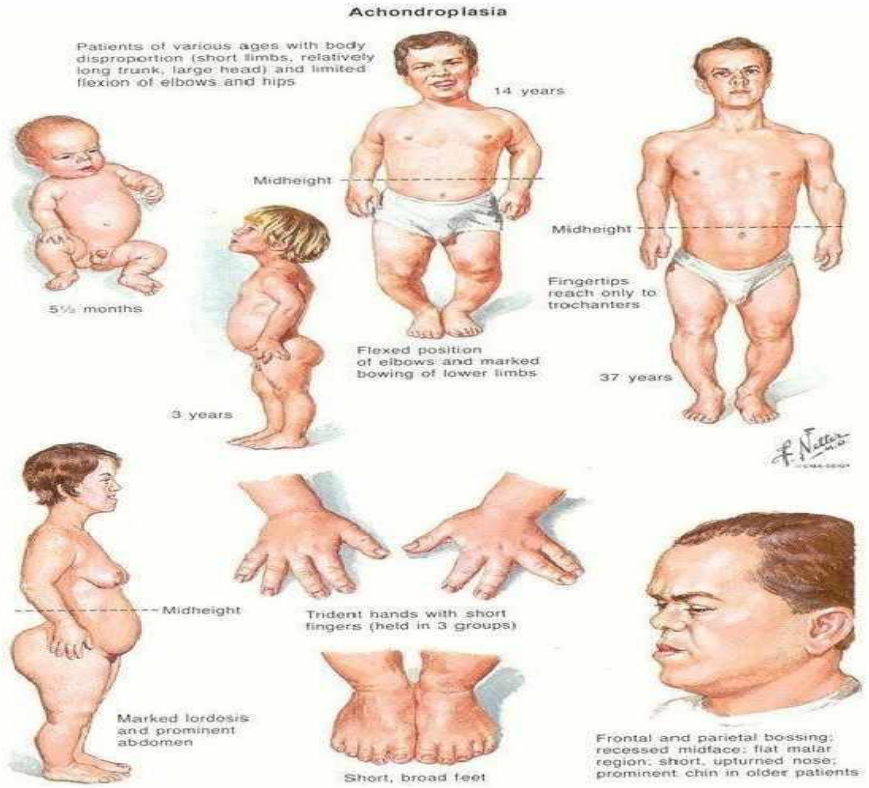
بعض الأمراض في الإنسان وطريقة توارثها

مرض التقزم ومرض ضمور العضلات الوراثي

أولا : مرض التقزم الوراثي

يرجع مرض التقزم الوراثي إلى جين واحد سائد محمول على الكروموسومات الجسمية ويوجد هذا الجين في حالة خليطة وتام النفاذ وتأثير هذا الجين يكون مميت للأفراد المتماثلة لهذا الأليل.

Achondroplasia



يتصف هؤلاء الأقزام بالصفات التالية:

قصر الأذرع والسيقان

قصر أصابع الأيدي والأرجل

حجم الرأس والجذع عاديين

يصل طول الذكر البالغ (في مرحلة البلوغ) إلى ١٣٢ سم والأنثى إلى ١٢٣سم

ذكاء الأقزام يكون في مدى ذكاء الأفراد العاديين

الأساس التكوينى للمرض

يرجع الأساس التكويني لهذه الظاهرة إلى تكلس calcification غير عادي للغضروف الهيكلي يمنع استطالة ونمو عظام الأذرع والسيقان ومن الناحية الوراثية يعتبر القزم من هذا النوع في الإنسان خليط بالنسبة لجين سائد تام النفاذ

ولذلك فإن زواج أحد هؤلاء الأقزام من شخص عادى يعطى أفراد متقزمة بنسبة متساوية.

ولقد نتج عن زيجات بهذا الشكل

52 Normal :40 Dwarf

والتحليل الوراثي التالي يوضح ذلك

(Dwarf) (Normal)

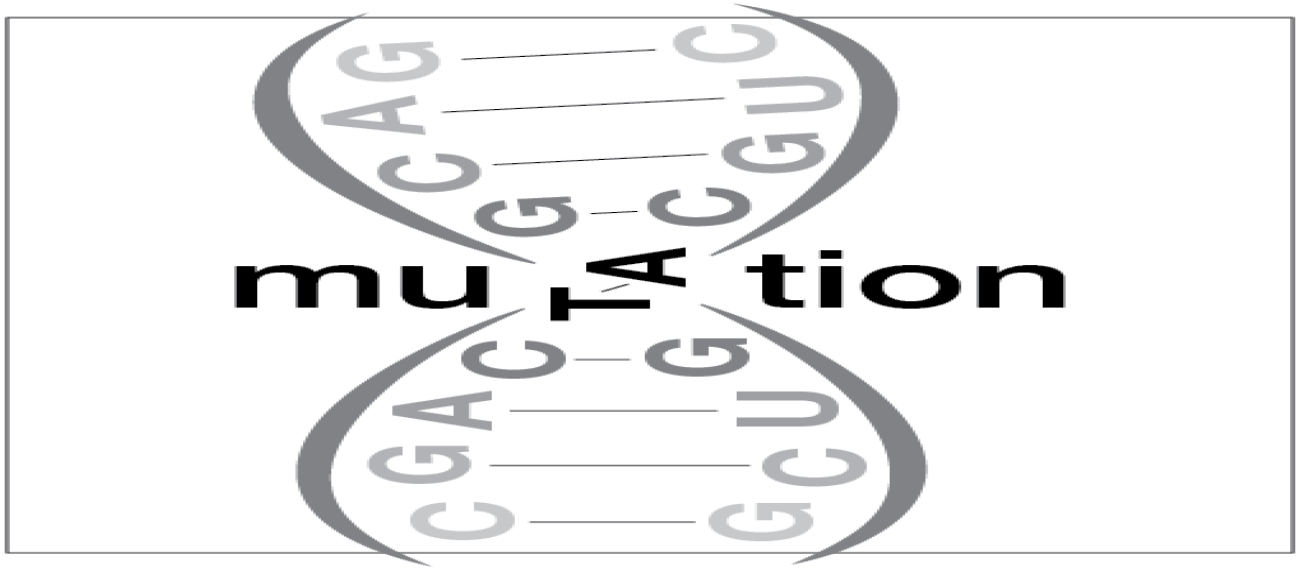
Aa x aa

40 : 52

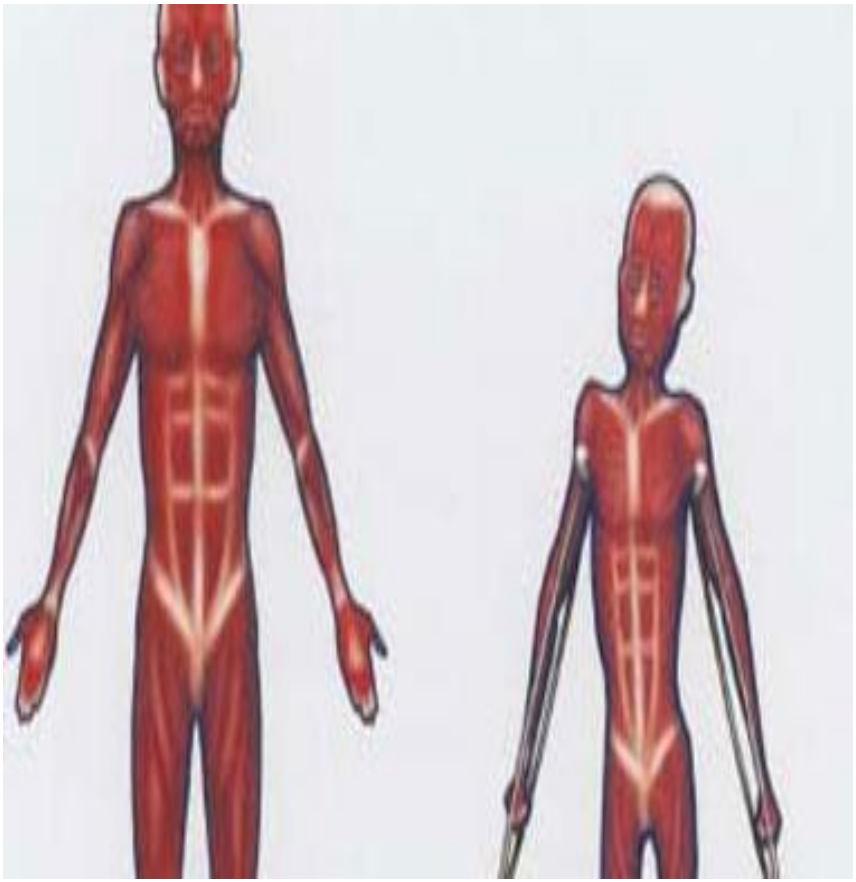
وذلك على مدى ثلاثة أجيال ويرجع الانحراف عن النسبة المتوقعة وهي 46: 46 إلى نسبة موت أعلى في المواليد الأقزام أو قد يرجع إلى الصدفة فقط.

القزم لا يعتبر ناقل جيد لجيناته للأجيال القادمة، ومن هنا نتساءل هل ستقل نسبة هذا الجين الضار في المجتمع حتى يختفي تماما ؟؟

ربما كان ذلك يحدث فعلا لولا أن هذه النسبة تغذي دائما بجينات جديدة عن طريق الطفرات.



ثانياً : مرض ضمور العضلات الوراثي



مقدمة

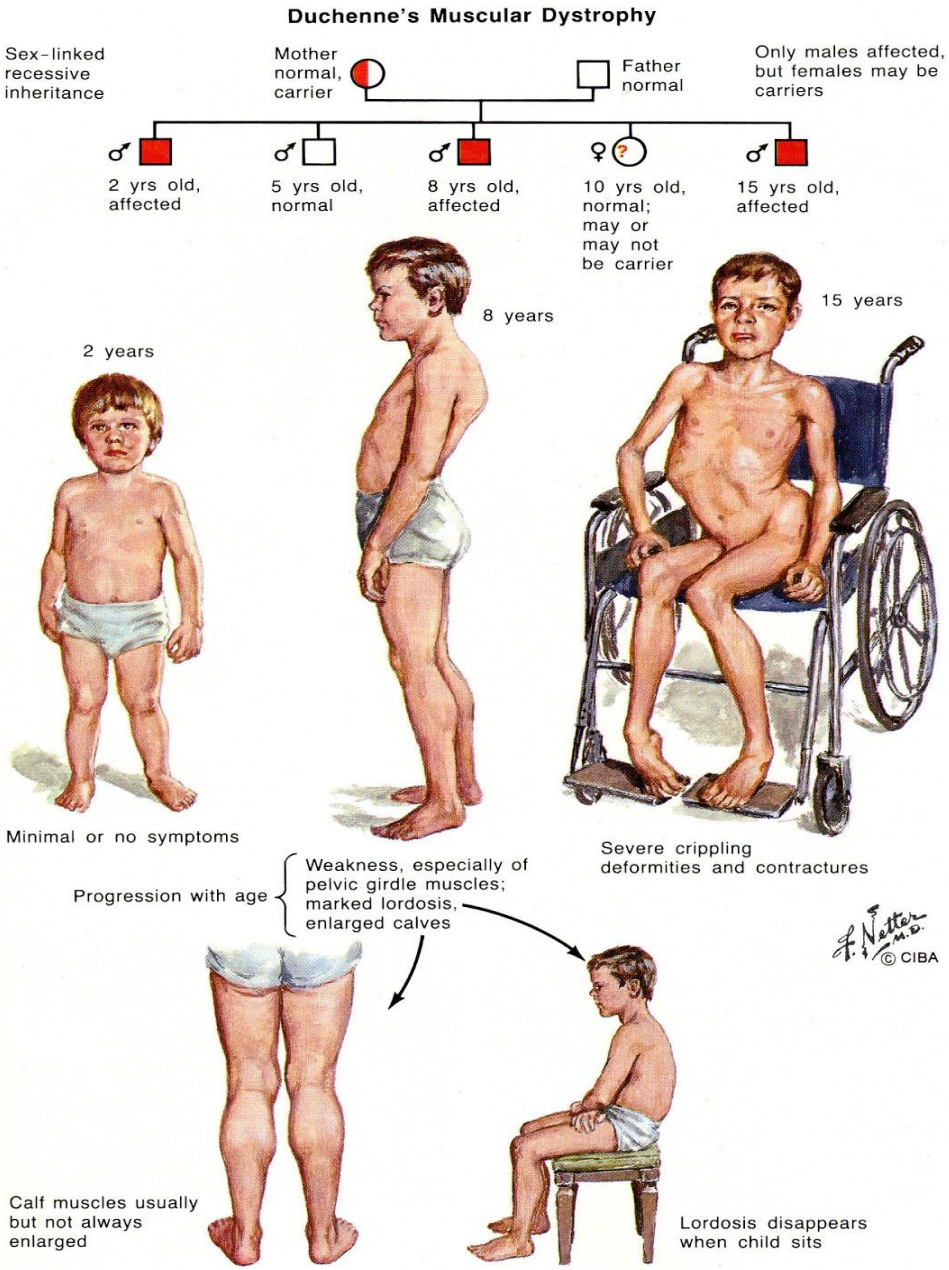
ضمور العضلات عبارة عن مجموعة من الأمراض التي تسبب ضعفًا تدريجيًا في العضلات وفقدان لكتلتها. في حالة ضمور العضلات يحدث طفرات في الجينات المسئولة عن إنتاج البروتين المطلوب للتشكيل الصحيح للعضلات.

يوجد العديد من أنواع ضمور العضلات. تبدأ أعراض معظم الأنواع الشائعة في الطفولة، ومعظمها يصيب الأولاد. ولا تظهر الأنواع الأخرى حتى مرحلة البلوغ.

لا يوجد علاج لضمور العضلات. إلا أن الدواء والعلاج يساعدان في التعامل مع الأعراض وإبطاء مسار المرض.

طبيعة توريث هذا المرض

من المعروف منذ أزمنة طويلة أن هذا المرض يعتبر من الأمراض العائلية وجميع المحاولات التي بذلت لتحديد طبيعة توريث هذا المرض لاقت درجات بسيطة من النجاح، ولقد بينت دراسة سجلات النسب في بعض الحالات أن الذي يسبب المرض جين سائد بينما أشارت بعض السجلات إلى جين متنحي.

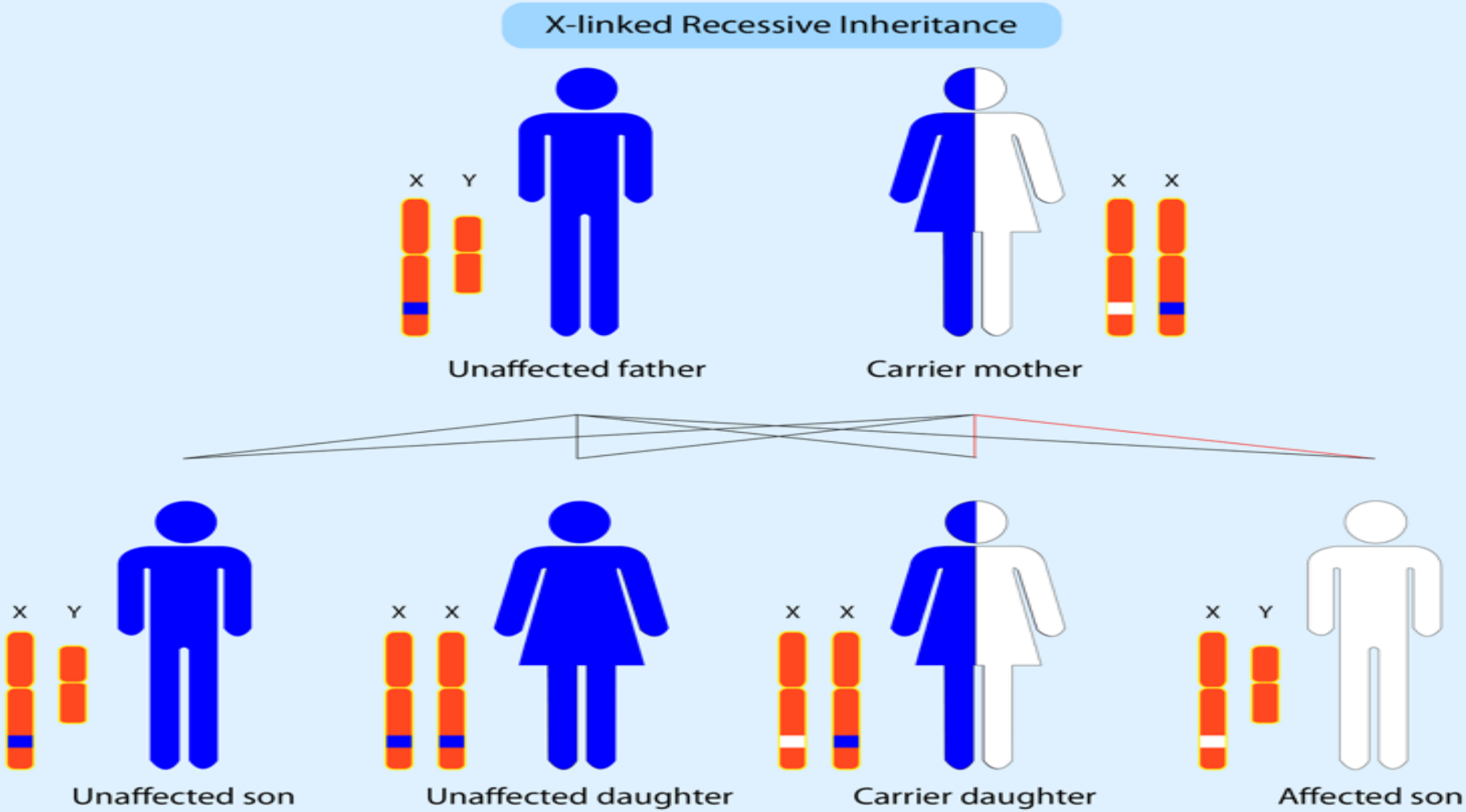


الضمور العضلي الدوشيني Duchenne muscular dystrophy(DMD)

هو مرض وراثي يصيب جميع أنواع العضلات في الجسم، ويتميز بالضعف في العضلات التي تبدأ من عضلات الحوض، ثم يتطور بسرعة ليصيب جميع عضلات الجسم، وهو ما يؤدي إلى الأعاقة الحركية مبكراً ومن ثم الوفاة في منتصف العمر، ويبلغ معدل الإصابة واحد من ٣٥٠٠ ولادة من الذكورتقريباً، ونادراً ما يصيب الاناث

أسباب المرض

السبب مجهول ويتركز في وجود جين غير طبيعي لمادة تسمى ديستروفين - dystrophin وهي مادة بروتينية في العضلات، وينتقل هذا الجين عن طريق الكروموسوم الجنسي بالطريقة المتنحية X-linked recessive inherited، وهو ما يعني أن الأناث نادراً ما يصابون بالمرض لوجود زوج من الكروموسومات أحدهما طبيعي، ولكن الأم الحاملة للمرض لديها أحتمال ان تقوم بنقل هذا الجين لنصف أطفالها الذكور- ليكونوا مرضى، كما أن هناك أحتمالية أن تنقل هذا الجين لنصف بناتها - ليكونوا حاملين للمرض. ويمكن أن تحدث الحالة في عائلة ليس لديها مصابين بالمرض، وهو ما يسمى بالطفرة الجينية الوراثية new mutation، كما أن هناك احتمالية عدم ظهور المرض في الأجيال السابقة.


X-linked Recessive Inheritance
X Y
Unaffected father
X X
Carrier mother
X Y
Unaffected son
X X
Unaffected daughter
X X
Carrier daughter
X Y
Affected son

Myotonic dystrophy (DM) مرض

مرض Myotonic dystrophy (DM)

مرض الضمور العضلي التوتري هو أحد انواع الضمور العضلي الوراثي المزمن واكثرها شيوعاً وهو ثاني معظم أمراض ضمور العضلات الوراثي بعد مرض Duchenne muscular dystrophy، وتبدأ علاماته بالظهور في مرحلة البلوغ . يتسبب الضمورالعضلي في فقدان الكتلة العضلية التدريجي والضعف العام اضافة الى انقباض بعض العضلات المُطول وصعوبة ارتخائها . تم تصنيف الضمور العضلي الى نمطين اعتماداً على العضلات التي يؤثر فيها كل منهما ففي النمط الاول يؤثر الضعف العضلي على عضلات الساقين ، اليدين ، العنق والوجه ، أما النمط الثاني فيؤثر على عضلات العنق ، الكتفين ، الورك والمرفقين .

أسباب الضمور العضلي التوترى

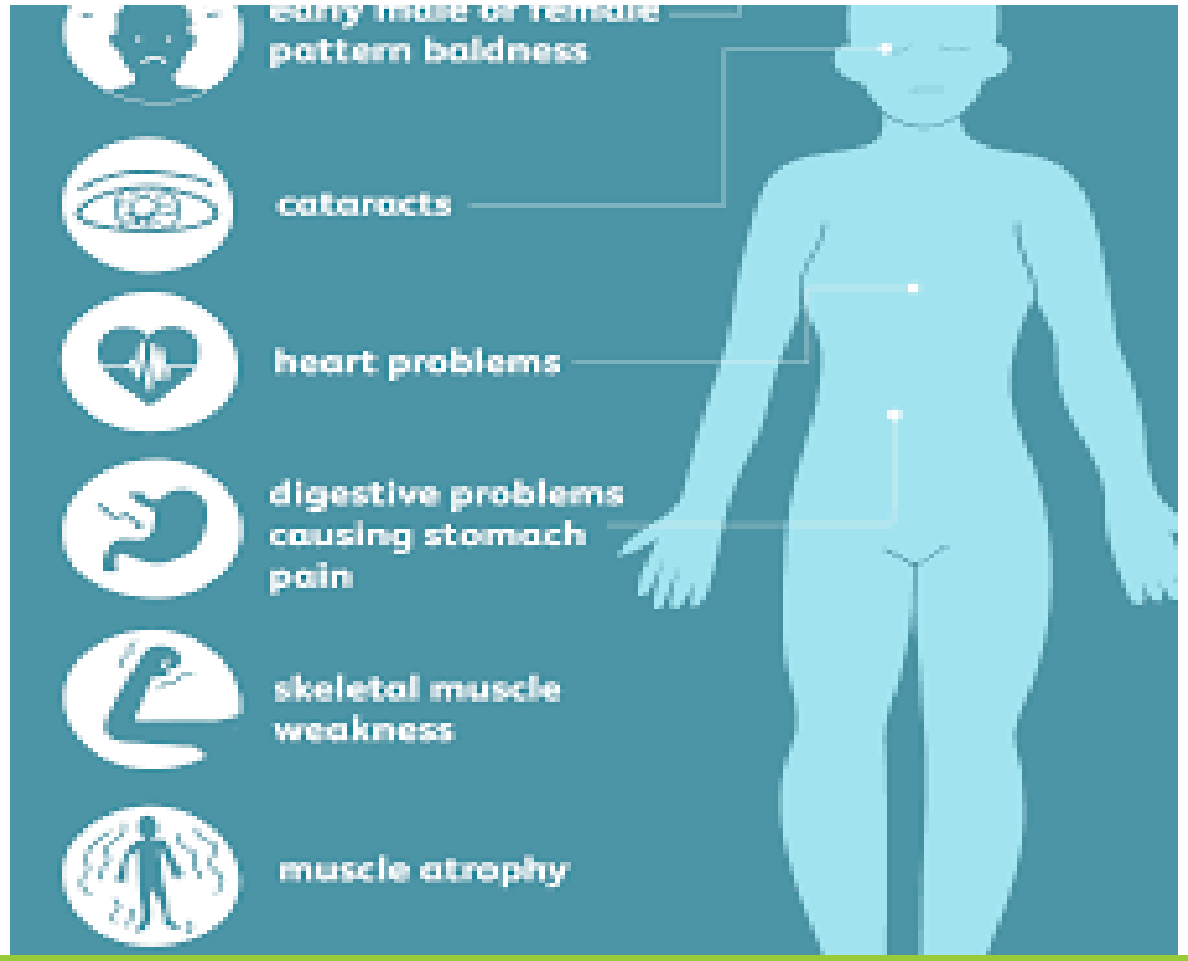
يتسبب الخلل الجيني في الكروموسوم رقم ١٩ وو الكروموسوم رقم ٣ في الاصابة بالضمور العضلي وينتقل من أحد الأبوين على شكل صفة جسدية سائدة مما يعني أن توافر نسخة واحدة من الجين كافية للاصابة به و وتختلف الجينات المُسببة لمرض الضمور العضلي باختلاف نمطه على النحو التالي :

النمط الأول : يرتبط باختلال الجين DMPK الواقع على ذراع الكروموسوم ١٩ وتظهر علاماته في مرحلة الطفولة .

النمط الثاني : يرتبط باختلال الجين CNBP الواقع على الكروموسوم ٣ وتظهر علاماته في مرحلة البلوغ .

فسيولوجيا الضمور العضلي التوترى

تتسبب الطفرات الجينية المرتبطة بالاصابة بالضمورالعضلي بفقدان البروتينات اللازمة للاتصال الخلوي في القلب ، الدماغ والعضلات الهيكلية



أعراض الضمور العضلي التوترى

- فقدان الكتلة العضلية .
- الضعف العام .
- صعوبة ارتخاء بعض العضلات بعد انقباضها .
- الانقباض المُطول لبعض العضلات .
- اعتام العين .
- اختلال الاشارات الكهربائية التي تتحكم في نبض القلب .
- العقم .
- الصلع المُبكر المرتبط بالاختلالات الهرمونية .

تسبب العوامل الوراثية ثلاثة أشكال من مرض Myotonic dystrophy هما:

1- DM1, also known as Steinert's disease

2- DM2, also known as proximal myotonic myopathy (PROMM)

3- Congenital myotonic dystrophy (CMyD)

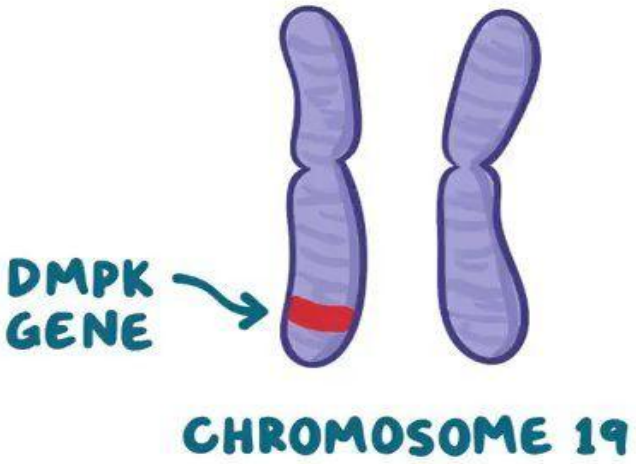
كل الأشكال الثلاثة من Myotonic dystrophy سببها هو التوسع في التكرار غير العادي للنيوكليتيدات.

في حالات DM1 and CMyD

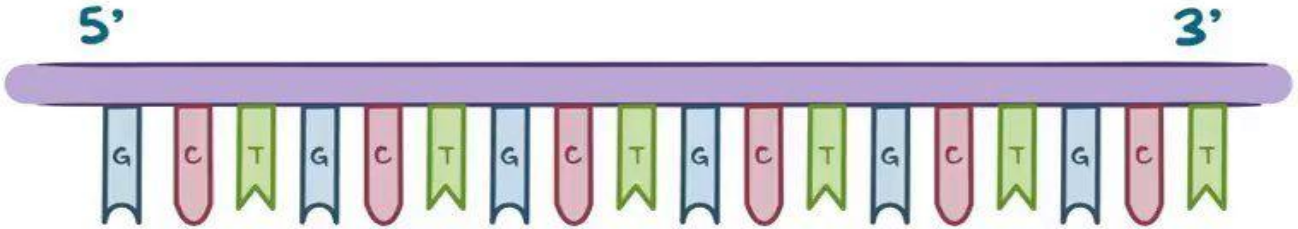
يكون التوسع في المناطق غير المشفرة لجين الـ DMPK، non-coding region of the DMPK gene (Dystrophia myotonica protein kinase) المحمول على الكروموسوم رقم ١٩.

مرض ضمور العضلات الوراثي من النوع DM1 and CmyD ينتج عن توسع تكراري غير عادي للنيوكليتيدات الثلاثة على الكروموسوم رقم١٩ DM1 locus في موقع Abnormal trinucleotide (CTG) repeat expansion

MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1



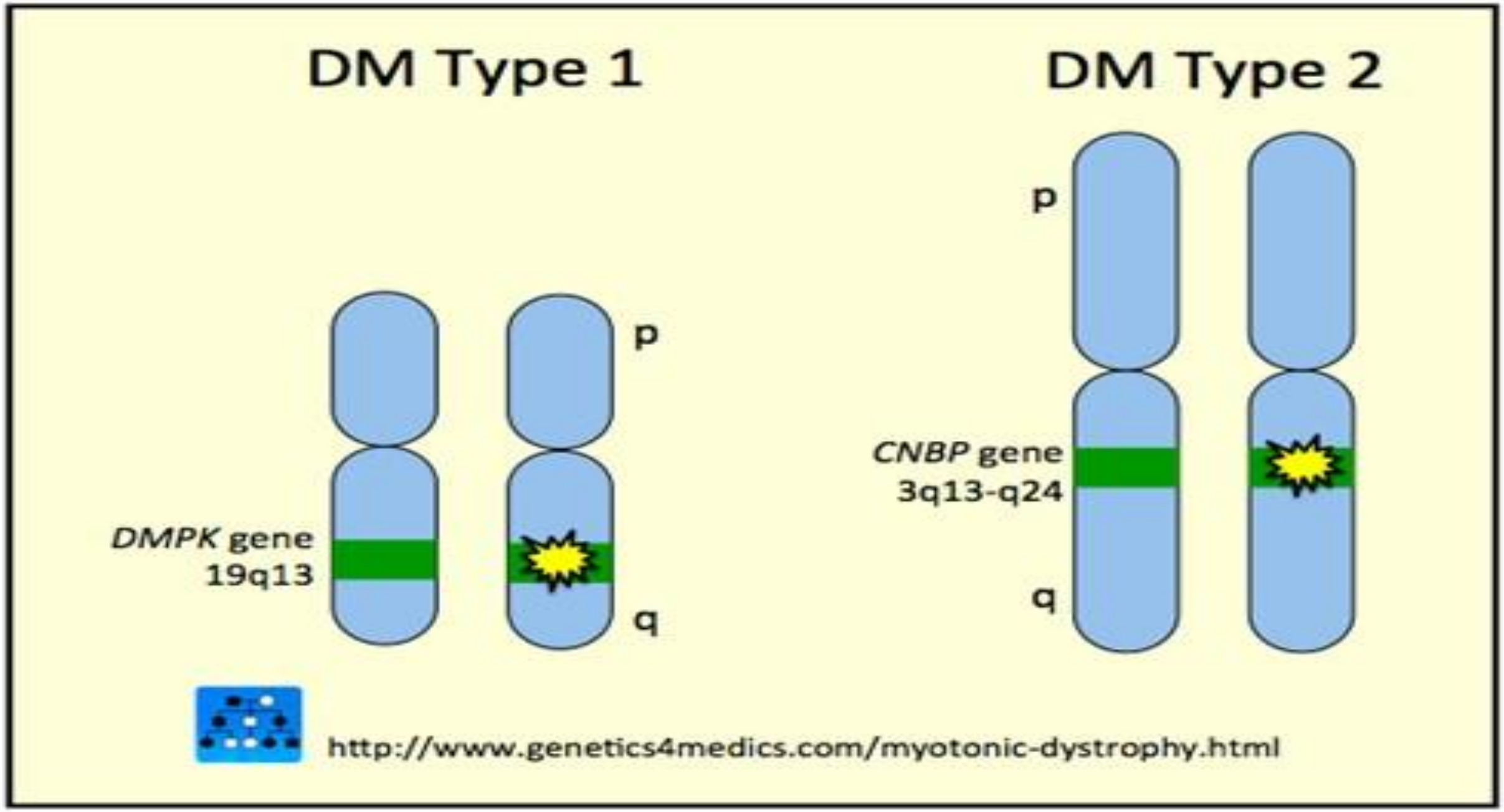
* TRINUCLEOTIDE REPEAT
  ↳ CYTOSINE, THYMINE & GUANINE (CTG)



بينما في DM2.

يكون التوسع the expansion في المناطق غير المشفرة لجين ZNF9 (zinc finger protein9) المحمول على الكروموسوم رقم ٣

ينتج مرض DM2 عن توسع تكراري غير عادي في النيوكليوتيدات الأربعة (CCTG) (Abnormal tetra nucleotide repeat expansion) CCTG في موقع DM2 locus على الكروموسوم رقم ٣.


DM Type 1
p
DMPK gene
19q13
q
DM Type 2
p
CNBP gene
3q13-q24
q
http://www.genetics4medics.com/myotonic-dystrophy.html

والحقيقة هي أن كل من التوسع التكراري يحدث في المناطق غير المشفرة لهذه الجينات مما يؤدي إلى الأعراض المتعددة الشاملة والمتماثلة جدا رغم ذلك، مما يؤدي بالباحثين إلى أن يفترضوا أن طفرات RNA هي العامل المساهم contributing factor في مرض ضمور العضلات الوراثي.

ومن الأعراض الإكلينيكية لمرض Myotonic dystrophy هو أن الأفراد المتأثرين بمرض DM1 and DM2 يظهر بهم مدى الأعراض يشمل ضعف وإهدار العضلات، ماء العين، هبوط القدم، ومشاكل العضلات الناعمة، وضعف العضلات الطوعية في الأذرع والأرجل والتي تميل الأن تكون العلامة الأولى الملحوظة من قبل الأفراد المتأثرين.

يشكل مرض ضمور العضلات الوراثي أخطار إضافية للنساء أثناء الحمل فهو يؤدي إلى نسبة إجهاض تلقائية متزايدة، ويخفض من الحركة الجنينية أثناء الحمل ويؤدي إلى احتفاظ الطفل بالمشيمة والنزف، الأم المتأثرة ب DM1 ستكون على الأرجح عندها طفل مصاب ب CMyD مقارنة بتأثر الأب بالـ DM1

الأطفال المصابين بمرض CMyD يظهروا ضعف للعضلات مما يؤدي إلى تحول العضلات إلى شكل حرف V " shaped " المعكوس في الشفة العليا كما يتضح من الصورة السابقة للطفل (شكل رقم ٣) مع ضعف الوظيفة التنفسية مما يؤدي إلى معدل وفيات عالي في الأطفال، تتحسن الوظيفة المحركة بشكل تدريجي في الأطفال الأحياء ويكونوا عادة قادرين على المشي، وعلى أية حال سوف تتطور بهم الأعراض الإكلينيكية المرض ضمور العضلات الوراثي لاحقا في حياتهم، التأخر العقلي يكون موجود في ٥٠ ـ ٦٠٪ من هؤلاء الأفراد.

الخلاصة

أن مرض التقزم الوراثي يسببه جين واحد سائد محمول على الكروموسومات الجسمية ويوجد هذا الجين في حالة خليطة وتام النفاذ وتأثير هذا الجين يكون مميت للأفراد المتماثلة لهذا الأليل. وأن القزم لا يعتبر ناقل جيد لجيناته للأجيال القادمة، وربما كانت ستقل نسبة هذا الجين الضار في المجتمع تقل تدريجيا حتى يختفي تماما، لولا أن هذه النسبة تغذي دائما بجينات جديدة عن طريق الطفرات، والإصابة بمرض التقزم تكون مرتبطة بزيادة عمر الأب لأنه في هذه الفترة من عمر الأب يزداد معدل حدوث الطفرات التلقائية وتزداد فرصة ولادة أطفال مصابين بمرض التقزم، حيث يرتبط بزيادة عمر الأب زيادة فرصة حدوث الطفرات التلقائية.

مرض ضمور العضلات هو عبارة عن خلل وراثي جسمي سائد. تتضمن خصائص هذا المرض ضعف متقدم وإهدار في العضلات الطوعية للعين والوجه والرقبة والأذرع والأرجل، ويؤثر كذلك على أنشطة العضلات التلقائية مثل البلع والتنفس بالإضافة إلى التأثير على الأعضاء الداخلية مثل المناطق الهضمية العليا والسفلي والمرارة. الأشكال الثلاثة من Myotonic dystrophy سببها هو التوسع في التكرار غير العادي للنيوكليوتيدات. يشكل مرض ضمور العضلات الوراثي أخطار إضافية للنساء أثناء الحمل فهو يؤدي إلى نسبة إجهاض تلقائية متزايدة، ويخفض من الحركة الجنينية أثناء الحمل. الأطفال المصابين بمرض CMyD يظهروا ضعف للعضلات مما يؤدي إلى تحول العضلات إلى شكل حرف V " shaped " المعكوس في الشفة العليا وخلل في الوظيفة التنفسية مما يؤدي إلى معدل وفيات عالي في الأطفال.

مرض ضمور العضلات الوراثي من النوع DM1 and CmyD ينتج عن توسع تكراري غير عادي للنيوكليوتيدات الثلاثة (CTG) في موقع DM1 locus على الكروموسوم رقم ١٩. ينتج مرض DM2 عن توسع تكراري غير عادي في النيوكليوتيدات الأربعة CCTG في موقع DM2 locus على الكروموسوم رقم ٣. والموائمة الوراثية (المتوسط الذي يتركه الفرد من جيناته للأجيال القادمة) للأفراد المصابين بهذه الأمراض تكون عادة منخفضة.

Thank you