

Ichthyosis

The Genetics of its Inheritance

Third Edition:

Reviewed by

Sherri J. Bale, PhD

السماك وطريقة توارثه في علم الجينات

ربما كان السؤال الأكثر شيوعاً للناس المتأثرين بالسماك هو: "هل هو معدٍ؟" الجواب هو، بطبيعة الحال، "لا!" أياً من السمك أو الاضطرابات الأخرى المرتبطة به من اضطرابات عائلة فرست FIRST family of disorders غير معدية. ١ هذه كلها اضطرابات وراثية، و تحدث فقط من خلال الوراثة. على الرغم من أن ليس كل الاضطرابات الجلدية من عائلة فرست هي "سماك"، ولكن و لتيسير المناقشة سوف نستخدم هذا المصطلح للدلالة على أي من هذه الحالات.

ربما كان السؤال الأكثر طرحاً من قبل الناس الذين لديهم السمك، أو من قبل والدي الطفل المصاب بالسماك وهو: "كيف يتم انتقالها وراثياً؟" لدي طفل واحد، وهذا الطفل لديه سمك هل كل أطفال سيحصل لهم ذلك؟" أو لدي سمك، إذا أصبح لدي أطفال، هل سوف أنقله لهم؟"

إن الأجوبة على هذه الأسئلة تعتمد على نوع السمك الموجود في الأسرة. على الرغم من أن السمك موروث أو يحصل عن طريق اضطرابات وراثية، فإن نمط أو طريقة توارثها تختلف كثيراً بين اضطرابات عائلة فرست. لذا فإن الخطوة الأولى في الاستشارة الوراثية هو التشخيص الدقيق. ٢

مقدمة في أساسيات الوراثة:

الجينات هي الوحدات الأساسية للوراثة. الجينات ترمز للمعلومات اللازمة لتصنع جميع الأجزاء الأخرى من الخلايا التي تشكل جسم الإنسان. الكروموسومات هي الهياكل التي تحمل الجينات، مثل الخرز على السلسلة. كل شخص لديه ٤٦ كروموسوم، منها ٤٤ جسمية و ٢ كروموسومات الجنس، X و Y. حيث أن الإناث لديهم ٤٤ كروموسومات جسمية و كروموسومين X، في حين أن الذكور لديهم أيضاً ٤٤ جسمية مع كروموسوم X و كروموسوم Y. منها ٢٣ من هذه الكروموسومات أتى من أمهاتهم (أي ٢٢ جسمية و كروموسوم واحد X) و ٢٣ أخرى من آبائهم (أي ٢٢ جسمية و احد إما X أو Y). وبالتالي تكون الجينات و الكروموسومات التي يحملونها على شكل أزواج، ٢٢ زوج من الكروموسومات الجسدية و كروموسومين للجنس.

لمحة عامة و مبسطة لأساسيات علم الوراثة تبدأ مع حقيقة أن جميع الناس لديهم اثنين من الجينات لكل سمة وراثية تقريباً في أجسادهم. يتلقون جين واحد لكل سمة من كل من الوالدين ليصبح المجموع جينين. ٣ أحد الجينات ٤ على الكروموسوم الذي حصلوا عليه من الأم و الجين الأخر لنفس السمة على الكروموسوم الزوجي والذي يكون قد حصل عليه من الأب. و بطبيعة الحال و لديهم أيضاً يملكون اثنين من الجينات لكل سمة و يقعون على زوج من الكروموسومات، ولكن عندما تخلقت الحيوانات المنوية أو البويضة، الكروموسومات الزوجية التي تحمل تلك الجينات فصلت، بحيث يكون هناك كروموسوم واحد فقط من هذا الزوج، وبالتالي، جين واحد فقط لكل سمة في كل من الحيوانات المنوية أو البويضة. و عند الحمل، فإن الحيوانات المنوية من الأب تتحد مع البويضة من الأم، و يصبح للجينين زوج من الكروموسومات الخاصة به مع ماتحملة من الجينات.

الجينات هي عموماً إما سائدة أو متنحية. الجين السائد هو بالفعل مهيم وسائد. بما أن هناك زوجين جينيين لكل صفة، فالجين السائد هو الذي سيحدد ما الصفات التي ستسود في الإنسان الجديد. أما الجين المتنحي لسمة معينة فقد يكون موجود، ولكن لا يجوز له أن يعبر عن نفسه إذا كان الجين السائد لتلك الصفة موجود هناك.

كيف يتم توريث وتتبع الجينات:

السمات الجينية السائدة هي أسهل للتتبع من خلال الأسرة، حيث أن آثارها تظهر في النسل. الفرد الذي يظهر الصفة السائدة يمكن أن يكون لديه تركيبة واحدة من أصل تركيبين جينيين ه.

يستخدم الحرف الكبير للدلالة على الجين السائد، والحرف الصغير للدلالة على الجينات المتنحية لنفس الصفة. ومن أكثر الأمثلة شيوعاً هو لون العين، على الرغم من أنه من المهم أن نشير إلى أن لون العين في الواقع يعتمد على العديد من العوامل الوراثية ٦. ومع ذلك للتبسيط، سوف نستخدم لون العين هنا كمثال على الأنماط الوراثية لأنه شيء معروف وسهل التصور وليس طبي بحت.

سوف نقول حرف "B" هو جين العيون البنية و الحرف الصغير "b" هو جين العيون الزرقاء. "B" يشير إلى أن العيون البنية هي السائدة على العيون زرقاء. والشخص البني العينين يمكن أن يكون له اثنين من جينات "B" أي (BB) أو أنه يمكن أن يكون له جين "B" و جين "b" أي (Bb) ؛ في أي من الحالتين سيكون بني العينين، لأن جين العيون البنية "B" يسود ويهيمن على الجين العيون الزرقاء "b".

الناس التي تحمل "BB" تورث فقط جين "B" لأنه كل ما لديهم. أما الناس التي تحمل "Bb"، يمكن أن تمرر أي من الجينات "B" أو "b" إلى كل من الحيوانات المنوية أو البويضات التي ينتجونها، وهكذا بعض البويضات أو الحيوانات المنوية سوف تحصل على كروموسوم يحمل جينات "B" وغيرها سوف تحمل جينات "b".

وبالتالي، إذا كان هناك شخصان يحملان "BB" تزوجا وانجبا أطفالاً، فليس هناك شك في أي الجينات التي سوف تورث أو ماذا سيكون لون عيون أطفالهم فجميع الأطفال سوف يملكون التركيبة الجينية "BB" لعيونهم البنية.

المثال ١

إذا كانت الأم "BB" و الأب "Bb" ف كلا الوالدان يحملان لون العينين البني وجميع أطفالهم سيكون لهم لون العيون البني فقط، كما هو موضح هنا:

بغض النظر عن أي الجينات يتلقى الطفل من الأب، سوف تكون دائماً مقترنة مع تلك الجينات من الأم. حيث أن أي جين من الأم سيكون الجين السائد "B" للون العيون البنية، فإن أي طفل من هذا الاقتران سيكون بني العينين، على الرغم من أن إحدى جينات الأب متنحية "b" الخاصة بالعيون الزرقاء. هذا الأب يدعى حامل صفة العيون الزرقاء لأنه يحمل الجين المتنحي "b" جين العيون الزرقاء، على الرغم من أن هذا الجين لا يمكن أن يعبر عن نفسه في لون عينيه. و مع ذلك، يمكن أن ينتقل إلى ذريته.

المثال ٢

ماذا لو كان كلا الوالدان عيناها بنيتان ولدى الأب التركيبة الجينية في المثال أعلاه، ولكن؟ إذا كانت التركيبة لكلا الوالدين هي "Bb" فكلاهما سوف يكون بني العينين، لكن سوف يورث كل منهما إما جين "B" أو "b". الطفل الذي سيحصل على التركيبة الجينية "bb" سيكون له عيون زرقاء، وليس البني، لأنه لا يوجد لديه جين "B" لتسود على جين "b". وبالتالي فإن الصفة المتنحية ستكون قادرة على أن تعبر عن نفسها، العيون الزرقاء.

في جزء لاحق (الوراثة الجسمية السائدة) سوف نزيد من وصف الكيفية التي يعمل بها نمط الميراث السائد في هذه الاضطرابات. نحن الآن سنصف الأنماط الرئيسية من الوراثة. لمناقشة الموضوع ببساطة سوف نستخدم نوع واحد من السماك كمثال أو نموذج. لكن الخيار هو اعتباطي ويجب أن يضع القارئ في الاعتبار أن ذلك ينطبق على جميع الاضطرابات الأخرى التي تتبع نفس النمط من الوراثة.

الوراثة الجينية المتنحية:

في عائلة فرست FIRST family للاضطرابات، السمك الرقائقي lamellar ichthyosis ، احمرار الجلد السماكي الخلقي congenital harlequin ichthyosis ، متلازمة نيثيرتون Netherton syndrome و سمك الهارليكوين ichthyosiform erythroderma (وغيرهم) تحدث بسبب جينات متنحية - مثل مثال العيون الزرقاء أعلاه والتي عادة ما تهيمن عليها جينات الجلد الطبيعية . فقط عندما يستقبل الشخص جينين من الجينات المتنحية للسمك الصفاحي أو اثنين لآخمرارُ الجلدِ السُّمَكيِّ الخُلقيِّ أو اثنين لسمك الهارليكوين (الخ..). سيعبر عن واحدة من هذه الاضطرابات. في هذا القسم، سوف نستخدم السمك الرقائقي كمثال على الوراثة الجينية المتنحية.

في الوراثة الجينية المتنحية، كلا والدي الفرد المتضرر هما حاملان للصفة المتنحية. وحيث أنه ليس لديهم السمك، فعادة ما يكتشفون أنهم يحملون هذا الجين فقط عندما يكون لديهم طفل مصاب بهذا الاضطراب. السبب في أن بشرتهم طبيعية يرجع إلى تأثير الجين السائد "B" على الجين المتنحي "b". وفي هذه الحالة "B" يمثل جين الجلد الطبيعي، وهو السائد على "b" جين السمك الرقائقي. أي طفل من هذا الزوجين الذي يرث جين "B" أيضا سيمتلك الجلد الطبيعي، ولكن الطفل الذي يحصل على "b" من كل منهما ليس لديه جين الجلد الطبيعي "B" لمواجهة الجينات التي تسبب السمك الرقائقي. ٧ هذا الطفل "الطفل D" سيظهر لديه الاضطراب بنفس الطريقة للطفل في المثال السابق الذي لديه عيون زرقاء.

والآن والدا هذا الطفل عرفا أن كلاهما حاملان للصفة المتنحية، وأن لكل واحد منهم التركيبة الجينية "Bb" للسمك الرقائقي. وهذا يعني أن فرصهم في إنجاب طفل عنده السمك الصفاحي هي واحد من كل أربعة (٢٥٪) لكل حمل. فرصة أن الطفل سيكون حامل للجين (كما الوالدان) هي ٥٠٪ ، وفرصة أن الطفل سيرث فقط جينات الجلد الطبيعي من كلا الوالدين هي ٢٥٪ . ومع ذلك، لأن كل الحمل هو حدث جديد ومستقل، من المهم أن نتذكر أن الآباء والأمهات من لديه طفل واحد عنده السمك الرقائقي لا يمكن أن نفترض أن أطفالهما الثلاثة القادمون سوف يملكون جلد طبيعي. كل حمل لهذين الزوجين يحمل نفس النسبة واحد من كل أربعة (٢٥٪) لإنتاج طفل معه سمك رقائقي - إلى حد ما في نفس الطريقة التي تعطي زوجين فرصة 50-50 لإنجاب ولد ذكر في كل حمل، على الرغم من أنهم قد يكون لديهم واحدة، أو اثنتين أو ثلاثة أو حتى ثلاثة وعشرين بنتاً!

الفرد الذي لديه السمك الرقائقي في الواقع لديه فرص أقل بكثير من إنتاج طفل لديه سمك رقائقي من والديه. حيث أنه فقط يملك جينات السمك الرقائقي المتنحية "bb" لتمريرها، هذا صحيح. ولكن مثل أي والد آخر، فانه سوف يساهم فقط في نصف جينات أبنائه، و سوف يحتاج طفله جينين "b" للإصابة بهذا الاضطراب. هذا الطفل يمكنه الحصول على جين "b" آخر فقط إذا كان والده الآخر حاملاً لهذا الاضطراب نفسه. حيث أن السمك الصفاحي هو اضطراب نادر جداً، فمن المستبعد أنه سيلتقي أو يتزوج انسان حامل لنفس الاضطراب. من الممكن أن يحصل، ولكن من المستبعد جداً. الزواج من الأقارب ، مع ذلك، من شأنه أن يزيد من إمكانية الزواج من آخر حامل "b" بوضوح جداً. ٨ الطريقة الوحيدة لشخص عنده السمك الصفاحي أن يكون على يقين من أن أطفاله سوف يكون عندهم هذا الاضطراب أن تزوج من شخص آخر عنده نفس النوع من السمك. وبالتالي فإن التركيبة الجينية لهذا الاضطراب لكلا الوالدين ستكون "bb" و سيرث الطفل الجينات المتنحية فقط للسمك الرقائقي.

إذا كان الشخص الذي عنده السمك الرقائقي خطط لإنجاب أطفال من شخص صاحب جلد طبيعي، فإن المستشار الوراثي سيقلي نظرة فاحصة على خلفية الشريك صاحب الجلد الطبيعي لتحديد ما إذا كان هناك أي حالات تشبه السمك الرقائقي لدى عائلته. سيحاول المستشار تحديد ما إذا كان هناك أي احتمالية أن الزوج الطبيعي هو حامل للصفة المتنحية، لأنه إذا كان حاملاً لها، فإن لديهما فرصة ٥٠-٥٠ لتمرير هذا الاضطراب المتنحي. ومع ذلك، فإن الطريقة الوحيدة لتكون على يقين من أن الزوج الطبيعي ليس حامل للجين هو القيام باختبار الوراثة على الزوج. ٩ مرة أخرى، فإن احتمالات الزواج من الحامل للجين تزيد كثيراً إذا كان الشخص المصاب سيتزوج من أحد أقربائه . في الواقع، يمكن للشخص الذي يعاني من السمك الصفاحي أن يتوقع أن بعض من أقاربه، على كلا الجانبين من العائلة، حاملين للجين.

الوراثة الجينية السائدة:

سيكون من الجميل أن نقول أن الجينات المهيمنة أو السائدة هي صحية أكثر من تلك غير صحية، ولكن للأسف ليس هذا هو الحال. في العديد من اضطرابات عائلة فرست، الجينات المسؤولة عن الاضطرابات الجلدية هي جينات سائدة و تسود على الجينات المسؤولة عن الجلد الصحي. وسوف نستخدم فرط التقران الحال للبشرة epidermolytic ichthyosis كمثال في هذا القسم، وهذا المثال ينطبق أيضا على جميع الصفات الجسمية السائدة الأخرى. بين اضطرابات عائلة فرست، فرط التقران الحال للبشرة epidermolytic ichthyosis ، متلازمة التهاب القرنية-السماك-الصمم keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome ، ثخن الأظفار الخلقي pachyonychia congenita ، و مرض داريار Darier disease هي بعض الأمثلة من الاضطرابات السائدة التي تتبع نمط الميراث هذا.

"المتنحية" و "السائدة" ليست مصطلحات ثابتة في كثير من الحالات. الجينات للجلد الطبيعي هي سائدة "B" بالمقارنة مع الجينات المسؤولة عن السمك الرقائقي أو احمرار الجلد السماكي الخلقي. ومع ذلك فإن جينات الجلد الطبيعي ليست سائدة عندما تأتي ضد جين لاضطراب مثل فرط التقران الحال للبشرة epidermolytic ichthyosis . 10 عند مقارنة جينات الجلد الطبيعي و تلك الخاصة بفرط التقران الحال للبشرة، يجب أن تمثل جين الجلد الطبيعي بـ "b" و الجينات لهذا الاضطراب يجب أن تمثل بـ "B" .

حيث ان جين فرط التقران الحال للبشرة هو سائد، فإنه لا يوجد حامل لهذا الاضطراب لا تظهر عليه الأعراض كما هي الحالة في الاضطرابات المتنحية في مثل السمك الرقائقي. ١١ فالمتوقع لحامل جين فرط التقران الحال للبشرة أن يظهر لديه سمك فرط التقران الحال للبشرة. هؤلاء الأفراد من المحتمل أن يكون لديهم التركيب الجيني "Bb" . دعنا نقول أنه تزوج من شخص من ذوي الجلد الطبيعي و التركيب الجيني "bb" . يمكنك أن تفترض أن التركيب الجينية هي "bb" لان الجلد الطبيعي هو صفة متنحية لجين فرط التقران الحال للبشرة و تحتاج إلى اثنين من الجينات المتنحية لتظهر الصفة المتنحية، وهي في هذه الحالة الجلد الطبيعي.

وبالتالي، فإن فرص هذا الشخص ليمرر هذا الاضطراب هي ٥٠-٥٠. كل من يملك "Bb" سوف يكون عنده هذا الاضطراب، و لن يكون هذا الاضطراب عند الاشخاص الذين يحملون "bb" . من المهم أن نؤكد مرة أخرى، أن الاحتمالات هي نفسها لكل حمل. هؤلاء الأزواج، على سبيل المثال، إذا كان لديهم طفل عنده فرط التقران الحال للبشرة، لا يمكن أن نفترض بأمان أنه يمكن أن يكون لهما طفل ثان دون المرض. كل حمل لهؤلاء الأزواج يحمل نفس الاحتمالية وهي ٥٠-٥٠. مرة أخرى، هي نفس الفكرة في احتمالات وجود صبي أو فتاة؛ بالضبط.

ماذا عن "BB" ؟ أليس من الممكن مع فرط التقران الحال للبشرة كما كان في مجموعة من الوالدين مع اللون البني للعينين، أن يكون الشخص الذي عنده هذا الاضطراب يمكن أن يكون لديه اثنين من الجينات السائدة، BB؟ نعم ، من الممكن أن يحدث ذلك، ولكن ذلك بعيد الاحتمال مع هذا اضطراب نادر مثل فرط التقران الحال للبشرة. للحصول على التكوين "BB" ، فإن الشخص يكون لديه والدان عندهم التركيب الجينية "Bb" ، أي أن الوالدان لديهم فرط التقران الحال للبشرة. كما أن فرط التقران الحال للبشرة على حد سواء نادر و شديد، وسيكون هناك عدد قليل، إن وجد، لشخصين عندهما "Bb" فرط التقران الحال للبشرة تزوجا وانجبا أطفالا. إذا فعلوا ذلك، فإن نسبة احتمالية أن يكون الطفل عنده هذا الاضطراب في كل حمل هي ٢٥٪، و يتوقع أن ثلث الأطفال المصابين سيكون لديهم التركيب الجينية "BB" .

هذا النمط الوراثي ذا الصلة بأحد الاضطرابات السائدة في عائلة فرست، وهو السمك الشائع ichthyosis vulgaris . ومع ذلك فإن الطفرات في الجين المسبب للسمك الشائع ١٢ هي شائعة للغاية لدى بعض الناس. على سبيل المثال، لدى الشعوب الأوروبية ١٠٪ أو أكثر يحملون الطفرة المسببة لمرض السمك الشائع. فإذا كان لديهم طفرة في جين واحد "Bb" ، فسيكون لديهم مرض غير شديد، وأحيانا مع قشور خفيفة (مثل الجلد الجاف أكثر من السمك)، أو قد لا تظهر أي علامات واضحة على حمل هذا الجين. بينما الأفراد مع التركيب الجينية "BB" يظهر لديهم السمك الشائع وغيرها من خصائص هذا الاضطراب. ١٣ هذا الشكل من الميراث يدعى بنصف السائد.

من أين تبدأ الجينات السائدة؟

إذا كان اضطراب فرط التقران الحال للبشرة epidermolytic ichthyosis هو سائد بالكامل و دائما يظهر إذا كان الجين حاضر، فمن أين أتى أولهم؟ كيف يمكن أن يظهر هذا الاضطراب في أسرة ليس لديها تاريخ سابق في ذلك؟

الحالة الأولى لدى العائلة ربما جاءت نتيجة طفرة تلقائية في الجين. في عصر الأفلام والقنوات التلفزيونية، نحن نميل إلى الاعتقاد أن الطفرة شيء درامي عادة ما تكون سلبية. الطفرة هي ببساطة أي تغيير جيني جديد. الطفرات يمكن أن تنشأ من أسباب عدة بعضها معروف وبعضها غير معروف حتى الآن. على الرغم من أنه قد يبدو كأنه تناقض في المصطلحات، الطفرات هي أحداث طبيعية. في الواقع هي أساسية جداً للتطور. الجينات تحدث فيها الطفرة عشوائياً: بعض هذه التغييرات سيئة - ينتج عن وجودها خلل أو اضطراب مما يجعل الحياة أكثر صعوبة بالنسبة للكائن، أو من الممكن أن تكون جيدة - و تجعل الكائن أقوى و أكثر كفاءة في بيئته. إذا كان لسيد و سيدة جلد طبيعي وأنجبا طفل عنده فرط التقران الحال للبشرة، فالاضطراب غالباً كان بسبب طفرة تلقائية في إحدى الجينات المسببة لهذه الحالة.

ما هو مهم بالنسبة للشخص الذي يعاني من فرط التقران الحال للبشرة هو أن يتذكر أن الجين المسبب للمرض هو سائد. لا يهم من أين جاء - سواء ورثه من أحد الوالدين أو كان نتيجة لطفرة تلقائية، فبمجرد أن يحدث، فإنه يتصرف مثل أي من الجينات السائدة الأخرى. وسوف تهيمن على جين الجلد الطبيعي في أي جيل لاحق. الجين السائد، لمجرد أنه ظهر بشكل تلقائي، فإنه لن يختفي من تلقاء نفسه. أي شخص لديه فرط التقران الحال للبشرة فإن لديه الجين السائد لهذا الاضطراب وفرصة تمريره لأحد من أطفاله سيكون 50-50، مع كل حمل.

من المهم أن ندرك أنه تم تبسيط المناقشة السابقة. علاوة على ذلك، غالباً ما يكون هناك نسبة من التباين لكل اضطراب. على سبيل المثال، فهناك احتمالية قليلة جداً للإنسان أن يرث اضطراباً سائداً ولا يظهر ذلك عليه على الإطلاق. ومع ذلك، ينقله كأي جين سائد، ليظهر هذا الاضطراب لدى نزيته بكل ما فيه من خواص، وهذا ما يسمى بظاهرة "تخطي الأجيال" skipped generations. وهذه الظاهرة، تدعى ظاهرة اللانفاذية non-penetrance، وهي ليست شائعة، و غالباً تحدث في بعض الاضطرابات السائدة أكثر من غيرها. ١٥

في حالات أخرى، شخصان من عائلة واحدة ورثا نفس الاضطراب، ولكن أحدهما حالته غير شديدة والآخر حالته شديدة، على الرغم من أن كلاهما لديهما نفس الاضطراب، بسبب نفس الطفرة الجينية. ويطلق على هذه الظاهرة variable expressivity، ومرة أخرى، فمن المرجح أن يحدث ذلك في بعض الاضطرابات الوراثية عن غيرها. ويمكن أن يكون هذا هو الحال، على سبيل المثال في بعض العائلات التي لديها ثخن الأظفار الخلقى.

الوراثة المتنحية المرتبطة بالكروموسوم إكس: X

النوع الأخير من الأنواع الرئيسية للوراثة هي الوراثة المتنحية المرتبطة بالكروموسوم كس. مثالنا هنا، السماك المرتبط بكروموسوم إكس X-linked recessive ichthyosis، اسمه يعطي وصفا واضحا للنمط الجيني: وهو متنحي و مرتبط بكروموسوم (اكس).

كما ناقشنا في المقدمة، تعمل الكروموسومات كأزواج، والزوج المسؤول عن جنس الشخص هو XX للأنثى و XY للذكور. الإناث لديهم كروموسومان من نوع إكس X؛ أما الذكور فيكون إحداهما X و الآخر Y. ذكرنا أيضاً في وقت سابق أن الجينات ترتبط بالكروموسومات. هنالك جينات معينة تظهر فقط على كروموسومات محددة، وتظهر الجينات المرتبطة بإكس X فقط على كروموسوم إكس X. وقد ناقشنا الجينات المتنحية التي يمكن أن يهيمن عليه من قبل جين آخر سائد لنفس الصفة.

مع السماك المرتبط بإكس، الجين المسئول عن هذا الاضطراب يمكن أن يهيمن عليه من قبل الجين أقوى منه، الجين الذي من شأنه أيضاً أن يرتبط بالكروموسوم إكس X. لأن المرأة لديها كروموسومان من نوع إكس X، فإن لديها اثنان من الجينات المسؤولة عن سمة السماك المرتبط بإكس X. إذا كان واحد من هذه الجينات غير طبيعي و يسبب الاضطراب، والجين الآخر الطبيعي والذي يتجاوزه في القوة وهو

السائد موجود على كروموسوم إكس X . فإن المرأة سيكون لديها بشرة عادية. ولأن جميع النساء لديهم اثنين من كروموسومات إكس X ، فإن لديهم على الأقل جين واحد قادر أن يتجاوز هذا الجين المسبب لهذا الاضطراب. بما أن الجين لهذا الاضطراب هو متنحي، إذن المرأة لا يحدث لديها السماك المرتبط بإكس. ١٦

أما الرجل فهو XY . فإذا كان الجين المسؤول عن السماك المرتبط بإكس موجود على الكروموسوم إكس X الوحيد، فليس لديهم الجين الطبيعي الآخر لعدم وجود كروموسوم إكس X آخر، وبالتالي سيكون لديه جين واحد فقط من الجينات المتنحية لتكون النتيجة بالنسبة للرجل ظهور السماك المرتبط بكروموسوم إكس.

في هذا الرسم التخطيطي، Xتمثل الكروموسوم إكس وعلامة النجمة تمثل الجين المسؤول عن السماك المرتبط بإكس X . الكروموسوم X بدون علامة النجمة يمثل الكروموسوم X الذي يحمل الجين الطبيعي لهذه الصفة.

للإناث الحاملات لهذا الاضطراب (الوحيد التي يمكن أن تنقله مباشرة إلى أطفالها) تكون النتيجة هي مخاطر مماثلة لأي اضطراب متنحي آخر أي واحد من كل أربعة (٢٥٪). ولكن في هذا النمط من الميراث سيكون الشخص المتضرر دائما من الذكور، وسوف يكون الحاملين له هم النساء. ١٧ الرجل المصاب بسماك إكس سوف يكون لديه أبناء طبيعيين غير مصابين (سوف يحصلون على كروموسوم إكس الخاصة بهم من أمهم الطبيعيه الغير مصابة)؛ وايضا سوف لا يكون هؤلاء الأبناء ناقلين للمرض. ولكن بنات هذا الرجل المصاب بسماك المرتبط بإكس سيكونون كلهم حاملين لهذه الصفة، على الرغم من أنه لن يظهر المرض الجلدي على أحدهم. وبالتالي يمكن طمأننة الزوجين بأن أطفالهم لن يظهروا المرض، ولكنها يمكن أن يقلقوا على أحفادهم الذكور. ١٨

بسبب ان الإناث الحاملات للاضطراب لا يظهرن المرض فكثيرا ما تتخطى الاضطرابات المتنحية المرتبطة بإكس جيل أو جيلين. لتشخيص نوع معين من السماك، أو في محاولة لتحديد ما إذا كان الزوج ذا الجلد الطبيعي هو الناقل، سوف يسأل الطبيب أو المستشار الوراثي عن تاريخ العائلة، وغالبا ما يعود بالاسئلة لعدة أجيال سابقة. إذا علم أن السماك قد ظهر في العائلة من قبل، ولكن فقط في الذكور، سيكون دليل على أن الحالة في الأسرة قد تكون السماك المرتبط بإكس.

على الرغم من ما يقال أن المرأة " لا يحصل لها" السماك المرتبط بإكس، فإنه ليس من المستحيل للمرأة أن تصاب به. فإذا تزوجت امرأة حامله او ناقلة للمرض برجل مصاب بإضطراب، سيكون من الممكن لإبنتهما استقبال كروموسومين X*X* يحملان الجينات المتنحية للاضطراب. إنه ليس من المستحيل ان يحدث ذلك ولكنه من غير المتوقع فقط. ١٩ ومرة أخرى، يتم زيادة احتمال حدوث ذلك في الواقع إلى حد كبير عن طريق زواج الاقارب.

الخلاصة

التشخيص السليم و التحقيق المفصل في خلفيات الأسرة، والعمل مع الطبيب الماهر أو المستشار الوراثي، يمكن أن يساعد الزوجين على وجه الخصوص لتحديد الاحتمالات الجينية. حتى بعد معرفة الاحتمالات، لا يزال الزوجان يلعبان قليلا من لعبة الاحتمالات الوراثية. ولكن هناك فرقا كبيرا بين احتمالات واحد في اثنين، أو واحد في أربعة، أو واحد في الآلاف. مع الاستشارة الوراثية المناسبة، و الاختبارات الجينية اللاحقة، يمكن للزوجين تحديد تلك الاحتمالات بدقة. سواء قرروا أو لم يقرروا لعب لعبة الاحتمالات هذه فذلك بطبيعة الحال قرار شخصي للغاية.

حاولنا في هذا الكتيب الإجابة على الأسئلة الشائعة حول علم الوراثة لأعضاء أسرة فرست للاضطرابات. و العديد من الأسئلة الأخرى تحدث بلا شك لك وأنت تقرأ. يمكن الإجابة عليها من قبل الطبيب، أو المستشار الوراثي، أو عن طريق الكتابة إلى the Foundation

for Ichthyosis & Related Skin Types, Inc.®

تم تصميم المعلومات الواردة في هذا الكتيب لتكون مفيدة عموما و مأخوذة من مصادر موثوقة. المفاهيم الوراثية المعنية هي تقنية للغاية في كثير من الحالات، وقد تم تبسيطها للتوضيح. المعلومات المقدمة ليست، ولا يقصد منه أن تكون كافية للقراء لاتخاذ أي قرار حول الحالات الجينية الشخصية. يجب دائما استشارة المتخصصين في علم الوراثة المهنية أو الطبيب للحصول على المشورة الوراثية الفردية الخاصة بك قبل اتخاذ أي قرارات في الحالات الفردية.

١. أعضاء عائلة فرست FIRST family للاضطرابات موصوفة بالمزيد من التفاصيل في كتيب النظرة عامة.

٢. تشخيص السمك والاضطرابات ذات الصلة عادة ما يتحقق من خلال النظر في مظهر الجلد وربطه مع التاريخ العائلي و النتائج الأخرى في بعض الأحيان مثل التشريح المرضي للجلد أو الاختبارات المعملية الأخرى. تستند هذه التشخيصات على النمط الظاهري (phenotype) أي على كيف يبدو الاضطراب. في بعض الأحيان هنالك أكثر من جين واحد (النمط الجيني genotype) يمكن أن يسبب نمط ظاهري معين. وبعبارة أخرى البنية الجينية لشخص ما هي نمطه الجيني. ويبدو الشخص كيفما يتم التعبير عن جيناته، وهذا هو النمط الظاهري. هذا مهم جدا لأنه نمط الظاهري يمكن أن يكون نتيجة لأكثر من نمط جيني. على سبيل المثال، واحد من أكثر من ٦ جينات تكمن وراء ظهور السمك الرقائقي/ lamellar ichthyosis احمرار الجلد السماكي الخلقي الغير فقاعي non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma phenotypes. الأنماط الظاهرية معقدة جدا لأن نتيجة نمط جيني معين قد تتأثر بعوامل أخرى، مثل جينات معدلة أخرى و عوامل بيئية. كمثال لما سبق، مشاركة جين السمك الشائع ichthyosis vulgaris ، وهو أمر شائع جدا في الناس، مع جين أقل شيوعا للسمك المرتبط بإكس X-linked ichthyosis قد يؤدي إلى مرض جلدي أكثر شدة . مرض دارير Darier disease مثال على الحالة الجينية التي يمكن تعديلها من قبل العوامل البيئية، على سبيل المثال، التعرض للضوء الفوق البنفسجي. لأن الأنماط الظاهرية معقدة ومربكة في بعض الأحيان، التشخيص الأدق لتقديم المشورة الوراثية هي أن تستند على تحديد الجين المسبب للمرض (أي النمط الجيني) في تلك العائلة.

٣. الجينان المكونان للأزواج الجينية تدعى أليلات. (alleles)

٤. أليل. (allele)

٥. الأنماط الجينية.

٦. ويطلق على هذا النوع من الوراثة بعديدة الجينات multigenetic inheritance . العديد من الصفات الشائعة مثل لون العين أو الجلد أو لون الشعر، فضلا عن العديد من الأمراض الشائعة، مثل مرض السكري أو مرض الصدفية عدة جينات تكون هي المتسببة ، أي هي صفات متعددة الجينات multigenetic traits . بعكس أعضاء عائلة فرست FIRST وهي عائلة من الاضطرابات ذات صفات وحيدة الجين (وراثة مندلية).

٧. الجينات المتنحية عادة تنتج المرض عن طريق نقص أو فقدان الوظيفة. في السمك الرقائقي Lamellar Ichthyosis ، على سبيل المثال، الجين المسبب للمرض ينتج انزيم يسمى غلوتامين البشرة ١. الطفرات في هذا الجين يمكن أن يؤدي إلى انخفاض إلى غياب وظيفة هذا الانزيم. ولكن إذا أصابت الطفرة جين واحد فقط من الزوج (أي أليل واحد فقط) فإن الجين الآخر (الأليل) يمكن أن ينتج ما يكفي من الإنزيم للحفاظ على هذه الوظيفة الخلوية بحيث لا يظهر اضطراب في الجلد، بما أن هذا الجين الطبيعي هو المهيمن و هذا الاضطراب هو المتنحي . فقط عندما تحدث طفرة لكلا الأليلان عندها فقدان الوظيفة كافي ليؤدي إلى اضطراب الجلد. شدة أو حدة المرض يمكن أن يربط (على الأقل جزئيا) إلى طفرة معينة، أي أن الطفرات التي تؤدي إلى فقدان كامل لوظيفة الانزيم قد يكون النمط الظاهري أكثر شدة من تلك الناتجة من فقدان جزئي فقط في الوظيفة.

٨. من المهم أن نضع في الاعتبار أن الجميع يحمل جينات مسببة لمرض متنحي، وربما ٥ أو أكثر للشخص الواحد. قد يتم تمرير الجينات المتنحية لاضطرابات نادرة مثل السمك الرقائقي لأجيال عديدة قبل أن يحدث لأحد من أفراد الأسرة أن يتزوج مع شخص يحمل نفس الجينات المتنحية و يولد طفل متضرر. في العوائل، أقربهم درجة قرابة (مثل الأخوة، مقابل ابن عم من الدرجة الأولى، مقابل ابن العم من الدرجة الثانية، الخ) الأكثر احتمالية لمشاركة الجينات المسببة للأمراض بما في ذلك المتنحية. في المجتمعات المنعزلة جغرافيا تزداد فرصة أن يكون الأزواج أقارب و هذا يمكن أن يؤدي إلى زيادة تواتر الأمراض الوراثية النادرة (مثلاً، زيادة انتشار متلازمة جوغرن لارسون في شمال السويد). في هذه الحالات يملك حاملون للمرض على حد سواء نفس الطفرة (أي فهم متماثلون

homozygous بالنسبة للطفرة) و يمكن عزوها إلى جد أعلى مشترك (تأثير المؤسس founder effect). ولكن الأكثر شيوعا في المجتمعات الأكبر، إن الطبيعة الدقيقة للطفرة الجينية تختلف بين الشريكين الحاملين للمرض (أي أن التغيير الوراثي المحدد في الجين الموروث من الأم يختلف عن الموروث من الأب). إن الأفراد المتضررين يحملون طفرات مختلفة في اثنين من الأليلات من نفس الجين ويدعى heterozygotes compound. كما نوقش سابقا، يمكن لهذه الاختلافات في الطبيعة الدقيقة للطفرات أن تكمن وراء بعض التغييرات في مظاهر المرض وشدة النمط الظاهري (phenotype).

٩. قد تم تحديد الجينات المسببة لمعظم اضطرابات عائلة فرست، ويمكن اختبارها والكشف عنها. الكشف عنها مكلف، خاصة إذا كان هناك جينات متعددة (أنماط جينية) يمكن أن تسبب نفس الاضطراب (النمط الظاهري) وبالتالي يجب أن يفحص العديد من الجينات حتى يتم العثور على الطفرة المسببة. في هذا المثال، سوف يكون الجين ناقل الغلوتامين 1 Transglutaminase المسبب على الأرجح. سوف يفحص الزوج المتضرر أولاً للتأكد من أن هذا الجين هو المتسبب. ثم سيتم فحص الزوج الغير مصاب للبحث عن مرض محتمل قد يتسبب في طفرات في هذا الجين.

١٠. يمكن للجينات المسببة للأمراض السائدة أن يكون لها تأثير بإحدى طريقتين. أولاً، الجين المتحور الذي أصابته الطفرة قد ينتج بروتين يتعارض مع وظيفة بروتين قادم من أليل طبيعي وهذا هو ما يسمى تأثير سلبي سائد dominant negative effect. هذه هي الآلية التي تعمل في فرط التقران الحال للبشرة epidermolytic ichthyosis و ثخن الأظفار الخلقي pachyonychia congenita. وعلى العكس، وجود أليل طبيعي واحد فقط قد يؤدي إلى نقص حرج في البروتين المنتج من الجين، ويطلق على هذه الآلية haplo-insufficiency. تذكر في الصفات المتنحية وحود أليل طبيعي واحد كافي. أما في الاضطرابات السائدة التي تعزى إلى haplo-insufficiency، فإن أليل طبيعي واحد لا يكفي. هذا يبدو أنه المشكلة في مرض دارير Darier disease وفي مرض هيلي هيلي Haily-Haily disease.

١١. هنالك حالة "غير عادية" تستحق الذكر هنا وهي الاصباغ الوراثية genetic mosaicism. يمكن أن تحدث الطفرات الجينية في الخلايا في أي لحظة في حياتهم. إذا حدثت في الحمض النووي من البويضة أو الحيوانات المنوية، فجميع خلايا الشخص النامية تحتوي على الجين المتحور. أما إذا حدثت الطفرة أثناء التطور الجنيني المبكر، في وقت ما بعد اندماج البويضة والحيوانات المنوية و بعد أن بدأت البويضة المخصبة في الانقسام إلى مزيد من الخلايا، فإن الخلايا الوليدة من الخلية المتحورة ستحمل المرض الذي سببته هذه الطفرات الجينية. إن الانسان عبارة عن فسيفساء وراثية وهذا يعني أن لديه خليط من الخلايا، بعضها تحمل الطفرة الجديدة "Bb" وبعضها لا تحمل الطفرة "bb". عندما يكون عند شخص الفسيفساء الوراثية للطفرة المسببة لفرط التقران الحال للبشرة epidermolytic ichthyosis، فيمكن أن يسبب ذلك وحة البشرة epidermal nevus. هذا مرض مثل السمك حيث يقتصر التوسع على مجرد جزء من الجسم، وتشكل عادة خطوط ملتفة أو شرائط. تمثل هذه الشرائط مناطق الجلد التي تستمد من الخلية الأم الجينية الواحدة. إذا أعطت هذه الخلية الأم أيضا خلايا وليدة موجهة لتشكيل بعض من الأصول الوراثية (أي الخلايا التي تؤدي إلى البيويضات أو الحيوانات المنوية)، يمكن أن تنتقل الطفرة الجينية "B" إلى الأجيال القادمة. ولكن في هذه الحالة، كل من الخلايا الوليدة من شأنها أن تحمل الطفرة (أي جميعهم سيكون لديهم "Bb")، و سوف يكون عند الطفل خصائص فرط التقران الحال للبشرة كاملة على جسمه. وقد تم توثيق حالات نادرة والتي كان لدى أحد الوالدين وحة البشرة من النوع فرط التقران الحال للبشرة (ليست كل وحات البشرة سببها طفرة في جينات فرط التقران الحال للبشرة) وكان له طفل عنده خصائص فرط التقران الحال للبشرة كاملة على جسمه. وعلاوة على ذلك، فمن الممكن أن يكون لديك أصباغ جينية صامتة silent germline mosaicism، أي أصباغ في الحيوانات المنوية أو البيويضات دون تغييرات جلدية مثل وحة البشرة. على الرغم من ندرتها، احتمالية تكرار سمة سائدة في الآباء والأمهات الذين لا تظهر أي علامات للمرض عندهم لا يزال أكبر بقليل من عامة الناس، و يؤكد على أهمية الاستشارة الوراثية التي تتضمن فحص كل من الآباء والأمهات المعرضين للإصابة.

١٢. الجين المتضرر FLG يرمز لبروتين filaggrin.

١٣. بما أن ١٠٪ من السكان يحملون الطفرة الجينية FLG، فإن أي شخص لديه فرصة ١ من ١٠ احتمالية أن يكون لديه "Bb" (على سبيل المثال وجود طفرة في جين واحد FLG و وجود جفاف في الجلد إلى حد ما). فرصة اللقاء و الزواج من شخص آخر لديه أيضا "Bb" هي أيضا ١ من ١٠. وبالتالي فإن فرصة اجتماع اثنين من الناس حاملين لـ "Bb" يكون $1/10 \times 1/10 = 1/100$. إذا كان لهما طفلان ففرصة أن يكون الطفل لديه "BB" هو ١ في ٤، و هذا الطفل سيكون عنده سمك شائع. هذا يعطي التكرار المتوقع للسمك

الشائع في عدد السكان ١ في ٤٠٠. ما نفكر فيه باعتباره النمط الظاهري للسماك الشائع قد لا يكون شائعة جدا كما ١ من ١٠ (وقد تراوحت التقديرات سريرية أنه ١ من ٢٥٠ الى ١ في ١٠٠٠ أو ٢٠٠٠)، ولكن الصور الأخرى للمرض مثل جفاف الجلد و الأكرزما هي بالتأكيد تحقق هذه النسبة.

١٤. الطفرات يمكن أيضا أن تكون محايدة وليس لها أي تأثير واضح على حياة الكائن الحي. هذه الطفرات والتي تسمى تعدد الأشكال الوراثية genetic polymorphisms، شائعة جدا في الجينوم و تنتقل خلال الأسر و تنتشر في عموم الناس. لذلك تعد تعدد الأشكال الوراثية genetic polymorphisms علامات مفيدة للإشارة إلى القرابة.

١٥. ويمكن اعتبار جين السمك الشائع غير كامل النفاذ incompletely penetrant حيث أنه من الممكن لشخص أن يحمل الجين ولكن لا تظهر العلامات السريرية عليه.

١٦. جين السمك المرتبط بـ كروموسوم إكس X-linked recessive ichthyosis هو استثناء للنمط المعتاد من الأمراض الجلدية التي تمثل الوراثة المرتبطة بإكس. معظم الجينات على الكروموسوم إكس تخضع لتعطيل صبغي lyonization أثناء الحياة الجنينية المبكرة. تحدث عملية التعطيل X-inactivation عن طريق تعطيل كروموسوم إكس واحد في كل خلية أنثى ليكون غير نشط كآلية لتحقيق المساواة في المدخلات الوراثية لخلايا الذكور والإناث، حيث أن كروموسوم Y هو صغير جدا ويحتوي على عدد قليل من الجينات (في بعض الحالات كثرة المدخلات الوراثية تكون سيئة كما لو كانت قليلة جدا). لهذا فإن العديد من الأمراض المرتبطة بإكس تسبب أمراض جلدية تظهر في النساء على جزء من أجسادهم فقط على شكل خطوط أو شرائط مثل النمط الحاصل في وحامات البشرة epidermal nevi بسبب الاصبغ الجسدية التي تمت مناقشتها في حاشية سابقة. وبالتالي فإن المرض يظهر في خلايا الجلد اذا كان كروموسوم إكس الذي يحمل الطفرة هو كروموسوم نشط. بينما يكون الجلد طبيعي، اذا كان كروموسوم إكس الذي يحمل أليل طبيعي هو النشط. في اضطرابات عائلة فرست، متلازمة كونراد هبل Conradi-Hunerman-Happle و متلازمة CHILD هي أمثلة على هذا النمط، وتعتبر هذه أمراض سائدة مرتبطة بإكس، لأن الاضطراب بطفرة لأليل واحد فقط "X * X". في المقابل، لا يخضع جزء من الكروموسوم إكس الذي يحمل جين السمك المرتبط بإكس للتعطيل أي لا تزال الجينات في هذه المنطقة الصغيرة نشطة على كلا كروموسومين X. وبالتالي الإناث الحاملات للجين المتنحي المرتبط بإكس لديها أليل طبيعي فعال في جميع الخلايا و لأن السمة متنحية، فهم لا يظهرون مرض جلدي.

١٧. الذكور المولودين لامرأة تحمل جين السمك المرتبط بإكس لديهم فرصة وراثية الجينات المسؤولة عن السمك المرتبط بإكس تكون ٥٠:٥٠. أيضا الإناث الذين يولدون يكون فرصة و احتمالية أن يكونون حاملين بالمثل ٥٠:٥٠.

١٨. أي أطفال ابنته الذكور.

١٩. الاحتمالية تعتمد على تكرار الحالة في الناس. على الرغم من أن السمك المرتبط بإكس غير شائع في عموم الناس، ولكنه شائع نسبيا بالنسبة للأمراض الوراثية، والذي يحدث في ١:٢٠٠٠ إلى ١:٦٠٠٠ من الذكور. فإن فرصة أن يتزوج ذكر عنده السمك المرتبط بإكس من امرأة حاملة للطفرة الجينية تكون أكبر إلى حد ما من هذا لأن هناك المزيد من الحاملين لهذا الاضطراب أكثر من الذكور المصابين.

شكر خاص ل د. هند الشهري لترجمة هذه المعلومات لمؤسسة فرست



منظمة السمك وأنواع البشرة ذات صلة

2616 N. Broad Street

Colmar, PA 18915

Phone: 215.997.9400

Fax: 215.997.9403

Email: info@firstskinfoundation.org

Website: www.firstskinfoundation.org

Updated 7-12-14