

## "المنطقة الجينية الرمادية" لداء هنتنغتون: ماذا تعني؟

"المنطقة الجينية الرمادية" لداء هنتنغتون: ماذا تعني؟

ترجمة [Guiscardo Urso](#)

تحرير [Dr Jeff](#)

[Carroll](#)

إبريل/تيسان 12، 2021

بقلم [Dr Nayana](#)

[Lahiri](#)

منشور في الأصل في إبريل/تيسان 22،  
2011

استجابة للطلب الكبير، نقدم مقالة خاصة ومميزة حول موضوع "الأليلات المتوسطة" و"الاختراق المنخفض" الذي كثيراً ما يثير الحيرة، أي "المنطقة الجينية الرمادية" التي كثيراً ما تظهر في مناقشات الاختبارات الجينية لداء هنتنغتون.

الخضوع لاختبار جيني للكشف عن داء هنتنغتون يكون عادةً تجربة مليئة بالخوف والقلق. والأمر الوحيد الذي تريد سماعه عند الذهاب لتلقي النتيجة هو ما إذا كنت ستصاب بداء هنتنغتون أم لا. ويحصل معظم الناس على إجابة واضحة لهذا السؤال، لكن بالنسبة لأقلية صغيرة، لا تكون الإجابة بهذه البساطة، بل يحصلون على نتيجة تقع في المنطقة "الرمادية" المعروفة إما بـ "أليل اختراق منخفض" أو "أليل متوسط". ندرك أن مثل هذه النتائج قد تسبب الحيرة والقلق، لذلك نأمل أن تساعد هذه المقالة في وضع الأمور في نصابها الصحيح.

## الأساسيات الجينية



صئيل، متوسط أو كبير؟ نتائج الاختبار الجيني لداء هنتنغتون في نطاق "الاختراق المتوسط" أو "المنخفض" يمكن أن تكون محيرة

تكون الجينات من مادة وراثية تسمى الحمض النووي. والحمض النووي هو الشفرة لجميع أشكال الحياة ويتكون من مجموعة من 4 "أحرف" - A و C و G و T. وعلمياً، تسمى هذه الأحرف الجينية "القواعد النيوكليوتيدية".

يوفر جين هنتنغتين شفرة بروتين هنتنغتين، ويرث كل فرد نسختين من الجين - واحدة من كلا الوالدين. والطفرة الجينية التي تسبب داء هنتنغتون هي سلسلة طويلة من نيوكليوتيدات C-A-G المتكررة في جين هنتنغتين.

يحب العلماء استخدام المصطلحات، وأحياناً يستخدمون مصطلح "أليل" بدلاً من جين، وهي مصطلحات تشير في الأساس إلى الشيء ذاته.

حدد عدد تكرارات امتداد CAG في جين هنتنغتين ما إذا كان شخص ما سيصاب بداء هنتنغتون خلال فترة حياته. ويحمل كل شخص نسختين من جين هنتنغتين - واحدة من والده والأخرى من والدته. ويتضمن اختبار داء هنتنغتون قياس طول تكرار CAG في كلا جيني هنتنغتون للفرد، باستخدام الحمض النووي الذي يتم استخراجه من عينة دم.

يمكن أن يتراوح عدد تكرارات امتداد CAG في جين هنتنغتين بين أقل من 10 إلى أكثر من 120، علماً بأن متوسط عدد تكرارات CAG هو حوالي 17. يعتبر داء هنتنغتون مرضاً "سائداً"، والذي يعني أن الفرد يحتاج إلى نسخة واحدة فقط من جيني هنتنغتين ليحمل عدد أكبر من المعتاد من تكرارات CAG ويصاب بالمرض. هناك حقيقتان واضحتان من كل ذلك:

**إذا احتوت كلتا نسختي جين هنتنغتين لشخص ما على 26 تكراراً أو أقل، لن يصاب بداء هنتنغتون وولن يصاب به أي من أبنائه.**

و

إذا كانت نسخة واحدة من جين هنتنغتين لشخص ما تحتوي على 40 تكراراً أو أكثر فإنه سيصاب بداء هنتنغتون خلال فترة حياته، وستكون نسبة خطر وراثته كل واحد من أبنائه لجين هنتنغتين الممتد هي 50%. طلق على جين هنتنغتين الذي يحتوي على 40 تكراراً أو أكثر جين اختراق كامل. ويعني ذلك أن الشخص سيصاب بالتأكيد بداء هنتنغتون خلال فترة حياته، ما لم يموت قبل ذلك لسبب آخر.

## "المنطقة الرمادية"

صبح المعنى الإكلينيكي للنتائج أكثر تعقيداً عندما يكون لجين هنتنغتين طول تكرار بين 27 و 39 CAG - والذي غالباً ما يوصف بأنه يقع في "المنطقة الرمادية".

**الأشخاص الذين يحملون جين هنتنغتين يحتوي على ما بين 36 و 39 تكراراً يصنفون ضمن نطاق "الاختراق المنخفض". قد تظهر أعراض المرض على بعض الأشخاص من هذا النطاق ، بينما لن تظهر على البعض الآخر.**

لسوء الحظ، من المستحيل معرفة أي الأشخاص الذين يحملون جين اختراق منخفض سيصابون بالمرض ومن لن يصاب به. وفي حال ظهور الأعراض، فإنها تميل إلى الظهور في وقت متأخر من حياة الشخص وتكون أقل حدة بشكل عام.

ويكون أبناء الشخص الذي يحمل جين هنتنغتين يقع في نطاق "الاختراق المنخفض" معرضين بنسبة 50% لخطر وراثته جين إما باختراق "منخفض" أو "كامل".

أما "الأليلات المتوسطة" فلها أطوال تكرار بين 27 و 35 CAG. الأشخاص الذين يحملون أليل متوسط لن يصابوا أنفسهم بداء هنتنغتون ، لكن قد يكون أبنائهم عرضة لخطر الإصابة بداء هنتنغتون.

# ماذا عن الأجيال القادمة؟

يمكن أن يكون عدد تكرارات CAG في جين هنتنغتين غير مستقرًا عند انتقال الجين للجيل التالي. يعني ذلك أن عدد تكرارات CAG يمكن أن يزيد أو ينقص حين يتم انتقال الجين من الوالدين للأبناء.

ولا نعرف على وجه اليقين سبب عدم استقرار جين هنتنغتين، إلا أننا نعتقد أن لذلك علاقة بمدى دقة نسخ الخلايا للحمض النووي. على سبيل المثال إذا طلب منك كتابة كلمة "50 CAG" مرة ، قد تجد في الواقع أنك قمت بكتابة تكرارات "CAG" أكثر أو أقل مما يجب عن طريق الخطأ. وكذلك يمكن أن ترتكب الآلية المستخدمة في الخلايا التي تنسخ الحمض النووي أخطاء عند نسخ امتدادات طويلة من الحمض النووي المتكرر.

وتسمى التغييرات في طول التكرار "توسعات" حين يتم انتقال عدد أكبر من تكرارات CAG إلى الجيل التالي، ويطلق عليها "تقلصات" حين يتم انتقال عدد أقل من تكرارات CAG إلى الجيل التالي.

يسبب جين هنتنغتين غير المستقر صعوبات في التنبؤ بما سيحدث للجيل القادم. على الرغم من أن الأشخاص الذين يحملون أليلات متوسطة (من 27 إلى 35 تكراراً) لن تظهر عليهم أعراض داء هنتنغتون مطلقاً ، **يمكن أن يكون التكرار الذي يرثه أبناؤهم أطول من التكرار الخاص بهم.** ويكون أبناؤهم معرضين لخطر وراثته جين اختراق منخفض أو كامل.

بالطريقة ذاتها، يمكن لشخص يحمل جين اختراق منخفض (36 إلى 39 تكراراً) أن ينقل جين اختراق كامل إلى أحد أبنائه في حال توسع الجين.

HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

جدول يلخص النتائج المختلفة المحتملة لاختبار تنبئي لجين هنتنغتين.

وهناك عدد من العوامل التي تؤثر على حدوث التوسع: الأول هو الطول الأولي لتكرار CAG. تكون أطوال التكرار العادية من 26 أو أقل مستقرة، ولا تتغير عند انتقالها لكن من المرجح أن تتوسع جينات الاختراق الكامل - تلك التي لها أطوال تكرار من 40 أو أكثر - في الجيل التالي.

أليلات الاختراق المتوسط والمنخفض تكون عموماً أكثر استقراراً من جينات الاختراق الكامل، لكن تبقى معرضة للتوسع، وبالتالي ظهور تكرارات أطول في الجيل التالي.

من العوامل الأخرى التي تؤثر على توسع تكرار CAG هي جنس وعمر الوالدين. حيث تزيد احتمالية انتقال الآباء لجين هنتنغتين بعدد أكبر من تكرارات CAG مقارنة بالأمهات. ومع ذلك، **لا يُحدث جنس الأبناء فرقاً.**

كما تزيد احتمالية انتقال نسخة متوسعة من الجين من الآباء الأكبر سناً مقارنة بالآباء الأصغر. قد يعود ذلك إلى استمرار صنع حيوانات منوية جديدة على مدار حياة الرجل، مما يزيد من فرصة المزيد من أخطاء نسخ الحمض النووي مع تقدم الرجل في السن.

في الوقت الحالي، لا يمكن تقدير نسبة الخطر الدقيقة لتوسع تكرار CAG لدى الأشخاص الذين يحملون أليلات اختراق متوسط أو منخفض. ومع ذلك **يُعتقد أن خطر نقل الأشخاص الذين يحملون أليلات اختراق متوسط أو منخفض لأليل متوسع إلى أبنائهم ضئيل.**

# أهمية تاريخ العائلة

من الممكن الإصابة بداء هنتنغتون حتى في حال عدم وجود أفراد عائلة مصابين بالمرض. فحوالي 10% من الأشخاص المصابين بداء هنتنغتون لا يكون لديهم تاريخ عائلي بالمرض.

في بعض الأحيان، يكون ذلك بسبب تشخيص أحد الوالدين أو الأجداد كحالة أخرى بشكل خاطئ مثل مرض باركنسون، بينما في الواقع كانوا يعانون من داء هنتنغتون. لكن في الوقت الحالي، بعد أن أصبح بإمكاننا إجراء اختبار جيني معتمد، لا يحدث ذلك كثيراً كما في السابق.

في عائلات أخرى، يظهر داء هنتنغتون لأول مرة لأن أحد الوالدين الذي كان سيصاب بداء هنتنغتون مات لسبب آخر قبل أن تبدأ الأعراض في الظهور، إلا أنه يكون قد نقل الجين بالفعل إلى الأبناء.

وهناك طريقة أخرى يمكن أن يظهر بها داء هنتنغتون في عائلة ليس لها تاريخ سابق بالمرض، وهي حدوث طفرة جينية جديدة تسبب الإصابة بداء هنتنغتون. وتأتي الطفرات الجديدة من الأليلات المتوسطة، وهي تحدث حين يقوم أحد الوالدين الذي يحمل أليل متوسط (27-35 تكراراً) بنقل أليل متوسع في نطاق هنتنغتون. وفي وقت لاحق من حياتهم، سيصاب الابن أو الابنة بداء هنتنغتون، إلا أن الوالد الذي يحمل أليل متوسط لن تظهر عليه الأعراض. وغالباً ما يتم الكشف عن أليلات متوسطة في الآباء الذين يحمل أبنائهم طفرة هنتنغتون جديدة.

لا يتم الكشف عن أليلات متوسطة فقط في العائلات التي يتم فيها الكشف عن طفرة جديدة - بل يمكن أيضاً أن تظهر في العائلات التي يكون فيها داء هنتنغتون مألوفاً. ويحدث ذلك حين يقوم شخص يحمل أليل متوسط، وليس من عائلة فيها داء هنتنغتون، بإنجاب أطفال مع شخص يحمل أليل اختراق كامل.

وفي حال قرر أحد أبناء هذين الزوجين إجراء اختبار جيني لداء هنتنغتون في وقت لاحق، قد يكتشفون أنهم لم يرثوا جين هنتنغتون من والدهم المتأثر بداء هنتنغتون، بل ورثوا أليل متوسط من الوالد الآخر. وغالباً ما تتفاجأ العائلات حين تعلم بوجود أليل متوسط على جانب العائلة غير المتأثر بداء هنتنغتون - لكن في الواقع، تعد هذه الطريقة الأكثر شيوعاً التي يتم فيها الكشف عن الأليلات المتوسطة لداء هنتنغتون.

ليس من الممكن حالياً عمل تقدير دقيق لخطر نقل شخص يحمل أليل اختراق متوسط أو منخفض أليلاً متوسعاً لأبنائه. ويكون خطر ذلك ضئيلاً، إلا أن المزيد من الأبحاث جارية في هذا المجال.

## الخلاصة

سيحصل عدد قليل من الأشخاص الذين يخضعون لاختبار داء هنتنغتون على نتيجة تقع في "المنطقة الرمادية" للأليلات المتوسطة والاختراق المنخفض

والشخص الذي يحمل أليل متوسط (27-35 تكرار CAG) لن يصاب بداء هنتنغتون، ويكون خطر وراثته أبنائه لجين بعدد أكبر من تكرارات CAG منخفضاً، سواءً كان ذلك في نطاق الاختراق المنخفض أو الكامل.

والشخص الذي يحمل أليل اختراق منخفض (36-39) قد يصاب بداء هنتنغتون خلال فترة حياته أو لا يصاب به. ويكون أبنائه معرضين بنسبة 50% لخطر وراثته جين هنتنغتون باختراق كامل أو منخفض.

تشير أليلات الاختراق المتوسط والمنخفض إلى أن نتائج الاختبار التنبؤية لا تكون دائماً إما إيجابية أو سلبية. ويعمل الباحثون حالياً على فهم جينات "المنطقة الرمادية" هذه بشكل أفضل، لنكون أكثر قدرة مستقبلاً على تحضير الناس للاختبار وتوضيح النتائج للمرضى وعائلاتهم.

## الإقرارات

تتقدم HDBuzz بالشكر إلى أليشا سيمكا على مشورتها الخيرة حول خطر الأليلات المتوسطة. أليشا هي استشارية وراثية في مركز الطب الجزيئي والمداواة بجامعة كولومبيا البريطانية، وتدرس جانب الخطر الوراثي في داء هنتنغتون.

---

لا يصرح الكتاب عن أي تضارب في المصالح. ... لمزيد من المعلومات حول سياسة الإفصاح الخاصة بنا، أنظر الأسئلة المتكررة

---

القاموس

**القواعد النيوكليوتيدية** حرف واحد من الكود الجيني يتم اختصاره إلى G ، T ، A أو C

**بروتين هنتنغتين** البروتين الذي ينتجه جين هنتنغتون.

**أليلات متوسطة** ينات هنتنغتين بأطوال CAG بين 27-35، والتي لا تؤدي إلى ظهور أعراض داء هنتنغتون، لكنها أطول من المعتاد. ويُعتقد أن الأليلات المتوسطة معرضة لخطر التوسع في نسل الأشخاص الذين يحملونها.

**مرض باركنسون** مرض تنكس عصبي مثل داء هنتنغتون يسبب مشاكل في التنسيق الحركي

**أليل متوسط** سخة من جين هنتنغتين بطول تكرار CAG لا يؤدي إلى إصابة حامل الجين بالمرض خلال فترة حياته، لكن قد تعرض أبنائه لخطر الإصابة بداء هنتنغتون.

**تكرار CAG** امتداد الحمض النووي في بداية جين هنتنغتين، والذي يحتوي على تسلسل CAG المتكرر عدة مرات، ويكون طويلاً بشكل غير اعتيادي في الأشخاص المعرضين للإصابة بداء هنتنغتون **أليل** واحدة من نسختي جين ما

---

© 2011-2021. HDBuzz . Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License يسمح

بمشاركة محتوى HDBuzz بموجب

لا تعتبر HDBuzz مصدر للاستشارة الطبية. يرجى للمزيد من المعلومات يرجى زيارة [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

مايو/أيار 7، 2021 م توليده في — <https://ar.hdbuzz.net/027> تم تحميله من