Genetic causes of endocrine diseases

Reda Yassen Mohamed Zaema

الطفرات Mutations : إن المورثة "قد" تعتبر كياناً ثابتاً تنتقل من جيل لآخر عبر التكاثر وعمليات الانقسام الخلوي، ويتحكم في انتقالها نظام عالي الدقة يمنع حدوث أي خطأ.لكن في بعض الأحيان قد تتعرض المورثة إلى تغيير مفاجئ في أحد بناها "الأساسية" مؤدياً إلى اختلاف النمط الظاهري الناتج عن ترجمة تلك المورثة. و يتراوح الأثر الناجم عن الطفرة ما بين "غير الملحوظ والقاتل.لأنواع الطفرات: وتنقسم الطفرات إلى نوعين كروموسومية وجينية: 1) - الطفرات الكروموسومية :إن تعرض الخلايا إلى أي من مسببات الطفرة طبيعياً أو صناعياً قد يغير من عدد الكروموسومات أو تركيبها.أ ـ التغيرات في عدد الكروموسومات:- وهذا يرجع لعدم فك الارتباط الذي يحدث من فشل الكروموسومات المتماثلة في الانفصال في أول انقسام ميوزي أو اثنين كروماتيد في الانقسام الميتوزي أوعدم فك الارتباط الذي يحدث في الجاميتات و ينتج عنه تكوين امراض مثل متلازم كلينفلتر XXY +47أو ترنر XO +45 لكن لو حدث تأثرفي الكروموسومات الجسدية يكون هناك عيوب خلقية مثال/ مرض داون (المنغولي)ب - خلل في التركيب الكروموسومي : وهذا يرجع إلي كسر الكروموسوم و إعادة الاتحاد.عندما ينكسر الكر موسوم يرجع يتحد في وضعه القديم (إعادة الوضع)أو انه يتحد مع كروموسوم أخر مكسور (إعادة الاتحاد) وإعادة الاتحاد تؤدي إلي تكوين كروموسوم جديد قد يكون متزن أوغير متزن أما المتزن فتكون المادة الجينية مماثلة للمادة الجينية في الخلية الطبيعية وأنواعه :-انتقال ضد متزن- انتقالات روبرتو سون وتحولاته أما إن كان غير متزن فإما أن يكون نقص أو زيا دة في المادة الجينية .2) الأمراض الجينيةأ- أمراض لجين وحيد(ميندليه) : وذلك يكون بسبب جين متحور وحيد يوضح واحد من أربع نماذج بسيطة من الوراثة:-1) جسدي سائد 2) جسدي مكتسب3) جنسي سائد 4) جنسي مكتسب1) - الوراثة السائدهالوراثة السائده : هناك بعض المورثات التي تكون وظيفتها حساسة، فإذا حدث تلف في إحدى نسختيها فإنه يؤدي إلى الإصابة بمرض وراثي . لذلك نستطيع القول- وبصورة عامة- أن المورثات نوعان ، نوع لا تتأثر كثيراً إذا تلف مورث واحدا منها، بينما النوع الأخر تكون حساسة جدا فلو تلفت نسخة واحدة منها فإن الشخص يصاب بالمرض حتى وان كانت نسخته الثانية سليمة . يطلق على الأمراض الوراثية التي تظهر عند حدوث تلف في نسخة واحدة بالأمراض الوراثية السائدة . ولقد اشتقت كلمة سائدة و متنحية قديماً بعد متابعة انتقال الصفات الوراثية بين الأجيال ، فإذا ظهرت صفة وراثية معينة على شخص ما نتيجة لتلف نسخة واحدة من مورثاته أطلق على هذا المورث- أو الصفة - خاصية الانتقال بطريقة الوراثة السائدة لأن المورث التالف " ساد " الموقف وظهر على شكل مرض . بينما في حالة الصفة الوراثية المتنحية فإن حدوث تلف في نسخة واحدة فقط لا يكفي لظهور الصفة(أي لم تسد (بل " تنحت جانباً ".ولا يظهر المرض الا إذا تلفا كلا النسختين معاً .خواص الأمراض الوراثية التي تنتقل بالوراثة السائدة- 1 الأشخاص المصابون يكونون ذكورا أو إناثا .- 2 الأشخاص المصابون يمكن أن يكون أحد أو كلا أبويهم مصاب (في العادة يكون أحد الأفراد في كل جيل مصاباً، ولكن من الممكن يتخطى جيل أو اكثر) .- 3 قد تتفاوت شدة الإصابة بين الأفراد المصابين .4 - احتمال انتقال المرض إلى الأبناء أو البنات هو 1 إلى 2 أو 50% مع كل حمل .* لا يوجد في حالة الوراثة السائدة شخص حامل للمرض بل كل شخص يحمل مورث تالف يكون مصاباً حتى وأن لم تظهر عليه علامات المرض.2) - الوراثة المتنحيةالوراثة المتنحية هي طريقة (أو نمط أوأليه) من عدة طرق تحدد الطريقة التي ينتقل بها المرض الوراثي من جيل إلى جيل أخر. وتتميز الأمراض الوراثية التي تنتقل بهذه الطريقة بوجود عطب أو تلف (طفرة) في كلا نسختي المورث . إن الشخص الذي لدية نسخة تالفة واحدة فقط لا يصاب بالمرض بل يكون حامل للمرض أو حامل لمورث تالف,ويطلق على هذا الشخص بالحامل . والسبب الذي يجعل حامل المرض غير مصاب مع وجود الطفرة أو التلف في إحدى مورثاته هو وجود نسخة سليمة أخرى تفي بأداء

المهمة وتسد النقص . ومن هذا يتبين أن الأشخاص الحاملين للمرض لا يظهر عليهم أعراض ولا علامات للمرض ولا يشتكون من عله بل انهم لا يعلمون إن كانوا حاملين للمرض (المورث تالف) أو سليمين (كلا نسختين من المورث سليمة)الا بعد أن يولد لهم مولود مصاب بمرض وراثي .خصائص الأمراض الوراثية التي تنتقل بالوراثة المتنحية1 -الأشخاص الحاملون والمصابون يمكن أن يكونوا ذكورا أو إناثا2 -الأشخاص المصابون عادة ما يكون آبائهم غير مصابين .3 -عندما يكون كلا الزوجين حاملا للمرض ، فأن احتمال إنجابهم لطفل مصاب يكون 25% في كل مرة تحمل فيها الزوجة. أي احتمال واحد من أربع احتمالات .4 -احتمال أن أخوة وأخوات الشخص المصاب لديهم فرصة 2 من 3 (إي 66%) أن يكون أحدهم حاملا للمرض أي احتمالين من ثلاثة احتمالات .5 -إذا كان إحدى الزوجين فقط حاملاً للمرض فإن أولادهم لا يصابون بالمرض .6 -إذا تزوج شخص حامل للمرض من غير أقاربه فإن احتمال إصابة أحد أولاده بالمرض تكون اقل بكثير مما لو تزوج من أحد أقاربه.7 -جميع أطفال الشخص المصاب يكونون حاملين .3) - الوراثة القاهرة المرتبطة بالجنس بالصبغي اكس:و تنجم عن خللٍ في المورثات الموجوده في الصبغي الجنسي اكس , و تصيب الجنسين و لكن يصاب الذكور أقل من الإناث , و تختلف فرصة انتقال المرض فيما إذا كان الأب أو الأم مصاباً بالمرض , و تتميز هذه الحالة بأن الأب المصاب لا ينقل المرض للذكور .4) - الوراثة المرتبطة بالجنس المتنحيةفي كل خلية من خلايا جسمنا 46 كروموسوم (أي 23 زوج) وعلى كل زوج من الكروموسومات مورثتين . يستثنى من ذلك الخلايا الموجودة في المبيض (لدى المرأة)و الخصية (لدى الرجل) . عندما يلقح الحيوان المنوي البويضة فإنهما يتحدان مع بعضهما ليكملا العدد الكامل للكروموسومات لتصبح 46 كروموسوم (23 كروموسوم من البويضة و 23 كروموسوم من الحيوان المنوي). الحيوان المنوي الذي يلقح البويضة (التي دائما تحمل كروموسوم X)هوالذي يحدد جنس الطفل. فإذا كان الحيوان المنوي يحمل كروموسوم X كان الجنين أنثى بإذن اللهأما إذا كان يحمل كروموسوم من نوع المرتبطة الوراثية الأمراض بها تنتقل التي الطريقة فهم تستطيع لكي. ا بإذنٍ ذكرا يكون الجنين فإن Y بالجنس عليك أن تتذكر أن الأنثى دائما لديها نسختان من كروموسوم X بينما الذكر لديه نسخة واحدة من X ونسخة الثانية من نوع Y .يوجد على طول كروموسوم X العديد من المورثات التي لها وظائف مختلفة في أجزاء عديدة من الجسم .وبما أن الأنثى لديها نسختين من كروموسوم X فإنها تملك نسختان من كل مورثة(كل كروموسوم Xعليه نسخة).لذلك لو حدث تلف في إحدى المورثين فان النسخة الثانية الموجودة على الكروموسوم الثاني تكفي وحدها في تغطية النقص ولا يحدث أي مرض لتلك المرأة بل انه في كثير من الأحيان لا يظهر عليها أي علامات طبية لهذا النقص.أما لو حدث هذا التلف في كروموسوم X عند الذكر فإنه يصاب بالمرض لآن الذكر ليس لديه إلا نسخة واحدة من كروموسوم X. لذلك فإن الأمراض المرتبطة بالجنس تكثر في الذكور بينما الإناث في الغالب لا تصاب بالمرض بل فقط تكون حاملة للمورث التالف(وتسمى حاملة) ولا يظهر عليها علامات للمرض.لأن أغلب المورثات الموجودة على كروموسوم X يكفي منها نسخة واحدة سليمة لذلك تكون الإناث آلاتي لديهن نسخة واحدة سليمة غير مصابات بالمرض.ولكن من المهم أن نعرف أن هؤلاء النساء من الممكن أن ينقلن المرض(من غير علمهن) إلى أولادهن الذكور.مميزات الأمراض التي تنتقل بالوراثة المرتبطة بالجنس :1- يصاب فقط الذكور2- غالباً ما تتخطى الأجيال فتكون بعض الأجيال سليمة تماماً من المرض3- الأنثى الحاملة للمرض يكون لديها خطر 1 من 2 أو 50% من أن يكون ابنها مصاب في كل حمل .4-الأنثى الحاملة للمرض يكون لديها خطر 1 من 2 أو 50% من أن يكون كل ابنة حامله للمرض .5- كافة ذرية الذكر المصاب من الذكور يكونوا عاديين (لأن الأبناء يرثون الصبغية Y من آبائهم)6 - الذكر المصاب كافة ذريته من الإناث يكون حاملات (لأن البنات يرثن الصبغية X من إبائهن)وكافة ذريته من الذكور يكونوا سليمينب) أمراض الغير مينديلية:1) – الوراثه متعدده الجيناتنستطيع بشكل عام تقسيم الأمراض التي تصيب الإنسان إلى ثلاث مجموعات.أمراض وراثية كمرض الأنيميا المنجلية، و أمراض بيئية (أي ناتجة من عامل بيئي فقط كحوادث السيارات) و أمراض ناتجة من عوامل وراثية وبيئية مع بعض.و يدخل تحت هذه المجموعة عدد كبير من الأمراض .الكثير من الصفات التي يتصف بها الإنسان - كالوزن و الطول و ضغط الدم مثلا- ليست ناتجة من عوامل وراثيه بحتة ورثها الشخص من أبوية أو من أجداده.هذه الصفات هي نتيجة لتفاعل عوامل وراثية وبيئية مع بعضها البعض.و نقصد بالعوامل البيئية، كل العوامل التي لا تكتسب بالورثة.وكما تلاحظ فإننا نتكلم عن نوعين من العوامل، العامل الوراثي و العامل البيئي، ولكن هذا لا يعني أننا نتكلم عن عامل وراثي وحيد و لا عامل بيئي وحيد.بل هي عدة عوامل من كل نوع.و طبعا هذه الصفات من الممكن أن تكون صفات سليمة أو طبيعية (أي الوزن طبيعي)وقد تكون غير ذلك أي صفه مرضية (أي الوزن زائد).و في العادة الصفات أو الأمراض

المتعددة الأسباب يصاب بها الشخص إذا كان عنده استعداد وراثي و تعرض للعوامل البيئية المناسبة و التي تسبب المرض.مثلا لا يصاب الشخص بمرض السمنة إلا إذا كانت لديه استعداد وراثي في الأصل و تعرض للمسببات البيئية للسمنة ،كزيادة تناول الأطعمة ذات السعرات الحرارية العالية.كذلك الحال في مرض ارتفاع ضغط الدم أو السكر فلا يصاب بها الشخص إلا إذا كان عنده استعداد وراثي وتعرض للعوامل البيئية المناسبة.أن معرفة هذه العوامل كانت وراثية أو بيئية مهمة و ذلك من باب الوقاية أو حتى العلاج من هذه الأمراض.في بعض الأسر تكون العوامل الوراثية قوية و واضحة في الإصابة بمرض من هذه الأمراض و اقرب مثال يسهل الاقتناع به هي السمنة.فهناك عوائل تكثر عندهم السمنة بشكل واضح من دون وجود عوامل بيئية مساعدة لحدوث السمنة(أي أنهم لا يأكلون أكثر من المعتاد و يتحركون مثل ما يتحرك أكثر الناس الغير مصابين بالسمنة.و لذلك قد تتفاوت الأسباب من عائلة و أخرى كما أن الأسباب ذاتها قد تختلف.فمثلا قد يكون العامل الوراثي المسبب للمرض في عائلة ما يختلف عن الأخر.هذا الحال ينطبق أيضا عن العامل البيئي فقد يختلف أيضا من أسرة لأخرى.2) – الوراثه الغير تقليديها) - الوراثة المنتقلة عن طريق الميتوكوندريا :الميتوكوندريا هي جهاز هام في الاستقلاب يتواجد داخل الخلية , و يسمى هذا النمط من التوريث بالتوريث المتعلق بالأم , لأنه عند الإلقاح تأتي الميتوكوندريا من الأم فقط عن طريق البويضة و لا تأتي من نطفة الأب , و هذا النمط يمكن أن يصيب الجنسين و يمكن أن يشاهد في كل الأجيال , و لكن الأب المصاب لا ينقل المرض كما ذكرنا .2) – عدم تفعيل كرموسوم x : هي طريقه بها يتم وقف نشاط احد كروموسوم x3) – الطفرات الجسديه : هي طفرات تحدث في الخلايا الجسديه دون الخلايا الجنسيه4) –كلا نسختي الكرموسوم من أحد الأباء دون الأخرالتوصياتوفى النهاية ننصح بالآتى:1- ننصح المرأة الحامل بضرورة المتابعة أثناء الحمل.2- ننصح المرأة الحامل بأن لا تتعرض للأشعه أو الكيماويات التى تسبب تشوهات وحدوث أمراض وراثية للجنين.3- المتابعة الجيدة أثناء الحمل تمكننا من الاكتشاف المبكر للأمراض الوراثية وبالتالى نتمكن من التدخل فى الوقت المناسب عن طريق تعويض الهرمونات الناقصة مثل هرمون النمو فى حالة القزامة الناتجة عن نقص هرمون النمو.4- المتابعة الجيدة أثناء الحمل تمكننا من سرعة التدخل عن طريق الجينات فى علاج الأمراض الوراثية حتى أثناء الحمل.5- لا ننصح بالزواج من الأقارب فى حالة انتشار الأمراض الوراثية فى العائلة.أمثلة لبعض الأمراض الهرمونية الناشئة عن خلل فى الجيناتجدول (1)أمثلة لخلل في عدد الكرموسوماتالمرض الصفات طريقة الأنتقال1- مرض داون• نقص إفراز الغدة الدرقية.• قزامة نتيجة نقص هرمون النمو.• نقص فيتامين (د)• نقص هرمونات الذكورة. وجود ثلاث نسخ من كرموسوم 212- مرض كلينفلتر• نقص الأندروجين الذى يؤدى إلى ضعف علامات الذكورة الثانوية مع زيادة حجم الثدى عند الرجال.• عقم مع عدم وجود حيوانات منوية.• ضمور فى الخصيتين. وجود نسخة أو أكثر زائدة فى كرموسوم × فى الذكور.3- مرض ترنر• وجود أجسام مضادة ضد هرمون الثيروكسين مما ينتج عنه نقص إفراز الهرمون.• ضمور في المبيضين مما ينتج عنه فشل فى عمل المبيضين.• قصر في القامة. وجود نسخة واحده من كرموسوم × بدل من نسختين فى النساء.4- كرموسوم 13ثلاثي النسخة • ضعف في العضلات.• صغر حجم الرأس والعين.• تعلق الخصية.• شفة أرنبيه. ثلاث نسخ في كرموسوم 135- كرموسوم 18 ثلاثى النسخة • ضمور الغدة الدرقية وفوق كلوية.• عيوب خلقية في القلب.• ضعف فى القوة العضلية للطفل.• تأخر النمو العصبي. ثلاث نسخ في كرموسوم 18جدول (2)أمثلة لاضطرابات فى تركيب الكرموسوماتالمرض الصفات طريقة الأنتقال1-ظاهرة براديل ويل • نقص هرمون النمو• نقص هرمونات الذكورة• كثرة الأكل مما ينتج عنه سمنة زائدة حذف بعض الجينات من كرموسوم 152- ظاهرة ولف هرشهورن • تخلف عقلى• قزامة ناتجة عن نقص هرمون النمو• عيوب خلقية فى اليدين والقدمين حذف فى جينات الكرموسوم الرابع3- ظاهرة داجورج• نقص هرمون الغدة الجار درقية ينتج عنه نقص فى نسبة الكالسيوم• عيوب خلقية فى القلب حذف فى جينات الكرموسوم 224- حذف الذراع القصير فى كرموسوم 18 • قزامة ناتجة عن نقص هرمون النمو- التهاب فى الغدة الدرقية- سكر بالدم- نقص الأمينوجلوبلين (أ) حذف فى جينات الكرموسوم 18جدول (3)أمثلة لبعض الأمراض التى تنتقل عن طريق الجينات الجسدية السائدةالمرض الصفات طريقة الأنتقال1- أورام الغدد الصماء المتعددة• النوع الأول : يؤثر على الغدد الآتية:- الجار درقية مما يؤدى إلى زيادة هرمون الجار درقية مما يؤدى إلى زيادة نسبة الكالسيوم.- غددالبنكرياس مما يؤدى إلىأ- زيادة نسبة الأنسولين مما يؤدى إلى انخفاض السكر بالدم.ب- زيادة هرمون الجاسترين مما يؤدى إلى قرح بالمعدة وعصر هضم.- الغدة النخامية : مما يؤدى إلىأ- زيادة هرمون النمو مما يؤدى إلى العملقة.ب- زيادة الهرمون المدر للبن مما يؤدى إلى عقم واضطرابات الدورة الشهرية عند النساء وضعف جنسى عند الذكور.• النوع الثانى (أ) : يؤثر على الغدد التالية:- الفوق كلوية

مما يؤدى إلى مرض الصبغات المتعددة (فيوكرموسيتومه)- الغدة الدرقية مما يؤدى إلى زيادة هرمون الثيروكسين.- الغدة الجار درقية مما يؤدى إلى زيادة هرمونها .• النوع الثانى(ب) : يؤثر على الغدد التالية:- الدرقية مما يؤدى إلى سرطان بها- الفوق كلوية مما يؤدى إلى مرض الصبغات المتعددة.- أورام حول الأعصاب جسدى سائد قاهربجسدى سائد قاهرى2- مرض أورام الصبغات المتعددة• يؤدى إلى:- زيادة هرمون الأدرنالين والنورأدرنالين يؤدى إلى:* ارتفاع الضغط.* زيادة السكر.* زيادة انقباض القلب.* ارتخاء الأمعاء مما يؤدى إلى امساك. جسدى سائد قاهرى3- زيادة هرمون الجاردراقية الكاذب• زيادة الهرمون تؤدى إلى :- امساك مزمن- صداع- تيبس بالعضلات. جسدى سائد قاهرى4- سكر بالدم فى فترة الشباب زيادة نسبة السكر بالدم تؤدى إلى :- كثرة الأكل .- كثرة التبول . جسدى سائد قاهربجدول (4)أمثلة للأمراض التى تنتقل عن طريق الجينات الجسدية المتنحيةالمرض الصفات طرقة الأنتقال1- ظاهرة بندرد• تضخم بالغدة الدرقية ربما يكون مصحوب بزيادة هرمون الثيروكسين أو غالبا لا يؤثر فى زيادة الهرمون• صمم عن طريق تأثر عصب السمع جسدى متنحى2- نقص هرمون النمو• نقص فى قوة العضلات• نقص فى حجم العظم• تأثر التركيز• عدم الاستجابة للأنسولين جسدى متنحى3- ظاهرة لورانس مون بيدل• ضعف هرمونات الذكورة• سمنة زائدة• تضخم القلب• تأخر النمو جسدى متنحى4- تضخم الغدة الفوق كلوية الخلقى • يؤدى إلى زيادة هرمون :- الكورتيزون- الأندروجينمما يؤدى إلى:-فى النساء:- زيادة حجم الكليتورزفى الرجال :- زيادة حجم الذكر مع وجود صبغات فى بعض أماكن الجسد جسدى متنحىجدول (5)أمثلة لبعض الأمراض التى تنتقل عن طريق كرموسوم × متنحيةالمرض الصفات طريقة الأنتقال1- سلس بولى• النوع الأول العصبى: ظمأ شديد مع إخراج كمية بول شديدة.• النوع الثانى كلوى : أشد فى كمية الإخراج كرموسوم × متنحى2- عدم الإستجابة للأندروجين • نقص فى علامات الذكورة مع عقم وفى الغياب الكامل لتأثير الأندروجين يظهر الصبى بمظهر أنثوى كرموسوم × متنحى3- ظاهرة كنيدى• نقص علامات الذكورة• كبر حجم الثدى فى الذكور• ضعف مع انبضات فى عضلات الساق كرموسوم × متنحى4- أدرينوليكو دستروفى • مرض أدسيون (نقص فى إفراز هرمون الألدسترون)• ضعف وتنميل فى عضلات الساق• ضعف فى التحكم فى التبول والتبرز كرموسوم × متنحىجدول (6)أمثلة للأمراض التى تنتقل عن طريق جينات متعددةالمرض الصفات طريقة الأنتقا1-لالداء السكري• النوع الأول: إرهاق عام- شعور دائم بالجوع والعطش مع كثرة التبول.- نقص الوزن.• النوع الثانى :- كثرة التبول مع العطش مع كثرة الأكل.- حساسية جلدية.- إصابات فى العين مع ضعف النظر. - جينات متعددة مع إصابات بفيروسات تؤثر على البنكرياس- جينات متعددة مع أمور أخرى مثل السمنة وكثرة الأكل للسكريات2- تكيس المبايض• اضطراب فى الدورة الشهرية.• عقم• ظهور علامات الذكورة مثل الشعر• تضخم فى بطانة الرحم• ارتفاع الضغط - جينات متعددة مع عدم الحساسية للأنسولين- زيادة هرمون LH3- ظاهرة بيكوزوايدمانsyndrome widemmn-Beckwith • فتق حول السرة• نقص السكر فى المبتسرين• تضخم اللسان• تضخم أحد شقى الجسد عن الآخر - كلا نسختى الكرموسوم من أحد الآباء فقط دون أن يأخذ نسخة من الآخر