

# 'ناحیه خاکستری' ژنتیکی بیماری هانتینگتون: در کل به چه معناست؟

آلل های میانی و کاهش نفوذیافته- 'ناحیه خاکستری' ژنتیکی بیماری هانتینگتون، توضیح داده شد.

ویراستاری شده توسط <u>Dr Jeff Carroll</u>	17 ژوئن 2023	توسط <u>Dr Nayana Lahiri</u>
در ابتدا در تاریخ 22 آوریل 2011 منتشر شده است	<u>Rezvan Hakimi</u> توسط	ترجمه شده توسط

بنا به درخواست عمومی، یک مقاله ویژه منتشر شده است که به موضوع اغلب گیج کننده 'الل های میانی' و 'نفوذ کاهش یافته' - 'ناحیه خاکستری' ژنتیکی که اغلب در بحث های پیرامون آزمایش ژنتیکی برای بیماری هانتینگتون مطرح می شود، می پردازد. انجام آزمایش ژنتیکی برای بیماری هانتینگتون در موقعیت بسیار نگران کننده ای انجام میشود. تنها چیزی که می خواهید بشنوید وقتی که برای گرفتن نتیجه آزمایش میروید، این است که آیا شما به بیماری هانتینگتون مبتلا میشوید یا خیر. اکثر مردم پاسخ روشنی برای این سوال دریافت می کنند، اما برای اقلیت کوچکی، پاسخ به این سادگی نیست زیرا آنها نتیجه ای را در ناحیه 'خاکستری' دریافت می کنند که به عنوان 'آلل نفوذ کاهش یافته' یا 'آلل میانی' شناخته می شود. معنای این نتایج می تواند گیج کننده باشد، اما امیدواریم این مقاله به نظم بخشیدن به آنها کمک کند.

## مبانی ژنتیک

ژن ها از ماده ژنتیکی به نام DNA ساخته شده اند. DNA رمز تمام حیات است و از ترکیبی از 4 حرف A, C, G, و T تشکیل شده است. از نظر علمی، این حروف ژنتیکی 'پایه های نوکلئوتیدی' نامیده می شوند. ژن HD کد پروتئین هانتینگتین را ارائه می دهد و هر کسی دو نسخه از ژن را به ارث می برد، یکی از هر والدین. جهش ژنتیکی که باعث HD می شود یک توالی طولانی از نوکلئوتیدهای مکرر CAG در ژن HD است. دانشمندان عاشق اصطلاحات صنفی هستند و گاهی به جای ژن از واژه آلل استفاده می کنند. اما اساساً این اصطلاحات به یک معنا هستند. تعداد تکرارهای CAG در ژن HD تعیین می کند که آیا فردی در طول زندگی خود به HD مبتلا می شود یا خیر. هر کسی دو نسخه از ژن HD دارد، یکی از پدر و دیگری از مادر. آزمایش HD شامل اندازه گیری طول تکرار CAG در هر دو ژن HD یک فرد، با استفاده از DNA به دست آمده از نمونه خون است. تعداد تکرارهای CAG در یک ژن HD می تواند از کمتر از 10 تا بیش از 120 باشد. میانگین تعداد تکرارهای CAG حدود 17 است. HD یک بیماری غالب است، به این معنی که فرد فقط به یکی از دو ژن HD خود نیاز دارد تا تعداد تکرارهای CAG بیش از حد معمول داشته باشد و به این بیماری مبتلا شود. دو موضوع کاملاً واضح است: اگر هر دو کپی از ژن HD یک فرد حاوی ۲۶ تکرار یا کمتر باشد، نه خودشان و نه هیچ یک از فرزندانشان به هانتینگتون مبتلا نمیشوند. و اگر یک کپی از ژن HD یک فرد دارای ۴۰ تکرار یا بیشتر باشد، در طول زندگی خود به HD مبتلا خواهد شد و هر یک از فرزندانش نیز 50% در خطر به ارث بردن ژن HD جهش یافته خواهند بود. ژن HD با 40 تکرار یا بیشتر، ژن نفوذ کامل نامیده می شود. این بدان معناست که فرد قطعاً در زندگی خود به HD مبتلا می شود، البته اگر که به دلیل دیگری زودتر از موعد از دنیا نرود.



کوچک، متوسط یا بزرگ؟ نتایج آزمایش ژنتیک HD در محدوده «متوسط» یا «نفوذ کاهش یافته» می‌تواند گیج‌کننده باشد.

## ناحیه خاکستری

معنای بالینی نتایج زمانی پیچیده تر می‌شود که ژن HD دارای طول تکرار بین 27 تا 39 CAG باشد، که اغلب به عنوان «ناحیه خاکستری» توصیف می‌شود. افرادی با ژن HD حاوی 36 تا 39 تکرار در محدوده «نفوذ کاهش یافته» قرار دارند. برخی از افراد در این محدوده علائم بیماری را نشان می‌دهند، در حالی که برخی دیگر نشان نمی‌دهند. متأسفانه نمی‌توان پیش‌بینی کرد که کدام افراد دارای ژن نفوذپذیری کاهش یافته به این بیماری مبتلا می‌شوند یا نمی‌شوند. اگر علائم در این افراد ظاهر شوند، در اواخر زندگی شروع می‌شوند و عموماً شدت کمتری دارند. فرزندان فردی با ژن HD در محدوده «نفوذ کاهش یافته» هر کدام در معرض 50 درصد خطر به ارث بردن ژنی با نفوذ «کاهش یافته» یا «کامل» هستند. از طرف دیگر، آلل‌های میانی، طول‌های تکراری بین 27 تا 35 CAG دارند. افرادی که دارای آلل میانی هستند خودشان به HD مبتلا نمی‌شوند، اما ممکن است خطر ابتلا به HD در فرزندانشان وجود داشته باشد.

## در مورد نسل‌های آینده چطور؟

تعداد تکرارهای CAG در یک ژن HD زمانی که ژن به نسل بعدی منتقل می‌شود، می‌تواند ناپایدار باشد. این بدان معناست که وقتی ژن از والدین به فرزند منتقل می‌شود، تعداد تکرارهای CAG می‌تواند افزایش یا کاهش یابد. ما به طور قطع نمی‌دانیم که چرا ژن HD ناپایدار است، اما فکر می‌کنیم که ارتباطی با میزان دقت رونویسی از DNA توسط سلول‌ها دارد. اگر از شما خواسته شود 50 بار «CAG» را تایپ کنید، ممکن است متوجه شوید که در نهایت به طور تصادفی چند «CAG» اضافی یا کمتر تایپ کرده‌اید. ابزار موجود در سلول‌ها که DNA را کپی می‌کنند، هنگام کپی طولانی‌مدت از DNA تکراری نیز اشتباه می‌کنند. تغییرات در طول تکرار زمانی که تکرارهای CAG بیشتری به نسل بعدی منتقل می‌شوند، expansions یا انبساط و زمانی که تکرارهای CAG کمتری به نسل بعدی منتقل می‌شوند، contractions یا انقباض نامیده می‌شوند. ناپایداری در ژن HD در پیش‌بینی اینکه چه اتفاقی برای نسل بعدی خواهد افتاد، مشکلاتی ایجاد می‌کند. اگرچه افراد دارای آلل‌های میانی (27 تا 35 تکرار) هرگز خودشان علائم HD را تجربه نخواهند کرد، اما تکرار به ارث برده شده توسط فرزندانشان می‌تواند طولانی‌تر از آنها باشد و فرزندان آنها در خطر به ارث بردن ژن کاهش نفوذ یافته یا نفوذ کامل هستند. به همین ترتیب، فردی با ژن نفوذ کاهش یافته (36 تا 39 تکرار) می‌تواند در صورت گسترش ژن، ژن نفوذ کامل را به کودک منتقل کند. چند عامل می‌توانند بر روی وقوع انبساط تأثیر بگذارند. اولین مورد طول شروع CAG تکرار یافته است. اندازه تکرار معمولی 26 یا کمتر، پایدار است و در صورت انتقال تغییر نمی‌کند. اما ژن‌های نفوذ کامل - آنهایی که اندازه تکرار 40 یا بیشتر دارند - احتمال بیشتری دارد

که در نسل بعدی گسترش پیدا کنند. آلل‌های نفوذ متوسط و کاهش یافته عموماً پایدارتر از ژن‌های نفوذ کامل هستند، اما همچنان می‌توانند گسترش یابند و باعث تکرار طولانی‌تر در نسل بعدی شوند. سایر عوامل موثر بر گسترش تکرار CAG جنسیت و سن والدین است. پدران بسیار بیشتر از مادران احتمال دارد که ژن HD را با تعداد تکرارهای CAG افزایش یافته را انتقال دهند. با این حال، جنسیت بچه‌ها در این موضوع تغییری به وجود نمی‌آورد. احتمال انتقال نسخه گسترش یافته در پدران مسن‌تر بیشتر از پدران جوان است. این موضوع ممکن است به این دلیل باشد که اسپرم‌های جدید در طول زندگی یک مرد ساخته می‌شوند و با افزایش سن، امکان اشتباهات بیشتری در کپی DNA وجود دارد. در حال حاضر، تخمین دقیق خطر گسترش تکرار CAG، برای افرادی که آلل‌های نفوذ متوسط یا کاهش یافته دارند، ممکن نیست. با این حال، به نظر می‌رسد که خطر این که افرادی با آلل‌های نفوذ متوسط یا کاهش یافته، آلل گسترش یافته را به فرزندان خود منتقل کنند، کم است.

## اهمیت سابقه خانوادگی

حتی اگر هیچ عضوی از خانواده فرد به این بیماری مبتلا نباشد، باز هم احتمال ابتلا به بیماری هانتینگتون در فرد وجود دارد. حدود 10 درصد از افراد مبتلا به HD سابقه خانوادگی ندارند. گاهی اوقات، به این دلیل است که والدین یا پدربزرگ و مادربزرگ به اشتباه مبتلا به بیماری دیگری مانند بیماری پارکینسون تشخیص داده شده‌اند، در حالی که در واقع مبتلا به HD هستند. اکنون که ما یک آزمایش ژنتیکی قابل اعتماد داریم، این اتفاق به همان اندازه که قبلاً اتفاق می‌افتاد، رخ نمیدهد. در خانواده‌های دیگر، HD به این دلیل برای اولین بار ظاهر می‌شود که والدینی که به HD مبتلا می‌شدند، قبل از شروع علائم، به دلیل دیگری فوت می‌کردند در حالیکه قبلاً ژن را به فرزندان خود منتقل کرده بودند. راه دیگری که HD می‌تواند در خانواده‌ای بدون سابقه قبلی رخ دهد، زمانی است که یک جهش ژنتیکی جدید برای HD رخ می‌دهد. جهش‌های جدید از آلل‌های میانی به دست می‌آیند. این شرایط زمانی اتفاق می‌افتند که یک والد با یک آلل میانی (27-35 تکرار) یک آلل منبسط شده را در گستره‌ی ژن HD منتقل کند. بعداً در زندگی، پسر یا دختر به HD مبتلا می‌شوند، اما والدینی که آلل میانی دارند، بدون علامت باقی می‌مانند. آلل‌های میانی اغلب در والدینی که فرزندان‌شان جهش HD جدید دارند، شناسایی می‌شود. آلل‌های میانی فقط در خانواده‌هایی یافت نمی‌شوند که جهش جدیدی در آن‌ها شناسایی شده است، آنها می‌توانند در خانواده‌هایی که HD در آنها وجود داشته است نیز ظاهر شوند. این موضوع زمانی اتفاق می‌افتد که فردی با یک آلل میانی (که از خانواده‌ای مبتلا به HD نیست) با کسی که آلل کاملاً نفوذ یافته دارد، بچه‌دار شود. اگر یکی از فرزندان آن زوج تصمیم بگیرد بعداً آزمایش ژنتیک HD انجام دهد، ممکن است بفهمند که ژن HD را از والد مبتلا به HD خود به ارث نبرده‌اند، بلکه یک آلل میانی را از والد دیگر به ارث برده‌اند. خانواده‌ها اغلب از این که متوجه می‌شوند یک آلل میانی در فرد غیرمبتلا به بیماری وجود دارد شگفت زده می‌شوند، اما در واقع، این رایج‌ترین روشی است که آلل‌های میانی برای HD شناسایی می‌شوند. در حال حاضر نمی‌توان میزان خطر دقیقی را تخمین زد که فردی با آلل نفوذی متوسط یا کاهش یافته، آلل گسترش یافته را به فرزندان خود منتقل کند. میزان خطر کوچک است، اما تحقیقات بیشتر در این زمینه در حال انجام است.

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

جدولی که نتایج احتمالی مختلف از یک آزمایش پیش بینی ژن HD را خلاصه می‌کند.

# خلاصه

در تعداد کمی از افرادی که آزمایش HD انجام می دهند، نتایج نشان می دهند که در منطقه خاکستری آلل های میانی قرار می گیرد و نفوذ کاهش یافته می باشد. فردی با آلل میانی (27-35 تکرار CAG) مبتلا به HD نخواهد شد. فرزندان آنها در معرض خطر پایینی برای به ارث بردن ژنی با تعداد تکرارهای CAG افزایش یافته، در محدوده نفوذ کاهش یافته یا کامل هستند. ممکن است فردی با آلل نفوذی کاهش یافته (36-39) در طول زندگی خود به HD مبتلا شود یا خیر. فرزندان آنها در خطر 50 درصدی برای به ارث بردن ژن HD با کاهش نفوذ یا نفوذ کامل هستند. آلل های نفوذ متوسط و کاهش یافته به این معنی است که نتایج آزمایش های پیش بینی همیشه سیاه یا سفید نیستند. محققان در حال کار برای درک بهتر ژنهای منطقه خاکستری هستند، در نتیجه این فعالیتها، ما در آینده میتوانیم بهتر افراد را برای آزمایش آماده کنیم و نتایج را برای بیماران و خانواده هایشان توضیح دهیم.

## تشکر

HDBuzz از Alicia Semaka برای توصیه های تخصصی اش در مورد خطر آلل متوسط تشکر می کند. آلیشیا یک مشاور ژنتیک در مرکز پزشکی و درمانی مولکولی در دانشگاه بریتیش کلمبیا است که خطر ژنتیکی در HD را مورد مطالعه قرار میدهد.

---

نویسندگان هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارند. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به [سوالات متداول ما مراجعه کنید...](#)

---

واژه نامه

**پروتئین هانتینگتین** پروتئین تولید شده توسط ژن هانتینگتون  
**بیماری پارکینسون** یک بیماری زوال عصبی که مانند HD، باعث مشکلات هماهنگی حرکتی می شود.

**الل های میانی** ژن های HD با طول CAG بین 27-35، که منجر به علائم HD نمی شوند، اما طولانی تر از حد طبیعی هستند. تصور می شود که آلل های میانی در معرض خطر گسترش در فرزندان افرادی هستند که آنها را حمل می کنند.  
**تکرار CAG** کسش DNA در ابتدای ژن هانتینگتون که حاوی توالی CAG است که بارها تکرار شده است و در افرادی که به هانتینگتون مبتلا می شوند به طور غیر طبیعی طولانی است.  
**رونویسی** اولین مرحله در ساخت پروتئین از دستور ذخیره شده در یک ژن. رونویسی به معنای ساختن یک کپی از ژن به صورت RNA، یک پیام رسان شیمیایی مشابه DNA است.  
**درمانی درمان**  
**غالب** نوعی بیماری ژنتیکی که تنها به یک نسخه از یک جهش نیاز دارد تا ظاهر شود.  
**الل** یکی از دو کپی ژنتیکی

---

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net) را ویزیت کنید در تاریخ 11 فوریه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/027> دانلود شده است