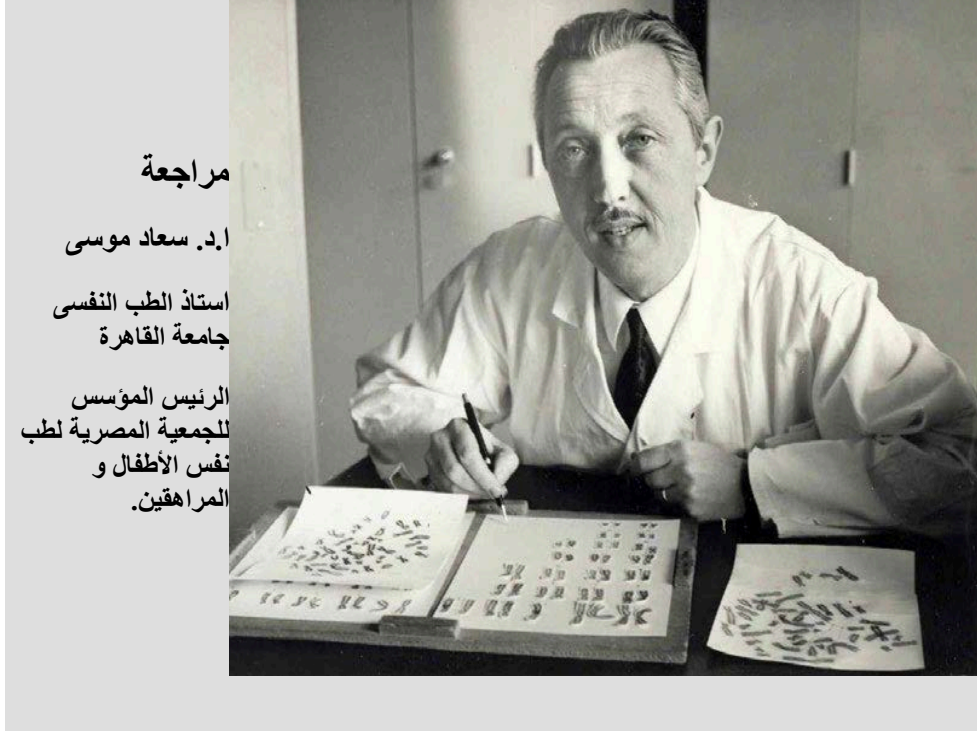


ما يجب ان يعرفه المشتغلين بصحة الطفل النفسية عن علم الوراثة

تأليف: روبرت التهوف

ترجمة: علا شاهين

مراجعة: سعاد موسى



مراجعة

أ.د. سعاد موسى

استاذ الطب النفسى
جامعة القاهرة

الرئيس المؤسس
للجمعية المصرية لطب
نفس الأطفال و
المراهقين.

د. روبرت التهوف

أستاذ مساعد طب نفس و علم
نفس الأطفال و طب الأطفال و
مدير قسم الوراثة السلوكية،
مركز فيرمونت للأطفال و
الشباب و العائلات، جامعة
فيرمونت، كلية الطب،
بيرلينتون الولايات المتحدة
تضارب المصالح: لم يبلغ عن
أى تضارب

ترجمة: أ.د. علا شاهين

استاذ الطب النفسى -كلية طب
القصر العيني- جامعة القاهرة
رئيس وحدة طب نفس الأطفال
جامعة القاهرة.
شكر خاص د داليا خليفة
مدرس الطب النفسى
-كلية طب القصر العيني- جامعة
القاهرة

جيروم ليجين (١٩٢٦ – ١٩٩٤) عالم وراثة وطبيب اطفال فرنسى الذى اكتشف ان الوجود الاضافى لجزء او كامل كروموسوم ٢١ يسبب متلازمة داون

هذه المطبوعة معدة لتدريب الاخصائيين أو المتدربين في الصحة النفسية و ليست للجمهور العام. الآراء المعبر عنها هي آراء الكتاب و لا تمثل بوجه خاص آراء المحرر أو IACAPAP . هذه المطبوعة تسعى لوصف أفضل العلاجات و الممارسات المعتمدة على الأدلة العلمية المتوفرة في وقت الكتابة كما تم تقييمها من قبل الكتاب و يمكن أن تتغير كنتيجة للأبحاث الجديدة. يحتاج القراء لتطبيق هذه المعرفة على المرضى بما يتفق مع قواعد و قوانين الممارسة في بلدهم. بعض الأدوية قد لا تكون متوفرة في بعض البلاد و يمكن للقراء الرجوع للمعلومات الخاصة بالأدوية بما انه لم تذكر كل الجرعات و الاعراض الجانبية. الهيئات، المطبوعات و مواقع الإنترنت تم الإستشهاد بها أو الربط بها لتوضيح مواضيع او كمصدر لمعلومات أخرى. هذا لا يعنى ان الكتاب، المحرر أو IACAPAP ينصحون بالمحتوى أو التوصيات، التى يجب تقييمها بعين ناقدة من قبل القارئ. مواقع الإنترنت يمكن أيضاً ان تتغير أو تتوقف. © IACAPAP 2016. هذه المطبوعة متاحة حسب [Creative Commons Attribution Non-Commercial License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). الإستخدام و التوزيع و إعادة الطبع بأى شكل مسموح بدون إذن مسبق طالما تتم الإشارة و الإستشهاد بصورة سليمة بالعمل الاصلى و الإستخدام غير تجارى.

الإشارة المقترحة:

Althoff RR. What child mental health professionals should know about genetics. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied s. Professions 2014



منح جيمس واطسون و فرانسيس كريك و موريس وليكينز جائزة نوبل في الطب لاكتشافهم تركيب الحمض النووي. انقر على الصورة لتشاهد جيمس واطسون يروي القصة الصريحة و المضحكة لكيفية اكتشافه هو و فرانسيس كريك تركيب الحمض النووي.

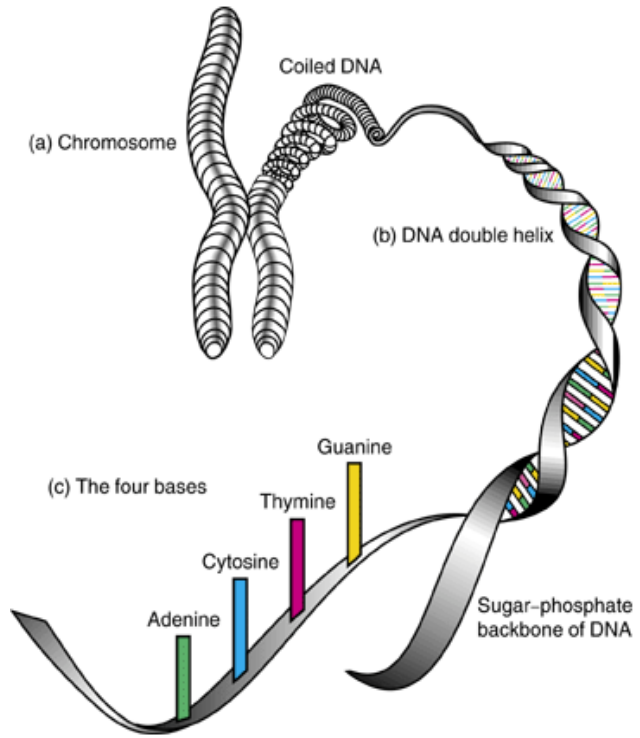
على مدى السنوات ال 20 الماضية، استفاد مجال طب نفس الأطفال والمراهقين من التقدم في مجال علم الوراثة السلوكي والوراثة الجزيئية. فبينما تم اعتبار الاساليب او الميكانيزمات المؤدية الي الحالات النفسية في الطفل في مراحل معينة من النمو متمثلة في او ناجمه عن آليات مثل "التثبيت" Fixation "في مرحلة معينة من التطور أو برودة الام "الأمهات الثلجة او "Refrigerator mother"، فإن اكتشاف الأسرة "familiality" والتورث في هذه الاضطرابات جعل الجدل فيما يتعلق بالدور الذي تلعبه الاسس البيولوجية في احداث هذه الامراض النفسية اقل قبولاً. من ناحية أخرى فان الوراثة التي تعلمها معظم الأطباء اعتمدت بالاساس على وراثه جين محدد يتم انتقاله من فرد لأخر طبقا لقانون مندل للوراثة. وحيث ان هذا النوع من الوراثة "جين واحد-اضطراب واحد" أمر نادر الحدوث نسبيا في اضطرابات الطفل النفسية، فقد كان هناك تصور بأن علم الوراثة النفسية لا يتحرك بالسرعة الكافية للوقوف على الأسباب الحقيقية وراء اضطرابات الأطفال النفسية.



هل هناك مصطلح لاتعرفه؟ انقر على الصورة و ستجد وصف و صور عن المصطلحات الوراثية الشائعة

وفي الواقع، لو كانت اضطرابات مثل اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة او التوحد، أو اضطراب الثنائي القطب في الأطفال سببها جين واحد، لكان قد تم التعرف عليه وتحديداه الا انه بدلا من ذلك، تعتبر الاضطرابات النفسية في الأطفال مثلا للصفات او السمات المعقدة التي لا تتبع الميراث المندي البسيط، وإنما تنجم عن جينات متعددة (والمرجح، بيئات متعددة) تعمل معا. وعلى هذا فيمكن القول انه للمساعدة في تفهم علم الوراثة في الاضطرابات النفسية للطفل علينا أولا تعريف المفاهيم الأساسية لعلم الوراثة. وهذا سيكون بمثابة التمهيد للطريقة التي تنتقل بها مشاكل الصحة العقلية من احد الوالدين إلى الطفل. ثم يلي ذلك مناقشة أهمية عمل فحص للأسر بشكل امبريقي (تجريبي) لتأكيد البيانات او المعلومات الوراثية والبيئية داخل الأسرة. ثم ننتقل الي وصف أنواع مختلفة من البحوث والدراسات في مجال علم الوراثة وكيفية تفسيرها. ويؤدي هذا بطبيعة الحال إلى مناقشة الفروقات بين الاضطرابات التي تنتقل من خلال جين واحد (المنديلية) مقابل الاضطرابات التي تعتمد على عدة جينات (معقدة). ثم ننتقل بعد ذلك لمناقشة مائة الاختبارات الجينية في هذه الاحوال الإكلينيكية والشروط، المناسبة للاستشارة الوراثية.

تحتوي كل خلية في الجسم البشري (باستثناء خلايا الدم الحمراء) على 23 زوجا من الكروموسومات.. هذه الكروموسومات: موروثه من كلا الوالدين . يساهم كل منهما بكروموسوم واحد لكل زوج من الكروموسومات لأطفالهم. (أ) يتكون كل كروموسوم من خيط ملفوف بإحكام من الحمض النووي. عند حله فإنه يكشف (ب) عن الشكل الحلزوني المزدوج. فإذا صورنا الحمض النووي كسلم ملتوي تتكون جوانبه من جزيئات من السكر والفوسفات، (ج) تتماسك معا بدرجة من مواد كيميائية تسمى (قواعد) وهي اربعة -الأدينين (A)، ثايمين (T)، جوانين (G)، والسيتوزين (C) مترابطة في أزواج على شكل درج و يسمى ترتيب هذه القواعد على طول السلم تسلسل الحمض النووي



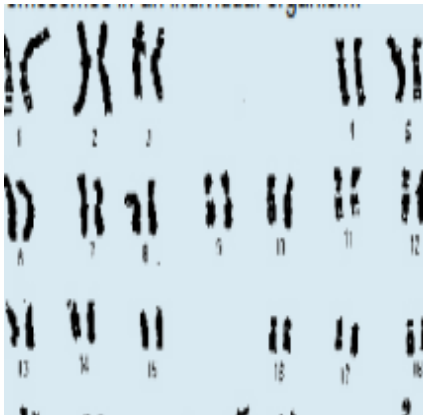
E Branscomb

المفاهيم الوراثية الأساسية

الأليل (Allele)

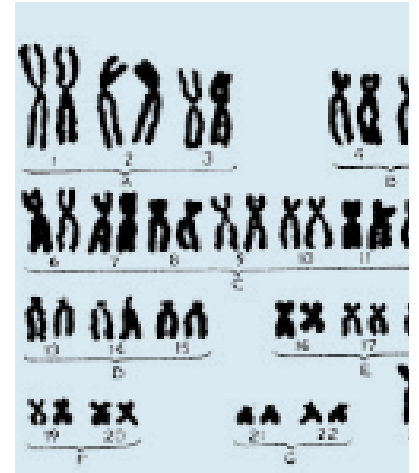
الأليل هو شكل بديل للجين (عضو واحد من زوج) الذي يقع في موضع معين على كروموسوم معين. وتحدد شفرات الحمض النووي هذه الصفات المميزة التي يمكن أن تنتقل من الآباء إلى الأبناء. ويرث الأفراد أليلين لكل جين، واحد من كل من الوالدين. فإذا كان الإليلين متماثلين يكون الفرد متماثل أو متجانس لهذا الجين (Homogenous) أما إذا كانت الأليلات مختلفة يكون الفرد متغاير أو غير متجانس (Heterogeneous) في التركيب الجيني. وطبقا لعلم الوراثة المنديلية التقليدية، يمكن لهذه الأليلات أن تكون إما سائدة أو متنحية. وبموجب هذا النموذج، إذا كانت هناك سمة تتأثر بجين واحد فإن الكائن الذي لديه مركز غير متجانس فإنه بطبيعة الحال يحمل الأليل سائد وآخر متنحي، وبالتالي يظهر تأثير السائد ظاهريا على الكائن الحي. كذلك فإن الأليلات تنقسم إلى أليلات "كبيرة" Major والأليلات "صغيرة" Minor على أساس الجين السائد بين السكان (Population) تعتبر الأليلات عامه common في حالة وقوعها في نسبة تجاوز 1% في عدد السكان. خلاف ذلك، فهي تعتبر "نادرة". Rare

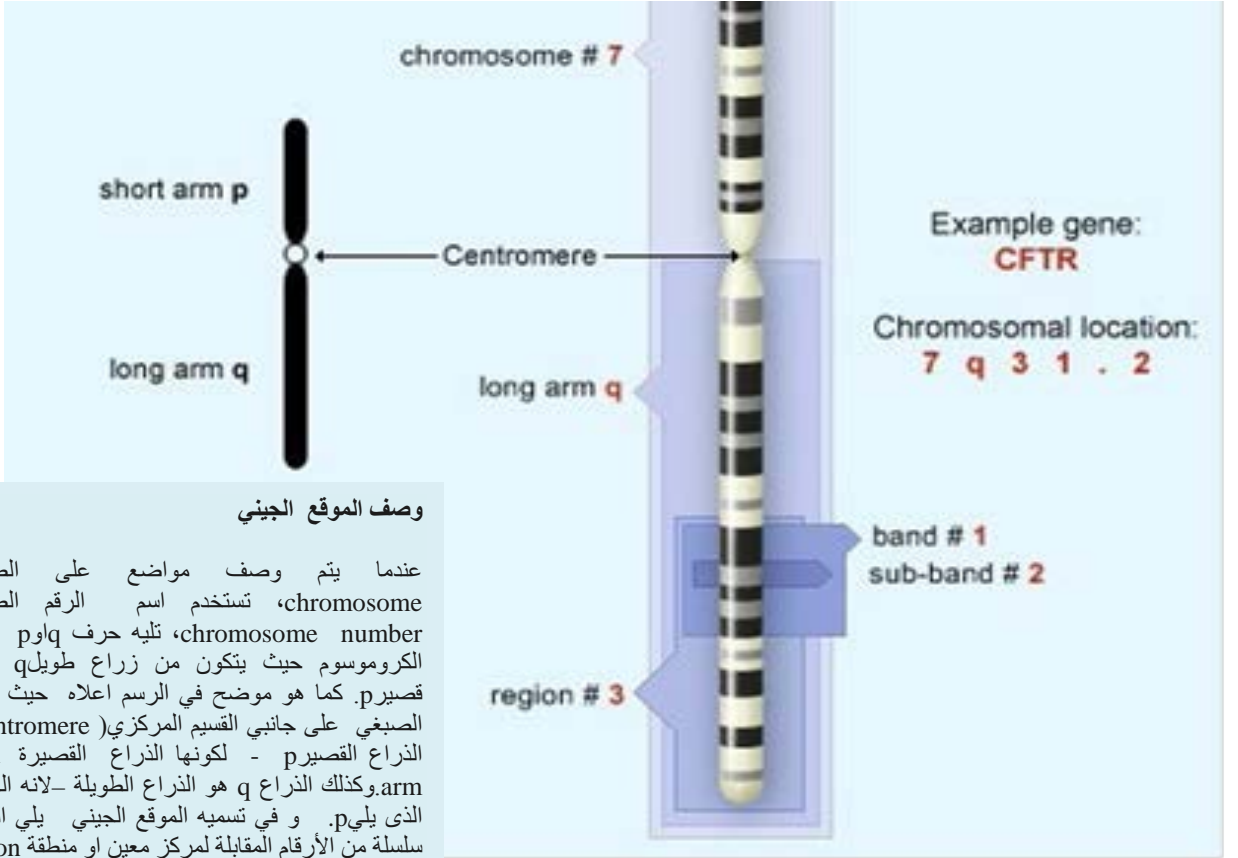
تتمركز الفكرة الأساسية للوراثة في الأمراض النفسية حول نواة الخلية، حيث يتم نسخ الحمض النووي منقوص أو منزوع الأكسجين (DNA) إلى رسول حمض النووي الريبسي (mRNA)، وهو ما يتم ترجمته في الريبوسوم Ribosomes عن طريق الحمض الريبسي النووي النقال (tRNA) إلى بروتين. وتقوم البروتينات بعمل الخلية - حيث يجري نقلها داخل وخارج غشاء الخلية لتكون بمثابة مستقبلات النواقل العصبية Receptors of neurotransmitters، وتقوم بتغيير طريقة ارسال الخلية، وكذلك تعمل كناقلات للأنظمة البيولوجية الأخرى... الخ. هذه العقيدة أو المبدأ الأساسي لعلم الأحياء الذي يؤكد أن الحمض ال نووي DNA ينتج الحمض النووي الريبسي (RNA) الذي يمد الخلية بالبروتين اللازم لعمل جميع الروابط الأخرى التي سنناقشها تباعا. ولأن البروتينات في الخلايا العصبية تبدأ أولا باعتبارها رمز أساسي في الحمض النووي، فإن وظيفة الخلايا العصبية يمكن أن تتأثر باختلاف شفرة الحمض النووي. وعلاوة على ذلك، لأن الحمض النووي ثابت في كل خلية، على الأقل من حيث الشكل، وكذلك له نمط ثابت في تزاوج النوكليوتيدات القاعدية، ولا يحتاج المرء أن ينظر للخلايا العصبية مباشرة لفهم هذه الروابط. وعند اخذ عينه من الحمض النووي من أي خلية في الجسم (في معظم الأحيان من الخلايا الليمفاوية في الدم أو من النسيج فوق الجلدي الموجود في الخد / الغدد اللعابية) يمكن أن نستكشف تسلسل الحمض النووي في بقية أنحاء الجسم. وفي حال حدوث تغيير في شفرة الحمض النووي و يكون هذا التغيير مصاحب تفاضليا لاضطراب نفسي، تكون خطوة لفهم النظام البيولوجي الذي يستند عليه هذا الاضطراب واحد المفاهيم الرئيسية الأخرى هي ضرورة توضيح اهمية اختبار الحمض النووي في مجال طب نفسي الأطفال. حيث يتم تمرير الحمض النووي من الآباء إلى الأطفال. ويعتبر الحمض النووي مكون من جزيء مزدوج الخيط. يستمد أحد الخيطين أو الكروماتيدات من أحد الابوين والخيط الثاني من الآخر، ويوجد على جانبي كل من هذه الخيوط، سلاسل من النيوكليوتيدات، التي تجمعت بعضها لعمل وحدات وظيفية، تسمى جينات (مورثات) والتي تشفر البروتين. أجزاء أخرى من الكروماتيدات تكون متداخله في المناطق الجينية Intragenic أو موجوده بين الجينات in-between genes هذه المناطق في حد ذاتها تكون مهمه بشكل غير مباشر لعمل البروتينات، يتم تمرير كل من الجينات والمناطق داخل الجين من الآباء إلى الطفل. وغالبا ما تأتي الجينات في صوره شكلين تسمى الأليلات. وعلى هذا يتلقى الطفل أحد الأليلات من الام والأليل الآخر من الاب، وهكذا، فإنه يمكن للمرء أن يتتبع الأليل بعينه خاص بأحد الجينات ومرتبطة بحدوث مرض أو اضطراب معين في الأسرة من خلال تتبع الارتباطات أو العلاقة بين جينات محدد و امراض بعينها. ولهذا فإن الاعتماد على فكره المناصفة في انتقال الحامض النووي من الابوين مكن الباحثين والإكلينيكين في تحديد الطرق أو الامنات المختلفة لوراثه مرض أو اضطراب ناجم عن خلل جيني احادي على سبيل المثال، هنتجتون كوربا تورث من خلال مضاعفه تكرار محدد



النمط النووي Karyotype

والنمط النووي هو رقم ومظهر من الصبغيات في نواة الخلية. ويستخدم هذا المصطلح أيضا للدلالة على مجموعة كاملة من الصبغيات في الكائن الحي الفردية. وهو يصف عدد كروموسومات الكائن الحي، وكيف تبدو تحت المجهر الضوئي: من حيث الطول، مكان القسم المركزي centromere والاختلافات بين كروموسومات الجنس Sex chromosomes، وأي من الخصائص الفيزيائية الأخرى. ويحدد الشكل (أ) النمط النووي الطبيعي للإنسان الذكر، في حين أن الشكل (ب) على النمط النووي من الشخص المصاب بمتلازمة داون.





وصف الموقع الجيني

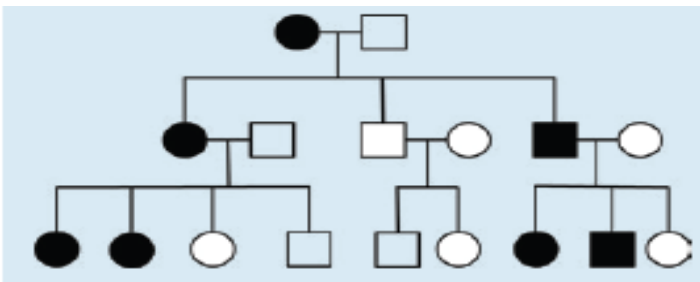
عندما يتم وصف مواضع على الصبغي chromosome، تستخدم اسم الرقم الصبغي chromosome number، تليه حرف q او p ذراع الكروموسوم حيث يتكون من ذراع طويل q واخر قصير p. كما هو موضح في الرسم اعلاه حيث يحمل الصبغي على جانبي القسيم المركزي (centromere) الذراع القصير p - لكونها الذراع القصيرة petit arm. وكذلك الذراع q هو الذراع الطويلة -لانه الحرف الذي يلي p. وفي تسميه الموقع الجيني يلي الذراع سلسلة من الأرقام المقابلة لمركز معين او منطقة region، والفرقة band، ومن ثم الفرقة الفرعية sub-band.

في الحالة، p16.3 4 يعين الذراع القصير للكروموسوم 4، المنطقة 1، الفرقة 6 ودون الفرقة او الفرقة الفرعية 3. في هذا الرقم، والجين المعروف CFTR 7.q31.2 (cystic fibrosis، regulator، ويطلق عليه التليف الكيسي الغشاء منظم عبر الغشاء) ويقع على الذراع الطويلة من كروموسوم 7 موقف 3 الفرقة 1 والفرقة ال فرعية 2.

تسميه الجينات

تتم تسمية الجينات من قبل أولئك الذين يكتشفونها وتعطى في كثير من الأحيان أسماء الملونة او الموضحة، ومثال هذا هو الجين هنتجتن نسبة الي مكتشفه. ويرتبط هذا الجين مع هنتجتون الرقص Huntington Chorea، وعادة ما تكون مكتوبة الجينات بخط مائل صغير.

ثلاثي النوكليوتيدات في منطقة معينة من الجينوم (4 p16.4). وتنتقل هذه المنطقة من الكروموسوم من الأم إلى الطفل مع تقادم شدة الأعراض في كل جيل لاحق لزيادة المتراكمات الناجمة عن هذا النمط الوراثي. وقد نشأت فكره الانتشار او الوراثة الأسرية familiarity من خلال دراسة وتتبع التاريخ المرضي داخل الاسر التي تعاني من هذا المرض هنتجتون (انظر الشكل A.13.1). وتبع ذلك اكتشاف كروموسوم ذات صلة وثيقة، وبعد ذلك تم تحديد جينات معينة في تلك المنطقة. متمشياً مع أن العقيدة المركزية المذكورة أعلاه فإن هذا الجين- هنتجتين يرمز للبروتين هنتجتين المتسبب في احداث هذا المرض



شكل A.13.1 يوضح الصفات heritable traits القابلة للتوريث في تسلسل الانساب Family Pedigree

في تسلسل الانساب الدوائر تمثل الإناث والمربعات تمثل الذكور. تمثل الدوائر والمربعات في حالة تأثر هذا الشخص بسمية معينة. الخطوط الأفقية التي تربط الأفراد تمثل الزوج والتزاوج. خطوط عمودية تمثل نسل هذا الزوج من التزاوج

وراثيات الاضطرابات النفسية في الاطفال

بالنسبة لمعظم الاضطرابات النفسية للأطفال، فإن نمط مندلية التوريث لا تنطبق. بدلا من ذلك، ترتبط الاضطرابات النفسية الأطفال والمراهقين بعلم الوراثة في واحدة من ثلاثة سيناريوهات، ولا يستبعد بعضها بعضا

1- فرضية النمط الشائع للمرض الشائع

2- فرضية النمط النادر للمرض الشائع

3- فرضية التفاعل الجيني البيئي

وحيث ان هذه الفرضيات قد نبعث من وأدت إلى نهج بحثي مختلفة قليلا فسوف نستعرض كل منهم باختصار

فرضية النمط الشائع للمرض الشائع

في هذه الفرضية، الاضطرابات النفسية للأطفال، هي نتيجة لتراكم تأثير عدد من المورثات والجينات الشائعة، يساهم كل منها بصورة طفيفة في ظهور المرض. في هذه الفرضية يتم الاحتفاظ بمورثات التي لا يتم انتخابها بالانتقاء الطبيعي في عدد من السكان لما لها من افضلية للعمل بشكل ايجابي في بيئات اخري ومع مورثات اخري. وعندما يتم وضع ما يكفي من الأليلات التي تمثل خطورة معا، فإن التأثير المشترك لها يكفي لدفع الأطفال نحو اضطراب بعينه. تدعم هذه الفرضية بالنتائج التي أثبتتها Constantino وآخرون (2010) التي أظهرت بالقياسات الكمية انتشار او شيوع سمات التوحد بين أشقاء الاطفال المصابين بالتوحد. وكذلك فان هناك اراء مماثله في اضطرابات فرط الحركة و نقص الانتباه.

يشير هذا إلى أن هناك تكس للمورثات او الجينات في الاسر بأشكال متفاوتة في تأثيرها على الافراد وقد تصيب شخص واحد بجرعة أعلى تكفي لظهور المرض والمزيد من الدعم لهذه الفرضية يأتي من النتائج في أدبيات علم الإضافة الوراثية للاضطرابات Additive genetics of disorders (كما سنرى لاحقا تحت عنوان "دراسات التوائم" Twin و "تحليل سمة معقدة على نطاق الجينوم" Genome wide complex trait analysis). وقد اتسق هذا مع نتائج دراسات محدودة نسبيا توضح التأثير الكبير لبعض الجينات لاضطرابات نفسية في الأطفال باستخدام الروابط على نطاق الجينوم (GWAS).

فرضية النمط النادر للمرض الشائع

وتستند هذه النظرية على أن الاضطرابات النفسية الشائعة ترتبط بوجود تراكم للطفرات النادرة في مجموعة سكانية معينة. ويفترض أنصار هذه الفرضية أن حدوث واحدا أو أكثر من هذه الطفرات النادرة (أقل من 1٪ تواتر أليل) على ذات المسار التنموي الحرج للطفل يؤدي الي ظهور الاضطرابات النفسية لاحقا (Hoffman & State، 2010). وقد استخدم هذا النموذج للمساعدة في شرح سبب حدوث حاله مرضيه بين عائله من الأصحاء. قد يحدث في بعض الأحيان، لأن عملية تكرار الحمض النووي DNA replication و ما يعقبه من توريث لاحق تم بشكل مضطرب مما ادي إلى تغييرات في تسلسل الجينات التي يتم تمريرها من الأم أو الأب إلى الطفل. تسمح هذه العملية باستحداث طفرة تؤدي الي طفرات جديدة يتم تمريرها الي الطفل. ويشكل تراكمها صعوبة بالغة.

مثال لذلك، وطبقا لهذه النظرية، وجود أعلى نسبة من هذه المتغيرات النادرة في أسر الاطفال من مصابي التوحد حيث يوجد فرد واحد مصاب بالتوحد بين افرادها (ما يسمى نوع الأسرة "البسيط" Simplex families) (Sebat وآخرون، 2007). ونظرا لإمكانية انتقال هذه الطفرات الجديدة عبر الاجيال فانه يمكن القول ان هذه الطفرات النادرة يكون لها عميق الاثر في الاجيال اللاحقة مما يجعل تركيزها في التجمع الجيني أقوى. وفي أقصى درجاتها فان هذه الطفرات النادرة قد تسلك فيما بعد مسلك صفات مندل من حيث انتقالها عبر الانساب مع تزواج الافراد

- فرضية التفاعل الجيني البيئي

تستند هذه الفرضية علي مبدأ أن أيا من المتغيرات العامة أو المتغيرات النادرة (في معظم الأحيان العامة) يكون لها تأثير- يظهر كمرض نفسي لدى الطفل - إذا وضعت في البيئة التي تظهر بجلاء التأثير الضار لهذه الجينات، و كما هو مبين أدناه فقد كانت هذه الفرضية متمركزة تماما حول علم الوراثة النباتية لبعض الوقت، الا انها انتقلت لادبيات موروثات السلوكيات البشرية مع نتائج كاسبي وموفيت في السنوات المبكرة ل2000 مع سلسلة من أوراق مؤثرة (Caspi وآخرون، 2002؛ Caspi

وآخرون، 2003) تم التأكيد على تأثير البيئة التي ينشأ فيها الطفل في وجود نمط جيني موروث Genotype على رفع خطورة الإصابة بالمرض في وقت لاحق. وعلى الرغم من عدم تكرار مثل هذه النتائج بشكل كبير إلا أنها قد وضعت الأساس ليزدهر علم التخلق Epigenetics والتعبير الجيني Gene Expression في مجال طب نفس الأطفال والمراهقين. في القسم التالي، سنقوم بشرح أنواع من دراسات علم الوراثة التي من المرجح تناولها في أدبيات الاضطرابات النفسية في الاطفال والمراهقين وسنحاول الاستناد فيها على كل من هذه الفرضيات الثلاث السابقة الذكر.

أنواع مختلفة من الدراسات الجينية وكيفية تفسيرها

هنا، نحن نصف أنواع من الدراسات الجينية المرجح أن تظهر في الأدبيات وتقديم بعض التفاصيل كما اننا سنعرض ونتصدى بشكل مفصل لبعض التساؤلات "عن متي يكون الاختبار الجيني مناسباً" وكذلك معلومات محدده حول الاختبارات الجينية السريرية

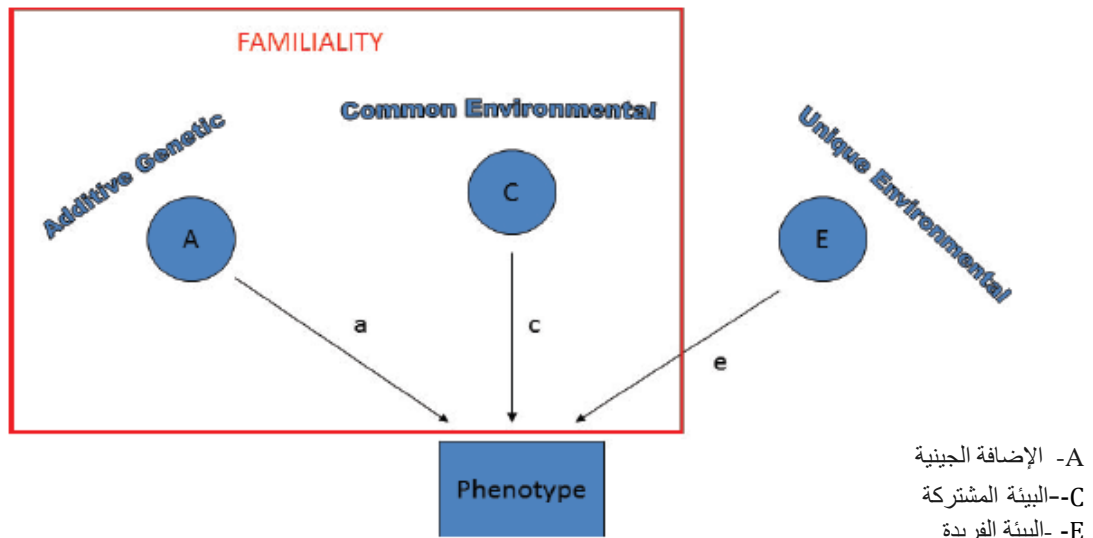
الدراسات الأسرية Family studies

تأثير البيئة
تأثير البيئة الخاصة التي تؤثر على الفرد (E) في الدراسات الجينية السلوكية يشمل أيضاً كل خطأ في النماذج وليس مجرد التباين البيئي الفريد. ومن أجل الحصول على قياس أفضل للبيئة الفريدة من نوعها، على وجه التحديد، لا بد من اللجوء إلى تصاميم معقدة جداً مثل الأطفال التوائم، والتي وصفها جيداً بومسما وآخرون (2002)
Boomsma et al., 2002

تعتبر الدراسات الأسرية هي الأساس في دراسة علم الوراثة. كما ذكر أعلاه، حيث يتم تمرير الحمض النووي من أحد الوالدين إلى الأطفال. ولذلك فإن الجينات أو المورثات المسببة للأمراض تكون منتشرة في هذه الأسر. وكان للدراسات الأسرية فائدة كبيرة في ترسيخ علم الوراثة تقريباً في جميع الاضطرابات النفسية في الاطفال. تتطلب الدراسات الأسرية وجود مصادر للمعلومات من اثنين على الأقل، ولكن في معظم الأحيان ثلاثة أو أكثر من أفراد الأسرة ليتم تحليل هذه المعلومات لتحديد انتشار سمة معينة في بعض الأسر أكثر من غيرها. بالطبع هناك انتقال أسري Familial transmission لأشياء أكثر من الحمض النووي من الآباء إلى الأبناء. الثراء، على سبيل المثال، على الرغم من أنه يسرى في الأسر إلا أنه لا ينتقل وراثياً. ونؤكد هنا إن كلا من التأثيرات البيئية و المورثات الجينية مسئولتان عن الأسرية وفيما يتعلق بالوراثة الجينية السلوكية، فمن المفترض أن أي سمة أو صفة تتأثر بوجود عوامل ثلاث على الأقل

- الجينات (A)
- البيئة الخاصة التي تؤثر على الفرد (E)
- البيئة المشتركة (C) - وهو مقياس لكيفية التشابه بين طفلين من نفس الأسرة، بغض النظر عن التشابه الجيني Figure A 13.2

A 13.2 : الاسرية في صفة تشتمل على شقين وراثي و بيئة مشتركة



A- الإضافة الجينية
C--البيئة المشتركة
E -البيئة الفريدة

وفي دراسات الأسرة لا نستطيع ان نفصل بين الإضافة الجينية (A) والبعد البيئي لان كلاهما يشارك بشكل فعال في سريان الاضطرابات في الاسر. ومن ثم محدودية الدراسات الأسرية على الرغم من انها تساهم في اثبات سريان الاضطرابات في الاسر إلا إنها ليس لها علاقة بالتوريث الا في وجود علامات وراثية محدده genetic markers أو تثبيت البيئة المحيطة. وللتفريق او الفصل بين العوامل الوراثية والبيئية داخل الأسرة يجب ان نتجه للنظر الي دراسات التوائم والتبني.

دراسات التوائم والمتبنيين Twin and Adoption Studies



اضغط على الصورة
للوصول إلى الفيديو
كليب عن كيف يكون
الحال كوننا التوأم
المتطابق (07:02)

تحدد دراسات التوائم والتبني معامل ثابت مرتبط سواء بالعوامل البيئية أو الوراثية او كلاهما (في حالة دراسة تبني التوائم). على الرغم من ان دراسات التبني لا تزال نادرة نسبيا، الا انها امدتنا برويه واضحة لمدي تأثير السمات بالعوامل البيئية. كذلك فان دراسات التبني ساعدت في تقييم مدي تشابه الاطفال لوالديهم الحقيقيين مقارنة لأبائهم بالتبني. فإذا تشابه الأطفال مع آبائهم بالتبني أكثر مما هو متوقعا بمحض الصدفة فان هذا يشير إلى تقاسم النفوذ البيئي. وعلى الرغم من ندرة دراسات التبني مقارنة بكل من الدراسات التي اجريت على التوائم أو الاسر، فقد أثبتت شيوع ارتباط العوامل البيئية باضطرابات الشخصية والسلوك المضاد للمجتمع. كذلك من المرجح ان تعكس ندرة دراسات التبني، صعوبة التحكم في المتغيرات المتعلقة الاهل البيولوجيين عندما لا يتمكن الباحثين من الحصول على معلومات عن احد او اكثر من الاباء البيولوجيين

قياس التوريث Quantifying heritability

التوريث يمكن تعريفه بأنه نسبة مظهرية التباين Phenotypic variance الناجم عن التباين الوراثي. Genetic variance. التوريث هو الإحصائية التي تنطبق على التباين المجتمعي وليس على الأفراد أو على الصفات كسمة ثابتة. والتوريث المرتفع او الشديد يعني أن العوامل الوراثية تشكل الكثير من التباين في المسؤولية لإظهار سمة معينة في مجموع سكان محدد عند نقطة زمنية معينة. وهذا لا يعني أن العوامل الوراثية تلعب دورا رئيسيا في السببية لوجود صفة ما في أي فرد واحد " (راتر وآخرون، 2006 Rutter et al 2006)

التوريث عند الحد 0.30، يعتبروه متدنيا و معتدل بين 0.30 و0.60 اما إذا تجاوز 0.60 فيعتبر عاليا. وعلى سبيل المثال بالنسبة لتوريث الذكاء هو من 0.45-0، الى 0.75 (معتمدا على السن، أعلى كلما تقدم السن) ويصل إلى 0.85 لاضطراب ثنائي القطب.

لتوريث يمكن تقديره باستخدام ضعف الفارق العددي للارتباط بين التوائم المتجانسين MZ و التوائم الغير متجانسين DZ. وعلى سبيل المثال في دراسة أعراض الوسواس القهري في الأطفال، كان الارتباط بين الذكور التوائم المتجانسين (MZ) 0.51 بينما كان الارتباط بين الذكور التوائم الغير متجانسين (DZ) 0.34، مما يؤدي إلى تقدير توريثي Heritability estimate 0.34 كنتاج من $[2(r_{MZ}-r_{DZ}) = 2(.51-.34)]$ (Hudziak وآخرون، 2004). في كثير من الأحيان، وكما هو الحال في هذا المثال نجد ان معدل الارتباط المتوقع في التوائم المتجانسة يقع ما بين الارتباط التوافقي للتوائم المتجانسة وضعف معدلها. وفي هذا المثال اسهمت الوراثة المضافة و البيئة المشتركة بدور ولتحديد مدي مساهمه كل منها يستخدم الباحثون في مجال التوائم نموذج المعادلة الهيكلية، التي تفترض أن الوراثة المضافة والبيئة المشتركة متغيرات غير قابله للقياس او انها كامنة وتنسب العلاقات بينهما استنادا على البيانات (لمراجعة انظر (Sham و Rijswijk، 2002)

ويتم مناقشة تقديرات التوريث في الاضطرابات النفسية للطفل أدناه ويتم توضيحها في الجدول A.13.1.

وعلى النقيض من الدراسات التنبئي حيث تنوع البيئة نجد دراسات التوائم التي تسمح بفصل منهجي للبيئة عن الموروثات أو الجينات المضافة على أساس التباين البيولوجي النوعي للتوائم تتشارك التوائم إما بكل مورثاتهم Genes جيناتهم (توأم متطابقة أو متماثلة 'احادي الزيجوت، Monozygotic) أو نصف المورثات أو الجينات (توأم غير متطابق أو ثنائي الزيجوت Dizygotic) مما يسمح بمقارنة معدل التوافق لاضطراب معين بين التوائم أحادي الزيجوت (MZ) و التوائم ثنائي الزيجوت (DZ) كاختبار أولي للمساهمة الجينية. فإذا كان المرض في الاصل وراثيا فان معدل الحدوث يصل الي الضعف في التوأم احادي الزيجوت مقارنة بالتوائم ثنائيي الزيجوت حيث تسلسل الحامض النووي ينتقل بنسبه 100% في النوع الاول مقارنة بالنوع الثاني بمتوسط 50% مما يظهر دور الاضافات الوراثية genetic additives بعيدا عن السيطرة او الغلبة الوراثية وانحراف التقييم او التفاعلات الأخرى. في المقابل إذا لم يكن للمورثات دخل فسوف يتساو معدل التوافق بين التوائم احاديه الزيجوت MZ وثنائيي الزيجوت DZ. دور تقدير التأثيرات الجينية المضافة باستخدام تصاميم التوأم هي الأكثر اتساقا مع نموذج النمط الشائع للمرض الشائع-المذكور أعلاه حيث تحدث علي غرارها كل التأثيرات الجينية عبر مجموعة التوائم. وتتسم دراسات التوائم بميزة إضافية لكونها قادرة على السيطرة على التأثيرات الجينية أثناء اختبار تأثيرات بيئية محددة وذلك عند مقارنة التوائم المتماثلة (MZ) عند توافقه أو اختلافه في سمة معينة. في هذه الحالة، قد تلعب الطفرات الحديثة دورا أكبر، حيث قد يكون من المحتمل لأحد التوائم (MZ) ان يحمل طفرة في حين لا يحملها الآخر مساندا نظريه نمط نادر مرض شائع (Ehli وآخرون، 2012). ومع ذلك، هذا أمر نادر الحدوث في الاضطرابات الوراثية. ويمكن أيضا استخدام دراسات التوائم لتقييم الأسئلة الأكثر تعقيدا مثل قضايا تأثير الهوية الجنسية Gender effects (باستخدام توأم من الجنس المعاكس Opposite sex twin) وتحيز مصدر المعلومات Informant bias. لمعرفة مزايا اخرى لتصاميم التوأم، انظر بومسما وآخرين (2002) Boomsma et al.

متعددة الأشكال النووية المنفردة (Single nucleotide polymorphism SNPs)

وهي التغيرات الطارئة على شكل نوي محدد على مسار مسلسل الحمض النووي. وتختلف متعدده الأشكال المنفردة باختلاف البشر ولذا يمكن الاعتماد عليها كمصدر للتباين في الجينوم. ولهذا فقد وجد ان هناك عشرة ملايين من الأشكال النووية المتعددة على الجينوم البشري وهي تستخدم من قبل الباحثين للإشارة الي او لتمييز أجزاء معينه في الجينوم. وعند وجودها داخل الجين تكون الاختلافات البيئية هذه مرتبطة بمرض محدد متعلق بهذا الموروث او الجين. بينما توجد خارج المورث او الجين فيكون ذلك مرتبط بوظيفه المورث او الجين من خلال الربط غير ال متوازن Linkage disequilibrium والذي يعكس كيفية تأثير توريث علامتين محددتين Markers معا، وأحيانا يمكن القول ان متعددة الأشكال النووية المنفردة لديها حاله من عدم الاتزان الرباطي المرتفع (high LD) نتيجة لقدرته في معظم الاحيان على القيام بالإحلال مكان الآخر مترتب على هذا الرباط المرتفع

دراسات الجينات المحددة Candidate Gene Studies

بمجرد ان حددت الدراسات الأسرية واقرت دراسات التوائم والتبني التوارث، يستطيع الباحثين ان يعكفوا على تحديد المورثات او الجينات المشاركة بشكل دقيق. وبالكشف عن هذه الجينات يمكننا تصميم وتجربة علاجات تعمل مباشرة على المسارات الفسيولوجية المؤدية الي أنماط مرضيه بعينها.

. وكثيرا ما تم اجراء دراسات حول الجينات المحددة وهي الجينات المفترض أن تشارك لسبب ما في النمط المرضي الظاهري- وهناك مثال تقليدي او كلاسيكي وهو جين مستقبلات الدوبامين (D4 DRD4) والتي، كما يوحي الاسم، يرمز الي النوع الفرعي D4 من مستقبلات الدوبامين.. الجين DRD4 لديه عدد من متعددة الأشكال النووية المنفردة (النيوكلوفايد) SNPs وأيضا لديه مركز

يحتوي على عدد متغير من مكررات التاندم (VNTR). ويستخدم هذا التسلسل 7 المتكرر للجين DRD4 في كثير من الأحيان كعلامة بيولوجيه Biological marker لاضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة ADHD

وقد بدأ الباحثين بدراسة جينات الدوبامين، مستندين على نظريه علاقة الدوبامين باضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة ADHD التي قد استندت في نشأتها على النتائج الإكلينيكية للأدوية المستخدمة لعلاج ADHD (Psychostimulants المنشطات) والتي تقوم بتنشيط عمليه إعادة امتصاص الدوبامين مما يؤدي الي تراكمه كواحدة من أهم آليات التأثير العلاجي. ومن ثم تم اكتشاف جينات مستقبلات الدوبامين DRD4 ومدى ارتباطها باضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة (ADHD).

وهناك طريقة أخرى لاكتشاف الجين المحدد وباستخدام طريقه تتبع الأنساب في الامراض المعلوم عنها تغيرات وراثية للتعرف على المناطق المحددة على الجينات المشاركة في احداث المرض. وتحديد المسار النهائي لجين محدد وذلك بفحص نتائج الدراسات الموسعة لترابطات الجينوم (GWAS) في الاكتشافات المحتملة. ولكن من المؤسف، ان دراسات الجينات المحددة Candidate genes تواجه عدد من الصعوبات. اهمها عدم امكان تكرار نتائج الدراسات. مثال علي ذلك عدم تكرار نتائج بعض الدراسات الخاصة بمجموعه سكانية معينة وذات دلالة إحصائية عاليه بسبب التوزيع النسبي لأليل المخاطر " Risk Allele " في مجاميع سكانية بعينها حيث يختلف معدل

علم الوراثة الجزيئية

Molecular Genetics

فرع علم الوراثة الذي يتعامل مع بنية ونشاط المادة الوراثية على المستوى الجزيئي

عدد متغير من مكررات

تاندوم (VNTRs) Variable Number of Tandem Repeats

هي أجزاء من الجينوم التي تحتوي على شرائح متكررة من الحمض النووي. هذه القطاعات يمكن أن تختلف بين الأفراد، مما يجعلها علامات التباين الوراثي.

تكرار هذا الأليل طبقاً للعرق والمنطقة الجغرافية. كما تساهم متعددة الأشكال النووية المنفردة SNP في تقسيم المجموعة السكانية إلى مجموعات تحتية و يكون ارتباط الأليل و الاضطراب لان كلاهما أكثر تواتراً في هذا القطاع من السكان وعلاوة على ذلك، يتم اختبار SNP واحد فقط عادة في وقت واحد، فهناك احتمال مسبق أعلى أن يتم كشفه مقارنة بإجراء اختبار الجينوم بأكمله حيث ان اغلب الجينات المحددة لا تستطيع الاحتفاظ بدلالاتها عند المقارنة عبر الجينوم بأكمله. ونتيجة لذلك، يفضل الكثير من الباحثين اختبار تعدد الأشكال المرشح SNPs المستمدة من منهجية الجينوم بأكمله مثل دراسات الربط او الدراسات الموسعة لترابط الجينوم GWAS.

دراسات الربط Linkage Studies

وتتمثل دراسات الربط النوع الأول من دراسة علم الوراثة الجزيئي القادر على البحث الكامل عبر الجينوم لتحديد مكان الموضع المرضي [Disease Locus على الصبغي Chromosome]. ويتم في دراسات الربط، فحص عضوين على الأقل من تسلسل النسب، ويفضل ثلاثة أو أكثر، لمعرفة امكانه عزل جزء من التركيب الوراثي مع المرض. والفكرة الجوهرية في دراسات الربط هي فكرة الهوية بالتسلسل التنازلي Identity by descent – وتعني امكانه مطابقة أجزاء محددة من الحمض النووي التي ورثت معا جنبا إلى جنب مع اضطراب بعينه، و من خلال دراسة المسافة بين هذه الاجزاء من الحمض النووي، ومحاولة إعادة التركيب أخذين في الاعتبار المسافة المحددة بين العلامات والعلاقات الوراثية المقترحة بين أعضاء الأسرة، يمكن إجراء مسح الجينوم كله في عينة صغيرة نسبياً وعلى عدد أقل من العلامات المحددة التي نحتاجها لدراسات الروابط الموسعة على نطاق الجينوم. ويمثل العيب الاساسي لدراسات الربط هو أن النقاء المكاني على الكروموسوم ليس بعالي الجودة، بشكل يجعل قمة الربط الذي يحدد علاقة مهمة مع الشكل الظاهري يحتوي مورثات او جينات تحتية عديدة. ومع ذلك، فما زال استخدام الربط كأداة حاسمة للكشف عن جينات او مورثات محددة قيد الدراسة.

الدراسات الموسعة لترابطات الجينوم (GWAS)

تراجعت دراسات الربط قليلاً مع ظهور التقدم الشديد في تكنولوجيا رقائق متعددة الأشكال النووية المنفردة SNPs الغير مكلفة نسبياً والتي تبحث في عينة مكونة من آلاف أو ملايين منها في آن واحد. يمكن للدراسات الموسعة لترابط الجينوم ان تعلم او تؤثر علي متعددة الأشكال النووية المنفردة عبر الجينوم ويمكن لها في الوقت ذاته ان تقوم بعمل الملايين من الاختبارات الرابطة مع الاضطراب قيد الدراسة. لأن الضوابط الإحصائية مسئولة عن مقارنات متعددة عبر الجينوم، فان هناك حاجة للحصول على عينات كبيرة بحيث تكون من القوة للكشف عن هذه الترابطات وعلى الرغم من العينات الكبيرة والضوابط الإحصائية الصارمة، قد يكون من الصعب تكرار نتائج GWAS. على سبيل المثال، في اضطراب فرط الحركة و نقص الانتباه لدى الاطفال ADHD تبين أن العوامل الوراثية المضافة تغل 70٪ من التباين في دراسات التوائم، ولكن تم مؤخراً تحليل تلوي meta analysis باستخدام عينة تتجاوز أكثر من 1.2 مليون تعدد الأشكال SNPs وما يقرب من 10000 فرد ولم يعثر على اية علامات وراثية Genetic Hits (Neale وآخرون، 2010). وجدير بالذكر ان صفات وراثية للغاية مثل الطول والوزن، ومرض السكري، تحتاج لعينات أكبر بكثير على الرغم من وجود الظواهر المحددة بسهولة أكثر، وذلك للعثور على الجينات المرتبطة بها GWAS والفشل في العثور على جينات ذات تأثير كبير باستخدام GWAS يتسق مع نظريه مرض شائع – نمط شائع. وحيث انه تم استبعاد المتغيرات النادرة من GWAS فان هذه النتائج لا تتعارض بالضرورة مع فرضية النمط النادر. عندما يتم إدراج التغيرات في عدد النسخ Copy number variation (والتي هي عبارة عن مجموعة من المتغيرات النادرة المفهومة التي يمكن تضمينها في رقائق ميكرو أري) في دراسات الجينوم كاملة، على سبيل المثال، اظهرت النتائج وجود النمط النادر في اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، والتوحد، واضطرابات أخرى.

تحليل الجينوم الموسع للسمات المركبة (GCTA) Genome Wide Complex Trait Analysis

وتعتبر دراسة الآثار الإضافية للجينات وسيلة بديلة عن استخدام كافة بيانات الجينوم. وتحليل الجينوم الموسع للسمات المركبة طريقة جديدة نسبياً، وتعتمد بالأساس على اخذ عينات كبيرة وتخليق مصفوفة وراثية مشابهة من الروابط بين الأليلات من كافة متعددات الأشكال النووية المنفردة SNPs التي تم قياسها في جميع الأفراد. وقياس درجة التشابه الجيني بين الأفراد ومقارنتها بدرجة ظهور الصفات الوراثية بينهم، يمكن للباحثين دراسة توريث اضطراب نفسي محدد لدى الطفل. وتحتاج GCTA حجم عينة أكبر بكثير من هذه التي يتم دراستها بالطرق التقليدية كدراسات التوائم (~3000) وقد اثبتت دراسة مقارنة حديثه لتقديرات احتماليه توريث المرض النفسي في

-الانتشار المجتمعي
Co-segregation
ميل الجينات المرتبطة
ارتباطاً وثيقاً وكذلك
العلامات الوراثية للتوارث
معا

الأطفال انخفاض نسبي في التقديرات بتحليل الجينوم الموسع للسلمات المركبة GCTA مقارنة بنماذج دراسة التوائم التقليدية. (Trzaskowski وآخرون، 2013). ومع ذلك، فإن القدرة على فحص التورث مباشرة من خلال تحليل الجينوم الموسع للسلمات المركبة GCTA (أو وسائل أخرى يجري تطويرها) بدون الحاجة إلى أخذ عينات من التوائم يمثل تطورا مثيرا

وتعتمد دراسات تحليل الجينوم الموسع للسلمات المركبة بشكل كبير و تدعم بشدة فرضيه -اضطراب شائع للنمط الشائع common disorder-common variant

علم التخلق

يشير هذا اللفظ الى التغييرات الوراثية في التعبير الجيني التي لا تشمل تغييرات في تسلسل الحمض النووي. تغيير في النمط الظاهري دون تغيير في النمط الجيني. عبارة اخرى فهو يشير الى تغييرات في صفات خلوية و فيسيولوجية نمطية ظاهرية تحدث نتيجة عوامل خارجية أو بيئية تؤدي الى تشغيل أو اطفاء الجينات و تؤثر على كيفية قراءة الخلايا للجينات، بدلا من اختلافات ناتجة عن تغييرات في تسلسل الحمض النووي

علم التخلق Epigenetics

يقدم علم التخلق نهج إضافي لعلم الوراثة النفسية. وهذا يعني حرفيا "خارج الوراثة"، واستخدم علم التخلق أولا لوصف التغييرات الوراثية في الجينوم التي لا ترتبط بوجود تغييرات في تسلسل الحمض النووي. الا أنها تشمل ايضا على تغييرات في مثيلة الحامض النووي (حيث يتم وضع مجموعة الميثيل $[CH_3]$ للاقتران بقاعدة السيتوزين جوانين الثنائية مما يؤدي الي تغيير في وظيفة الجين أو يحدث نزح لمجموعه الاسيتيل $[COCH_3]$ من ارتباطها بالهستون Histone deacetylation، يؤدي الي تغيير التعبير للحمض النووي DNA. ومع ذلك، فانه يجب التنويه ان علم التخلق أصبح يعني أي تغيير في الخريطة الوراثية البشرية Genome التي لا تغير بالضرورة بنية الحمض النووي ولكن تؤدي الي تغيير التعبير الجيني Gene expression.

وكما ذكر أعلاه، فان فحص تسلسل الحمض النووي يسمح بالكشف عن التباين في الأليات التي قد تؤثر على البروتينات، التي تقوم بعمل الخلية. وهكذا، فالتغييرات في التعبير الجيني من المرجح أن تكون مرتبطة بتغير في وظيفة الخلايا العصبية بغض النظر عن ان يكون الأليل منكأ على او مستقر على الصبغي Chromosome. ومع ذلك، فإن التحدي الذي يواجهه علم التخلق هو أنه، على عكس بنية الجينات، والذي هو نفسه بغض النظر عن الخلية التي يجري بحثها، يتغير التعبير الجيني تبعا لنوع الخلايا. وبالتالي، فإن التعبير الجيني في خلية مخاطية الشدق أو الخلايا للمفاوية الطرفية قد لا تمثل التعبير الجيني في منطقة الدماغ وهي المنطقة ذات الأهمية فيما يتعلق بالنمط الظاهري للاضطراب لدى الطفل. ومع ذلك، هناك بعض الأدلة، أنه قد يكون هناك ما يكفي من الإشارات في الأنسجة الطرفية للسماح لعلم التخلق خارج الدماغ لكي تكون مفيدة في الحالات النفسية لدى الأطفال. هذا هو مجال أبحاث نشطة، وعلى الرغم من هذا القيد، علم التخلق هو حقل مزدهر لأن فكرة تغيير التعبير الجيني بدلا من بنية الحمض النووي تقدم تفسيراً مثيراً لكيف يمكن للجينات والبيئات أن تتفاعل. لمعرفة المزيد حول هذا الموضوع، الرجاء مشاهدة الحديث الممتاز والمسلي حول ما هو علم التخلق؟ مع نسا كاري.

تفاعل الجينات مع البيئة (Gene X Environment Interplay)

يمكنني استخدام مصطلح تفاعل الجينات مع البيئة لان التأثيرات الجينية لا تقوم فقط بتلطيف آثار البيئات ولكن يمكن أيضا أن ترتبط معهم مباشرة. على سبيل المثال، يمكن أن يكون هناك ترابط GXE حيث يجعل من المرجح أن التعبير عن سمة وراثية معينة. يدخل بيئة معينة والتي، بدورها، تجعل التعبير عن النمط الظاهري أكثر ترجيحاً. هذه الارتباطات GXE ربما تكون أكثر شيوعاً في الأسر مما كنا نقدر.

منذ فترة طويلة كان من المعروف أن الجينات والبيئة تتفاعل مع بعضها البعض. ودرجة ما تمثل تفاعلات الجينات مع البيئة GXE أساساً للانتقاء الطبيعي. الكائنات الحية التي يتيح لها تعبيرها الوراثي البقاء على قيد الحياة في البيئة التي وضعت فيها ستكون قادرة على التكاث، وتمرير جيناتها إلى الجيل التالي. المر هاين Elmer Heyne، عالم الوراثة النباتية الكبير، عرف ذلك جيداً بينما كان يحاول استنباط سلالات من القمح. وأشار بأن ما يورث هو طريقة رد الفعل لبيئة معينة مع سلالات معينة من القمح قادرة على التأقلم على البيئات الرطبة وغيرها على البيئات الجافة. وبناءاً على هذا المفهوم فإن أليل معين ليس جيد أو سيئ أو ذو فائدة أو مخاطر عالية، ولكن الأليل يمكن أن يكون أي من هذه اعتماداً على البيئة وهذا هو الأساس لدراسات تفاعل الجينات مع البيئة GXE.

أصبح مجال علم الوراثة النفسية مفتوناً بفكرة إيجاد أليات سببية محددة. وعندما لم تتم اكتشافها بسهولة، تحول بعض الباحثين إلى دراسة البيئة كملطف لآثار معينة لأليات الخطر. وكمثال على ذلك، أظهرت أبحاث كاسبي و موفيت، وزملائهم أن أليل لجين الاستقلاب العصبي إنزيم أوكسيداز ألف (MAOA) زاد من مخاطر السلوك المعادي للمجتمع لدى الكبار الذين عانوا من المحن في طفولتهم (Caspri وآخرون، 2002). وبالمثل، فقد أظهر الباحثين أن الأليل للجين السيروتونين الناقل (HTTLPR5) زاد مخاطر الإصابة بالاكتئاب لدى الكبار بين الأفراد الذين عانوا



اضغط على الشكل للاستماع إلى حديث مسلي جدا حول "ما هو علم التخلق؟" بواسطة نسا كاري، مؤلف كتاب "الحمض النووي سقط المتاع" (29:25)

من سوء المعاملة في مرحلة الطفولة (كاسبي وآخرون، 2003). على الرغم من أن التحليل التلوي قد يلقي ظللا من الشك على حجم التأثير، ظل مفهوم التفاعل GXE في طبيعة علم الوراثة النفسية على مدى السنوات العشر الماضية. في الواقع، في هذه المرحلة قد تم حقا الإجابة على السؤال القديم حول الطبيعة مقابل التنشئة. هو، تقريبا دائما، الطبيعة والتنشئة تعلمان معا ويتضافران في تشكيل التعبير الظاهري للصحة العقلية للطفل.

الحالات النفسية لدى الأطفال والمراهقين المعروف عنها أنها وراثية

وجد ان تقريبا كل الاضطرابات النفسية الشائعة لدى الأطفال والمراهقين وما يشابهها من تركيبات ذات صلة وثيقة لها مكون وراثي. ومن الغريب إطلاق مثل هذا التصريح المطلق الا انه بمراجعة الاضطرابات النفسية للأطفال كما ورد في التصنيف الخامس لتشخيص الاضطرابات النفسية DSM-5 وجد أن كل الاضطرابات دون استثناء تم اختبارها ووجد ان لها شق وراثي. ويوضح تشخيص المزاج المتقلب المشوش المذكور في DSM-5 اهمية التراكيب ذات الصلة بالمرض النفسي و هي فئة تشخيصية لم يتم اختبارها في دراسات التوائم أو تحليل الجينوم الموسع للسماح للمركبة (GCTA)- لكن ثبت وجود الشق الوراثي في كل من مكون التوتير Irritability والتقلبات المزاجية Mood dysregulation على حد سواء و كلاهما مرتبط بتركيبه المزاج المتقلب المشوش Disruptive mood dysregulation construct.

يظهر في الجدول A.13.1 التوارث المقدر لكثير من الاضطرابات النفسية الشائعة في مرحله الطفولة

وتأتي التقديرات الموجودة في الجدول A.13.1 من دراسات التوائم والعائلات. ولكنها، تحتاج الي مراجعه وذلك نظرا للتطورات الحديثة في طرق قياس التوارث مثل تحليل سمة معقدة على نطاق الجينوم وغيرها من الطرق المباشرة لقياس التوارث. والجدير بالذكر ان تطبيق تحليل سمة معقدة على نطاق الجينوم على التوائم يعطى تقديرات منخفضة عند استخدام منهجية التوأمة ويبقى قيد البحث هل تطبيق تحليل سمة معقدة على نطاق الجينوم يقلل من شان التأثير الوراثي أم ان دراسته باستخدام نموذج التوأمة يرفعه.

الجدول A.13.1 توارث الاضطرابات النفسية الشائعة في الأطفال بناء على دراسات التوأمة، والأسرة، والتبني

الاضطراب	التوارث	المرجع
اضطراب طيف التوحد	60-90%	بوثوما وبولديرمان Posthuma & Polderman(2013)
ADHD	70%	بوثوما وبولديرمان Posthuma&Polderman (2013)
القلق	20-40%	سمولار وآخرون. Smoller et al. (2009)
اضطراب المسلك	39-63%	بورنوفالوفا وآخرون Bornovalova et al (2010)
الاكتئاب في مرحلة الطفولة	16-43%	رايس وآخرون Rice et al (2002)
اضطراب المزاج المتقلب المشوش / التهييج والتقلب	63-75%	ديسريغولانيون بومسما وآخرون. Boomsma et al. (2006).
اضطرابات التعلم	58-65%	ويلكوت وآخرون. Willcutt et al. (2010)
اضطراب التحدي المعارض	21-57%	هود زياك وآخرون Hudziak et al. (2005)
اضطرابات الوسواس القهري	39-41%	تايلور وآخرون Taylor et al. (2011)
متلازمة توريت	~ 77%	ماتايس-كولس وآخرون Mataix-Cols et al (2015)

حالات وراثية معروفة تهتم المشتغلين في مجال الصحة العقلية

تشتمل اغلب الاضطرابات النفسية الشائعة لدى الأطفال والمراهقين على صفات وراثية معقدة تشمل عدة مورثات او جينات، علما بان بعض الاضطرابات او الامراض الوراثية معروف ان لديها أعراض نفسية كجزء من مظاهرها (سيجل وسميث، 2011 Seigel & Smith). هذه الحالات قد تعرض على المهنيين في مجال الصحة العقلية للأطفال والمراهقين للتعامل مع الاضطرابات السلوكية أو لتقييم التأخر النمائي المرتبط بها مما يستلزم فهم وتقييم هذه الحالات من الأطفال. وسوف نتعرض لبعض هذه الحالات.

ملحوظة: لمزيد من التفاصيل يمكن الاطلاع على الصفحة المرجع لعلم الوراثة للمعهد الوطني الأمريكي للصحة.

متلازمة داون (Down Syndrome)

تصف كوكبة من الأعراض المرتبطة بوجود ثلاث نسخ (تثلث الصبغي Trisomy) من كروموسوم 21. تثلث الصبغي 21 غالبا ما يتم الكشف عنه خلال فحص فترة ما قبل الولادة وهو يرتبط بتقدم العمر لكل من الأم والأب. يحدث التثلث الصبغي 21 في حوالي 1 في 1000 ولادة حية. وعاده ما يكون لدي الآباء والأمهات نمط نووي غير ملحوظ unremarkable karyotypes و يحدث تثلث الصبغي اساسا كتغير جديد. وقد يحدث أيضا تثلث الصبغي الجزئي حيث يكون مجرد انتقال جزء من كروموسوم 21 هو الذي ينتقل- في معظم الأحيان بسبب روبرتسونيان المنتقل Robertsonian translocation. ويؤدي تمدد المادة الوراثية المضافة من الصبغي (الكروموسوم) الزائد الي التعبير الزائد لعدد من الجينات مما يؤدي إلى النمط الظاهري المعرفي Cognitive phenotype (انظر أيضا الفصل C1).

الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: لدى متلازمة داون ملامح وجه مميزة (شقوق جفنية مائلة، طيات فوق الموق epicanthus، جسر الأنف الواسع، فم صغير، واللسان كبير نسبيًا)، واستدارة الأذن للخلف، قصر القامة، وتجعد راحي واحد single palmar crease. يمكن أن يصاحبها مشاكل في القلب (على سبيل المثال، عيب في حاجز البطين)، مشاكل في الجهاز الهضمي (مثل مرض هيرشسبرونج Hirschsprung's disease، رتق العفجة duodenal atresia، أو مرض الاضطرابات الهضمية celiac disease)، وغيرها من المشاكل العضوية.

الخصائص الإكلينيكية النفسية: معظم الأفراد الذين يعانون من تثلث الصبغي 21 لديهم شكل من أشكال الإعاقة الفكرية. وعادة يصاحبها تأخر لغوي بينما قد لا تتأثر الاستجابة الاجتماعية. ويستوفي حوالي 10% منهم معايير اضطراب طيف التوحد. وقد تتعرض نسبة كبيرة منهم للكثير من المشاكل العصبية والاضطرابات النفسية بما في ذلك اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، والقلق، والاكتئاب، والصرع وفي وقت لاحق في الحياة للخرف.

التشخيص: باستخدام النمط النووي Karyotype

متلازمة X ال هشة Fragile X syndrome

وعلى النقيض من تثلث الصبغي 21، والذي يحدث عادة باعتباره طفرة خلل جديدة في الخلايا الجينية من أحد الوالدين، فان متلازمة اكس الهشة تورث من الوالد إلى الطفل. وهذا يجعله واحد من الحالات الوراثية الأكثر شيوعا التي تؤدي إلى الإعاقة الذهنية، تحدث بمعدل حوالي 1 في 4000 من المواليد الذكور الحية و1 في 8000 من المواليد الإناث الحية. ويعد السبب في متلازمة اكس الهشة هو زيادة العدد من تكرار ثلاثي النوكليوتيد - على وجه التحديد سيتوزين جوانين جوانين cytosine-guanine-guanine- (أو CGG) يكرر في الجين FMR1 على الصبغي (اكس). ويتم تراكم المزيد منها عبر الاجيال

عندما تتراكم هذه التكرارات حتى تتجاوز المائتين، تبرز المتلازمة اكس الهشة إكلينيكيًا. ونتيجة لتعطل صبغي واحد (اكس) في خلايا الإناث، فإنها تميل إلى أن تكون أقل اصابه من الذكور. وعملية التعطيل هذه للصبغي اكس تسمح بتنظيم جرعه المورثات أو الجينات على الصبغي أو الكروموسوم X بين الذكور والإناث لتكون على نفس النسق.

وجدير بالذكر انه من خلال عملية التخلق، فان الخلايا الأثنوية تظهر واحد فقط من الصبغيين اكس التي لديها. في حالة الاضطرابات المتصلة بوجود الصبغي اكس، فان الكروموسوم المتضرر غالبا ما يكون معطل. ومع ذلك، فإنه لا يزال يمكن ان ينتقل إلى الأبناء عن طريق الأم. ومع ذلك فان الذكور الذين يتلقون الصبغي (اكس) المتضرر، لديهم الجين FMR1 المتضرر دون معارضة من قبل كروموسوم اكس اخر (انظر أيضا الفصل الاول).

الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: قد يتأخر ظهور الملامح التقليدية حتى سن البلوغ وتتكون من ضخامة الرأس وبروز الأذنين، وجه ضيق طويل وكبير الخصية macro-orchidism (في الذكور). وكذلك المرونة الزائدة لفرد المفاصل كما في الأصابع.

الخصائص الإكلينيكية النفسية: غالبا ما يحدث تأخر نمائي في الذكور يصاحبه في كثير من الأحيان إعاقة فكرية و ترتبط ارتباطا طرديا بعدد المتكررات من CGG. وغالبا ما يحدث اختلال في الانتباه و التواصل والبراغماتية الاجتماعية بما في ذلك في الإناث اللاتي يعانين من صورة مخففة. ملامح اضطراب طيف التوحد موجود في حوالي ثلث الحالات. هذا الي جانب وجود مشكلات عاطفية وسلوكية أخرى أيضا.

التشخيص: باستخدام مضاء في موقع التهجين FISH لمتلازمة X الهشة

روبرتسونيان المنتقل

ROBERTSONIAN TRANSLOCATION

عندما ينتقل جزء من الصبغي المتكزم (وهو الذي يحتوي على ذراع طويله واخري قصيره جدا) لإعادة ترتيبه مع جزء من صبغي متكزم اخر

وحيث ان الصبغي رقم 21 متكزم فان ذراعه الطويلة من حين لآخر تصطف مع الصبغي 14 او 15 لعمل كم غير متوازن من المادة الصبغية للصبغي 21 تؤدي الي حدوث زمله داون في الأبناء

مضاء في موقع التهجين

FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH)

وهذه التقنية تعتمد على تأثير اجزاء معينة من الجينوم بعلامات مضئنة للتعرف على التغيرات الموجودة بالحامض النووي

متلازمة وليامز Williams syndrome

تحدث في حوالي 1 في 10000 ولادة حية، ومتلازمة وليامز ذات الصلة بحذف منطقة معينة على الكروموسوم 7 تؤثر على حوالي 30 جين لهم دور في النماء و حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية، وتطوير النسيج الضام connective tissue.

الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: الأطفال الذين يعانون من متلازمة وليامز لديهم ملامح وجه مميزة: جبهة واسعة، فم واسع مع شفاه ممتلئة، خد ممتلئ و ضيق المسافة بين الصدغين. و قد يكون هناك مشاكل في المفاصل وزيادة في مرونة الجلد والمفاصل. و يعتمد على مدى الحذف، يمكن أن يعاني القلب من تضيق الأبهر أعلى الصمام supravalvular aortic stenosis.

الخصائص الإكلينيكية النفسية: هناك عادة إعاقة فكرية بسيطة الى متوسطة، خاصة الصعوبات البصرية-المكانية. قد تكون اللغة والذاكرة السمعية سليمة. قد يتميز بشخصية اجتماعية سطحية ولكن يغيب عنه التلميحات الاجتماعية. و يشيع لديهم اعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة وكذلك اضطرابات القلق والنوم.

التشخيص: اختبار FISH أو ميكروأري Microarray

متلازمة برادر ويلي Prader – Willi syndrome

متلازمة برادر ويلي إحدى حالتين ترتبط مع حذف الصبغي 15q11-q13. وتظهر متلازمة برادر ويلي في معظم الأحيان عندما يتم حذف نسخة الأب لهذا الجين ومع وجود تعطيل لنسخة الأم لنفس المورث. بل ويمكن للطفل أن يحصل على نسختين من الكروموسوم رقم 15 من الأم (ما يسمى disomy uniparental) أو يمكن أن يكون هناك بعض الطفرات الجديدة التي تثبط نشاط الجينات أو المورث. وعلى كل فان متلازمه برادر ويلي تحدث في حوالي 1 في 15000 ولادة حية.

الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: تبدأ مظاهره الأولية في الطفولة المبكرة في صورة سوء التغذية، بطء وتأخر النمو، وضعف القوة العضلية hypotonia. في مرحلة الطفولة التالية، تبدأ حالة من الإفراط في الأكل ينتج عنها سمنة مفرطة ومرض السكري في وقت لاحق. وهناك ملامح تميز الوجه في صورته جبهة ضيقة، الفم المثلاث، والشكل اللوزي للعينين مع وجود تأخر النمو، يتمثل في ضيق وصغر حجم اليدين والقدمين. . يلي هذا تأخر في البلوغ وعدم نضج الاعضاء التناسلية

الخصائص الإكلينيكية النفسية: تكون الإعاقة الذهنية من بسيطة إلى متوسطة وهي شائعة ولكن ليس في كل الحالات. وتكون اغلب الاعراض مرتبطة بالسلوك القهري. أبرزها هو فرط الأكل أو الأكل القهري، وتكثر ايضا اعراض قطف الجلد، وقطف الأنف، وشد الشعر. وفي الأغلب لاتصاحب الوسواس الأفعال القهرية. هذا الي جانب يظهر بكثرة اكتناز والتهام الطعام، وعدم القدرة على تحمل الإحباط عندما توضع قيود على تناول الطعام. وقد تستمر الصعوبات في تنظيم والتحكم في العاطفة في مرحلة المراهقة والبلوغ.

التشخيص: ميثلة بى سى آر PCR

متلازمة أنجلمان Angelman syndrome

متلازمة أنجلمان هي انعكاس لمتلازمة برادر ويلي، والتي تصيب نحو 1 من كل 15000 مولود. في هذه الحالة، هناك فقدان نسخة الأم من جين UBE3A على الكروموسوم 15 بسبب حذف نسخة الأم من الجين، ووجود نسختين من جين الأب أو طفرات أخرى ورثت.

الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: تشنجات تحدث في اول سنتين من العمر وهي ليست غير شائعة. قد يكون هناك بعض نقص التصبغ في الجلد والشعر و ملامح الوجه الخشنة مع تقدم العمر .

الخصائص الإكلينيكية النفسية: الاعراض التي تظهر في البداية هي تأخر النمو والإعاقة الذهنية. الأطفال الذين يعانون من متلازمة أنجلمان يبديون سعادة ويميلون إلى الضحك بسهولة وبشكل متكرر، و في بعض الأوقات مصاحبه برفرفة الايدي. هناك السلوك الاجتماعي الغير منضبط. مع قلة النوم في كثير من الأحيان التشخيص: ميثلة PCR و/أو تحليل طفرة محددة في جين UBE3A

PCR

بى سى آر اوسلسلة رد الفعل و هو أسلوب وراثى جزيئى يستخدم تكبير منطقة من الحامض النووى يستخدم بعد ذلك للاختبار

متلازمة ريت: Rett syndrome

تنتج عن طفرة في الجين MECP2، تحدث متلازمة ريت حصريا تقريبا في الفتيات بمعدل حوالي 1 في 8500 مولودة انثى الجين MECP2 يوجد على موضع Xq28 وهو مرتبط بالصبغي X السائد. ومعظم الذكور المصابون بهذه الطفرة يموتون أثناء الحمل أو الطفولة المبكرة.



الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: هذه المتلازمة تتميز بتأخر بسيط او حتى نمو نموذجي في أول ستة إلى ثمان عشرة شهرا يليه تأخر شديد في النمو وصفات توحد، وفقدان لحركات اليد الهادفة. هذه الحركات تستبدل بحركات فرك، او مماثلة لغسيل الايدي، أو حركات تصفيق متكرر ولسوء الحظ، ينتهي الامر لفقد معظم الوظائف الحركية. الى جانب شيوع التشنجات الصرعية

الخصائص الاكلينيكية النفسية: أول الاعراض هي تأخر في النمو تظهر بداية من سن ستة أشهر إلى

ثمانية عشر شهرا مما يؤدي في كثير من الأحيان الي فقد اللغة. جنبا إلى جنب مع حركات اليد، وظهر صعوبات في النوم، الي جانب التهيج والسلوكيات المشابهة للتوحد.

التشخيص: التسلسل الجيني: MECP2 sequencing

انقر على هذا الشكل لسماع روبرت بلومين Robert Plomin من معهد الطب النفسي (كلية كينجزفي لندن) مناقشة بعض القضايا الاجتماعية الناجمة عن الوراثة السلوكية

متلازمة حذف 22q11.2 Deletion syndrome: 22q11.2

متلازمة حذف 22q11.2 تحدث كثيرا نسبيا بمعدل 1 في كل 4000 شخص، و قد تكون المعدلات أقل من الواقع بسبب التباين في اشكال ظهورها. وقد يكون فقدان جين TBX1 في هذه المنطقة مسؤولا عن العديد من الخصائص الغير نفسيه، في حين أن فقدان جين COMT والذي يرمز لبروتين يشترك في عملية التمثيل الغذائي للكاتيكولامين، قد يكون مسؤولا عن الأعراض النفسية.

الخصائص الإكلينيكية الغير نفسية: هذه الخصائص قد تختلف اختلافا بينا، من الشفة المشقوقة والحنك المشقوق، وغيرها من العيوب الهيكلية في خط الوسط، الي عيب الحاجز البطني بالقلب، غياب او صغر الغدة الصعتريةThymus، وانخفاض مستوي الكالسيوم، مع وجود متلازمة *conotruncal anomaly face* التي تتكون من فرط تباعد العينين مع ميل تصاعدي بسيط لشقوق الجفن، الجفون البارزة، انخفاض جسر الأنف والقم الصغير

الخصائص الإكلينيكية النفسية: وهي متغيرة بدرجة كبيرة. قد يكون هناك إعاقة ذهنية طفيفة. ومن الممكن ان نجد من سن مبكرة مشاكل في الانتباه، أو قلق، أو انسحاب اجتماعي. العديد من الأطفال تستوفى محكات تشخيص اضطراب طيف التوحد. والاضطرابات الذهانية تتواجد بكثرة في هؤلاء الأطفال.

التشخيص: اختبار FISH 22q11 المحذوف

اضطرابات اخرى

هناك أعراض أخرى يحتاج المرء أن يكون على علم بها من بينها متلازمة تيرنر - Turner وتتميز بوجود صبغي X واحد مع عدم وجود تفرن بين X أو Y ومسؤولة عن قصر القامة وربما الإعاقة الذهنية

متلازمة سميث ما جينز - Smith-Magenis ترتبط بفقدان الجين RAI1 على الصبغي 17 ويوجد معها اضطراب النوم، وقصر القامة، نوبات الغضب، حضان الذات، لعق الاصابع، وإيذاء الذات. حذف أو ازدواجية 16p11 وهي التي تؤهب لمرض التوحد، والصرع، والفصام والإعاقة الذهنية.

متي يكون الاختبار الجيني مناسباً؟

من الأسئلة التي تراودنا بعد معرفة ما تم استعراضه عن علم الوراثة النفسية، هو هل هناك دور للاختبارات الجينية للاضطرابات الشائعة؟ بشكل عام، بالنسبة لمعظم الأمراض النفسية الشائعة بين الأطفال، ليس هناك دور للاختبار الجيني في الوقت الراهن. وذلك على الرغم من انتشار الشركات المتربحة من خلال التوسع في اخذ مسحات اختبار الخد أو العينات اللعابية وتقدم نتائج التتميط الجيني، فإن علم التنبؤ بعلامات وراثية شائعة لا يقدم فائدة حتى الآن للمشتغلين بالصحة النفسية.

في الواقع، انه من السخيف دفع رسوم باهظة من اجل الحصول على معلومات حول علامات وراثية غير محددة التي قد تزيد أو تقلل من مخاطر الإصابة بنسب لا تعدي ال 1%. في حين انه يمكن استخلاص المعلومات أفضل بكثير من خلال التقييم السريري الامبيريقى للمرضى وتوثيق تاريخهم العائلي.

بصورة عامة لا يوجد في الوقت الراهن دور للاختبارات الوراثية لمعظم الحالات النفسية الشائعة لدى الأطفال

- ومع ذلك الاختبارات الجينية تكون مطلوبة عند توافر اثنين أو أكثر من الظروف التالية:
- العديد من الأمراض الخلقية بأجهزة الجسم المختلفة (على سبيل المثال، القلب، الرئة، الجهاز الهضمي)
- وجود الإعاقة الذهنية
- وجود سحنة غير عادية أو غير طبيعية
- إصابة عدة أفراد في الأسرة الواحدة.

كان من المستحسن سابقا عمل التنميط النووي karyotyping للمريض وربما استخدام اختبار FISH في هذه الحالات (Tsuang وآخرون، 2000). ومع ذلك، و بعد كل ما قدم من توصيات وبعد كل ما جاء من المبادئ التوجيهية الأخرى، حدث تقدم كبير في التقنيات الوراثية.

في هذه المرحلة، وبالنسبة للإعاقات الذهنية، أو اضطرابات طيف التوحد، أو مشاكل خلقية متعددة أصبحت التوصية أن نبدأ بفحص ميكروأري للكروموسومات أو الصبغيات بدلا من عمل النمط النووي القياسي أو العالي (ميلر Miller وآخرون، 2010). إذا وجدت اي نتائج غير طبيعيه فيجب متابعتها من قبيل التأكيد وينبغي عمل اختبارات للأباء. إذا لم يكن هناك نتائج غير طبيعية في الميكروأري الكروموسومي أو الصبغي، ولكن النتائج السريرية تشير إلى وجود اضطراب وراثي، هناك اختبارات أكثر تحديدا يمكن اجرائها (على سبيل المثال، اختبارات الجين أو المورث الواحد X FISH الهش، أو دراسات الميثلة (Methylation)). ومع ذلك، و في القريب العاجل قد تستبدل تقنيات الميكروأري بتقنيات تسلسل الحمض النووي من الجيل الثاني والذي يرسم خريطة محدده لاقتران أو تزواج القاعدة في الجينوم أو الاكسوم (exome) للفرد.

الاستشارة الوراثية في مجال خدمات الصحة العقلية

الوعي بالتدخلات الجينية للأعراض النفسية يكون له انعكاسات مهمة في التشخيص ورعاية المرضى (فين وسمولر Finn & Smoller, 2006). عندما تصبح الاستشارة الوراثية مهمه فانه يجب النظر في النقاط التالية:

أولا، تبدأ المشورة مع التشخيص الدقيق. اخذ التاريخ المرضي والفحص الدقيق مع دراسة الخصائص الطبية للحالات المرضية المعروفة والذي قد تشير نحو تشخيص معين، يمكن استخدامها بعد ذلك لتوعية الأسر قبل الاستشارة الوراثية.

تعليم الأفراد وتوعيه الأسر، سواء كان ذلك بصورة عامة عن المفاهيم الوراثية أو على وجه التحديد عن المتلازمة الوراثية المشتبه في وجودها، ويبدأ اولا من خلال تعليم المشتغلين في مجال الصحة النفسية والعقلية والقائمين على الرعاية الصحية الأولية. وينبغي استشارة طبيب الرعاية الأولية حتى يتسنى له تنسيق الجهود والفحوص والاستشارات. وبلى ذلك استشارة وراثية قبل طلب الاختبار. يجب علي الطبيب المحول في هذه الحالة ان يحيط الأسرة علما بأن هذا النوع من التقييم، وخاصة في حالات التوحد وتأخر النمو، منخفض الأثر. بعد ذلك يجب ترتيب مستويات التقييمات وأن نأخذ في الاعتبار الاختبارات ذات الفائدة الأعلى أولا.

وينبغي توفير الاستشارة الوراثية كجزء من علم الوراثة السريرية وتشتمل فائدتها على تأكيد التشخيص، والحصول على التاريخ الاسري، وتقييم القدرات الفكرية والعاطفية لأفراد الأسرة، مع تقييم الأعباء والفوائد الناجمة عن الاختبار، وتشكيل خطة متدرجه (شيفير ومندلسون Schaefer & Mendelsohn، 2013؛ فين ووسمول Finn & Smoller، 2006).

ينبغي مناقشه مخاطر تكرار الاضطراب (أي احتمال اصابة ذرية أخرى بنفس الاضطراب) وينبغي تقديم النصح غير التوجيهي وكذلك الدعم اللازم لتسهيل اتخاذ القرارات حول الخيارات للتعامل مع احتماليه التكرار. قد تكون الاستشارة الوراثية مفيدة لأولئك الذين يطلبونها، ولكن هناك أدلة امبيريقية قليلة جدا حول من ينبغي أن يتلقى هذه المشورة، وفي اي الوقت، ومن المسؤول عن تقديمها له.

ومن المؤكد ان هناك حاجة ملحة للبحث المنهجي في هذا المجال مع وجود نتائج تؤكد وتدعم الاحتياج الي زيادة القاعدة المعرفية في مجال الاختبارات الجينية (فين وسمولر Finn & Smoller 2006)

رسم خريطة الاكسوم

Mapping the Exome

هي عملية رسم خريطة للحمض النووي الذي يحتوي على تسلسل الذي يبقى بالحمض الربوي النووي الناضج RNA بعد اتمام عملية splicing الهرس التي تزيح جزء من الحمض الربوي المسمى

ونتيجة للاهمية المتنامية، للمسائل الجينية يتحتم على العاملين في مجال الصحة النفسية للأطفال ان يزداد وعيهم بها ليفهموا علاقة نتائج الابحاث وليستطيعوا شرح هذه المفاهيم للمرضى وذويهم وفي بعض الاحيان تحويلهم لاستشارات وراثية.

ان التغيرات في مجال التقنيات والعلوم الوراثية والتوصيات سريعة ومن المنتظر ان تتسارع اكثر مع انخفاض تكلفة التقنيات الجديدة وشيوعها

الاستنتاج

هل لديك اسئلة

تعليقات

انقر هنا لتنتقل لصفحة
الفيديو الخاصة بالكتاب

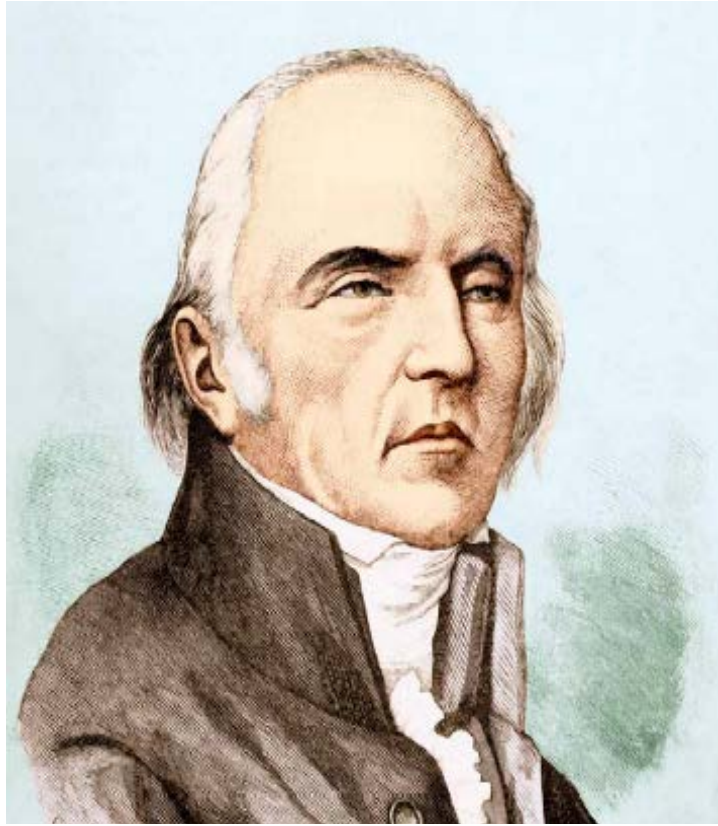
لتشارك باراتك في هذا
الباب مع القراء الآخرين،
او تسال المؤلفين أو
المحرر او تعلق

لقد تم تقديم دور الوراثة للمشتغلين في مجال الصحة النفسية للمراهقين والاطفال و يتمركز المفهوم الرئيسي حول فكرة أن الصفات الوراثية تنتقل من الآباء إلى الأبناء وتتفاعل مع بيئة الطفل لتشكيل علم النفس المرضي التنموي. وفي حين ان معظم الحالات الشائعة تنجم عن جينات متعددة ويسببها التأثيرات المضافة من جينات عديدة مما يزيد من عوامل المخاطرة، فإن بعض الحالات المحددة ترتبط بالأنماط النادرة وتأثير الجين الواحد. و كثير من اضطرابات هذا الجين الواحد (أو منطقة الكروموسوم أو الصبغي الواحد) قد تم ذكره أعلاه جنباً إلى جنب مع الخصائص الإكلينيكية النفسية والغير نفسيه الخاصة بهم. و قد تعمل أو تؤثر البيئات المحيطة على الجينات بالإيقاف أو الاعمال من خلال آليات التخلق. و علي المشتغلين في مجال صحة الأطفال والمراهقين ايضاح هذه المفاهيم للمرضي و ذويهم وأسره، وفي بعض الأحيان تحويلهم لتلقي المشورة الوراثية.وقد ادي التطور الكبير في تقنيات الهندسة الوراثية والعلوم، والتوصيات التي تحدث بمعدل سريع، قد تعجل أو تسرع بتوافر أكثر لتقنيات اقل تكلفه و اكثر تطوراً وشيوعاً مع تعاقب الاجيال القادمة.

جان بابيست لامارك (١٧٧٤ - ١٨٢٩) عالم الاحياء الفرنسي قدم نظرية للنشوء مفداها ان الخصال يمكن اكتسابها وتميرها للابناء. اثناء حياته لم تنال افكاره دعم أو اهتمام علمي و لكن في الأونة الأخيرة نالت اهتماماً أكبر. والمقترح أن اشكال من الوراثة الناعمة أو التخلق بداخل الكائن الحي تمثل لاماركية جديدة.

"أن لامارك ابعد ما يكون عن الموت... وراثه الصفات المكتسبة تمثل احدي الافكار الأزلية الساحرة. انها تبدو صحيحة جداً. لو كانت الوراثة لاماركية لاصبح النشوء منظم وكفاء"

(هال ١٩٤٨) لامارك والانجلوس مقدمة للفلسفة الحيوانية للامارك مطبعة جامعة شيكاغو



ملحق A.13.1

تمريبات للتعليم الموجه والتقييم الذاتي

1- معظم الاضطرابات النفسية للأطفال والمراهقين تكون

- أ- غير مورثة
- ب- تتبع طريقه مندل للتوارث
- ج- تورث من خلال مورث او جين واحد
- د- تورث ولكن من خلال عدد من الجينات
- هـ- نتيجة لطفرات جديده

2- يسمى الخيط الواحد من الحمض النووي

- أ- كروماتيد
- ب- اليل
- ج- سنتروميير او القسم المركزي
- د- نيوكليوتايد
- هـ- قاعده

3- يسمى المورث الكائن على الذراع القصيرة للكروموسوم 7 للمنطقة 3 الخط 1 والخط الفرعي 2:

- أ- 7 q 31.2
- ب- 3 p 71.2
- ج- 2 p 31.7
- د- 7 p 31.2
- هـ- 1 q 23.7

4- يسمى عدد ومظهر الكروموسومات في النواة

- أ- المظهر النوعي
- ب- اليل
- ج- جينوم
- د- Exome الاكسوم
- هـ- Karyotype النمط الجيني

5- تتحقق الوراثة من خلال

- أ- الدراسات الأسرية
- ب- دراسات التوائم والتبني
- ج- دراسات الجينات المحددة
- د- دراسات الربط
- هـ- الدراسات الموسعة لترايطات الجينوم

6- الانتشار المجمع co segregation هو:

- أ- التأثير المضاف للجينات او المورثات التالفة
- ب- تكرار جزء من الحامض النووي
- ج- تأثير البيئة في تعبير المورث او الجين
- د- ميل الجينات المتقاربة للتوارث كعصبه
- هـ- ميل متعددة الاشكال النووية ال أحادية SNP لإيجاد متوافق

7- تحدث متلازمه كروموسوم اكس الهش نتيجة ل Fragile X syndrome:

- أ- ان يكون الكروموسوم اكس ثلاثيا
- ب- حذف الكروموسوم 15
- ج- حذف منطقة من الكروموسوم 7
- د- كون الكروموسوم اكس احاديا دون ازدواج للإكس x او y الواي
- هـ- عدد غير طبيعي للنيوكليوتيدات الثلاثية المتكررة على الكروموسوم اكس

8- الاختبارات الجينية

- أ- يوصي بها في حالات تشتت الانتباه وفرط الحركة
- ب- تساعد في اختيار العلاج المناسب لطفل بعينه
- ج- لا يوصي بها في اغلب الاضطرابات النفسية للأطفال
- د- في اغلب الاحيان تحد من قلق الاباء
- هـ- متاحه الان بسهولة في اغلب البلدان

9- تشترك كل من زملي بادر ويللي وانجيلمان في

- أ- يصيب الإناث خاصة
- ب- تشتمل على محو جزء من كروموسوم رقم 15
- ج- تشتمل الاحتفاظ بالأكل
- د- تشتمل تغيرات في الكروموسوم اكس
- هـ- يكتشف بسهولة بتحليل النمط الوراثي Karyotyping

10- تقترح نظريه المتغير النادر- المرض الشائع ان

- أ- الاضطرابات النفسية الشائعة يصاحبها تراكم لطفرات نادره
- ب- الاضطرابات النفسية الشائعة تنتج عن عدد من الاليات الشائعة المتعددة الخطيرة المضافة
- ج- انه من النادر في الامراض الشائعة ان يكون لها سبب وراثي
- د- تتفاعل العوامل البيئية مع العوامل الوراثية من خلال اليات التخلق
- هـ- الدراسات الموسعة لترايطات الجينوم مهمه لتحديد الاسباب الوراثيه

11- القاعده المركزيه لحاله العضويه هي:

- أ- كل الكائنات الحيه تتكون من خلايا
- ب- يوجد الحامض النووي في الخليه فقط
- ج- مختصر الحامض النووي الربوي<الحامض النووي>البروتينات
- د- الحامض النووي<الحامض النووي الربوي> البروتينات
- هـ- الحامض النووي يتكون من لفافه مزدوجه

12- يشير التخلق إلى

- أ- تغيرات تحدث في الكائن خارج نطاق الخليه
- ب- ارتقاء نتيجة الانتخاب الطبيعي
- ج- تغيرات في رابط الحامض النووي الربوي مع البروتينات
- د- تغيرات وراثيه لا تشتمل تغير في تسلسل الحامض النووي
- هـ- هو مجال الدراسه التي تتعدي علم الوراثة

الإجابة:

- د -1
- أ -2
- د -3
- هـ -4
- ب -5
- د -6
- هـ -7
- ج -8
- ب -9
- أ -10
- د -11
- د -12

المراجع

- Alsobrook JP, Grigorenko E, Pauls DL (2002). Genetic influences on child psychiatric conditions. In: Lewis M (ed) *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook 3rd ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3:872- 882
- Boomsma DI, Rebollo I, Derks EM et al (2006). Longitudinal stability of the CBCL-juvenile bipolar disorder phenotype: A study in Dutch twins. *Biological Psychiatry*, 60:912-920
- Bornovalova MA, Hicks BM, Iacono WG et al (2010). Familial transmission and heritability of childhood disruptive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167:1066- 1074
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al (2002). Role of in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297:851-854
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-htt gene. *Science*, 301:386-389 .
- Constantino JN, Zhang Y, Frazier T et al (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*, 167:1349-1356
- Ehli EA, Abdellaoui A, Hu YS et al (2012). De novo and inherited CNVs in MZ twin pairs selected for discordance and concordance on attention problems. *European Journal of Human Genetics*, 20:1037-1043
- Finn CT, Smoller JW (2006). Genetic counseling in psychiatry. *Harvard Review of Psychiatry*, 14:109-121
- Hoffman EJ, State MW (2010). Progress in cytogenetics: implications for child psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49:736-751
- Hudziak JJ, Derks EM, Althoff RR et al (2005). The genetic and environmental contributions to oppositional defiant behavior: A multi-informant twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44:907-914.
- Hudziak JJ, Van Beijsterveldt CE, Althoff RR et al (2004). Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale: a cross-cultural twin study. *Archives of General Psychiatry*, 61:608-616
- Mataix-Cols D, Isomura K, Perez-Vigil A et al (2015). Familial risks of Tourette syndrome and chronic tic disorders. A population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*, 72:787-793

- Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al (2010). Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 86:749-764
- Neale BM, Medland SE, Ripke S et al (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49:884-897
- Posthuma D, Polderman TJ (2013). What have we learned from recent twin studies about the etiology of neurodevelopmental disorders? *Current Opinion in Neurology*, 26:111-121
- Rice F, Harold G, Thapar A (2002). The genetic aetiology of childhood depression: A review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43:65-79
- Rijsdijk FV, Sham PC (2002). Analytic approaches to twin data using structural equation models. *Brief Bioinformatics*, 3:119-133
- Rutter M, Moffitt TE, Caspi A 2006. Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47:226-261.
- Schaefer GB, Mendelsohn NJ (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetic Medicine*, 15:399-407
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316:445-449
- Siegel MS, Smith W E (2011). Psychiatric features in children with genetic syndromes: Toward functional phenotypes. *Pediatric Clinics of North America*, 58:833-864
- Smoller JW, Block SR, Young MM (2009). Genetics of anxiety disorders: The complex road from DSM to DNA. *Depression and Anxiety*, 26:965-975 .
- Taylor S, Asmundson GJ, Jang KL (2011). Etiology of obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive personality traits: Common genes, mostly different environments. *Depression and Anxiety*, 28:863-869
- Trzaskowski M, Dale PS, Plomin R (2013). No genetic influence for childhood behavior problems from DNA analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52:1048-1056.
- Tsuang D, Faraone SV, Tsuang MT (2000). Psychiatric genetic counseling In: Bloom FE, Kupfer DJE (eds) *Psychopharmacology-4th Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press
- Willcutt EG, Pennington BF, Duncan L et al (2010). Understanding the complex etiologies of developmental disorders: Behavioral and molecular genetic approaches journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 31:533-544.