التسلسل الجيني المستهدف مقابل تسلسل الجيل التالي في تشخيص الأخطاء المناعية الخِلقية

Targeted Gene Sequencing vs. Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Inborn Errors of Immunity

حمود الموسى

أستاذ دكتور واستشاري أمراض الحساسية والمناعة

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث وجامعة الفيصل- المملكة العربية السعودية

ملخص

تُعد الأعواز المناعية الخِلقية مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تؤثر على فعالية الجهاز المناعي وتُعرّض المصابين بها لخطر العداوى المتكررة، واضطرابات المناعة الذاتية، والأمراض الالتهابية، وأحيانًا الأورام. ويُعد التشخيص الجزيئي المبكر مفتاحًا لتوجيه التدخل العلاجي المناسب، كزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم أو العلاج الموجّه، وتحسين المآل السريري. في هذا السياق، يُستخدم التسلسل الجيني المستهدف لتحديد الطفرات في جينات معينة، ويمتاز بدقته وتكلفته المحدودة وسرعة نتائجه، خاصة في الحالات النمطية. أما تسلسل الجيل التالي (NGS)، بما في ذلك تسلسل الإكسوم الكامل وتسلسل الجينوم الكامل، فيُستخدم في الحالات المعقدة وغير النمطية بفضل قدرته على الكشف عن طفرات جديدة أو غير متوقعة، رغم التحديات المرتبطة بكلفته وتعقيد تفسير نتائجه. يُحدد اختيار الاستراتيجية الأنسب بناءً على النمط السريري ومدى استعجالية التشخيص والموارد المتاحة، مع ضرورة دمج المعطيات السريرية والمناعية والجزيئية للوصول إلى تشخيص دقيق ومتكامل.

الكلمات المفتاحية: الأعواز المناعية الخِلقية، التشخيص الجزيئي، التسلسل الجيني المستهدف، تسلسل الجيل التالي، تسلسل الإكسوم الكامل، تسلسل الجينوم الكامل.

Abstract

Inborn errors of immunity (IEIs) are genetic disorders that impair immune system function, leading to increased susceptibility to infections, autoimmunity, inflammation, and malignancies. Early molecular diagnosis is essential for optimal management, including hematopoietic stem cell transplantation or targeted therapies, and significantly improves clinical outcomes. Targeted gene sequencing offers a precise and cost-effective approach for identifying known mutations in typical cases. In contrast, next-generation sequencing (NGS)—including whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS)—is valuable for diagnosing complex or atypical phenotypes, with the advantage of detecting novel or unexpected variants, despite its higher cost and analytical complexity. The choice of diagnostic strategy should be guided by the clinical presentation, urgency, and available resources, emphasizing the importance of integrating clinical, immunological, and molecular data for accurate and personalized diagnosis.

Keywords: Inborn errors of immunity, molecular diagnosis, targeted gene sequencing, next-generation sequencing, whole-exome sequencing, whole-genome sequencing.

مقدمة

الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI) هي مجموعة غير متجانسة تضم أكثر من 550 اضطرابًا جينيًا تؤثر على تطور الجهاز المناعي ووظيفته. يمكن أن تظهر هذه الاضطرابات بطرق مختلفة، بما في ذلك القابلية المتزايدة للعدوى، وأمراض المناعة الذاتية، والاضطرابات الالتهابية الذاتية، والحساسية، وحتى الأورام. في حين أن معظم حالات الأخطاء المناعية الخِلقية تتبع نمط الوراثة المندلية الأحادية الجين، فإن بعضها ينشأ من تفاعلات وراثية متعددة العوامل. يعد انتشار هذه الاضطرابات أعلى في المجتمعات التي تتميز بارتفاع معدلات زواج الأقارب أو العزلة الجينية، حيث تكون الطفرات المتنحية أكثر شيوعًا.

أحدثت التطورات في التشخيص الجزيئي ثورة في تقييم وإدارة أخطاء المناعة الخِلقية. يلعب الفحص الجيني دورًا أساسيًا في تأكيد التشخيص السريري، وتوجيه القرارات العلاجية، وتوفير المشورة الوراثية للعائلات المتأثرة. كما أنه يساعد في التعرف المبكر على الأفراد المعرضين لخطر الإصابة، مما يسمح بتدخلات مبكرة مثل زرع الخلايا الجذعية في الحالات الشديدة. بالإضافة إلى ذلك، يعد الفحص الجيني مفيدًا في تشخيص الحالات غير النمطية أو المتغيرة للمرض، وكذلك في تحديد العلاقات بين الطفرات والأنماط السريرية التي قد يكون لها دلالات تنبؤية.

يُعد تسلسل الحمض النووي الجينومي الطريقة القياسية لاكتشاف الطفرات المسببة للأمراض في أخطاء المناعة الخِلقية، ويمكن إجراؤه باستخدام نهجين رئيسيين: التسلسل الجيني المستهدف وتسلسل الجيل التالي NGS

يركز التسلسل المستهدف على جين معين أو مجموعة من الجينات المرتبطة باضطراب معين، بينما تشمل تقنيات الجيل التالي طرقًا أوسع مثل تسلسل الإكسوم الكامل WES وتسلسل الجينوم الكامل WGS، والتي يمكن أن تكشف عن طفرات معروفة وجديدة على حد سواء. ورغم أن كلا النهجين يلعبان دورًا مهمًا في التشخيص الجزيئي، إلا أنهما يختلفان من حيث المزايا، والقيود، والتطبيقات السريرية.

التسلسل الجيني المستهدف: نهج دقيق وفعال من حيث التكلفة

يُعد التسلسل الجيني المستهدف طريقة فعالة تفحص جينًا معينًا أو مجموعة مختارة من الجينات المرتبطة باضطرابات مناعية محددة. يكون هذا النهج مفيدًا بشكل خاص عندما يظهر المريض بأعراض سريرية تتطابق مع مرض جيني معروف جيدًا. على سبيل المثال، يمكن للمرضى الذين يعانون من أعراض تتوافق بقوة مع مرض الورم الحبيبي المزمن أو ضعف المناعة المشترك الشديد أن يستفيدوا من التسلسل المستهدف، حيث تم تحديد الجينات المسببة لهذه الأمراض بشكل واضح.

إحدى الفوائد الرئيسية للتسلسل المستهدف هي تكلفته المنخفضة وسرعة الحصول على النتائج مقارنةً بأساليب التسلسل الأوسع. نظرًا لأن التحليل يقتصر على مجموعة محددة من الجينات، فإنه يولد كمية أصغر من البيانات، مما يُبسط عملية التحليل البيوانفورماتيكي ويقلل من احتمالية ظهور نتائج غير مؤكدة أو عرضية. كما يقلل هذا النهج من خطر اكتشاف متغيرات غير مؤكدة الأهمية VUS، والتي قد تعقد عملية اتخاذ القرارات السريرية وتتطلب دراسات إضافية لتوضيح أهميتها.

ومع ذلك، فإن للتسلسل المستهدف بعض القيود. تتمثل المشكلة الرئيسية في أنه لا يمكنه اكتشاف الطفرات في الجينات التي لم يتم تضمينها في الاختبار. إذا كان السبب الجيني لأحد أمراض المناعة الفطرية غير متوقع أو لم يتم تحديده سابقًا، فقد يفشل التسلسل المستهدف في تقديم التشخيص الصحيح، مما يؤدي إلى تأخير العلاج المناسب. في الحالات التي يظل فيها التشخيص الجيني غير واضح بعد استخدام التسلسل المستهدف، قد يكون من الضروري اللجوء إلى تسلسل الجيل التالي.

تسلسل الجيل التالي: أداة شاملة ولكنها معقدة

أحدث تسلسل الجيل التالي NGS، بما في ذلك تسلسل الإكسوم الكامل WES وتسلسل الجينوم الكامل WGS، ثورة في مجال التشخيص الجيني من خلال تمكين تحليل آلاف الجينات في وقت واحد. يركز WES على المناطق المشفرة للبروتين من الجينوم، حيث تحدث معظم الطفرات المسببة للأمراض، في حين يوفر WGS تحليلًا أكثر شمولًا عن طريق تسلسل الجينوم بالكامل، بما في ذلك المناطق التنظيمية غير المشفرة. يُعد NGS مفيدًا بشكل خاص في الحالات التي لا يتطابق فيها العرض السريري مع مرض جيني معروف أو عندما تكون الفحوصات الجينية السابقة غير حاسمة.

الميزة الرئيسية لـ NGS هي قدرته على اكتشاف الطفرات الجديدة أو غير المتوقعة، مما يجعله أداة أساسية في تشخيص الحالات المعقدة أو غير النمطية من الأخطاء المناعية الخِلقية. يوفر هذا النهج الأوسع نطاقًا فرصة أكبر لاكتشاف الطفرات المسببة للأمراض، لا سيما في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نادرة أو غير موصوفة سابقًا. علاوة على ذلك، يتمتع WGS بفائدة إضافية تتمثل في الكشف عن التغيرات البنيوية، والتغيرات في عدد النسخ الجينية، والطفرات العميقة داخل الإنترونات التي قد لا يتم اكتشافها باستخدام طرق التسلسل الأخرى.

ومع ذلك، فإن NGS يواجه عدة تحديات. أحد القيود الرئيسية هو تكلفته المرتفعة، والتي لا تزال تشكل عقبة أمام تطبيقه على نطاق واسع، لا سيما في البيئات ذات الموارد المحدودة. كما أن كمية البيانات الكبيرة الناتجة عن NGS تتطلب تحليلات بيوأنفورماتيكية معقدة، مما يؤدي إلى تأخير الحصول على النتائج مقارنة بالتسلسل المستهدف. بالإضافة إلى ذلك، غالبًا ما يكشف WES وWGS عن متغيرات غير مؤكدة الأهمية، مما يجعل تفسير النتائج أكثر تعقيدًا. تتطلب العديد من هذه المتغيرات دراسات وظيفية إضافية لتحديد تأثيرها السريري، مما يزيد من تعقيد عملية التشخيص. علاوة على ذلك، قد يكشف WGS عن طفرات غير متعلقة بالمرض الأساسي، مما يثير قضايا أخلاقية تتعلق بالإبلاغ عن هذه النتائج وتقديم المشورة الوراثية المناسبة.

الاعتبارات السريرية والعملية في اختيار النهج التشخيصي

يعتمد اختيار التسلسل الجيني المستهدف أو تسلسل الجيل التالي على عدة عوامل، بما في ذلك العرض السريري، وضرورة التشخيص السريع، والاعتبارات المالية، والموارد المتاحة. غالبًا ما يكون التسلسل المستهدف هو الخيار الأول المفضل عندما يكون هناك اشتباه سريري قوي في نوع معين من الأخطاء المناعية الخِلقية، نظرًا لسرعة نتائجه وسهولة تفسيرها.

في المقابل، يعد NGS أكثر ملاءمة للمرضى الذين يعانون من نقص مناعي غير مفسر أو أعراض غير نمطية أو في الحالات التي لم تسفر فيها الاختبارات الجينية السابقة عن نتائج واضحة. وعلى الرغم من أن WES وWGS يوفران معدلات تشخيص أعلى، فإن تكلفتهما العالية وتعقيد التفسير يعني أنه يجب استخدامهما بحذر، خاصة في البيئات التي تعاني من قيود مالية وتقنية. في بعض الحالات، قد يكون من الأفضل اتباع نهج تدريجي، يبدأ بالتسلسل المستهدف ثم الانتقال إلى NGS إذا لزم الأمر.

الخاتمة

لقد غيرت تقنيات التسلسل الجيني الحديثة مشهد تشخيص الأخطاء المناعية الخِلقية، مما أتاح فرصًا غير مسبوقة للتعرف المبكر والدقيق على المرض. يظل التسلسل الجيني المستهدف طريقة فعالة من حيث التكلفة ودقيقة لتشخيص الاضطرابات المعروفة، في حين يوفر NGS نهجًا أوسع يمكن أن يكون ضروريًا في الحالات المعقدة أو غير النمطية. مع استمرار تطور تقنيات التسلسل، سيؤدي دمج البيانات الجينومية مع الدراسات الوظيفية إلى تحسين الدقة التشخيصية ونتائج المرضى.