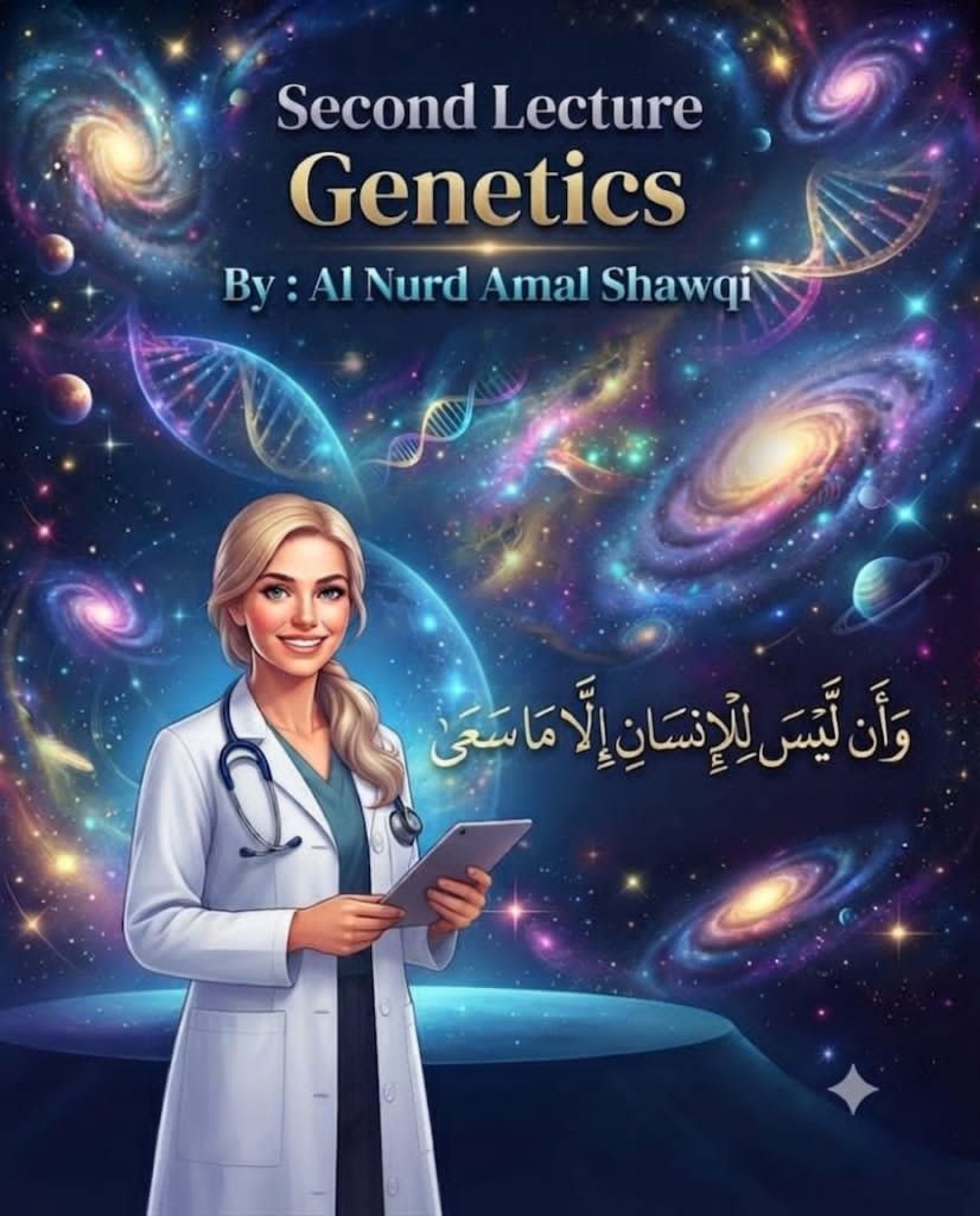
Second Lecture

Genetics

By : Al Nurd Amal Shawqi



" The Origin and Impacts of Medical Genitics "

* The Origins of Medical Genetics :-

- John Dalton is famous for atomic theory
- He was the first to notice that some diseases like color blindness and hemophilia are inherited in a special way ← نزف الدم
- Today we call this : X-linked inheritance.
- Even now, color blindness is sometimes called "daltonism" after him.

- جون دالتون مشهور بنظرية الذرة.
- هو أول واحد لاحظ إن في أمراض زي عمى الألوان والهيموفيليا تورث بطريقة خاصة
- هاي الطريقة اسمها : الوراثة المرتبطة بـ X .
- لهلقيت بعض الناس بسموا عمى الألوان (دالتونية) على اسمه.

← الوراثة المرتبطة بالجنس :

* الانسان عنده كروموسومات ← الذكر Xy
  ← الأنثى XX

* الأمراض المرتبطة بالجنس يصاب فيها الذكور أكثر. طيب ليه ؟!
لأن الذكر عنده X واحدة ، ولو هاي X عندها المرض ∴ خلص
إما الأنثى عندها 2X فعشان تنصاب لازم يكون الكروموسومين حاملين للمرض

• تزوجت امرأة حاملة لعمى الألوان من رجل سليم، ما هي احتمالات إصابة الأبناء والبنات :-

[مثال على المرتبطة بـ X]

R ← سليم
r ← مصاب.

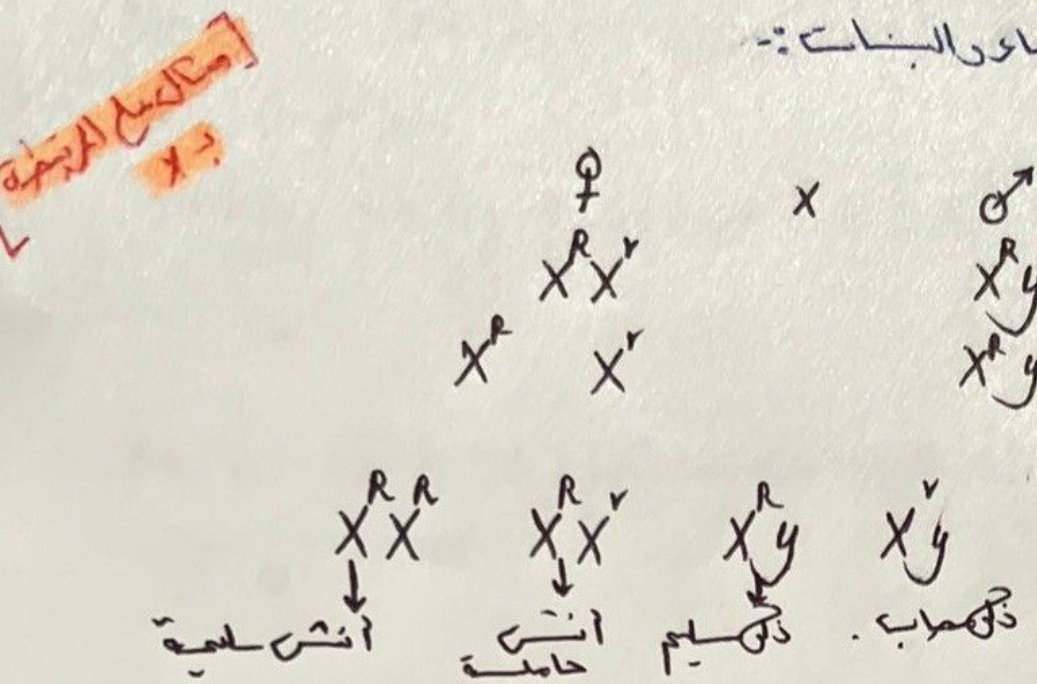
♀ X ♂

$X^R X^r$ $X^R y$

X^R X^r $X^R y$

$X^R X^R$ $X^R X^r$ $X^R y$ $X^r y$

أنثى سليمة — أنثى حاملة — ذكر سليم — ذكر مصاب.



[احتمالية إصابة الذكور أكثر من الإناث - ملاحظة -]

- The founders of medical genetics like Dalton observed diseases and how they are inherited; But they didn't know about genes, so they could only guess the reason.

* بكلمة واحدة: شافوا - شو بصير - بس ما عرفوا - ليش بصير؟

- 1900, Mendel's work reappeared
- Three European botanists cited his work at the same time:
  - De Vries from Holland
  - Correns from Germany
  - Von Tschermak from Austria

- This event was considered the real begining of Medical genetics.
- After that, there was great interest in studying inherited diseases.

* اختصارها بجملة: منداء + 3 علماء = انطلاقة علم الوراثة الطبية.

- During the 20th Century it become clear that heredity plays a role in many Conditions.
- Traditionly hereditary diseases are divided into : * Single gene
  * Chromosomal
  * multifactorial.

تفاعل عدة جينات مع بعض

- Now we also include : polygenic inheritance and acquired Somatic genetic disease.

أمراض جينية مكتسبة
بتصير بالجسم مش مورثة

الخلاصة: العلماء بلشوا يفهموا إنه الوراثة مش بس جين واحد، في آليات كثير مختلفة للأمراض

- William Bateson and Archibald Garrod were first to recognize a single gene trait.
- They proposed that alkaptonuria is a rare recessive disorder.
- In this Condition ; patients Can't metabolize homogentisic acid.
- Result : urine turns dark when left standing or exposed to alkali

الخلاصة: هاي كانت أول مرة يثبتوا فيها إنو المرض واحد ممكن يكون سببه خلل في جين واحد.

ترجمته :- أول ناس اكتشفوا إنه في مرض سببه جين واحد هما ← William Garrod

هما اقترحوا إنو مرض الـ Alkaptonuria هو مرض وراثي نادر ومتنحي

هو حالة بسيطة نسبياً ما بيقدر المريض إنو يحلل مادة اسمها homogentisic acid

النتيجة : البول بصير لونه غامق لما بنترك أو لما بيتعرض لـ alkali

- Garrod realized this was an inherited disorder involving a chemical process.
- He coined the term ~ inborn error of metabolism.
- Now hundreds of such as disorders have been found.
- This led to the field of biochemical genetics.

الخلاصة: Garrod ربط بين الوراثة + الكيمياء، ومن هون بلشنا نفهم أمراض الأيض الوراثية.

- By 1966, almost 1500 single-gene disorders or traits had been identified.
- This led American physician Victor McKusick to publish a catalog.
- The catalgy listed all known single-gene conditions.

الخلاصة: مع زيادة الاكتشافات صار لازم ننظمها، فبلش كتالوج ماكيوسيك للأمراض الوراثية.

- By late 2003, OMIM contained 11031 established gene loci and 8784 gene map loci → Online Mehdelian Inheritance of Man.
- Gene map loci are fewer because many genes are linked to more than one phenotype.

الخلاصة: مع تقدم العلم زاد كثير من أيام ماكيوسيك وصار في قاعدة بيانات ضخمة للجينات والأمراض الوراثية.

" CHROMOSOME ABNORMALITIES "

شذوذات الكروموسومات

- In 1959 it was discovered that Dawn Syndrom is Caused by an extra Chromosome 21.
- After this discovery, other genetic diseases were linked to chromosome abnormalities.

↳ example [Turner Syndrome , Klinefelter syndrome, patau ——

نقص كروموسوم X عند الاناث . زيادة X عند الذكر 3 نسخ من كروموسوم رقم 13

- The development of banding techniques helped Scientists diagnose chromosome abnormalities more accurately.

تلوين المخطط

هاي تقنية مخبرية بتصبغ الكروموسومات بتظهر عليها خطوط فاتحة وغامقة
∴ يعني كل كروموسوم صار إله «باركود» خاص فيه

- Banding techniques helped Scientists reliably identify each individual chromosome.

له تعرف موثوق.

- They also proved that the Loss or gain of even a very small segment of chromosome Can Cause serious disorders.

* بالعربي : قبل تقنية الـ banding كان كل الكروموسومات بتشبه بعض
لكن بعد التلوين صار لكل كروموسوم لون [بصمة خاصة فيه]
فصار العلماء يقدروا يميزوا الكروموسوم رقم 1 عن 2 عن 21 . . .

كمان شغلة اكتشفوا إنو المشكلة مش بس بزيادة أو نقص كروموسوم
كامل، أحياناً بس ينحذف أو ينضاف جزء صغير من الكروموسوم
بيعمل مرض ← زي مرض أو متلازمة «صراخ القطة» ← Cri-du-chat syndrome.
بتصير لما ينحذف جزء صغير من كروموسوم رقم 5
والنتيجة تأخر عقلي ومشاكل بالتنفس

← هاي تقنية مخبرية بتصبغ الكروموسومات بتظهر عليها خطوط فاتحة وغامقة
∴ يعني كل كروموسوم صار إله «باركود» خاص فيه

- Banding techniques helped Scientists reliably identify each individual chromosome.
له تعرف موثوق.

- They also proved that the Loss or gain of even a very small segment of chromosome Can Cause serious disorders.

* بالعربي : قبل تقنية الـ banding كان كل الكروموسومات بتشبه بعض
لكن بعد التلوين صار لكل كروموسوم لون [بصمة خاصة فيه]
فصار العلماء يقدروا يميزوا الكروموسوم رقم 1 عن 2 عن 21 . . .

كمان شغلة اكتشفوا إنو المشكلة مش بس بزيادة أو نقص كروموسوم
كامل، أحياناً بس ينحذف أو ينضاف جزء صدأ صغير من الكروموسوم
بيعمل مرض ← زي مرض أو متلازمة «صراخ القطة» ← Cri-du-chat syndrome.
بتصير لما ينحذف جزء صغير من كروموسوم رقم 5
والنتيجة تأخر عقلي ومشاكل بالتنفس

Microdeletion Syndromes

« متلازمة الحذف الدقيق »

- Some rare conditions with learning difficulties are caused by tiny deletions in chromosomes that can not be seen under a microscope.
- There conditions are called **microdeletion syndromes** → مثال عليها DiGeorge Syndrome ← سببها حذف جزء صغير على كروموسوم 22.

- Microdeletion syndromes are diagnosed using **FISH technique**.
- FISH combines traditional chromosome analysis with new DNA molecular genetics to ~~detect~~ detect tiny missing chromosome parts.

FISH = Fluorescent In - Situ Hybridization

التهجين الجوهري الفلوري ← الفكرة / بستخدام صبغة فلورسية بتارتبط على جزء معين من الـ DNA ، لو هذا الجزء ناقص ، الصبغ الفلوري مش رح يلتصق

هاي التقنية بتجمع الـ Cytogenetics مع الـ Molecular genetics

MULTIFACTORIAL DISORDERS

الاضطرابات متعددة العوامل

- Multifactorial disorders are caused by the combination of multiple genes and environmental factors.

موجودة من الولادة [Congenital] ← ارتفاع ضغط الدم

- Examples include cleft lip and palate, hypertension, diabetes, and Alzheimer disease. [Late-onset]
حالات متأخرة بتظهر بعد سنين

* Multifactorial → يعني المرض مش سببه جين واحد ولا كروموم واحد، سببه عوامل كثيرة مع بعض جينات + بيئة + نمط الحياة

شرح :-

الوراثة الكمية * Quantitative inheritance → يعني بتتجمع تأثيرات عدة جينات صغيرة مع بعض، كل جين لحاله ما بيعمل إشي، ولكن لما يجتمعوا مع بعض عوامل البيئة بيعمل مرض

- Several genes interact together to make a person susceptible to disease when triggered by environmental factors
* عدة جينات تتفاعل معاً لتجعل الشخص قابل للإصابة عند التعرض لعوامل بيئة ضارة

- Many genes are involved in adult-onset disorders, but finding the exact genes is still slow.
* العديد من الجينات تشارك في أمراض البالغين، لكن تحديدها بدقة ما زال بطيئاً

كيف بتصير الاضطرابات متعددة العوامل ؟!

1. Genes at Several Loci interact = جينات في عدة مواقع

على الكروموسومات بتتفاعل مع بعضها ، يعني مش جين واحد هو السبب

2. Generate Susceptibility : = يعني الجينات لحالها ما بتعمل المرض ، هي بس بتخليك مستعد إنك تنصاب .

3. Adverse environmental Eg trigger factors

عوامل بيئية ضارة بتكون ~ المحفز

زي مرض السكري : عندك جينات + بتاكل سكر كتير

4. Adult - onset disorders ⟶ أمراض بتظهر بالكبر

لـ زي الضغط ، السكري ، الزهايمر . [العمر فيها صعب وبطيء]

- It has also emerged that in some conditions, such as type I diabetes mellitus, different genes can exert major or minor effects in determining susceptibility.

الخلاصة : السكري النوع الأول مش سببه جين واحد ، هو تفاعل عدة جينات + عوامل بيئية .

« ACQUIRED Somatic Genetic Disease. »

« الأمراض الجينية الجسمية المكتسبة. »

- Some genetic diseases are acquired during Life due to errors in Cell division, not inherited.
- Mitosis Can Cause Single-gene mutations or Chromosome abnormalities in Somatic Cells.

× يمكن هذا النوع من الأمراض يصير بعدين مش موروث من الأهل

+ DNA Copy errors ← بكون سببها أخطاء أثناء الانقسام المتساوي

+ errors in chromosome separation

[أشهر مثال: السرطان.]

- Accumulating Somatic mutations Cause Cancer

تراكم الطفرات في خلايا الجسم هو السبب الرئيسي للسرطان.

- Not all genetic disease is hereditary

مش كل مرض جيني يفيني وراثي.

كمان شغلة بدنا نعرفها وانه مع التقدم بالعمر تراكم الطفرات عمان صير الضغط، الزهايمر، أمراض القلب بتزيد عند كبار السن. حتى الشيخوخة نفسها جزء منها بسبب هاي الطفرات.

DEFINITIONS

- **Incidence**: Rate of NEW cases.
  * الحدوث: عدد الحالات الجديدة
- **prevalence**: Total cases in population AT ONE TIME.
  * الانتشار: عدد الحالات الكلي الموجودة في المجتمع في وقت معين.
- **Frequency**: General term, often used like incidence.
  * التكرار: مصطلح عام يستخدم أحيانًا بدل الحدوث.
- **Congenital**: present at birth. Not all genetic diseases are congenital, and not all congenital defects are genetic.
  * الخلقي: موجود منذ الولادة. ليس كل مرض وراثي خلقي وليس كل خلقي وراثي.

The impact of Genetic Disease:-

* The impact of genetic disease appears to have increased because:-

1. Other causes like infection have declined, making genetics a large relative share of deaths.

2. Better medicine and public health let people live longer, so genetic factors are seen at all ages.

3. For adult chronic diseases like diabetes and heart disease longer life gives more time for genes + environment to cause disease.

* شرح جزئية أثر الأمراض الوراثية زاد لسبين رئيسين :-

* زمان كانت 70٪ عدوى + 20٪ حوادث + 10٪ وراثة

↳ فكانت الناس تموت صغيرة من الالتهاب الرئوي والجدري . ف الوراثة ما كانت باينة .

* ولكن في زمننا زمن التطور اختلفت النسب
10٪ عدوى + 20٪ حوادث + 70٪ وراثة + أمراض مزمنة

↳ ليش ؟! لأنه الطب تطور، بطلنا نموت من العدوى، فصار اللي بضل هو الوراثة والسكري والقلب

* يعني عدد الحالات تبعت الوراثة ما زاد لكن نسبته زادت لأنه الباقي قل

* الوراثة ما زادت . احنا إلي بقينا عايشين أكثر، والأسباب الثانية، فبانت الوراثة أكثر

Genetics across the Lifespan :-

- **Childhood**: 50% of blindness, deafness, and severe Learning problems. Also 30% of hospitalizations and 40-50% of deaths in developed Countries.

- **Adults**: 1% of Cancer is single-gene. 5-10% of breast / Colon / ovary Cancer is hereditary. 5% have a genetic disorder by age 25.

- **older Adults**: >50% will have a medical problem with agenetic basis, like Cancer, heart disease or hypertension

(اختصار: الوراثة بتأثر علينا كل عمر؛ بس بطريقة مختلفة.

Major New Developments in Genetics :-

- Genetics is now one of the most important areas in medical research.
- In 1962, Watson, Crick and Wilkins won the Noble prize for discovering the DNA structure.
- Since 1962, 18 Nobel prizes have been awarded for work in human and molecular genetics.
- Rosalind Franklin's work was also key to the DNA discovery.

Human Genome project :-

مشروع الجينوم البشري

* Goal : Sequence the entire 3 billion base pairs of human DNA.

هدفه تسلسل 3 مليار زوج تكون الـ DNA البشري كله.

* Timeline and Cost : 1990 - 2005 , $3 billion budget 5% for ethics.

* Result : Draft Completed in 2000

* Surprise : Humans have ~ 30,000 genes, not the expected ~ 100,000.

الانسان عنده ما يقارب 30000 جين فقط مش ما يقارب الـ 100000 كما كان متوقع

* Benefits and Future of Genomics :-

* Complication : One gene can have multiple functions, so disease classification is harder.

* Now : Better diagnosis and genetic Counseling for families
* Future : New prevention and treatment for single-gene and multi-gene diseases.

* Challenge : Fast DNA testing will expand, but has ethical /social issue.

* فحص الـ DNA بيصير سريع وسهل لكن له آثار أخلاقية واجتماعية

Gene Therapy العلاج الجيني

* Goal : Fix genetic diseases by modifying the patient's genetic code.

* Current status : only a few rare immune disorders have been treated successfully

* Challenges : Hard to deliver genes to correct cells, avoid immune response, especially for common diseases like cystic fibrosis.

* Future : Scientists are optimistic about success in the short to medium term.

The Internet in Genetics :-

* Role : online databases provide instant access to huge, updated genetic information.
* For Scientists : GenBank information and Genome Database.
  → check gene sequence, location, expression
* For Doctors : OMIM → info on inherited Mendelian diseases + clinical details.
  Online Mendeline Inheritance in Man
* Conclusion : only electronic technology can keep up with last genetic research.

OMIM → [illegible] GenBank → [illegible]