دور البصمة الوراثية في الاكتشاف والتدخل المبكر في الإعاقات المختلفة

د/عبد الرحمن شوقي الرفاعي

استشاري طب الأطفال ذوي الإحتياجات الخاصة

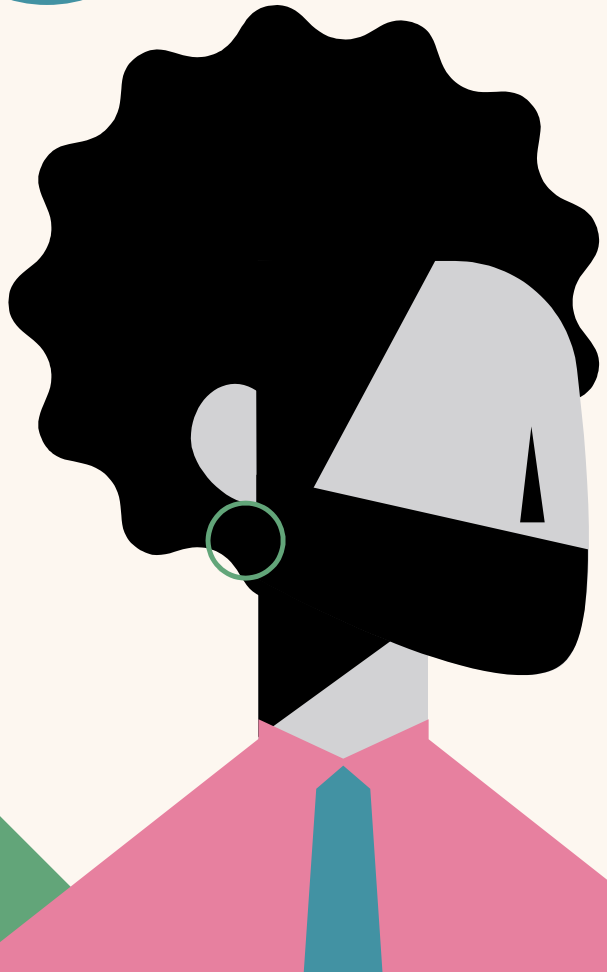
استشاري طب الرضاعة الطبيعية

أخصائي إدارة مستشفيات

فاحص متلازمة ارلن معتمد

مدير إدارة التدريب والمعاهد والأبحاث الإكلينيكية

بمديرية الشئون الصحية بالجيزة

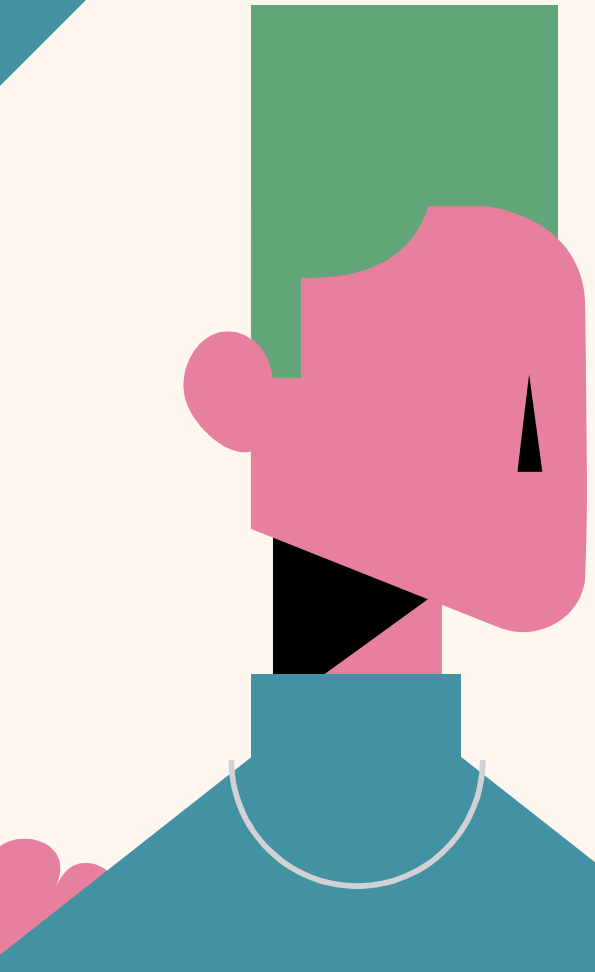


مقدمة:

تُعد قضية الإعاقات من القضايا المهمة وذات الأولوية، نظرًا لانتشارها المتزايد وتأثيرها المباشر على صحة ورفاهية الأفراد وأُسرهم وعلى المجتمع ككل.

وتبرز أهمية الكشف المبكر عن هذه الحالات والتدخل العلاجي السريـع، إذ يمكن أن يحد من حدة الآثار المُرتبطة بها، وقد تزايد الاهتمام مؤخرًا بدور البصمة الوراثية في ذلك.

وعليه، سنقدم لكم في هذا العرض المختصر نظرة عامة على تصنيفات الإعاقات، ثم نستعرض دور البصمة الوراثية في الكشف المبكر عنها مع أدلة علمية مؤيدة والتحديات القائمة، مع تقديم بعض التوصيات التي يمكن أن تعزز من تطبيقات البصمة الوراثية وفائدتها العملية في هذا المجال.



وفقاً لأحدث التقارير الصادرة عن منظمة الصحة العالمية في عام 2022، يُقدر أن هناك حوالي 70 مليون شخص مصاب بإعاقة تطورية عصبية على مستوى العالم. تشير الأرقام إلى ارتفاع معدل انتشار اضطرابات طيف التوحد بنسبة 38% خلال العقد الماضي. كما أظهرت دراسة أمريكية أجريت عام 2021 أن 1 من كل 44 طفلاً يُشخَّص باضطراب طيف التوحد.

إن هذه المعدلات المتزايدة تسلط الضوء على أهمية فهم الآليات البيولوجية والجينية الكامنة وراء هذه الاضطرابات، بالإضافة إلى تطوير أدوات تشخيصية أكثر دقة للكشف المبكر. التأثيرات تتجاوز الصعوبات التعليمية والسلوكية على المستوى الفردي، إلى آثار نفسية واجتماعية واقتصادية بعيدة المدى تؤثر على الأسر بأكملها.

تقدر تكلفة الاهتمام بالشخص المصاب بالتوحد مدى الحياة في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة بحوالي 1.5 إلى 2 مليون دولار. لذا، من الضروري تبني نهج علاجي متكامل يشمل التدخل المبكر ودعم الأسر وإتاحة الخدمات التعليمية والصحية اللازمة لهؤلاء الأطفال.

نظرة عامة على الإعاقات التطورية:

تُصنف الاضطرابات النمائية العصبية إلى عدة فئات رئيسية تشمل اضطراب طيف التوحد واضطرابات التواصل واضطرابات النمو الفكري واضطراب فرط الحركة وتشتت الانتباه والاضطرابات النفسية النمائية.

يتم التشخيص بناءً على الملاحظة السريرية للسلوك والأعراض التي تُقارن بقوائم التشخيص الدولية المُوحّدة مثل الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية DSMأو تصنيف الدولى للأمراض ICD، إلى جانب استخدام اختبارات الذكاء والنمائية المُقنّنة لتحديد مستوى وشدة الإعاقة.

لا يمكن أن تُعزى جميع الحالات إلى الجينات. بينما يختلف الخبراء حول مقدار مساهمة الجينات والبيئة، فمن الواضح أن العوامل البيئية تلعب دورًا أيضًا. يمكن أن تتحد عوامل مثل الاستجابة المناعية للأم أثناء الحمل أو صعوبات الولادة مع العوامل الوراثية لتسبب الحالة أو تفاقمها.

بعد دراسة كيفية تأثير الجينات على صحتنا ، أصبح من الواضح أن الجينات تلعب دورًا كبيرًا في التوحد. وجد الباحثون أنه إذا كان لدى شخص ما أحد أفراد أسرته مصاب بالتوحد ، فمن المرجح أن يكون مصابًا به أيضًا.

ومن المتلازمات الجينية المعروفة ، متلازمات Xالهشة ومتلازمات ريت هما اضطرابان مرتبطان بالتوحد ينتج عن تشوهات في جين واحد. ومع ذلك ، فإن 1٪ فقط من حالات التوحد غير المتلازمية ناتجة عن تشوهات جينية.

لا يوجد حتى الآن "جين التوحد" ، مما يعني أنه لا يوجد جين يظهر باستمرار كطفرات في كل شخص مصاب بالتوحد. كما انه ، لا يبدو أن أي جين يتسبب باستمرار في الإصابة بالتوحد عندما يتم تحوره.

لذلك ، من المستحيل التنبؤ على وجه اليقين بما إذا كان المولود الجديد الذي يمتلك هذه الطفرات غير الشائعة سيتم تشخيصه في النهاية بالتوحد.

توصلت دراسة أجراها مجلس البحوث الطبية في بريطانيا فى 2015شملت 516 توأما إلى أن مرض التوحد يحدث نتيجة عوامل وراثية بنسبة تتراوح بين 74 إلى 98 في المئة.

وقال فريق من الباحثين لدى كلية لندن الملكية إن 181 من المراهقين الذين خضعوا للدراسة يعانون من التوحد، كما أن المعدل يزداد بدرجة كبيرة بين التوائم المماثلة الذين يشتركون في نفس الحمض النووي "دي إن إيه".

وقال الباحثون لدورية "جاما" للطب النفسي إن عشرات، إن لم يكن مئات الجينات، تلعب دورا في الاصابة بالمرض، وهم لا يستبعدون العوامل البيئية كليا.

لذلك ، من المستحيل التنبؤ على وجه اليقين بما إذا كان المولود الجديد الذي يمتلك هذه الطفرات غير الشائعة سيتم تشخيصه في النهاية بالتوحد.

دور البصمة الوراثية:

- يلعب الاستعداد الوراثي والطفرات الجينية دوراً هاماً في الإصابة بالاضطرابات النمائية العصبية. وفقاً لدراسة أُجريت عام 2022 ونُشرت في مجلة Nature Genetics، حدد الباحثون 44 موضعاً جينياً مرتبطاً بزيادة خطر الإصابة باضطرابات طيف التوحد.

- كما أوضحت دراسة صادرة عن جامعة كاليفورنيا عام 2021 أن 5-10% من حالات طيف التوحد ترجع لطفرات جينية حدثت لأول مرة عند الطفل ولم تكن موروثة من الوالدين. تساهم هذه الاكتشافات في فهم الأساس البيولوجي وراء الإصابة بهذه الاضطرابات.

- كما بدأ استخدام الفحوص الجينية مؤخراً كأداة مساعدة في التشخيص، حيث تبين أن 7-15% من الحالات ذات أعراض طيف التوحد لديها طفرات جينية تفسر هذه الأعراض. من المتوقع أن تزداد أهمية الاختبارات الجينية في المستقبل كواحدة من أدوات التشخيص الروتينية لهذه الاضطرابات.

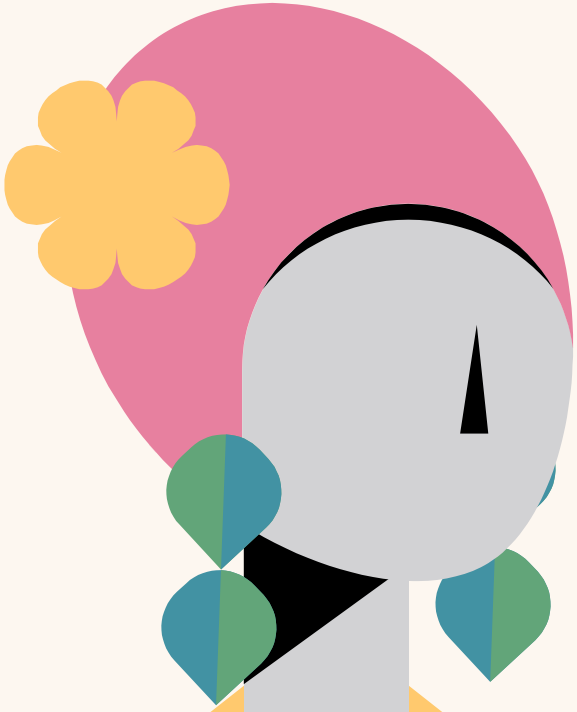
- هناك العديد من الدراسات الجينية تدعم الرأي القائل بأن التوحد عنصر وراثي، على سبيل المثال: أثبتت دراسة حديثة وجود صلة بين مرض التوحد وجين انجليرد 2 ((EN2، والتي قد تسهم في ما يصل إلى 40% من حالات التوحد في عموم السكان. ويساهم جين EN2في التطور العصبي الطبيعي. وتقدم الدراسة دليلا جينيا إضافيا وهو أن جين EN2قد يؤهب لاضطراب طيف التوحد، ويقترح مؤلفى هذه الدراسة أن الاضطرابات في التعبير عن الجين EN2يمكن أن يغير بشكل كبير نمو الدماغ الطبيعي ".

- توصلت نتائج الأبحاث والدراسات الحديثة لاكتشاف 800 من الجينات المسؤولة عن التوحد، واجزمت التحليلات الجزيئية أن متوسط المسببات الجينية في اضطراب التوحد يقدر باكثر من 80 أما باقي العوامل فتقدر بحوالي 20 كما كشف الفحص الفسيولوجي العصبي المصاحب عن الخلل في الطبيعة البيوكيميائية للدماغ والسيالات العصبية، والوصلات بين المشابك العصبية لدى التوحديين.

- في سنة 2016، قام باحثون بفحص وتحليل بيانات 13 دراسة علمية اجريت على التوائم كشفت نتائجها على أنه إذا كان الطفل مصابًا بالتوحد، فإن أخته أو أخاه التوأم يواجهون خطر الإصابة بنسبة 98% إذا كانوا "توأم متماثل"، وما بين 53 و 67% إن كانوا "توانم غير متماثل" وهو ما يثبت أن الجينات تفسر إلى حد كبير ظهور الاضطراب. كما خلص فحص بيانات بعض الدراسات، إلى أن نسبة كبيرة من الجينات المتدخلة في مرض التوحد هي مشتركة في أمراض أخرى كاضطرابات الانتباه مع فرط النشاط (أكثر من 50% من الجينات المشتركة) وصعوبات التعلم مثل عسر القراءة (أكثر من 40% من الجينات المشتركة).

- كما بيّنت دراسة في مجلة JAMA عام 2019 أن إجراء الفحص الجيني لدى 1107 أطفال بأعراض طيف التوحد ساهم في الكشف عن الطفرات الجينية المسببة بنسبة 29% من الحالات.

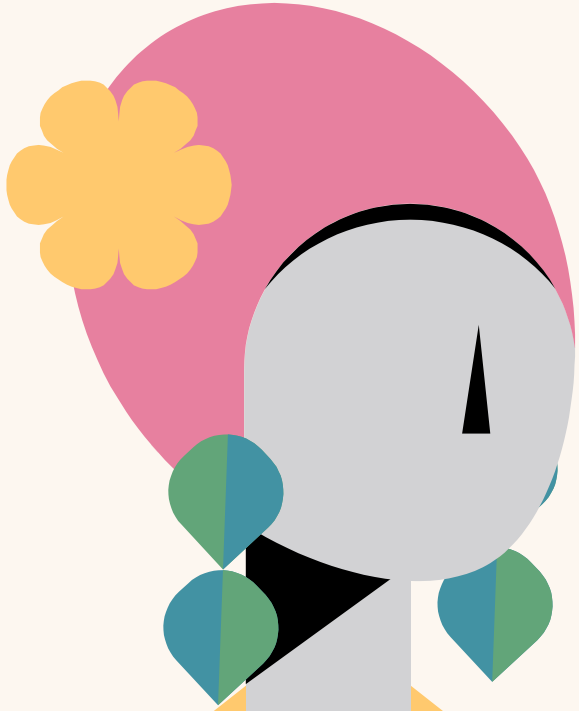
- في دراسة نُشرت عام 2021 في المجلة الطبية The Lancet، خضع 101 طفلاً مصاباً باضطراب نمائي للاختبار الجيني شامل الجينوم. أظهرت النتائج أن الاختبار ساهم في التوصل لتشخيص محدد عند 16% من الحالات، كما ساعد على توجيه المزيد من الاختبارات التشخيصية المحددة لدى 28% إضافية من الحالات.



الاختبارات المعتمدة للإعاقات التطورية:

شهد مجال تشخيص الاضطرابات النمائية العصبية تطورات ملحوظة على مر العقود الماضية في أدوات التقييم المستخدمة:

- في الخمسينيات من القرن الماضي، اعتمد التشخيص على مقاييس الذكاء مثل اختبار ستانفورد-بينيه.
- في الستينيات، ظهرت اختبارات تقييم مهارات التواصل والتفاعل الاجتماعي مثل ADOS.
- في الثمانينيات، طُورّت مقاييس تشخيصية متخصصة لاضطرابات طيف التوحد مثل CARS.
- ومع بداية الألفية الجديدة، أصبح الاعتماد على بطاريات الاختبارات الشاملة مثل ADOS-2وADI-R.
- وفقاً لتقديرات عام 2020، تتراوح تكلفة التقييم الشامل لاضطرابات طيف التوحد بين 2500-5000$ دولار أمريكي. كما تشير التقارير إلى ارتفاع نسبة الأطفال الذين خضعوا للتقييم النفسي والنمائي من 15% في عام 2009 إلى 20% في 2019.

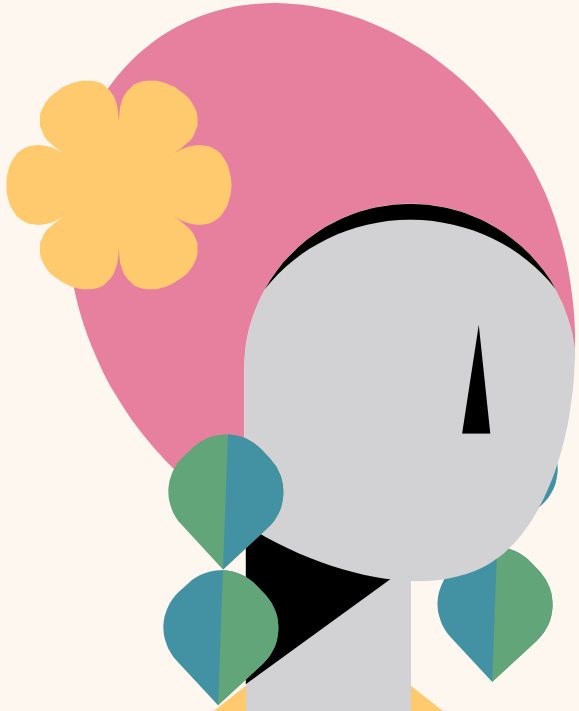


الاختبارات المعتمدة للإعاقات التطورية:

- مع تطور تقنيات تسلسل الحمض النووي DNAوإمكانية تحليل الجينوم بأكمله، فقد اعطى البحث عن الجينات المشاركة نتائج مبهرة، وتم اكتشاف أول جين مرتبط بشكل واضح بالتوحد عام 2003، واكتشف حاليا أكثر من 800 جين متدخل في الاصابة بالتوحد .
- **اختبار تسلسل الإكسوم الكامل:**

WES | Whole Exome Sequencing |Complete DNA Sequence

- يتم تطبيقه في تشخيص الأمراض الوراثية النادرة. إنه اختبار وراثي مفيد جدًا للأمراض ، مثل التوحد ، الذي لم يتم تحديد أو تصنيف جيناته ذات الصلة بالتفصيل ، لفهم بنية الوراثة واختيار الاختبار الجيني الصحيح.
- من خلال تطبيق اختبار تسلسل الإكسوم الكامل ، يمكن اختبار مناطق تشفير الآلاف من الجينات في وقت واحد دون الحاجة إلى تحديد جين معين أو مجموعة معينة من الجينات للدراسة



- مع اختبار تسلسل الإكسوم الكامل ، يمكن تحديد التغيرات في الحمض النووي من خلال التركيز على المناطق الوظيفية للجينوم. تسلسل الإكسوم الكامل هو تسلسل الحمض النووي الكامل للجينات التي توفر إنتاج البروتينات اللازمة لوظائف الجسم. تم اكتشاف العديد من الطفرات المسببة للأمراض التي حددها العلم حتى الآن في مناطق الإكسوم. في حين أن معظم الاختبارات الجينية التي يتم إجراؤها في تشخيص الأمراض تفحص جينًا واحدًا فقط أو عدة جينات يعتقد أنها مرتبطة بالمرض ، فإن اختبارات تسلسل الإكسوم الكامل تفحص آلاف الجينات في وقت واحد. لذلك ، فهي فعالة للغاية في الكشف عن الأسباب الوراثية للصور المعقدة للمرض. بالإضافة إلى ذلك ، بفضل اختبار تسلسل الإكسوم الكامل ، فهي طريقة مثالية لإيجاد طفرات جديدة في أمراض مختلفة وتحديد النتائج غير النمطية لكثير من الأمراض.

- باستخدام تسلسل الإكسوم الكامل في التشخيص التفريقي لمرض التوحد ، فإنه يساعد على تشخيص ما إذا كانت الجينات المرشحة للتوحد موجودة في المريض أم لا مع توفير تمييز النتائج السريرية للأعراض الشبيهة بالتوحد للأمراض الوراثية الأخرى. لذلك ، يلقي الضوء على الأساس الجيني لحالات التوحد

اذن

- توجد أدلة متزايدة من الدراسات الحديثة على أهمية إجراء الاختبارات الجينية كجزء من التقييم التشخيصي للأطفال المحتمل إصابتهم باضطرابات طيف التوحد أو غيرها من الاضطرابات النمائية العصبية.

- وتشير هذه الأدلة إلى الفائدة المتزايدة لإجراء فحوص الحمض النووي والكشف الجيني المبكر كجزء من بروتوكولات التشخيص القياسية لهذه الفئة من الاضطرابات.

التحديات والثغرات بالأدلة:

على الرغم من الأدلة الواعدة على أهمية إجراء الفحوصات الجينية، إلا أن هناك بعض التحديات التي ما زال يتعين معالجتها:

- **التكلفة المرتفعة:** تكلفة تحليل الجينوم الواسع تتراوح بين 2000-4000 دولار، مما يحد من إمكانية تعميم الاختبارات.
- **تعقيد تفسير النتائج:** العلاقة بين الطفرات الجينية وظهور الأمراض معقدة وتحتاج خبرة ، مما يستدعي توفير المزيد من التدريب المتخصص للأطباء.
- **انخفاض معدلات الكشف:** حسب تحليل أجرته منظمة Cochraneعام 2021، تراوحت نسبة الكشف عن الطفرات المسببة للأعراض من 28-42% فقط من الحالات.

لذلك، ما زالت هناك حاجة لمزيد من الأبحاث السريرية بأعداد أكبر من المرضى وعلى فترات زمنية أطول لتقييم الفائدة طويلة المدى من إدراج الاختبارات الجينية ضمن بروتوكولات الفحص والتشخيص.

توصيات:

بناءً على الأدلة الحالية، يمكن تقديم التوصيات التالية:

- **إجراء المزيد من الدراسات ذات الأعداد الكبيرة والمتابعة طويلة الأمد لتحديد الفئات المستفيدة بشكل أكبر من الاختبارات الجينية. حيث أشار تحليل نُشر في JAMA Pediatrics عام 2022 إلى ضرورة ذلك.**

- **تطوير توجيهات وإرشادات واضحة للأطباء حول كيفية تفسير النتائج واتخاذ القرارات السريرية والعلاجية المناسبة بناء عليها.**

- **توفير التغطية التأمينية لتخفيض تكلفة الاختبارات الجينية، حيث أوصت بذلك الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال عام 2021 لتوفير التكافؤ في الحصول على الرعاية.**

- **تعزيز التعاون بين الأطباء السريريين والمختبرات الجينية والباحثين لسد الثغرات في المعرفة ووضع إستراتيجيات فحص جيني أكثر فاعلية.**

الختام:

في الختام، من الواضح أن الأبحاث الجينية أحدثت ثورة في فهم الأسس الجزيئية للاضطرابات النمائية العصبية. وعلى الرغم من بعض التحديات، إلا أن نتائج الدراسات الحديثة - مثل تلك التي نُشرت في مجلة Neuropsychopharmacologyعام 2022 وأظهرت الروابط بين طفرات محددة في جينات SHANKو NRXN1وبين أعراض طيف التوحد - تُظهر الدور المحتمل للاختبارات الجينية كأداة مساعدة في التشخيص الدقيق.

من المرجح أن تزداد أهمية دمج المعلومات الجينية مع بيانات الفحص السريرية والنفسية لكل مريض على حدة من أجل وضع خطط علاج وتأهيل شخصية مخصصة. ستتطلب هذه التطورات تكاتف الجهود بين مختلف التخصصات الطبية والبحثية لاستثمار المعرفة الجينية المتزايدة في تحسين نتائج رعاية هذه الفئة من المرضى.

Thanks!