نظرة عامة جينية

على مرض هايبوفوسفاتيز

Soft Bones

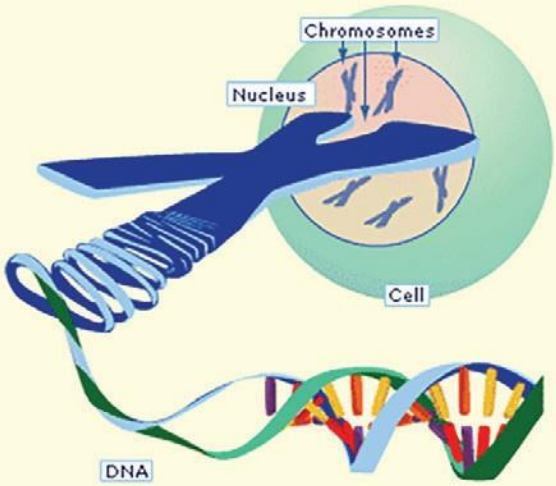
Finding the Key to HPP

خلفية عن

علم الجينات (الوراثة)

الخلايا هي اللبنات الأساسية لكل الكائنات الحية. جسمنا مكون من مليارات الخلايا. كل من هذه الخلايا يحتوي على حمض خلوي صبغي (DNA) مادة وراثية. الحمض النووي يحتوي على توجيهات وراثية ويخبر الخلية ماذا تفعل وكيف تنمو. يتم حفظ الحمض النووي في الكروموسومات. لدى البشر 23 زوجاً من الكروموسومات - بإجمالي 46 و كل زوج يسمى برقمه أو حرف لجنس الكروموسومات X و Y. كل مجموعة من الكروموسومات يأتي من كل من والدينا.

» مكونات الخلية



ليزا أرميرود.[1]

تقع الجينات في الكروموسومات وتحدد الخواص الجسدية. تتكون الجينات من الحمض النووي ويصنعون جزيئات تسمى بروتينات، اللبنات الأساسية لكل بنيات الجسم.

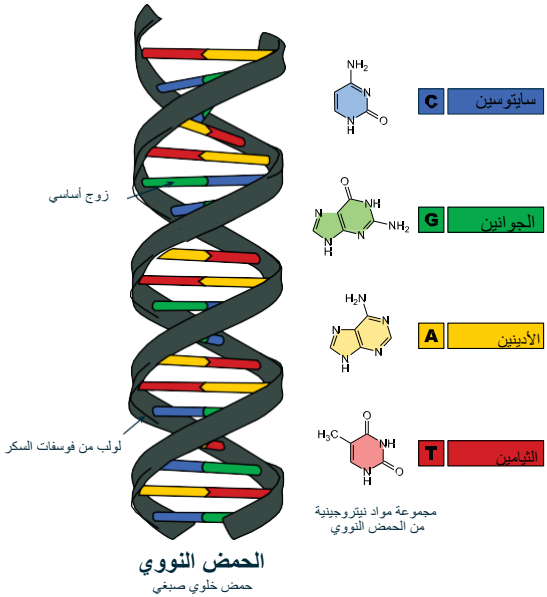
خلفية عن

الجينات (متابعة)

في جسم الإنسان كل جين يحتوي على رمز يتصرف كمخطط للخلية. الخلايا تستخدم هذا الرمز لصنع بروتين محدد مطلوب ليبقى أجسامنا صحية. كل شخص له نسختين من كل جين، أحداهما موروث من كل والد.

الجينات تتكون من تركيبات من الأحماض النووية: الأدينين (A)، الثيامين (T)، السيتوزين (C) والجوانين (G). الرمز الجيني يحدد كيف تتجمع تلك الحروف وتكون بنية الحمض النووي تسمى اللولب المزدوج، الذي يشبه السلم اللولبي. ترتيب أو تسلسل تلك الأحماض الأمينية يحدد التعليمات البيولوجية الواردة في شريط من الحمض النووي، مشابه لكيفية تكوين الحروف الأبجدية للكلمات.

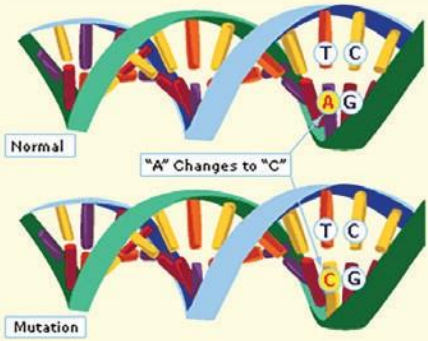
» الأحماض الأمينية



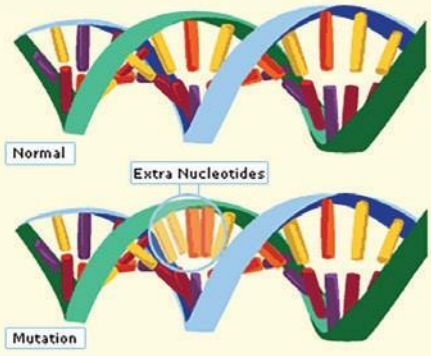
مقتبسة من: *البنيات الكيميائية من مجموعة من النيتروجين بواسطة رولاند1952.*[2]

» طفرات الحمض النووي

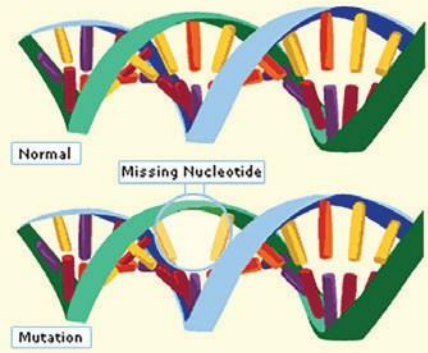
في بعض الأوقات يكون هناك أخطاء أو تغييرات في نمط الحروف في تسلسل الحمض النووي. تلك الأخطاء تعرف بأنها طفرات، يمكن أن تؤثر على جين واحد أو جينات متعددة. الطفرات النقطية هي تغييرات لحروف الحمض النووي. قد يكون هناك إدخال أو حذف في الجين يؤثر على سلسلة الحمض النووي الكاملة. بعض تلك التغييرات يمكن أن تسبب حدوث قصور وظيفي في الجين، ما قد يؤثر على بروتين محدد يصنعه الجين بصورة طبيعية. الاختلالات الوراثية تحدث بصورة كلية أو جزئية من تغيير في تسلسل الحمض النووي.



الطفرات النقطية



طفرة الإدخال



طفرة الحذف

ليزا أرميرود.[1]

أساس الجينات

هايبوفوسفاتيز

هايبوفوسفاتيز(HPP) هو خلل وراثي بسبب أحد الطفرات أو أكثر لجين يسمى الفوسفاتيز القلوي، أيسداين نسيج-غير محدد (ALPL). الفوسفاتيز القلوي يخبر الخلية أن تصنع بروتين يسمى فوسفاتيز قلوي غير محدد الأنسجة ALP .(ALP) هام في التطور الصحي للأسنان والعظام.

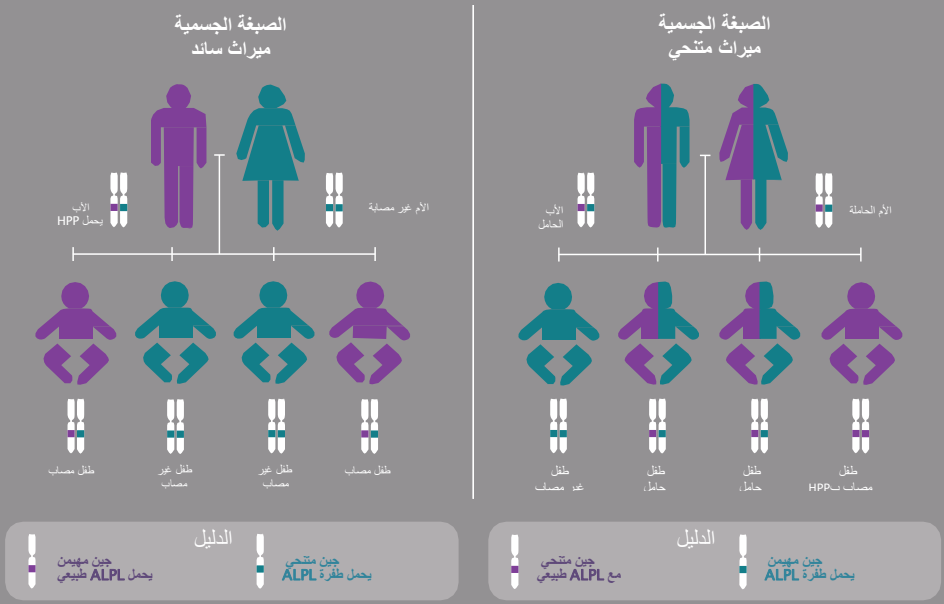
تم اكتشاف حوالي 300 نوع من الطفرات الجينية في ALPL التي تعمل الجين من العمل بشكل صحيح. تلك الطفرات الجينية تمنع العظام والأسنان من امتصاص المعادن الهامة والكالسيوم. التمعدن مهم لتكوين عظام وأسنان قوية وصلبة. بالإضافة إلى ذلك، هناك مثبط كيميائي يسمى بيروسفات غير عضوي (PPi) يتراكم في الجسم مسبباً تكلس معيب في العظام. هذا الاضطراب يضعف العظام، ويجلعها أكثر عرضةً للكسر. خطورة هذا الاضطراب تختلف بشكل كبير من مريض إلى مريض. تغييرات العظام مشابهة للكساح لدى الرضع والأطفال ولين العظام في الاشخاص البالغين.

HPP يتبع كلاً من الأمراض الصبغية الجسدية السائدة والنمط الصبغي المتنحي من الميراث. ميراث الأمراض الصبغية الجسدية السائدة يعني أن الشخص يحمل نسخة عاملة ونسخة غير عاملة من ALPL. شخص ذو شكل مهيمن من HPP يمكن أن يمرر كذلك نسخة غير عاملة أو نسخة عاملة من الجين لذريته. هذا يعني أن كل طفل يحمل فرصة 50% من الحصول على HPP منخفض.

لا يقوم كل شخص يحمل ALP بتطوير HPP. كلاً من الأشخاص البالغين والأطفال الحاملين لنموذج خفيف من HPP يميلون إلى توريثها في صورة أمراض صبغية جسدية سائدة. Ondonto-HPP، الذي يمكن أن يؤثر فقط على الأسنان، عادة ما يكون مرض صبغي جسدي سائد.

ميراث الأمراض الصبغية الجسدية المتنحية يعني أن الشخص يحمل نسختين غير عاملتين من ALPL. على الأرجح، أن كلا الوالدان قاما بتمرير نسخة غير عاملة. عادة ما يكون لدى الأباء ALP منخفض وأعراض HPP غير معرفة. إنهم يعتبرون حاملون HPP. حامل جين واحد مع طفرة لكن قد يكون لا يعاني من أعراض واضحة للمرض. بالرغم من ذلك، الحاملون قد يمرروا الجين المعدل لأطفالهم. إذا كان لدى اثنين حاملين للجين طفل، فطفلهم له فرصة 25% من وراثة HPP في نمط متنحي. الأشكال الأكثر حدة من مرضى HPP من الأجنة والمواليد متوارثة في شكل صبغة جسمية متنحية. بعض الأشكال الأقل حدة لدى القاصرين والبالغين متوارثة أيضاً بنمط صبغة جسمية متنحية.

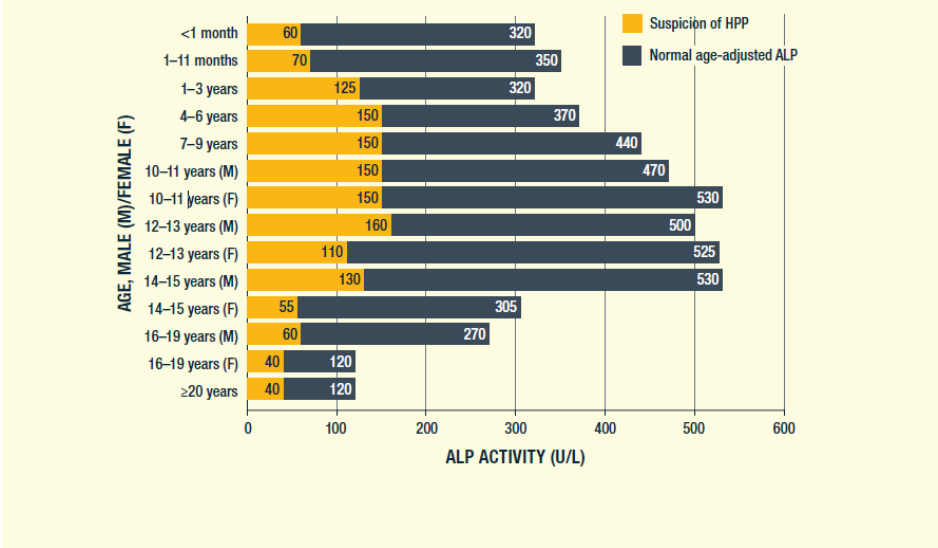
» الأمراض الصبغية الجسدية السائدة



تشخيص

عادة ما يتم تشخيص هايبوفوسفاتيز بواسطة قياس مستويات ALP في الدم. الأطباء يستخدمون أداة معدلة حسب العمر والجنس لتحديد النطاق العادي لمستويات ALP في الدم. مستوى منخفض من ALP فقط كثيراً ما يؤكد تشخيص HPP.

» النطاقات المرجعية من ALP المعدلة حسب العمر والجنس



دليل اختبار المعامل على الإنترنت ARUP، تم الدخول عليه في 31 مارس 2014 على www.aruplab.com. تم استخدامه بتصريح. ملحوظة: المستويات المرجعية تختلف بعض الشيء باختلاف المعمل ومنهج الاختبار.

بينما وجود ALP منخفض هو السمة المميز لوجود HPP، لكنه ليس المؤشر الوحيد على ضعف مستويات البروتين. لذلك من المهم تشخيص HPP من خلال مقاييس إضافية مثل المستويات غير الطبيعية من B6.

الأطباء يبحثون عن أعراض أخرى عند تشخيص HPP، بما في ذلك الفقدان السابق لأوانه لأسنان الطفل، ضعف العضلات وتشوه العظام. بشكل مستقل، هذه العلامات والأعراض لا تؤكد وحدها وجود HPP، لكن عند وجودها مع مستويات مصل دم منخفضة ALP يمكن تأكيد التشخيص.

الاختبارات الجينية

لأجل HPP

هل يجب أن أجري اختبار جيني عن HPP؟

قبل الخضوع لاختبار جيني، من المهم فهم كيفية أداء الاختبار، بالإضافة إلى الفوائد والمخاطر والقيود الممكنة للاختبار. سوف يحتاج المعمل إلى موافقة مستنيرة — معرفتك بالمخاطر والفوائد — قبل أداء الاختبار. عالم الوراثة السريري، أو الاستشاري الجيني المتخصص في HPP يمكن أن يساعد في شرح كيفية أداء الاختبار ومعاني النتائج.

الفوائد

الاختبار الجيني يمكن أن يتم قبل الحمل لتأكيد تشخيص HPP. الاختبار الجيني يمكن أن يساعد أيضاً العائلات التي لديها طفلك حاصل على تشخيص HPP.
فهم خطورة الوراثة على مستقبل أطفالهم. في حالات نادرة عندما لا تشير الأعراض والعلامات بوضوح إلى HPP، قد يكون الاختبار الجيني
مفيداً. الاختبار الجيني أثناء الحمل يمكن أن يساعد الأزواج على التخطيط بشكل أفضل لولادة طفلهم وتخفيف عدم اليقين بشأن وجود اضطراب وراثي. نتيجة الاختبار السلبية يمكن أن تجلب المزيد من راحة البال. يمكن للوالدين أن يتخذا قرارات مطلعة باستخدام نتائج الاختبار الجيني.

المخاطر

المخاطر المحتملة للاختبار الجيني تشمل العواقب العاطفية والاجتماعية. الأشخاص في بعض الأحيان يشعرون بالغضب والاكتئاب أو القلق أو الذنب بسبب نتائج الاختبارات. التحدث إلى متخصص رعاية صحية أو استشاري جيني قد يساعد في التعامل مع بعض من تلك المشاكل.

القيود

بينما يمكن للاختبار الجيني أن يحدد وجود طفرة في ALPL ونوع الطفرة، لا يوجد دليل أن الطفرة يمكن أن تتوقع خطورة المرض أو تقدمه. بالإضافة إلى ذلك، قد لا يستطيع اختبار واحد تحديد كل الطفرات المحتملة على الجينات الأخرى.

الاختبارات الجينية

لأجل HPP

الفرص

بينما يتعلم العلماء المزيد عن الطفرات المتعلقة بمرض HPP، يمكن إجراء تحسينات في الإدارة الطبية للأشخاص المصابين بالاضطراب وتطوير أساليب علاج جديدة.

أنواع النتائج

حتى الآن، ALPL هو الجين الوحيد المعروف بالارتباط بمرض HPP. هناك ثلاثة أنواع من النتائج: إيجابي، سلبي ودلالات متغيرة غير مؤكدة.

نتيجة الاختبار الإيجابية تعني أن اختصاصي الوراثة قد وجد تحول في جين ALPL يسبب HPP. نتيجة الاختبار السلبية تعني أنه لم يتم إيجاد تحول في ALPL. في هذه الحالة، لا يوجد أساس جيني للمخاوف الصحية للمريض. الدلالات المتغيرة غير المؤكدة — توصف عادةً بأنه "ربما" — مما يعني أنه قد تم إيجاد تحول في ALPL، لكن معنى التحول غير معروف.

هناك سيناريوين قد يشرحون الدلالات المتغيرة غير المؤكدة: التحول في ALPL قد لا يسبب HPP في فرد معين؛ أو تحول في ALPL
هو مجرد متغير طبيعي في السكان ولا يعني بالضرورة تطور أعراض HPP. هذا النوع من النتيجة أقل شيوعاً. عادةً ما تكون النتائج إيجابية أو سلبية.

الوصول إلى
الاختبارات الجينية

معظم المعامل التي تكشف عن HPP لن تقدم الاختبار مباشرةً للعملاء؛ فقط متخصص الرعاية الصحية هو الذي يمكن أن يقدم اختبار جيني. تكلفة الاختبار الجيني يمكن أن تختلف بناءً على المعمل ونوع الاختبار. اسأل مقدم الرعاية الصحية الخاص بك أو استشاري أمراض الوراثة عن أفضل اختبار لك. في المتوسط، الاختبار الجيني الفردي عن اضطراب HPP عادةً ما يتكلف بين 800-1500 دولاراً. عندما تكون الطفرة محددة، عادة ما تكون التكلفة حوالي 200-300 دولاراً.

بعض مزودي التأمين الصحي قد يقومون بتغطية تكلفة الاختبار الجيني لأجل HPP قبل التخطيط للخضوع لاختبار، قم بالاتصال بشركة التأمين الخاصة بك للسؤال عما إذا كانت تقوم بتغطية الاختبارات الجينية وقم بتجهيز المعلومات التالية:

- اسم الاختبار
- اسم المعمل
- رموز CPT (المصطلحات الإجرائية الحالية)

كل هذه المعلومات يمكن الحصول عليها بواسطة الاتصال بالمعمل. قم بسؤال مزود الخدمة الخاص بك عن التكاليف الخارجة عن التغطية؛ بعض شركات التأمين قد تقوم بتغطية جزء من التكلفة في هذه الحالة.

للقيام باختبار جيني، يتم تجميع نموذج دي إن أي عادةً من خلال اختبار دم أو في بعض الأحيان من مسحة من خلايا الخدم. يتم إرسال النموذج فيما بعد إلى المعمل للتحليل.

نتائج الاختبار يتم إصدرها عادةً خلال 2-4 أسابيع. من المهم تحديد موعد متابعة مع متخصص الرعاية الصحية لمناقشة النتائج وما تعنيها لك ولعائلتك.

استشارة

استشاري أمراض وراثية

استشارة الأمراض الوراثية هي عملية مساعدة الأشخاص على الفهم والتصدي للجوانب الطبية والنفسية والجينية للمرض. التشاور مع استشاري أمراض وراثية سوف يساعدك على اتخاذ قرارات مهمة وواعية عن الاختبارات الجينية، وسوف يشرح أيضاً نتائج وآثار الاختبارات الجينية. استشاري الأمراض الوراثية يمكن أن يساعدك على فهم معنى اضطراب ALPL وكيفية وراثة HPP.

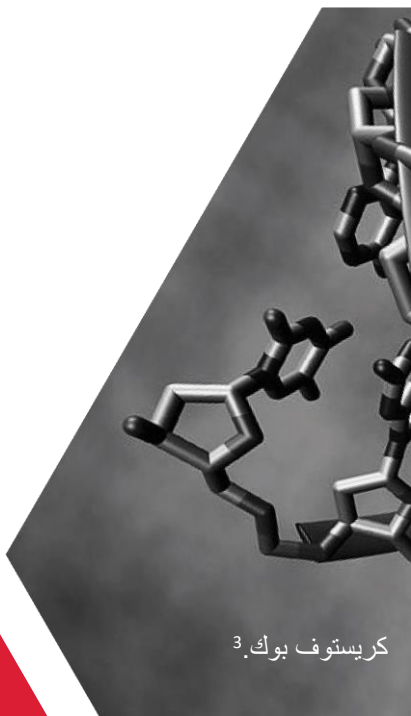
المصادر للمساعدة على إيجاد استشاري أمراض وراثية:

المجلس الأمريكي للاستشارات الوراثية

www.abgc.net

الجمعية الوطنية للمستشارين الوراثيين

http://nsgc.org



كريستوف بوك.[3]

حقوق الصور:

1. Aetna® Intellihealth. http://www.intelihealth.com/article/ dna-genes-and-chromosomes.
2. Difference_DNA_RNA-DE.svg, Roland 1952. http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Sponk/gallery
سمة المشاع الإبداعي- المشاركة المتساوية.
3. كريستوف بوك (معهد ماكس بلانك المعلوماتي). http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_methylation.jpg
سمة المشاع الإبداعي- المشاركة المتساوية.

للمزيد من المعلومات عن الجينات:

المرجع المنزلي للجينات

http://ghr.nlm.nih.gov/handbook

الكتاب الإلكتروني لتشخيص المرض النادر

/http://www.raregenomics.org/e-books

تعليم الجينات على الإنترنت (للأطفال)

/https://geneed.nlm.nih.gov

ملحوظات

ملحوظات

تشكلت مؤسسة Soft Bones في 2009 لتقديم المعلومات ولتكون مجتمعاً يقوم بتعليم، وتعزيز وربط المرضى المتعايشين مع HPP، وعائلاتهم، والمعتنين بهم.

تقوم المؤسسة أيضاً بتشجيع البحث في مرض العظام النادر هذا من خلال التوعية ومجهودات جمع التبرعات.

للمزيد من المعلومات، يرجى التواصل مع مؤسسة Soft Bones.

(866) 827-9937 – رقم مجاني

(973) 453-3093 – خط مباشر

www.SoftBones.org

المساهمين

شكراً للأشخاص التاليين على مساهماتهم:

ستيفن مام، الحاصل على الدكتوراة

مارك إي نونيز، دكتور الطب

إليزابيث سميث، ماجيستير علوم

كيتلينا ستيلمان

هذه النشرة
يتم توزيعها بواسطة شركة Soft Bones،
مؤسسة هايبوفوسفاتيز في الولايات المتحدة الأمريكية.

© 2017 Soft Bones Inc. جميع الحقوق محفوظة.