اولین حاملگی کمتر باشد، خطر کمتری برای سرطان پستان وجود دارد و همچنین هرچه سن شروع قاعدگی دیرتر باشد، خطر سرطان پستان کمتر می‌شود.

میزان بروز سرطان پستان تا حد زیادی بین جوامع مختلف، متفاوت است. به‌صورتی که در زنان آمریکای شمالی و اروپای غربی بالاترین مقدار بوده، اما در زنان ژاپنی و چینی تا هشت برابر کمتر می‌باشد. اگرچه این تفاوت‌ها را می‌توان به تفاوت‌های ژنتیکی بین این گروه‌های جمعیتی نسبت داد، اما مطالعات جمعیت‌های مهاجر از ناحیه‌ای با بروز کم به مناطقی با میزان بروز بالا نشان داد که با گذشت زمان خطر سرطان پستان در مهاجران همانند جمعیت بومی آن منطقه افزایش می‌یابد که تأییدکنندهٔ این دیدگاه است که عوامل غیرژنتیکی در سرطان پستان نقش عمده‌ای دارند. برخی از این خطرات متغیر را می‌توان توسط عوامل **اپی‌ژنتیکی** توضیح داد (بخش بعد را ببینید).

مدت زیادی است که می‌دانیم افراد متعلق به گروه‌های اجتماعی ـ اقتصادی ضعیف‌تر خطر بیشتری برای سرطان معده دارند. محرک‌های غذایی خاص مثل نمک‌ها و نگهدارنده‌ها یا عوامل محیطی بالقوه مثل نیترات‌ها، به‌عنوان کارسینوژن‌های احتمالی مطرح شده‌اند. همچنین سرطان معده میزان بروز متغیری را در جوامع مختلف نشان می‌دهد، به‌طوری که در جمعیت‌های چینی و ژاپنی هشت برابر شایع‌تر از جوامع یا منشأ اروپای غربی است. مطالعات مهاجرت‌ها نشان داده‌اند که خطر سرطان معده برای مهاجران از جوامع پرخطر به جمعیت‌های کم‌خطر، تا دو یا سه نسل بعد به حد جمعیت بومی کم‌خطر کاهش نمی‌یابد. قبلاً پیشنهاد شده بود که شاید این مورد به دلیل تماس با عوامل محیطی در سنین پائین و حساس باشد. از جمله عوامل محیطی مربوطه می‌توانند عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* باشد که باعث التهاب مزمن معده شده و پنج تا شش برابر خطر سرطان معده را افزایش می‌دهد.

مطالعات خانوادگی

فراوانی سایر اعضای خانواده، که مبتلا به یک نوع سرطان می‌باشند شواهدی برای تأیید نقش ژنتیکی فراهم می‌کند. خطر بروز سرطان پستان برای زنانی‌که در سن هفتاد سالگی می‌باشند در اروپای غربی حداقل ۱ به ۱۰ است. مطالعات خانوادگی نشان داده‌اند با وجود یک خویشاوند درجه یک مبتلا به سرطان پستان خطر ابتلاء فرد ۱/۵ تا ۳ برابر جمعیت عمومی است. میزان خطر بر حسب سن شروع بیماری در اعضای مبتلای خانواده متفاوت می‌باشد؛ هرچه سن فرد در زمان تشخیص کمتر باشد خطر بیشتری برای خویشاوندان نزدیک‌تر وجود خواهد داشت.

مطالعات مشابهی در سرطان معده نشان داده‌اند که خویشاوندان درجه اول یک فرد مبتلا به سرطان معده، ۲ تا ۳ برابر خطر ابتلاء بیشتری در مقایسه با جمعیت عمومی دارند. به‌هر حال خطر افزایش یافته بروز سرطان معده در خویشاوندان نزدیک نسبتاً کم است که پیشنهاد می‌کند فاکتورهای محیطی احتمالاً نقش مهم‌تری دارند.

مطالعات دوقلوها

میزان هم‌خوانی (concordance) دوقلوهای تک‌زیگوتی و دوزیگوتی در سرطان پستان کم می‌باشد، به‌طوری‌که در زنان دوقلوی تک‌زیگوتی (MZ) کمی بیشتر، ۱۷٪ بوده و در زنان دوقلوی دوزیگوتی (DZ) ۱۳٪ می‌باشد. به‌طور کلی این مطالعات پیشنهاد می‌کنند فاکتورهای محیطی نقش مهم‌تری از عوامل ژنتیکی دارند. مطالعات دوقلوها در سرطان معده، افزایش میزان هم‌خوانی را در دوقلوهای MZ یا DZ نشان ندادند.

مطالعات همراهی بیماری‌ها

گروه‌های خونی از لحاظ ژنتیکی تعیین شده‌اند و بنابراین همراهی یک گروه خونی خاص با یک بیماری، توصیه‌کنندهٔ نقش ژنتیکی احتمالی در اتیولوژی بیماری است. تعداد زیادی از مطالعات در کشورهای مختلف نشان دادند که بین گروه خونی A و سرطان معده همراهی وجود دارد. تخمین زده شده که افراد دارای گروه خونی A، ۲۰٪ خطر بیشتری برای سرطان معده دارند. گروه خونی A با افزایش خطر بروز کم‌خونی کشنده که آن هم با التهاب مزمن معده مرتبط است، همراهی دارد. به‌هر حال به نظر می‌رسد کم‌خونی کشنده همراهی جداگانه‌ای با سرطان معده داشته باشد، زیرا افراد مبتلا سه تا شش برابر خطر بیشتری برای بروز سرطان معده دارند.

عوامل بیوشیمیایی

عوامل بیوشیمیایی می‌توانند حساسیت به کارسینوژن‌های محیطی را مشخص کنند. مثال‌ها شامل همراهی بین وضعیت **استیلاتور آهسته** و وضعیت **متابولیزه‌کننده دبریزوکوئین** و استعداد ابتلا به سرطان مثانه است و همچنین فعالیت گلوتاتیون S – ترانسفراز که خطر بروز سرطان ریه را در سیگاری‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهد.

مطالعات حیوانی

سوش‌های خالص (inbred) ویژه‌ای از موش تولید شده‌اند که احتمال بالایی برای بروز انواع خاصی از تومورها را دارند. موش بیتنر A (آلبینو) بخصوص مستعد بروز تومورهای ریه و پستان است. سوش C3H مستعد بروز تومورهای پستان و کبد بوده و سوش C58 مستعد بروز لوسمی می‌باشد. آزمایشات خالص‌سازی (Inbreeding) موش‌ها نشان داده‌اند که استعداد بروز سرطان، تحت تأثیر عوامل محیطی قرار می‌گیرد. در گونه‌هایی با میزان بروز بالای تومورهای پستان، فراوانی این تومورها با محدودیت رژیم غذایی کاهش یافته و با افزایش دما افزایش می‌یابد.

عوامل ویروسی

مطالعات حیوانی انجام شده توسط پیتون روس (Peyton Rous) در اوایل قرن بیستم نشان داد که انتقال یک تومور در غیاب سلول‌های بدن نیز ممکن می‌باشد. بیتنر (Bittner) بعدها نشان داد که استعداد ابتلا به تومورهای پستان در گونه‌های خاصی از موش وابسته به ترکیبی از عوامل ژنتیکی و عوامل قابل انتقال موجود در شیر به نام «عامل شیر» می‌باشد. در گونه‌های با میزان بروز بالا هم استعداد ژنتیکی و هم عامل شیر دخیل است، اما در گونه‌های با میزان بروز کم عامل شیر وجود ندارد. در صورت استفاده از موش‌های مادرخواندهٔ متعلق به سوش‌های بدون سرطان برای شیر دادن نوزادان موش متعلق به گونه‌های با استعداد بالای سرطان، کاهش میزان بروز سرطان پستان از ۱۰۰٪ به کمتر از ۵۰٪ امکان‌پذیر شد. در مقابل افزایش میزان بروز تومورها در گونه‌های بدون سرطان مشاهده شد، زیرا نوزادان آنها شیر موش‌های مادرخواندهٔ متعلق به گونه‌های مستعد سرطان را دریافت کرده بودند. مشخص شد که عامل شیر یک ویروس است که معمولاً توسط شیر مادر منتقل می‌شوند، اما این ویروس می‌تواند از طریق اسپرم پدر نیز منتقل گردد.

مطالعات بعدی نشان دادند که انواع خاصی از ویروس‌ها در انسان ایجادکنندهٔ تومور یا **آنکوژنیک** می‌باشند. تعداد محدودی از ویروس‌های DNAدار با انواع خاصی از تومورهای انسانی مرتبط می‌باشند (جدول ۱-۱۴). در حالی‌که ویروس‌های RNAدار یا **رتروویروس‌ها** باعث ایجاد لئوپلازی در حیوانات می‌شوند. مطالعه فرآیندهای ژنتیکی و تکثیری رتروویروس‌های آنکوژنی، برخی فرآیندهای زیست‌شناسی سلولی دخیل در سرطان‌زایی را مشخص ساخته است.

رترو ویروس‌ها

رترو ویروس‌ها اطلاعات ژنتیکی خود را توسط RNA کد می‌کنند و با واسطه مولکول DNA تکثیر می‌یابند. این تکثیر با کد کردن آنزیم نسخه‌بردار معکوس که از روی کپی RNA ویروسی، کپی DNA دورشته‌ای را می‌سازد، صورت می‌گیرد. این مولکول DNA حد واسط، داخل ژنوم میزبان ادغام شده، امکان تهیه پروتئین‌های مربوطه را فراهم کرده و منجر به بسته‌بندی مجدد ویریون‌های نسل جدید می‌شود.

جدول ۱-۱۴ **ویروس‌های دارای DNA دخیل در فرآیند سرطان‌زایی**

خانواده ویروس	نوع ویروس	تومور
پاپووا	پاپیلوما (HPV)	زگیل (کف پا و دستگاه تناسلی)، سرطان‌های ادراری ـ تناسلی (سرویکس، واژن و دستگاه تناسلی مرد) سرطان پوست
هرپس	اپشتین ـ بار (EBV)	لنفوم بورکیت، کارسینومای نازوفارنکس، لنفوما در بیماران نقص ایمنی
هپادنا	هپاتیت B (HBV)	کارسینومای کبدی* (کارسینومای هپاتوسلولار)

* برای فعالیت آنکوژنی کامل نیاز به کمک ـ کارسینوژن (Co- Carcinogen) است (مثلاً آفلاتوکسین B_1، در کارسینومای کبدی مرتبط با هپاتیت B)

رترو ویروس‌های طبیعی تنها دارای سه ژن ضروری برای همانندسازی می‌باشند: **gag** که کدکنندهٔ پروتئین‌های ساختاری آنتی‌ژن مرکزی است، **pol** کدکنندهٔ آنزیم نسخه‌بردار معکوس و **env** ژن کدکنندهٔ پوشش گلیکوپروتئینی می‌باشد (شکل ۱-۱۴). مطالعهٔ ویروس عامل انتقال تومور در جوجه‌ها به نام ویروس روس سارکوما (Rous Sarcoma)، ژن چهارمی را که باعث *ترانسفورماسیون* سلول‌ها در محیط کشت می‌شود (که یک مدل برای بررسی بدخیمی‌ها در شرایط بدن موجود زنده (*in vivo*) است)، را مشخص کرد. این ژن ویروسی که سلول‌های میزبان را *ترانسفورم* (تراریخت) می‌کند، به‌عنوان یک **آنکوژن** (Oncogene) شناخته می‌شود.

آنکوژن‌ها

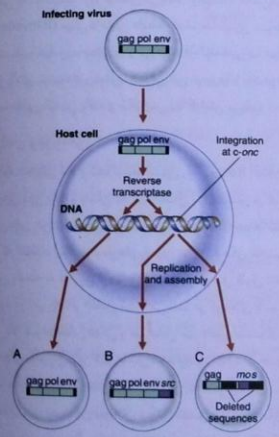
آنکوژن‌ها اشکال تغییریافتهٔ ژن‌های طبیعی - **پروتو آنکوژن‌ها** - هستند که نقش‌های اصلی در مسیرهای رشد و تمایز سلولی دارند. در سلول‌های طبیعی پستانداران توالی‌هایی از DNA هومولوگ آنکوژن‌های ویروسی وجود دارند که به این توالی‌ها **پروتوآنکوژن** یا **آنکوژن‌های سلولی** گفته می‌شود. اگرچه گاهی اصطلاحات پروتوآنکوژن و آنکوژن سلولی به جای هم استفاده می‌شوند، اما به‌طور دقیق‌تر پروتوآنکوژن‌ها برای ژن طبیعی و آنکوژن سلولی یا (C- onc) به‌کار می‌رود و آنکوژن در مورد پروتوآنکوژن جهش یافته، همانند آنکوژن‌های ویروسی یا (V- onc) که دارای ویژگی‌های آنکوژنی می‌باشند، به‌کار می‌روند. حداقل ۵۰ آنکوژن شناخته شده‌اند.

ارتباط بین C- onc و V- onc

آنکوژن‌های سلولی طی تکامل بسیار حفظ شده‌اند که پیشنهادکنندهٔ این است که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های رشد سلولی در حفظ و پیشرفت منظم چرخه سلول، تقسیم و تمایز سلولی نقش‌های مهمی دارند. به نظر می‌رسد آنکوژن‌های رترو ویروسی فعالیت ترانسفورم‌کنندهٔ غالب خود را هنگام ترانسداکشن ویروسی کسب کرده باشند، که در نتیجهٔ خطا در همانندسازی ژنوم رترو ویروسی پس از ادغام تصادفی آنها در DNA میزبان رخ داده است. نتیجهٔ نهایی یک ژن ویروسی است که از لحاظ ساختاری مشابه همتای سلولی‌اش است اما عملکرد آن بسیار متفاوت می‌باشد.

تعیین آنکوژن‌ها

آنکوژن‌ها در دو نوع یافتهٔ سیتوژنتیکی مرتبط با انواع خاصی از لوسمی‌ها و تومورها در انسان تعیین شده‌اند. این یافته‌ها شامل موقعیت آنکوژن‌ها در نقاط شکستگی و جابه‌جایی‌های کروموزومی و یا تکثیر آنها به‌صورت ذرات ریز دوگانه کروموزومی (double-minute) یا نواحی رنگ‌پذیر یکنواخت کروموزوم‌ها (homogeneously staining regions) می‌باشند. بعلاوه تعدادی از آنکوژن‌ها نیز به‌دلیل توانایی DNA تومور، در القا تومورها در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) در طی ترانسفکشن DNA تعیین شدند.



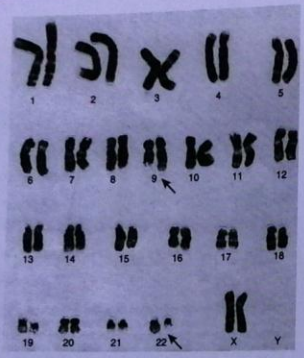
شکل ۱-۱۴: مدل کسب توانایی ترانسفورم کنندگی در رترو ویروس‌ها. **A**، همانندسازی طبیعی رترو ویروسی **B**، ویروس روس سارکوما، در نزدیکی یک آنکوژن سلولی ادغام شده است. توانایی ترانسفورم‌کنندگی این ویروس به دلیل هومولوگ اکتسابی آنکوژن سلولی v-src می‌باشد. **C**، ویروس ترانسفورم‌کنندهٔ معیوب که حامل آنکوژنی مشابه src بوده، اما ژن‌های ساختاری معیوب دارد (مثلاً ویروس سارکوما موئنی موورین حامل *mos*).

تعیین آنکوژن‌ها در نقاط شکستگی مرتبط با جابه‌جایی‌های کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی در سلول‌های بدخیم شایع می‌باشند که اغلب تغییرات قابل توجهی در تعداد و ساختار کروموزومی نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد برخی کروموزوم‌ها بیشتر درگیر بوده و در ابتدا تصور بر این بود که این تغییرات نتیجهٔ ثانویه حالت ترانسفورم شدگی باشند تا عامل ایجاد آن. این دیدگاه زمانی تغییر کرد که شواهد پیشنهاد کردند تغییرات ساختاری کروموزوم - اغلب جابه‌جایی‌ها - منجر به نوآرایی‌هایی در داخل یا مجاور پروتوآنکوژن‌ها می‌شوند. مشخص شده که جابه‌جایی‌های کروموزومی (translocation) می‌توانند ژن‌های هیپرید (کایمر) جدیدی یا عملکرد بیوشیمیایی متفاوت یا سطوح تغییریافتهٔ فعالیت آنکوژنی را ایجاد کنند. مثال‌های متعددی از هر دو نوع وجود دارد، از جمله ایجاد ژن هیبرید در لوسمی میلوئید مزمن (CML) و سطح تغییر یافته فعالیت آنکوژن که در لنفوم بورکیت مشاهده می‌شود.

لوسمی میلوئید مزمن

در سال ۱۹۶۰ محققین در فیلادلفیا برای اولین بار کروموزومی غیرطبیعی را در گلبول‌های سفید خون یک بیمار مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن (CML) شرح دادند. کروموزوم غیرطبیعی کروموزوم **فیلادلفیا** یا **Ph[1]** نامیده شد که یک ناهنجاری اکتسابی یافت شده در سلول‌های مغز استخوان یا خون و نه در سایر بافت‌های بیمار می‌باشد. Ph[1] کروموزوم کوچکی است که اکنون مشخص شده کروموزوم ۲۲ می‌باشد که در بازوی بلند آن با بازوی بلند کروموزوم ۹ جابه‌جایی دوطرفه صورت گرفته است که به صورت t(9;22) (q34;q11) نشان داده می‌شود (شکل ۲-۱۴). این نوآرایی کروموزومی در ۹۰٪ بیماران CML مشاهده می‌شود. این جابه‌جایی موجب انتقال آنکوژن سلولی ABL (Abelson) از کروموزوم ۹ به ناحیه‌ای از کروموزوم ۲۲ به نام **تجمع نقاط شکستگی** (breakpoint cluster) یا BCR شده که باعث ایجاد یک رونوشت کایمر (هیبرید) مشتق شده از ژن‌های c-ABL (۷۰٪) و BCR می‌شود. این جابه‌جایی



شکل ۲-۱۴: کاریوتایپ یک بیمار مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن نمایانگر کروموزوم ۲۲ (فلش) یا کروموزوم فیلادلفیا است، که با بازوی بلند کروموزوم ۹ (فلش) جابه‌جایی داشته است.

باعث بیان یک ژن کایمر به‌صورت یک پروتئین ادغامی (Fusion)، دارای پروتئین BCR در انتهای آمینو و پروتئین ABL در انتهای کربوکسی می‌شود، که همراه با فعالیت ترانسفورم‌کنندگی است.

لنفوم بورکیت

شکل نامعمول نئوپلازی مشاهده شده در بچه‌های آفریقایی، لنفومی است که فک را درگیر می‌کند و به افتخار دکتر دنیس بورکیت (Dennis Burkitt) فردی که اولین بار بیماری را شرح داد، لنفوم بورکیت (Burkitt Lymphoma) نامگذاری شد. آنالیز کروموزومی نشان داد که اکثر (۹۰٪) بچه‌های مبتلا دارای یک جابه‌جایی آنکوژن MYC c- از بازوی بلند کروموزوم ۸ به لکوس زنجیره سنگین (H) ایمنوگلوبولین بر روی کروموزوم ۱۴ می‌باشند. با شیوع کمتری آنکوژن MYC به نواحی‌ای از کروموزوم ۲ یا ۲۲ که به ترتیب ژن‌های زنجیره‌های سبک کاپا (κ) و لامبدا (λ) را کد می‌کنند، جابه‌جا می‌شود. در نتیجهٔ این جابه‌جایی‌ها MYC تحت تأثیر توالی‌های تنظیمی ژن‌های

ایمنوگلوبین مورد نظر قرار گرفته و تا ده برابر یا بیشتر افزایش بیان پیدا می‌کند.

تکثیر آنکوژن

پروتوآنکوژن‌ها همچنین می‌توانند با ایجاد چندین نسخه از ژن طی پدیده‌ای موسوم به **تکثیر ژنی** فعال شوند، مکانیسمی که در مواجه سلول با استرس‌های محیطی به آن قدرت بقاء می‌دهد. برای مثال زمانی که سلول‌های لوسمیک با معرف شیمی درمانی متوترکسات مواجه می‌شوند، سلول‌ها با ایجاد چندین کپی از ژن دی‌هیدروفولات ردوکتاز، (آنزیم هدف متوترکسات) نسبت به دارو مقاوم می‌شوند. تکثیر ژنی می‌تواند تعداد کپی‌های آنکوژنی را در هر سلول تا چند صد برابر افزایش دهد که منجر به تولید مقادیر بیشتر آنکوپروتئین مربوطه خواهد شد. در پستانداران توالی تکثیریافتهٔ DNA در سلول‌های توموری با حضور کروموزوم‌های اضافی کوچکی به نام **کروموزوم‌های ریز دوگانه** (double-minute chromosomes) یا **نواحی رنگ‌پذیر یکنواخت** (homogeneously staining regions) کروموزومی تشخیص داده می‌شوند. این تغییرات تقریباً در ۱۰٪ تومورها مشاهده شده و اغلب در مراحل نهائی یک فرآیند بدخیمی، شایع‌تر از مراحل اولیه آن می‌باشند.

به نظر می‌رسد تکثیر پروتو آنکوژن‌های خاص ویژگی تومورهای خاصی باشد و معمولاً در رابطه با ژن‌های خانواده MYC مشاهده می‌شود. برای مثال N-MYC تقریباً در ۳۰٪ موارد نوروبلاستوما تکثیر می‌یابد، اما در موارد پیشرفته‌تر این میزان تا ۵۰٪ افزایش پیدا می‌کند، به‌طوری که تکثیر ژنی می‌تواند تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر شود. در کارسینوم سلول کوچک ریه (small cell carcinomas of the lung) در انسان نیز تکثیر ژن‌های N-MYC، MYC و L-MYC نشان داده شده‌اند.

تکثیر ERB-B2 و MYC و سیکلین D1 ویژگی ۲۰٪ کارسینوماهای پستان است که پیشنهاد شده با تعدادی از فاکتورهای پیش‌آگهی شناخته شده مثل وضعیت گره‌های لنفاوی، وضعیت گیرندهٔ پروژسترون و استروژن، اندازه تومور و درجه هیستولوژیکی، مرتبط می‌باشد.

تشخیص آنکوژن‌ها با استفاده از مطالعات ترانسفکشن

توانایی DNA رده سلولی کارسینوم مثانه انسانی جهت ترانسفورم کردن رده سلولی فیبروبلاست موشی NIH3T3 (که به صورت فقدان مهار تماسی سلول‌ها در محیط کشت مشخص می‌شود) در فرآیندی به نام ترانسفکشن DNA، منجر به کشف توالی همولوگ انسانی ژن ras ویروس سارکوم موشی هاروی گردید. خانواده ژن RAS انسانی دارای سه عضو بسیار مرتبط به‌هم می‌باشد، H-RAS، K-RAS و N-RAS. پروتئین‌های RAS بسیار مشابه همولوگ ویروسی‌شان بوده و در نزدیکی انتهای کربوکسی با هم متفاوتند. مشخص شده که خاصیت آنکوژنی (آنکوژنیسیته) پروتوآنکوژن ras توسط موتاسیون‌های نقطه‌ای در توالی نوکلئوتیدی ایجاد می‌شود. تقریباً در ۵۰٪ موارد سرطان کلورکتال و ۹۵٪ موارد سرطان پانکراس همانند بخشی از موارد سرطان‌های ریه و تیروئید، موتاسیون‌هایی در ژن ras قابل تشخیص می‌باشند. خانواده ژنی RAS مسیر اصلی (*RAS-MAPK*) در سندرم‌های نوروفیبروماتوز تیپ یک و نونان / پوستی ـ چهره‌ای ـ قلبی / کاتسلو (Noonan/cardio – facio – cutaneous / Costello) می‌باشد که همهٔ آنها خطر افزایش یافته‌ای برای تشکیل تومور نشان می‌دهند.

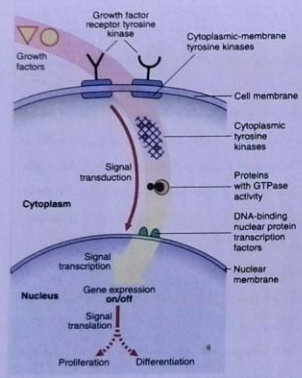
مطالعات ترانسفکشن DNA همچنین باعث تعیین سایر آنکوژن‌هایی شده‌اند که از طریق مطالعات رترو ویروسی مشخص نشدند. این آنکوژن‌ها شامل *MET* (کارسینوم سلول پاپیلاری کلیه توارثی)، *TRK*، *MAS* و *RET* (نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ ۲، جداول ۵-۱۴ و ۹-۱۴ را ببینید) می‌باشند.

عملکرد آنکوژن‌ها

سرطان‌ها دارای ویژگی‌هایی در سطح سلولی‌اند که با فقدان عملکرد طبیعی محصولات آنکوژنی همراه بوده و با نقش آنها در کنترل تکثیر و تمایز سلولی در فرآیندی به نام **انتقال پیام** (Signal Transduction) مطابقت دارد. انتقال پیام یک مسیر پیچیدهٔ چندمرحله‌ای از غشا سلول به سمت سیتوپلاسم و هسته

است که گستره‌ای از انواع محصولات پروتوآنکوژنی دخیل در بازخوردهای (فیدبک‌های) مثبت و منفی لازم برای تکثیر و تمایز دقیق سلولی را شامل می‌شود (شکل ۳-۱۴).

پروتوآنکوژن‌ها طی تکامل بسیار حفظ شده‌اند و در گسترهٔ متفاوتی از گونه‌ها وجود دارند که نمایانگر این مطلب است که محصولات پروتئینی کد شده توسط آنها احتمالاً دارای عملکردهای بیولوژیکی ضروری می‌باشند. پروتوآنکوژن‌ها به سه طریق عمده در فرایند انتقال پیام عمل می‌کنند: ۱) از طریق فسفریلاسیون مولکول‌های سرین، ترئونین و تیروزین پروتئین‌ها با انتقال گروه‌های فسفات از ATP که این مورد باعث تغییر کنفورماسیون شده، فعالیت کینازی پروتئین‌ها را فعال کرده و یا در مواردی جایگاه‌های اتصال را برای پروتئین‌های هدف فراهم کرده و موجب انتقال پیام می‌شوند. ۲) توسط گوانوزین تری‌فسفاتاز (GTPase) که به‌صورت سوئیچ‌های مولکولی حد واسط از طریق چرخه گوانوزین دی فسفات ـ گوانوزین تری‌فسفات (GDP-GTP) عمل می‌کند به‌طوری‌که این حد واسط‌ها انتقال پیام را از تیروزین کینازهای وابسته به غشا به سرین ـ ترئونین کینازها منتقل می‌کنند، مثل پروتوآنکوژن‌های خانواده RAS، یا ۳) توسط پروتئین‌های واقع در هسته که پیشرفت چرخه سلول، همانندسازی DNA و بیان ژن‌ها را کنترل می‌کنند.



شکل ۳-۱۴: تصویر ساده شدهٔ مراحل انتقال علائم و رونویسی از سطح سلول به سمت هسته. مسیر داخل سلولی، سیگنال را توسط آبشاری که دربرگیرندهٔ یک یا چند مرحله است تقویت می‌کند.

عامل رشد به موش‌های برهنه (nude) تزریق شوند، تومور تشکیل می‌شود. محصولات آنکوژنی که به ترتیب در سرطان‌های معده و ملانومای بدخیم تکثیر پیدا می‌کنند با عوامل رشد فیبروبلاستی همچون HST و INT-2 همولوژی نشان می‌دهند.

گیرنده‌های فاکتور رشد

بسیاری از آنکوژن‌ها، پروتئین‌هایی کد می‌کنند که گیرنده‌های عوامل رشد را تشکیل می‌دهند. این گیرنده‌های با فعالیت تیروزین کینازی دارای دومن‌های تیروزین کیناز بوده که به سلول امکان عبور از مکانیسم‌های کنترل طبیعی را می‌دهد. بیش از ۴۰ تیروزین کیناز مختلف تعیین شده‌اند و به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: مواردی که داخل غشاء سلولی قرار می‌گیرند (گیرنده‌های فاکتورهای رشد تیروزین کینازی) و مواردی که در سیتوپلاسم می‌باشند (تیروزین کینازهای غیرگیرنده). مثال‌هایی از تیروزین کینازها شامل ERB-B است که گیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمی و آنکوژن مربوطهٔ

بیشتر بدانیم ۱ـ۱۴

مرد فیلی و سندرم پروتئوس

ژوزف مریک (Joseph Merrick) در سال ۱۸۶۲ در خانواده‌ای فقیر در حومهٔ یکی از شهرهای انگلستان به دنیا آمد. او تا سن ۱۰ سالگی تا قبل از فوت مادر زندگی شادی را سپری می‌کرد. پس از آن ناتوانی و بدشکلی پیشرونده در اومنجر به انزوای اجتماعی، بیکاری و خانه‌نشینی‌اش شد، تا اینکه در اواخر دوران نوجوانی‌اش، خانهٔ فقرا سرپرستی او را به عهده گرفت. در آن جا شرایط به قدری برای او جذاب بود که ژوزف به جای اینکه در نمایش‌های خیابانی یک چهره مضحک و غیرطبیعی باشد، یک شغل پرخطر را انتخاب کرد. پس از آن او با مراجعه به بیمارستان لندن توسط یک جراح، فردریک تیریوز (Fredrick Treeves)، جراحی شد. او بقیه عمر خود را در آنجا در آسایش سپری کرد، تا اینکه در سن ۲۷ سالگی بر اثر خفگی و دررفتگی خودبه‌خودی گردن درگذشت.

تشخیص بیماری ژوزف مریک در زمان حیات او نامشخص ماند، اما با توجه به مدارک و اسناد باقی‌مانده می‌توان فرضیاتی را در مورد بیماری او مطرح کرد. او بیان کرده بود که هیچ فردی در خانواده‌اش با چنین بیماری‌ای وجود ندارد، اگرچه مادر او فلج شده بود. وضعیت مادر او احتمالاً به‌دلیل بیماری فلج اطفال و یا جراحات درمان نشده ایجاد شده بود. در طول حاملگی ژوزف، مادر او در هنگام مشاهده سیرک از یک فیل ترسیده بود. این اتفاق در کنار صورت بدشکل او باعث شده که ژوزف به **مرد فیلی** (Elephant Man) مشهور شود. هیچ واقعهٔ ناخواستهٔ دیگری نیز در طول حاملگی مادرش و یا در اوایل کودکی ژوزف در پرونده پزشکی او ثبت نشده است. اما با توجه به توضیحات مفصل فردریک تریوز، او دچار ضخیم‌شدگی بافت‌های زیرپوستی، همراه با چین‌های ضخیم پوستی، وجود چندین زایده شبه زگیل یا پاپیلوما در بازوی راست و هر دو پا و ضخیم‌شدگی استخوان جمجمه شده بود. جمجمهٔ ژوزف بسیار غیرطبیعی بوده و طول دور جمجمه ۹۱ سانتی‌متر بود (در حالی که این اندازه در افرادی عادی بین ۵۴ تا ۵۹ سانتیمتر است). بر روی جمجمهٔ او برجستگی‌های استخوانی گرد بزرگ وجود داشت. بررسی اسکلت ژوزف که به خوبی حفظ و نگهداری شده است، نشان دهنده این است که این برجستگی‌ها تومورهای خوش‌خیم معروف به استئوما هستند (شکل ۱).

براساس علائم بالینی ذکر شده حدس اول در مورد بیماری او نوروفیبروماتوز تیپ I بود که در این بیماری لکه‌های شیر ـ قهوه‌ای موجود بر روی پوست و چندین تومور نرم با منشاء عصبی موسوم به نوروفیبروما دیده می‌شود. اما ویژگی‌های بالینی ژوزف شدیدتر از این حالات بود. تشخیص‌های دیگر در مورد بیماری او شامل ناهنجاری‌های اسکلتی همچون بیماری پگت (Paget)، دیسپلازی فیبری و سندرم مافوسی (muffuci) می‌باشند که هیچ کدام از این موارد با علائم بالینی ذکر شده مطابقت ندارند. در حال حاضر تشخیص احتمالی، **سندرم پروتئوس** (Proteus syndrome) است. در این سندرم رشد بیش از حد نامتقارن، لیپوماها، خال‌ها، اگزوتوزهای (exostoses) متعدد در افراد مبتلا دیده می‌شود. در ابتدا تصور می‌شد که عامل ایجاد این سندرم مادرزادی جهش در ژن PTEN است، اما DNA استخراج شده از اسکلت ژوزف هیچ نوع جهشی را نشان نداد.

در سال ۲۰۱۱ با تعیین توالی کل اگزون‌های (exome sequencing) افراد مبتلا مشخص شد که در ۲۶ فرد از ۲۹ فرد مبتلا، جهش کسب عملکرد (C.49G→A , p.Glu17Lys) در آنکوژن AKT1 وجود دارد. AKT1 کد کننده ATK1 کیناز است. این آنزیم در فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی PI3K-AKT باعث افزایش تکثیر سلول و مقاومت به آپاپتوز می‌شود. البته نکته مهم در مورد این سندرم این است که افراد مبتلا حالت موزائیسم سوماتیکی دارند و ۱ تا ۵۰ درصد سلول‌های این افراد دارای جهش است. جهش‌های رده زاینده در این ژن کشنده است.

شکل ۱ـ **تظاهرات بالینی سندرم پروتئوس در یک پسر ۱۲ ساله. A**، تظاهرات شدید اورتوپدیک شامل اسکولیوز، رشد بیش از حد در طول پای راست که باعث اختلاف طول بین دو پا و خمیدگی و بدشکلی اسکلت شده است. **B و C**، برجستگی‌های شبیه قشر مغز با منشاء بافت پیوندی و رشد بیش از حد و بدشکلی دست و پا. ناهنجاری‌های رگ‌های خونی زیرپوستی در پشت پا (dorsum) دیده می‌شود.

منبع

Young ID. **Medical Genetics** (2010). Oxford University Press.

Lindhurst MJ. **A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome**. N Engl J Med. 2011 Aug 18;365(7): 611-9.

ERB-B2 را کد می‌کند. موتاسیون‌ها، نوآرایی‌ها و تکثیر آنکوژن ERB-B2 منجر به فعال‌سازی غیروابسته به لیگاند گیرنده شده، که در ارتباط با سرطان‌های معده، پانکراس و تخمدان مشاهده شده است. موتاسیون‌های KIT در سندرم تومور استرومایی معده ـ روده‌ای توارثی رخ می‌دهد. این تومور استرومایی معده ـ روده‌ای توارثی رخ می‌دهد. این آنکوژن‌ها توسط **جابه‌جایی** فعال نمی‌شوند (چنانچه در بورکیت لنفوم رخ می‌دهد)، بلکه بیشتر توسط جهش‌های نقطه‌ای فعال می‌شوند. جهش‌های توارثی یا ردهٔ زایشی کشنده نمی‌باشند و همچنین به تنهایی برای ایجاد سرطان کافی نمی‌باشند. در مورد MET (واقع بر روی کروموزوم ۷) تومورهای کارسینومای سلول پاپیلاری کلیه دارای تریزومی کروموزوم ۷ می‌باشند و دو کپی از سه کپی MET جهش یافته‌اند. نسبت یک کپی آلل جهش یافته به یک آلل طبیعی MET برای سرطان‌زایی کافی نمی‌باشد، اما نسبت ۲ به ۱ کافی است.

فاکتورهای انتقال پیام داخل سلولی

دو نوع فاکتور انتقال پیام داخل سلولی متفاوت تعیین شده‌اند: پروتئین‌هایی با فعالیت GTPase و سرین ـ ترئونین کینازهای سیتوپلاسمی.

پروتئین‌هایی با فعالیت GTPase

پروتئین‌هایی با فعالیت GTPase، پروتئین‌های غشایی درون سلولی‌اند که با اتصال به GTP فعال شده و با فعالیت ذاتی GTPase خود، GDP ایجاد کرده و پروتئین را غیرفعال می‌کنند. جهش‌های ژن‌های ras منجر به افزایش یا حفظ فعالیت GTPase شده، باعث رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها می‌شود.

سرین ـ ترئونین کینازهای سیتوپلاسمی

چندین محصول ژنی سیتوپلاسمی محلول، به‌عنوان بخشی از مسیر انتقال پیام شناسایی شده‌اند. محصول آنکوژن RAF، آبشار انتقال پیام طبیعی را تنظیم می‌کند. جهش‌ها در این ژن باعث حفظ یا افزایش انتقال پیام پیشبرندهٔ رشد به هسته می‌شوند.

پروتئین‌های هسته‌ای متصل‌شونده به DNA

آنکوژن‌های *FOS*، *JUN* و *ERB-A*، پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که فاکتور رونویسی ویژه‌ای‌اند که بیان ژن را با فعال کردن یا سرکوب کردن توالی‌های DNA مجاور تنظیم می‌کنند. عملکرد ژن‌های *MYC* و ژن‌های مرتبط با آن نامشخص است، اما به نظر می‌رسد با تغییرات کنترل چرخه سلول مرتبط باشند. آنکوپروتئین‌های *MYC* و *MYB* سلول‌ها را تحریک به پیشرفت از مرحلهٔ G_1 به فاز S چرخه سلول می‌کنند. تولید بیش از حد آنها از ورود سلول‌ها به مرحله استراحت طولانی جلوگیری کرده و باعث تکثیر پایدار سلولی می‌شود.

عوامل چرخه سلول

سلول‌های سرطانی در اثر افزایش رشد و تقسیم، تعدادشان افزایش می‌یابد یا با کاهش مرگ سلولی تجمع پیدا می‌کنند. در شرایط بدن موجود زنده (*in vivo*) اکثر سلول‌ها در حالت غیرتقسیم شونده قرار دارند. پیشرفت چرخه سلول در دو نقطه توسط عواملی به نام کینازهای وابسته به سیکلین تنظیم می‌شود: یکی در G_1 زمانی که سلول متعهد به سنتز DNA در فاز S می‌شود و دیگری در G_2 زمانی که سلول برای تقسیم سلولی در فاز M (میتوز) متعهد شده است. اختلال در کنترل چرخه سلول به دلیل اختلال در عوامل رشد، گیرنده‌های عوامل رشد، پروتئین‌های هسته‌ای یا GTPase و یا فقدان عوامل مهارکننده، باعث فعالسازی کینازهای وابسته به سیکلین همانند سیکلین D1 شده که منجر به ترانسفورماسیون سلولی همراه با تقسیمات کنترل نشده سلول می‌شود. از طرف دیگر فقدان عوامل مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (فرآیندی که به نام **آپاپتوز** شناخته می‌شود)، می‌تواند منجر به تجمع سلول‌ها همراه با قدرت بقای طولانی گردد که مکانیسمی در پیشرفت برخی از تومورها می‌باشد. فعالسازی آنکوژن *bcl-2* به دلیل نوآرایی‌های کروموزومی همراه با مهار آپاپتوز می‌باشد که باعث ایجاد برخی از انواع لنفوم می‌شود.

انتقال پیام و فاکوماتوز

فاکوماتوز (Phakomatosis) از کلمه یونانی فاکوز به معنای عدس (در این مورد «شیء عدسی‌شکل» مورد نظر است) گرفته شده و در ابتدا به سه بیماری با ضایعات خوش‌خیم پراکنده اطلاق می‌شد یعنی نوروفیبروماتوز، توبروز اسکلروزیس و ون هیپل لیندائو. به این

فهرست نام بیماری‌های دیگری همچون سندرم کارسینومای سلول بازال (گورلین)، بیماری کاودن، پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، سندرم پتز ـ جگرو پولیپوز جوانان اضافه شده است. اکنون ژن‌های دخیل در این بیماری‌ها شناخته شده‌اند و مشخص شده است که به‌طور طبیعی در مسیرهای داخل سلولی انتقال پیام فعال بوده و محصولات پروتئینی آنها سرکوبگر تومور می‌باشند.

ژن‌های سرکوبگر تومور

اگرچه مطالعه آنکوژن‌ها اطلاعات زیادی در مورد زیست‌شناسی سلولی وقایع ژنتیکی سوماتیکی را در فرآیندهای بدخیم مشخص ساخته است، مطالعه سرطان‌های توارثی در انسان وجود ژن‌های سرکوبگر تومور را نشان داد که بزرگ‌ترین گروه ژن‌های کلون‌شدهٔ سرطان‌های توارثی را شامل می‌شوند.

مطالعات انجام شده توسط هریس و همکارانش در اواخر دهه ۱۹۶۰ نشان داد که ادغام سلول‌های بدخیم با سلول‌های غیربدخیم در محیط کشت، باعث سرکوب فنوتیپ بدخیم در سلول‌های هیبریدی می‌شود. عود مجدد فنوتیپ بدخیم همراه با حذف کروموزوم‌های خاص از سلول‌های هیبریدی پیشنهاد کرد که سلول‌های طبیعی حاوی ژن (یا ژن‌هایی) با فعالیت سرکوب‌کنندگی تومور می‌باشند و بنابراین اگر این ژن‌ها حذف شده یا غیرفعال شوند، می‌توانند باعث بدخیمی شده و همانند یک صفت مغلوب عمل می‌کنند. چنین ژن‌هایی در ابتدا به‌عنوان ضد آنکوژن‌ها تلقی می‌شدند. این اصطلاح به نظر نامناسب می‌آمد زیرا **ضدآنکوژن‌ها** عملکرد مخالف آنکوژن‌ها را نداشته و صحیح‌تر این است که به‌عنوان ژن‌های سرکوبگر تومور نامگذاری شوند. الگوی اطلاعات ما در مورد زیست‌شناسی ژن‌های سرکوبگر تومور، تومور چشم یعنی رتینوبلاستوما می‌باشد. به‌هرحال این نکته حائز اهمیت است که یک جهش زایشی در یک ژن سرکوبگر تومور (همانند آنچه که در مورد یک آنکوژن مشاهده می‌شد) به تنهایی نمی‌تواند سرطان‌زایی را القا کند، موتاسیون‌های سوماتیکی بعدی در یک یا چند لکوس لازم بوده و عوامل محیطی مثل تابش‌های یونیزان ممکن است در این فرآیند نقش قابل توجهی داشته باشند. حداقل ۲۰ ژن سرکوبگر تومور تعیین شده‌اند.

رتینوبلاستوما (Rb)

رتینوبلاستوما (Rb) یک سرطان کودکی بسیار بدخیم و نسبتاً نادر است که در سلول‌های شبکیه چشم معمولاً قبل از سن پنج سالگی رخ می‌دهد (شکل ۴-۱۴). اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شده و درمان گردد، با نتایج بلندمدت مطلوبی همراه خواهد بود.

رتینوبلاستوما می‌تواند به‌صورت تک‌گیر (Sporadic) (یا به اصطلاح شکل غیرتوارثی) و یا به‌صورت خانوادگی (یا به اصطلاح شکل توارثی) که به‌صورت آتوزوم غالب به ارث می‌رسد، رخ دهد. موارد غیرتوارثی معمولاً فقط یک چشم را درگیر می‌کنند. موارد توارثی می‌توانند یک طرفه باشند، اما معمولاً دوطرفه بوده و در بیش از یک جایگاه در یک چشم را درگیر می‌کنند (یعنی چندکانونی‌اند). شکل خانوادگی در سنین پایین‌تری نسبت به شکل تک‌گیر بروز می‌کند.

فرضیه دوضربه‌ای (Two-Hit Hypothesis)

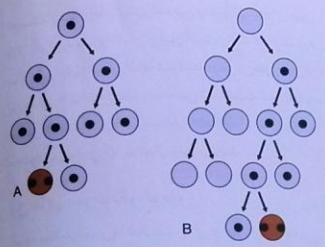
در سال ۱۹۷۱ نادسون (Kundson) یک مطالعه اپیدمیولوژیکی را بر روی تعداد زیادی از موارد هر دو نوع Rb انجام داد و با ارائه فرضیه «دوضربه‌ای»، رخداد این تومور نادر را در بیماران با و یا بدون سابقه خانوادگی توضیح داد. او مطرح کرد که افراد بیمار با سابقه خانوادگی مثبت، یک ژن غیرعملکردی را به ارث برده‌اند که در تمام سلول‌های بدن فرد وجود دارد، که به نام **جهش زایشی** شناخته می‌شود. سپس دومین ژن در همان لکوس در سلول‌های شبکیه به‌صورت سوماتیکی غیرفعال می‌گردد (شکل ۵-۱۴). رخداد دومین جهش در تعداد زیادی از سلول‌های شبکیه محتمل است، که الگوی توارث آتوزوم غالب را توجیه می‌کند. این مورد همچنین توضیح می‌دهد که تومورهای رتینوبلاستوما (Rb) توارثی، اغلب دوطرفه و چندکانونی‌اند. در مقابل در شکل تک‌گیر یا غیرتوارثی دو **جهش سوماتیکی** غیرفعال‌کننده نیاز خواهد بود، تا به‌طور مستقل در یک سلول شبکیه‌ای رخ دهند (شکل ۵-۱۴)، که احتمال آن بسیار کم بوده و بنابراین توجیه کنندهٔ این حقیقت است که تومورها در این بیماران یک‌طرفه و یک کانونی است و معمولاً در سنین بالاتری

نسبت به شکل توارثی بروز می‌کنند. بنابراین اگرچه شکل توارثی رتینوبلاستوما (Rb) از الگوی توارثی آتوزوم غالب پیروی می‌کند، در سطح مولکولی مغلوب است زیرا تومور تنها زمانی ایجاد می‌شود که هر دو آلل حذف گردند. همچنین مشخص شده که تقریباً ۵٪ بچه‌های مبتلا به رتینوبلاستوما، دارای ناهنجاری‌های فیزیکی دیگری در زمان تکوین می‌باشند. آنالیز دقیق سیتوژنتیکی نمونه‌های خون این بچه‌ها نشان داد که بعضی از آنها دارای یک حذف بینابینی در بازوی بلند یکی از جفت کروموزوم‌های ۱۳ می‌باشند. مقایسه نواحی حذف شده «کوچک‌ترین ناحیه همپوشان» را در ناحیهٔ 13q14 مشخص ساخت (شکل ۶-۱۴). تشخیص یک ناحیه کروموزومی خاص دخیل در سبب‌شناسی (اتیولوژی) این موارد رتینوبلاستوما (Rb)، پیشنهاد کرد که آن ناحیه می‌تواند لکوس درگیر در شکل خانوادگی آتوزوم غالب رتینوبلاستوما باشد. مطالعات خانوادگی با استفاده از یک آنزیم پلی‌مورفیک به نام استراز D که قبلاً در آن ناحیه نقشه‌برداری شده بود، به سرعت پیوستگی شکل توارثی رتینوبلاستوما (Rb) را با آن لکوس تأیید کرد.

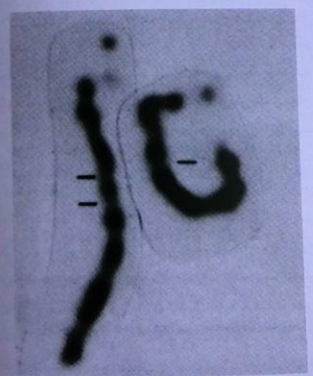
فقدان هتروزیگوسیتی

آنالیز توالی‌های DNA در این ناحیهٔ کروموزوم ۱۳ در خون

شکل ٤-١٤: مقطعی از یک چشم که نشان‌دهندهٔ رتینوبلاستوما در داخل چشم می‌باشد.



شکل ٥-١٤: رتینوبلاستوما و فرضیه «دوضربه‌ای» نادسون. تمام سلول‌ها در شکل توارثی **A**، دارای یک کپی جهش یافته از ژن RB1 می‌باشند (یا به عبارتی موتاسیون در رده *زایشی* است). در شکل غیرتوارثی **B**، یک موتاسیون در RB1 به‌صورت یک پدیده سوماتیکی پس از تشکیل زیگوت (یک پدیده *سوماتیکی*) در اوایل تکوین رخ می‌دهد. تومور رتینوبلاستوما فقط زمانی ایجاد می‌شود که هر دو آلل ژنی RB1 جهش یابند (یا به عبارتی بعد از جهش *سوماتیک* دیگر) که با احتمال بیشتری در سنین پایین‌تر در شکل توارثی نسبت به شکل غیرتوارثی صورت می‌گیرد. همچنین با احتمال بیشتری تومورها دوطرفه و چندکانونی خواهند بود.



شکل ٦-١٤: دو هومولوگ کروموزوم ۱۳ در یک بیمار مبتلا به رتینوبلاستوما، نمایانگر یک حذف بینابینی در 13q14 در هومولوگ سمت راست می‌باشد.

محیطی و در تومور رتینوبلاستوماهای بچه‌هایی که ژن Rb را به ارث برده بودند، نشان داد که آنها در تومور فاقد آلل دیگر در لکوس Rb می‌باشند که به نام **فقدان هتروزیگوسیتی** (LOH) شناخته شده یا گاهی به‌عنوان فقدان هتروزیگوسیتی ساختاری (Constitutional loss of heterozygosity) نامیده می‌شود. مثالی از این مورد در شکل (A ۷-۱۴) نشان داده شده که مادر ژن Rb را به همراه آلل ۲، در یک لکوس مارکر با پیوستگی نزدیک منتقل کرده است. پدر برای آلل ۱ در همان لکوس هموزیگوت است که موجب می‌شود بچه یک هتروزیگوت اجباری در آن لکوس باشد. آنالیز بافت تومور، آشکارا هموزیگوسیتی آلل ۲ را نشان داد. در حقیقت فقدان آلل ۱ مشتق شده از پدر (یا به عبارتی LOH در نمونه تومور) مشاهده می‌شود. این LOH با فرضیه دوضربه‌ای مطابقت داشته و همانطور که توسط نادسون مطرح گردید، منجر به پیشرفت بدخیمی می‌گردد.

LOH می‌تواند توسط چندین مکانیسم ایجاد شود که از جمله آنها حذف کروموزوم میتوزی، حذف قسمتی از کروموزوم حامل آلل ژنی مربوطه، یا نوترکیبی بین دو ژن هومولوگ است که منجر به هموزیگوسیتی آلل جهش‌یافته می‌شود (شکل B ۷-۱۴). مشاهدهٔ نوآرایی‌های سیتوژنتیکی مشابه در سایر بدخیمی‌ها، LOH را در دیگر موارد سرطان مشخص نمود (جدول ۲-۱۴). پس از مشاهدهٔ LOH، مطالعات پیوستگی در موارد خانوادگی برای تعیین اینکه آیا انواع خاصی از بدخیمی‌ها در موارد خانوادگی به دلیل جهش‌های لکوس‌های یکسان می‌باشد یا خیر، انجام می‌شوند تا همانند شناسایی ژن RB1، ژن‌های مسئول این سرطان‌ها نیز شناسایی شوند.

عملکرد ژن‌های سرکوبگر تومور

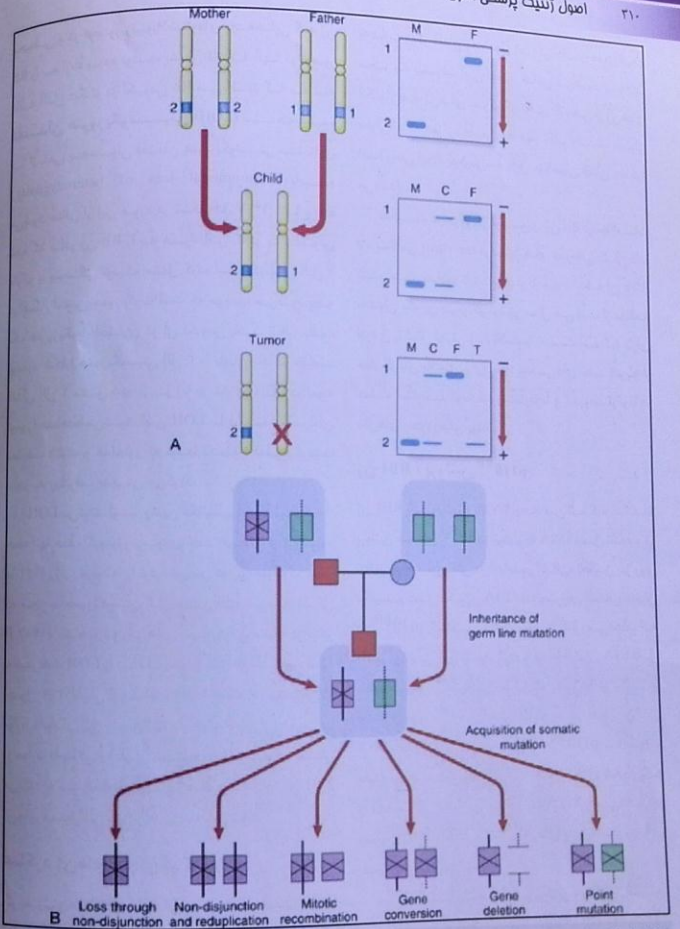
اگرچه رتینوبلاستومای خانوادگی به‌صورت یک صفت آتوزوم غالب در نظر گرفته می‌شود، عملکرد ژن Rb به‌عنوان یک ژن سرکوبگر تومور نشان داده شد که با مغلوب بودن آن مطابقت دارد، همانطور که در ابتدا با مطالعات هیبریدسازی سلول سوماتیکی توسط هریس و همکارانش پیشنهاد گردید. به‌عبارت دیگر فقدان محصول ژنی در حالت هموزیگوت منجر به پیشرفت این تومور خاص می‌شود. برخلاف آنکوژن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور گروهی از ژن‌های سلولی‌اند که عملکرد طبیعی آنها مهار تکثیر نامناسب سلولی است (یعنی ایجاد بدخیمی، به دلیل موتاسیون فقدان عملکرد می‌باشد).

فعالیت سرکوبگر توموری ژن Rb در مطالعات آزمایشگاهی (*in vitro*) در سلول‌های سرطانی نشان داده شده است. بعلاوه تأیید بیشتر در مورد اینکه ژن RB1 به‌عنوان یک ژن سرکوبگر تومور عمل می‌کند، از مطالعه افرادی با شکل توارثی رتینوبلاستوما به‌دست آمد که دارای خطر افزایش یافته‌ای برای ایجاد بدخیمی‌های جدید ثانویه از جمله استئوسارکوما، فیبروسارکوما و کندروسارکوما در سال‌های بعدی زندگی بودند.

ژن RB1 / پروتئین $p110^{RB}$

ژن RB1 یک رونوشت ۴/۷ kb ایجاد می‌کند که کدکنندهٔ پروتئین هسته‌ای $p110^{RB}$ بوده و به DNA متصل شده و در تنظیم چرخه سلول نقش دارد. به‌طور اتفاقی، تحقیق بر روی مکانیسم عمل آنکوژن E1A آدنو ویروس انسانی نشان داد $p110^{RB}$ کمپلکسی را با E2F-1 تشکیل می‌دهد، که فاکتور رونویسی E2F را مهار کرده و توسط آنکوژن E1A قابل تنظیم می‌باشد. کمپلکس تشکیل شده با توانایی E2F در فعالسازی رونویسی برخی پروتئین‌های ویژه مورد نیاز برای سنتز DNA، تداخل می‌کند زمانی‌که $p110^{RB}$ به‌صورت هایپرفسفریله است، دیگر با E2F-1 تعامل نداشته، بنابراین به چرخه سلول امکان پیشروی به فاز S را می‌دهد. در حضور $p110^{RB}$ جهش یافته، سلول‌های رتینوبلاست به‌طور طبیعی تمایز پیدا نمی‌کنند.

$p110^{RB}$ با چندین آنکوپروتئین ویروسی همانند پروتئین‌های ترانسفورم‌کنندهٔ ویروس سیمیان (SV40) (آنتی‌ژن بزرگ T) و ویروس پاپیلوما (پروتئین E7) تعامل کرده و غیرفعال می‌شود، بنابراین سلول‌ها را از محدودیت‌های رشد طبیعی رها می‌سازد.



شکل ۱۴-۷: **A**، تصویر شماتیک از فقدان هتروزیگوسیتی (LOH) در پیشرفت یک تومور. مادر (M) و پدر (F) هر دو برای آلل‌های متفاوت همان لکوس هموزیگوت بوده، به ترتیب ۲-۲ و ۱-۱ می‌باشند. بنابراین فرزند (C) هتروزیگوت پایدار ۱-۲ خواهد بود. اگر آنالیز نمونه DNA تومور در آن لکوس تنها یک آلل ۲ را نشان دهد این نتیجه با رخداد LOH مطابقت دارد **B**، تصویر شماتیک مکانیسم‌های ایجاد «ضربه دوم» به‌عنوان عامل پیشرفت رتینوبلاستوما.

بیشتر بدانیم ۲-۱۴

بیماری وُن هیپل لیندائو

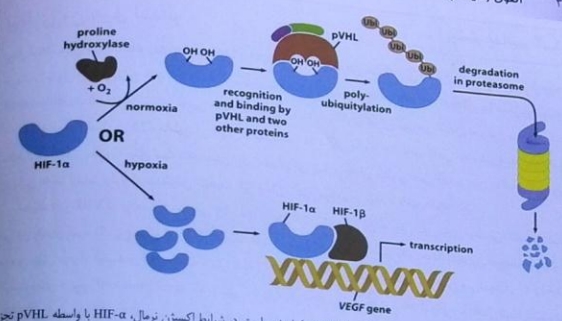
بیمار مبتلا به وُن هیپل لیندائو (Von Hippel – Lindau disease) در معرض خطر افزایش یافتهٔ ابتلا به انواعی از تومورها می‌باشد (جدول ۱). شایع‌ترین علت مرگ مبتلایان، کارسینوم سلول کلیوی (renal cell carcinoma) و یا همانژیوبلاستوما (Hemangioblastoma) در سیستم عصبی مرکزی است. بیماری دارای الگوی توارثی اُتوزومی غالب بوده و نرخ بروز آن ۱ در ۳۵۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰ است. در ۹۵٪ حاملین ژن جهش یافته، تا سن ۶۵ سالگی یک یا چند تومور خاص ایجاد می‌شود. به دلیل تظاهرات مختلف بیماری ممکن است متخصصین برای مداوای این بیماری به‌طور متفاوتی عمل کنند و چون به آسانی نمی‌توان بین این علائم ارتباط برقرار کرد، بنابراین تشخیص این بیماری آسان نبوده و می‌تواند با تأخیر همراه باشد.

جایگاه ژنی VHL در موقعیت کروموزومی 3p25-26 نقشه‌برداری شده و این ژن به روش کلون‌سازی موضعی شناسایی شد. این ژن رفتاری شبیه یک ژن سرکوبگر (TS) کلاسیک دارد. مبتلایان یک جهش از دست رفتن عملکرد در ژن مربوطه را به ارث برده و جهش دوم در تومورهای آنها به‌وسیله جهش نقطه‌ای، حذف یا متیلاسیون غیرفعال کننده حاصل می‌شود. در ۷۰ تا ۸۰٪ کارسینوم‌های از نوع "renal clear cell" که به صورت اسپورادیک ایجاد می‌شوند هر دو نسخه این ژن غیرفعال شده است. ژن VHL کوچک بوده (دارای ۳ اگزون است که ۲۱۳ اسیدآمینه را کد می‌کند) و تشخیص جهش در آن نسبتاً آسان است.

شدت بیان بیماری در بین خانوادها متغیر است (جدول ۲). در برخی از خانواده‌ها، مبتلایان هرگز فئوکروموسیتوم [تومورهای رگ‌های بافت کرومافین مدولای غده فوق کلیه] را نشان نمی‌دهند، در حالی که در خانواده‌های دیگر این حالت مکرراً مشاهده می‌شود. این حالت باعث شده که بیماری را به دو نوع ۱ و ۲ تقسیم‌بندی کنند. نوع ۲ را می‌توان به زیر نوع‌های 2A ، 2B و 2C تقسیم‌بندی کرد. در تمام موارد ذکر شده، جهش در ژن VHL وجود دارد. ارتباط ژنوتیپ ـ فنوتیپ اندکی نیز مشاهده شده است. حذف‌ها و جهش‌های کوتاه‌کنندهٔ پروتئین سبب ایجاد بیماری نوع I می‌شود، در حالی که خانواده‌های نوع ۲ معمولاً دارای جهش‌های بدمعنی (missense) هستند و جهش‌های بدمعنی خاص با انواعی از بیماری‌های نوع ۲ در ارتباط می‌باشند. کارسینوم سلول کلیوی در نوع ۱ شایع‌تر است.

تحقیق در مورد مکانیسم بیماری‌زایی عمدتاً به رابطه پروتئین VHL و پروتئین HIF-1α (hypoxia- inducible factor-1α) متمرکز شده است. پروتئین VHL بخشی از کمپلکس E3ـ یوبی کوئیتین لیگاز [VCB-Cul2] است که با تجزیهٔ HIF-1α در حضور مقادیر طبیعی اکسیژن، به عنوان تنظیم‌کنندهٔ HIF-1α عمل می‌کند. در حضور اکسیژن، هیدروکسیلاسیون آنزیمی پرولین‌های ویژه در HIF-1α انجام می‌شود. پروتئین VHL در نقش شناسایی کننده آنزیم یوبی کوئیتین لیگاز مستقیماً به HIF-1α هیدروکسیله متصل می‌شود. جهش‌های بدمعنی عمدتاً در ناحیه متصل شونده به HIF-1α در پروتئین VHL تجمع می‌یابد. در شرایط کمبود اکسیژن، HIF-1α هیدروکسیله نشده و بنابراین می‌تواند به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی با چند عملکرد مختلف عمل کند (شکل ۱). VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال رگی) که یک تحریک‌کننده قوی رگ‌زایی است، از جملهٔ ژن‌های هدف HIF-1α است. لازم به توضیح است که تومورهای بیماری وُن هیپل لیندائو همگی دارای عروق فراوانی هستند. اهداف دیگر HIF-1α سنتز TGF-α (که یک فاکتور رشد است) و آنزیم‌های گلیکولیز و انتقال‌دهنده‌های گلوکز می‌باشند.

به نظر می‌رسد که پروتئین VHL دارای عملکردهای دیگری مستقل از HIF-1α باشد. هر چند این پروتئین در مقایسه با دیگر سرکوبگرهای تومور بسیار کوچک است، تعدادی از دیگر پروتئین‌های متصل شونده به آن نیز شناسایی شده‌اند. پروتئین VHL با اتصال به سیکلین D1 می‌تواند بر چرخه سلول تأثیر بگذارد. همچنین با اتصال به فیبرونکتین‌ها، VHL بر روی ماتریکس خارج سلول و با اتصال به میکروتوبول‌ها بر اسکلت سلول اثر می‌گذارد که ممکن است این عملکردها با حالت تهاجمی و متاستاز مرتبط باشند. علاوه بر این نشان داده شده که پروتئین VHL با اتصال به P53، آن را در مقابل تجزیه به‌وسیله MDM2 مقاوم می‌سازد.



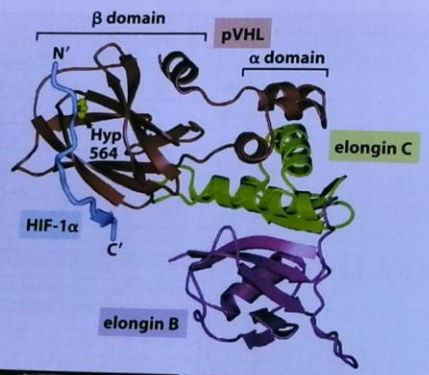
شکل ۱ـ فاکتور رونویسی HIF از دو زیرواحد HIF-α و HIF-β تشکیل شده است. در شرایط اکسیژن نرمال، HIF-α با واسطه pVHL تجزیه می‌شود. در شرایط هیپوکسی، HIF-α پایدار شده و با اتصال به HIF-β باعث رونویسی می‌شود.

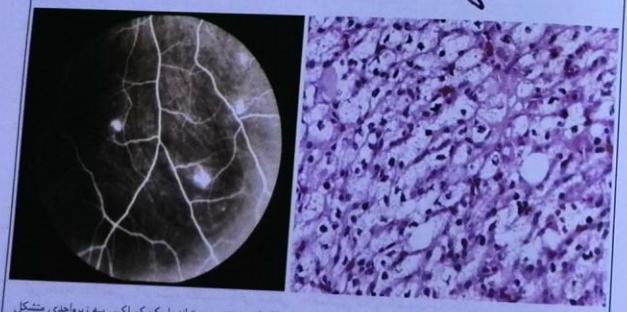
جدول ۱ـ در بیماران مبتلا به بیماری وُن هیپل لیندائو ممکن است انواعی از تومورها ایجاد شود و بنابراین این بیماران نیاز به مراقبت دقیق دارند.

تومور	فراوانی	سن میانگین ظهور تومور	غربال‌گری	سن شروع غربال‌گری
همانژیوبلاستومای مربوط به CNS	۶۰-۸۰ درصد	۳۳ سال	MRI سالیانه جمجمه و نخاع	۱۱ سالگی
همانژیوبلاستومای مربوط به شبکیه	۶۰ درصد	۲۵ سال	آنژیوگرافی	دوران نوزادی
تومورهای کیسه‌ای اندولنفاتیک	۱۱ درصد	۲۲ سال	CT یا MRI	وقتی که علائم مربوطه بروز می‌کند
کارسینوم کلیوی	۲۴-۲۵ درصد	۳۹ سال	CT اسکن سالیانه شکم	۱۸ سال
فئوکروموسیتوم	۱۰-۲۰ درصد	۳۰ سال	کاتکول آمین‌های ادراری ۲۴ ساعته و یا کاتکول‌آمین‌های پلاسمایی سالیانه	۲ سال

جدول ۲ـ زیر گروه‌های بالینی بیماری وُن هیپل لیندائو که در یک خانواده ممکن است دیده شود

نوع	فئوکروموسیتوم	کارسینوم سلول کلیوی	همانژیوبلاستوم
1	-	+	+
2A	+	-	+
2B	+	+	+
2C	+	-	-





شکل ۲ـ (Yu) به محض هیدروکسیله شدن HIF-α در شرایط اکسیژن نرمال، این پروتئین می‌تواند با یک کمپلکس سه زیرواحدی متشکل از pVHL، elonging B و elonging C تعامل برقرار کرده و آماده یوبی‌کوئیتینه‌شدن و تخریب گردد (پایین راست) یکی از عواقب وخیم از دست رفتن pVHL همانژیوبلاستوما است که در اثر تحریک سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال توسط VEGF ایجاد می‌شود (پایین چپ) یکی دیگر از تظاهرات VHL حضور مناطق دچار رگ‌زایی غیرقابل کنترل در شبکیه است که به‌صورت لکّه‌های سفید بزرگ دیده می‌شود.

منبع:

Read A. Donnai D. **New Clinical Genetics**, Scion Publishing, 2010.

Weinberg RA. **The Biology of Cancer**, Garland Science 2007

جدول ۱۴-۲ سندرم‌ها و سرطان‌هایی که LOH نشان می‌دهند، همراه با موقعیت کروموزومی آنها

سندرم یا سرطان	موقعیت کروموزومی
رتینوبلاستوما	13q14
استئوسارکوما	13q, 17p
تومور ویلمز	11p13, 11p15, 16q
کارسینومای کلیه	3p25, 17p13
بیماری ون هیپل لیندائو	3p25
کارسینومای مثانه	9q21, 11p15, 17p13
کارسینومای ریه	3p, 13q14, 17p
کارسینومای پستان	11p15, 11q, 13q12, 13q14, 17p13, 17q21
رامبدو میوسارکوما	11p15, 17p13
هپاتوبلاستوما	5q, 11p15
سرطان معده	1p, 5q, 7q, 11p, 13q, 17p, 18p
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	5q21
کارسینومای کلورکتال	1p, 5q21, 8p, 17p13, 18q21
نوروفیبروماتوز I (NF1)، بیماری ون رکلین هاوزن)	17q
نوروفیبروماتوز II (NF2)	22q
منتژیوما	22q
نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ یک (MEN1)	11q
ملانوما	9p21, 17q
تخمدان	11q25, 16q, 17q
پانکراس	9p21, 13q14, 17p13
سرطان پروستات	1p36, 7q, 8p, 10q, 13q, 16q

این یافته‌ها دیدگاه‌هایی را در مورد مکانیسم‌های تعاملی بین آنکوژن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور و چرخه سلول فراهم کردند.

TP53

پروتئین p53 اولین بار به‌عنوان یک پروتئین سلول میزبان متصل به آنتی‌ژن T (آنکوژن ترانسفورم‌کنندهٔ غالب DNA در ویروس تومورزای SV40)، شناخته شد. پس از آنکه ژن p53 موشی کلون شد، نشان داده شد که می‌تواند با RAS فعال شده، همکاری کند و به صورت یک آنکوژن ترانسفورم‌کنندهٔ اولیه سلول جوندگان در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) عمل کند، حتی در شرایطی که سلول‌های جوندگان p53 طبیعی یا نوع وحشی را بیان نمایند. سپس غیرفعال‌سازی p53 مکرراً در سلول‌های اریتروبلوسمی القا شده با ویروس فرند موشی مشاهده شد، که پیشنهاد می‌کرد ژن TP53 در حقیقت یک ژن سرکوبگر تومور است.

ژن TP53 شایع‌ترین ژن جهش‌یافته در بین ژن‌های سرطانی شناخته شده می‌باشد. در ۲۰ تا ۲۵٪ موارد سرطان

پستان و بیش از ۵۰٪ سرطان‌های مثانه، کولون و ریه جهش‌های TP53 یافت شدند، اگرچه جهش در کدون‌های متفاوت می‌تواند رخ دهد، تجمعی از آنها در نواحی بسیار حفظ شده در اگزون‌های ۵ و ۱۰ وجود دارند. این مورد برخلاف جهش‌های TP53 در کارسینومای هپاتوسلولار است که جهش در نقطه داغ (Hotspot) در کدون ۲۴۹ رخ می‌دهد. تغییر بازی در این کدون جهش یافته معمولاً G به T بوده که می‌تواند در اثر تماس با کارسینوژن آفلاتوکسین B_1 که با سرطان کبد در چین و آفریقایی‌های جنوبی مرتبط است، یا در اثر ویروس هپاتیت B (به‌عنوان یک فاکتور خطر در هپاتوما)، ایجاد شود. به‌طور جالبی آفلاتوکسین B_1 (یک آفلاتوکسین آلودکنندهٔ مواد غذایی) در این مناطق در بسیاری از گونه‌های جانوری موتاسیون‌زا بوده و جایگزینی G به T را در آزمایشات جهش‌زایی القا می‌کند. اگر تعاملی بین پروتئین‌های ویروسی هپاتیت B و TP53 جهش نیافته مشخص شود، می‌توان نقش این ویروس را در اتیولوژی (سبب‌شناسی) کارسینومای هپاتوسلولار تأیید کرد.

سرطان‌ها اغلب میزان مرگ سلولی کاهش یافته‌ای را از طریق **آپاپتوز** دارند و عامل اصلی آپاپتوز TP53 است پس p53 را به عنوان «محافظ ژنوم» نامیده‌اند. پروتئین p53 یک کمپلکس چندزیرواحدی (مولتی‌مری) است و به‌عنوان یک نقطه وارسی (checkpoint) در چرخه سلول در فاز G_1 قبل از فاز S با سایر عوامل از جمله سیکلین‌ها و P21 تعامل کرده و از همانندسازی DNA با آسیب‌هایی که در اثر استهلاک طبیعی سلولی ایجاد شده‌اند، جلوگیری می‌کند. منومرهای پروتئینی p53 جهش‌یافته پایدارتر از پروتئین‌های p53 طبیعی بوده و می‌توانند با نمونه TP53 طبیعی به روش منفی غالب کمپلکس تشکیل داده و آن را غیرفعال کنند.

سندرم لی ـ فرامنی

از آنجا که به نظر می‌رسد جهش‌های TP53 پدیده‌ای مشترک در ایجاد بسیاری از سرطان‌ها باشند یک جهش توارثی یا رده زایشی TP53 می‌تواند پیامدهای جدی داشته باشد. این فرضیه با کشف چنین نقصی در یک فرد مبتلا به **سندرم لی ـ فرامنی** (Li-Fraumeni syndrome) تأیید شد. اعضای خانواده‌هایی مبتلا به این سندرم نادر که به صورت یک صفت آتوزوم غالب به ارث می‌رسد، بسیار مستعد ایجاد تنوعی از بدخیمی‌ها از جمله ساروکوماها، کارسینومای آدرنال و سرطان پستان در سنین پائین هستند. جهش‌های نقطه‌ای در نواحی بسیار حفظ‌شدهٔ ژن TP53 (کدون‌های ۲۵۴ تا ۲۵۸) در ردهٔ زایشی اعضای خانواده تعیین شدند و آنالیز تومور نیز فقدان آلل طبیعی را آشکار نمود.

اپی‌ژنتیک و سرطان

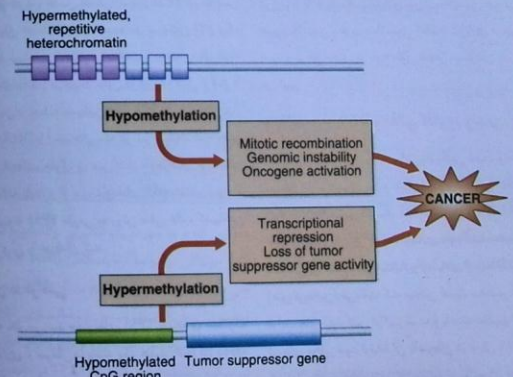
در قسمت زیادی از این فصل در مورد سندرم‌های سرطان خانوادگی بحث می‌شود که از توارث مندلی پیروی کرده و با جهش‌های ژنی ویژه بیماری مشخص می‌شوند. به‌هرحال هیچ بحثی بدون در نظر گرفتن مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی کامل نمی‌باشد. چنانچه در فصل ۶ بحث شده است **اپی‌ژنتیک** به تغییرات توارثی در بیان ژن گفته می‌شود که به دلیل تفاوت در کدهای ژنتیکی نمی‌باشد. چنین بیان ژنی، به‌طور پایدار از طریق تقسیمات سلولی در میتوز و در میوز منتقل می‌شود. در سرطان در ارتباط با تغییر حالت متیلاسیون ژنوم یعنی هر دو مورد هیپومتیلاسیون و هایپرمتیلاسیون، اطلاعات زیادی فراهم شده است و در این بخش در مورد طول تلومر و سرطان نیز بحث می‌کنیم.

متیلاسیون DNA و نقش‌گذاری ژنومی

متیلاسیون DNA یک پدیده **اپی‌ژنتیکی** است و مکانیسم مسئول غیرفعال‌سازی X و نشان‌گذاری ژنومی (genomic-imprinting) می‌باشد. متیلاسیون DNA دارای اثر خاموش‌سازی بیان ژن و حفظ پایداری ژنوم است، بخصوص در نواحی‌ای که دارای مقادیر زیادی از DNA تکراری (هتروکروماتین) می‌باشد، که ممکن است به‌طور اشتباه در فرآیندهای نوترکیبی درگیر شده و باعث تنظیم تغییریافته ژن‌های مجاور شود. ارتباط آن با سرطان در سال ۱۹۸۳ مطرح شد زمانی‌که مطالعات نشان دادند ژنوم سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی ترجیحاً در مناطق DNA تکراری، هیپومتیله می‌باشد. این **فقدان نشان‌گذاری** (LOI) ممکن

است باعث فعالسازی آلل شود که به‌طور طبیعی خاموش بوده و بنابراین بیان بالای محصول آن می‌تواند در جهت رشد سلولی، ایجاد برتری کند. این مورد یک پدیدهٔ اولیه در بسیاری از سرطان‌هاست و ممکن است با شدت بیماری مرتبط باشد. ناپایداری کروموزومی قویاً در ارتباط با افزایش فراوانی تومورها است که به‌طور مشخصی در مدل‌های موشی و تمام سندرم‌های «شکستگی کروموزومی» مشاهده شده و در انسان با خطر افزایش یافتهٔ قابل توجه سرطان، بخصوص لوسمی و لنفوما همراه می‌باشد. LOI و حذف خاموش‌سازی طبیعی ژن‌ها ممکن است منجر به فعالسازی آنکوژنی و بنابراین خطر ایجاد سرطان گردد. LOI به‌طور گسترده‌ای در لکوس *IGF2/H19* بر روی کروموزوم 11p15.5 که قبلاً در فصل ۷ شرح داده شده، مطالعه شده است. فاکتور رشد شبه انسولینی ۲ (IGF2) و H19 به‌طور طبیعی به ترتیب از آلل‌های پدری و مادری بیان می‌شوند (شکل ۷-۲۷). اما کاهش خاموش‌سازی آلل مادری (یا به عبارتی هیپومتیلاسیون) منجر به افزایش بیان IGF2 می‌شود. این مورد شایع‌ترین حالت LOI مشاهده شده در طیف وسیعی از انواع تومورهای شایع (مثل ریه، کبد، کولون و تخمدان) همانند تومور ویلمز که اولین بار در آن تعیین شد، می‌باشد.

همانند *هیپومتیلاسیون* که باعث فعالسازی آنکوژن‌ها می‌شود، اثر مخالف *هایپرمتیلاسیون* ممکن است باعث افزایش خطر سرطان شود. این مورد با خاموش‌سازی ژن‌های سرکوبگر تومور رخ می‌دهد که عملکرد طبیعی آنها مهار رشد سلولی است. هایپرمتیلاسیون ناهنجار، معمولاً جزایر دی‌نوکلئوتیدی CpG (C و G مجاور هم، p پیوند فسفودی استری است) را که اکثراً در سلول‌های سوماتیکی غیرمتیله‌اند، تحت تأثیر قرار می‌دهند. این مورد باعث تغییرات ساختار کروماتینی (هیپواستیلاسیون هیستونی) می‌شود که به‌طور مؤثری رونویسی را سرکوب می‌کند زمانی که تمام ژن‌های دخیل در کل انواع فعالیت‌های تنظیمی سلول خاموش شوند، سلول‌ها دارای یک برتری رشد خواهند شد. هایپرمتیلاسیون اولیه در سرطان کولون تشخیص داده شده است. اثر تغییرات متیلاسیون در ایجاد سرطان در شکل ۸-۱۴ خلاصه شده، اگرچه مکانیسم‌هایی که این فرآیندها را آغاز می‌کنند به‌خوبی شناخته نشده‌اند.



شکل ۸-۱۴: متیلاسیون DNA و سرطان. شکل بالا ناحیه‌ای هایپرمتیله از توالی DNA تکراری (هتروکروماتین) را نشان می‌دهد. زمانی که این توالی، الگوی نشان‌گذاری متیلاسیون خود را از دست بدهد، ممکن است باعث ناپایداری کروموزومی شده که منجر به فعالسازی آنکوژن‌ها می‌گردد. در شکل پایین قطعات هیومتیله توالی CpG، متیله شده که باعث سرکوب رونویسی ژن‌های سرکوبگر و ژن‌های تنظیم‌کنندهٔ سلولی می‌گردد.

طول تلومر و سرطان

انتهاهای کروموزوم‌ها به‌عنوان تلومرها شناخته می‌شوند و ساختارهای تخصصی کروماتینی‌اند که دارای عملکرد محافظتی می‌باشند. توالی DNA در این ناحیه ویژه بوده و شامل چندین تکرار پشت‌سرهم دورشته‌ای به‌صورت TTAGGG می‌باشد. این توالی در سلول‌های انسان معمولاً ۱۰ تا ۱۵ kb طول دارد و به پروتئین‌های خاصی متصل است. این توالی همچنین سوبسترای تلومراز بوده، آنزیمی که تلومرها را در سلول‌هایی که تلومراز را بیان می‌کنند، طویل نگه می‌دارد. طول نهایی DNA در انتهای تلومر، یک تک‌رشته‌ای آویزان (overharg) با ۱۵۰ تا ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشد. تلومراز انتهای ۳′ تک‌رشته آویزان را شناخته و امکان پیشرفت طویل‌سازی را فراهم می‌کند.

از آنجا که DNA پلیمراز نمی‌تواند یک کروموزوم خطی را به‌طور کامل همانندسازی کند، به نظر می‌رسد در هر تقسیم سلولی تکرارهای TTAGGG حذف می‌شوند. پدیده‌ای که به نام «مشکل همانندسازی انتهایی» (end-replication problem) معروف است.

این حذف پیشروندهٔ طول تلومرها شکلی از ساعت سلولی است که به نظر می‌رسد با پیری و بیماری‌های انسانی مرتبط باشد. وقتی تلومرها به طول کوتاه بحرانی برسند، عدم محافظت پیش می‌آید و متعاقب آن ناپایداری کروموزومی و ژنومی رخ می‌دهد. به این معنا که سلول دیگر قادر به زنده ماندن نیست. در حال حاضر تلومرهای کوتاه به‌عنوان شاخصی از سندرم‌های پیری زودرس همانند آتاکسی تلانژکتازی و سایر ناهنجاری‌های شکستگی کروموزومی است که همهٔ آنها با شروع زودهنگام سرطان‌های گوناگون مرتبط می‌باشند. به نظر می‌رسد که *میژان* کوتاه شدگی تلومر به‌طور قابل توجهی در این بیماری‌ها افزایش می‌یابد، بنابراین سلول‌ها و بافت‌ها اصطلاحاً زودتر «پیر» می‌شوند. اینکه برخی از سلول‌های سرطانی سطوح بالایی از تلومراز را بیان می‌کنند بسیار مورد توجه بوده است، زیرا قدرت بقای سلولی حفظ می‌گردد. نشان داده شده اکثر متاستازها دارای سلول‌های تلومراز مثبت بوده، که پیشنهاد می‌کنند تلومراز برای حفظ چنین رشدی مورد نیاز می‌باشد. به‌هر حال سلول‌های سرطانی معمولاً دارای تلومرهای کوتاه‌تری نسبت به سلول‌های طبیعی اطرافشان می‌باشند، بنابراین فعال‌سازی تلومراز در سرطان تلومرهای کوتاه را حفظ کرده و سلول‌های ناپایدار از لحاظ ژنومیکی را نامیرا می‌سازد.

بنابراین طول تلومر قطعاً یک نکته کلیدی در مورد بسیاری از سرطان‌ها و همچنین فرآیندهای پیری است، با وجود آنکه مکانیسم‌های دقیق آن باید مشخص گردند. ارتباط طول تلومر با پیری و بیماری به‌صورت *نمودار* در شکل ۹-۱۴ نشان داده شده است.

ژنتیک سرطان‌های شایع

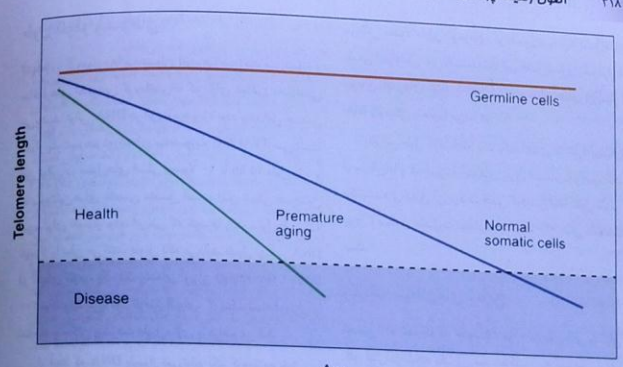
تخمین زده شده که در حدود ۵٪ موارد سرطان‌های پستان و کلورکتال در نتیجه یک ژن مستعدکننده به سرطان توارثی ایجاد می‌شوند. بخش مشابهی از بسیاری از سرطان‌های دیگر به دلیل فاکتورهای ژنتیکی مستعدکنندهٔ توارثی می‌باشند. اما تعدادی استثناء قابل توجه وجود دارند که در آنها تنها میزان بروز بسیار پایینی از موارد کارسینوماهای توارثی غالب ثبت شده‌اند. این موارد شامل سرویکس (دهانه رحم) و ریه همچنین لوسمی‌ها، لنفوماها و سارکوماها می‌باشند. در این مورد، محرک‌ها یا عوامل خارجی و یا وقایع ژنتیکی تصادفی احتمالاً فاکتورهای اصلی هستند. با این وجود مطالعات سرطان‌های پستان، کلورکتال یا روده دیدگاه‌های بیشتری را در ژنتیک سرطان فراهم کرده‌اند.

سرطان کلورکتال

تقریباً ۱ در هر ۴۰ نفر از افراد کشورهای پیشرفته اروپای غربی و آمریکای شمالی سرطان روده یا کولون را نشان خواهند داد. درک پیشرفت سرطان کلورکتال دیدگاهی را در مورد فرآیند سرطان‌زایی فراهم نمود.

فرآیند چندمرحله‌ای سرطان‌زایی

به‌نظر می‌رسد، اکثر سرطان‌های کلورکتال از آدنوماهای خوش‌خیم ایجاد می‌شوند. در مقابل تنها بخش کوچکی از آدنوماها به‌صورت سرطان تهاجمی درمی‌آیند. از لحاظ

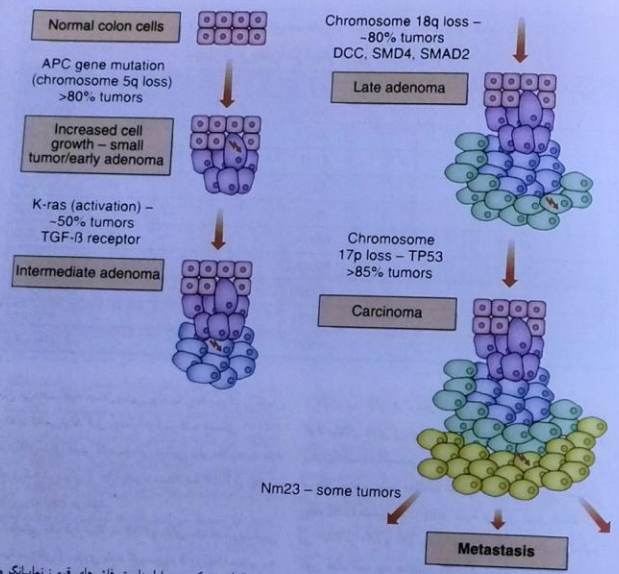


شکل ۹-۱۴: طول تلومر بر حسب سن، در طول عمر طبیعی و سندرم‌های پیری زودرس. سلول‌هایی که در بدن طول تلومر را حفظ کرده و دارای میزان بالای تلومراز می‌باشند، فقط سلول‌های سوماتیکی (بدون بیماری) به‌صورت پیشرونده در طول زندگی دچار کوتاه‌شدگی تلومر می‌شوند، بنابراین خطر بیماری و سرطان در سنین بالاتر افزایش می‌یابد. در سندرم‌های پیری زودرس فرآیند کوتاه‌شدگی تلومرها سریع‌تر شده و خطر سرطان از اوایل دوران بلوغ به بعد افزایش می‌یابد.

بافت‌شناسی پولیپ‌های آدنوماتوز با قطر کوچکتر از ۱ cm به ندرت دارای نواحی‌ای با تغییرات کارسینومایی می‌باشند. در حالی که خطر تغییرات کارسینومایی زمانی که آدنوما به قطر ۲ cm برسد، ۵ تا ۱۰٪ افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد تبدیل یک پولیپ آدنوماتوز کوچک به یک سرطان تهاجمی ۵ تا ۱۰ سال طول بکشد. پولیپ‌های آدنوماتوز با قطر کوچکتر از ۱ cm در کمتر از ۱۰٪ موارد دارای موتاسیون‌هایی در ژن ras می‌باشند. همانطور که اندازهٔ پولیپ بین ۱ cm و ۲ cm افزایش می‌یابد، شیوع جهش‌های ژن ras به ۴۰٪ رسیده و زمانی که سرطان کلورکتال کامل ایجاد می‌شود، تقریباً به ۵۰٪ می‌رسند.

به‌طور مشابهی حذف مارکرهای کروموزوم ۵ تقریباً در ۴۰٪ پولیپ‌های آدنوماتوز و ۷۰٪ کارسینوماها رخ می‌دهد. حذف ناحیه‌ای حاوی ژن TP53 بر روی کروموزوم 17p نیز در بیش از ۷۵٪ کارسینوماها اتفاق افتاده، اما در پولیپ‌های با اندازهٔ کوچک یا متوسط، یافته‌ای نامعمول است. در حدود ۱۰٪ آدنوماهای کوچک، ناحیه‌ای از کروموزوم 18q حذف شده است که وقتی آدنوما به‌صورت کانون‌هایی از کارسینومای مهاجم مشاهده می‌شود تقریباً به ۵۰٪ موارد افزایش می‌یابد و در بیش از ۷۰٪ موارد کارسینوما نیز مشاهده می‌شود (شکل ۱۰-۱۴). ژن‌ها در این لکوس شامل *DCC* (حذف شده در سرطان کلورکتال)، *SMAD2* و *SMAD4* است که مورد آخر جزیی از مسیر فاکتور رشد ترانسفورم‌کنندهٔ β (TGF-β) می‌باشد. در برخی از سرطان‌های کلورکتال، جهش‌ها در ژن گیرندهٔ TGF-β مشخص شده‌اند.

بنابراین به نظر می‌رسد که جهش‌های ژن‌های RAS و TP53 و LOH در 5q و 18q طی انتقال از یک آدنومای خوش‌خیم به کارسینوما تجمع می‌یابند. پس به نظر می‌رسد تجمع تغییرات از ترتیب وقوع آنها در پیشرفت کارسینوما مهم‌تر باشد. بیش از یکی از این چهار تغییر تنها در ۷٪ آدنوماهای کوچک اولیه مشاهده شده است. زمانی که پیشرفت اندازهٔ آدنوما و ویژگی‌های بافت‌شناسی بدخیمی ایجاد شوند، دو یا چند تغییر با فراوانی افزایش یافته‌ای مشاهده می‌شوند. بیش از ۹۰٪



شکل ۱۰-۱۴: پیشرفت سرطان کلورکتال یک فرآیند چندمرحله‌ای از تجمع خطاهای ژنتیکی در سلول‌هاست. فلش‌های قرمز نمایانگر وقوع یک موتاسیون بحرانی جدید پس از گسترش کلونالی می‌باشد. در مرحلهٔ کارسینوم، سلول‌های تکثیرشونده حاوی همهٔ خطاهای ژنتیکی تجمع یافته می‌باشند.

کارسینوماها دو یا چند تغییر را نشان داده و تقریباً در ۴۰٪ موارد سه تا از این تغییرات وجود دارد.

البته فرایند چند مرحله‌ای سرطان احتمالاً بسیار ساده شده است. تمایز بین آنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور همیشه قطعی نیست، مثلاً در مورد آنکوژن *RET* و *MEN2* (جدول ۵-۱۴). بعلاوه یک موتاسیون یکسان در بعضی از سندرم‌های سرطان توارثی می‌تواند در جایگاه‌های مختلف بدن در افراد متفاوت سرطان ایجاد کند که احتمالاً در اثر تعامل تغییرات پلی‌مورفیک توارثی در تعدادی از ژن‌ها یا توسط تنوعی از معرف‌های محیطی ایجاد می‌گردند.

دیدگاه‌های بیشتری در مورد فرآیندهای دخیل در پیشرفت سرطان کلورکتال، از عامل نادر یک سرطان کولون خانوادگی شناخته شده، موسوم به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی به‌دست آمده‌اند.

پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی

در حدود ۱٪ از افرادی که سرطان کلورکتال دارند، شکل توارثی بیماری آتوزوم غالب به نام پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP) را

جدول ۳-۱۴ **برخی سندرم‌های سرطانی و سرطان‌های خانوادگی که به دلیل جهش در ژن‌های سرکوبگر تومور ایجاد می‌شوند**

بیماری	ژن	موقعیت کروموزومی (لکوس)
رتینوبلاستوما	RB1	13q14
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	APC	5q31
سندرم لی ـ فرامنی	TP53	17p13
سندرم ون هیپل لیندائو	VHL	3p25-26
نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ دو	RET	10q11.2
سرطان پستان ـ تخمدان	BRCA1	17q21
سرطان پستان	BRCA2	13q12-13
سرطان معده	CDH1	16q22.1
تومور ویلمز	WT1	11p13
نورفیبروماتوز I	NF1	17q12-22

نشان می‌دهند. افراد مبتلا چندین پولیپ رودهٔ بزرگ را نشان می‌دهند که می‌تواند کل روده را درگیر کند (شکل ۱۱-۱۴). خطر زیادی برای تغییر کارسینومایی در این پولیپ‌ها وجود دارد به‌طوری‌که در بیش از ۹۰٪ افراد مبتلا به FAP در نهایت سرطان روده ایجاد می‌شود.

شناسایی یک فرد مبتلا به FAP و دارای یک حذف بینابینی در ناحیهٔ ویژه‌ای از بازوی بلند کروموزوم ۵ (5q21) منجر به تشخیص پیوستگی مارکرهای DNA این ناحیه با FAP شد. مطالعات بعدی باعث جداسازی ژن پولیپوز آدنوماتوز کولی

شکل ۱۱-۱۴: رودهٔ بزرگ فردی مبتلا به پولیپوز کولون که چندین پولیپ را در طول کولون نشان می‌دهد.

(APC) شد. آنالیز مارکرهای پیوسته به ژن APC در سرطان‌های افراد مبتلای دارای ژن توارثی این بیماری، LOH را نشان داد که پیشنهادکنندهٔ مکانیسمی مشابه در عملکرد ژن در این نوع از سرطان روده می‌باشد. مطالعات شکل شایع غیرتوارثی سرطان روده، LOH مشابهی را در 5q در نمونهٔ توموری نشان داده‌اند که ژن FAP در ۴۰٪ و ۷۰٪ موارد آدنوماها و کارسینومای تک‌گیر کولون حذف شده بود. همچنین LOH در تعدادی از جایگاه‌های متفاوت دیگر در تومورهای سرطانی کولون شامل نواحی 18q21-qter و 17p12-p13 گزارش شده‌اند که جایگاه دوم دربرگیرندهٔ ژن TP53 است. همچنین ژن دیگری در 5q21 با نام ژن «جهش‌یافته در سرطان کولورکتال» (یا MCC) گزارش گردید که این موارد با پیشرفت سرطان کولون به‌صورت یک فرآیند چندمرحله‌ای مطابقت دارند.

«حذف شده در سرطان کلورکتال»

حذف آللی بر روی کروموزوم 18q در بیش از ۷۰٪ کارسینوماهای کلورکتال مشاهده می‌شود. ژن کاندید اولیه برای این ناحیه DCC نامیده می‌شد که تعیین و کلون شده است. این ژن میزان تشابه زیادی با خانوادهٔ ژن‌های کدکنندهٔ مولکول‌های اتصالات سلولی دارد. ژن DCC در موکوس طبیعی کولون بیان می‌شود، اما در

کارسینوماهای کلورکتال بیان آن کاهش یافته یا حذف می‌گردد. همانند ژن TP53 جهش‌های سوماتیکی در آلل دیگر ژن DCC در بعضی از سرطان‌ها که ژن بیان نمی‌شود، رخ می‌دهد. تشابه ساختاری شناخته شده محصول ژن پیشنهاد می‌کند که DCC در تعاملات سلول ـ سلول و سلول ـ غشاء پایه نقش دارد، ویژگی‌هایی که در بدخیمی‌ها حذف شده‌اند. با این حال جهش‌های ژن DCC تنها در بخش کوچکی از سرطان‌های کولون یافت شده‌اند. سایر ژن‌های حذف شده در این ناحیه در تومورهای کلورکتال شامل SMAD2 و SMAD4 می‌باشند.

سندرم لینچ ـ سرطان کلورکتال غیرپولیپوز توارثی

بخشی از افراد مبتلا به سرطان کولون ممکن است تعداد کمی پولیپ داشته و سرطان بیشتر در قسمت راست پروکسیمال کولون ایجاد شود که گاهی به نام سرطان کولون با «جایگاه ویژه» نامیده می‌شود. میانگین سن شروع سرطان کولون در این بیماری اواسط دهه چهل می‌باشد. سندرم مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی به‌صورت یک بیماری آتوزوم غالب به ارث می‌رسد و با نام سرطان کلورکتال غیرپولیپوز توارثی (HNPCC) شناخته می‌شود ـ حتی اگر پولیپ‌هایی وجود داشته باشند (این نام به تشخیص و تمایز آن از FAP کمک می‌کند). اکنون ترجیحاً از نام‌هایی استفاده می‌شود که بر اساس نام فردی که در ابتدا بیماری را شرح داد نامگذاری انجام شده است، مثل سندرم لینچ بخصوص سندرم لینچ تیپ یک (مثالی از سرطان کلورکتال «جایگاه ویژه»). همچنین خطر بروز سرطان‌های روده کوچک و نیز سرطان معده، اندومتریال و طیفی از سرطان‌های دیگر وجود دارد (جدول ۵-۱۴ را ببینید).

ژن‌های تعمیر جفت باز ناجور

زمانی‌که در جستجوی LOH، مقایسهٔ مارکرهای پلی‌مورفیک میکروساتلیت در نمونهٔ بافت تومور و سلول‌های طبیعی افراد مبتلا به HNPCC صورت گرفت، به‌طور شگفت‌انگیزی آلل‌های جدید و نسبتاً کوچکتر در DNA نمونه بافت تومور مشخص شدند. برخلاف توآرایی‌های کروموزومی جایگاه ویژهٔ مشاهده شده در برخی بدخیمی‌های خاص، این پدیده که به نام **ناپایداری میکروساتلیتی** (MSI) شناخته می‌شود به‌طور کلی رخ داده و در مورد همهٔ مارکرهای میکروساتلیتی آنالیز شده بدون توجه به موقعیت کروموزومی‌شان اتفاق می‌افتد.

این پدیده مشابه حالت مشاهده شده در ارتباط با جهش ژن‌های معروف به ژن‌های موتاتور (Mutator) مثل ژن‌های *Mut HLS* در مخمر و اشریشیاکلای می‌باشد. بعلاوه هومولوگ انسانی ژن‌های موتاتور در نواحی‌ای از کروموزوم‌های انسانی قرار دارند که قبلاً در مورد HNPCC نقشه‌برداری شده بود. این مورد منجر به کلون‌سازی سریع ژن‌های مسئول HNPCC در انسان شد (جدول ۴-۱۴). ژن‌های موتاتور، سیستمی از آنزیم‌های غلط‌خوانی را کد می‌کنند که به نام **ژن‌های تعمیر جفت‌باز ناجور** (mismatch repair genes) شناخته می‌شوند و جفت‌بازهای ناجور ایجاد شده طی خطاهای همانندسازی یا عوامل اکتسابی (مثل موتاژن‌ها) را شناسایی می‌کنند. جایگاه ژن *TACSTD1* نامعمول است. این ژن مستقیماً در بالادست ژن *MSH2* قرار داشته و هنگامی که آخرین اگزون‌های ژن حذف شوند رونویسی *TACSTD1* به داخل ژن *MSH2* گسترش می‌یابد که باعث غیرفعالسازی اپی‌ژنتیکی آلل *MSH2* می‌شود. با این حال به نظر می‌رسد حذف‌های این ژن موارد نادری از HNPCC را شامل شوند.

افرادی که یک موتاسیون در یک ژن تعمیر جفت باز ناجور مسئول HNPCC را به ارث می‌برند، برای موتاسیون فقدان عملکرد، هتروزیگوت ساختاری می‌باشند. فقدان عملکرد دومین کپی توسط یکی از مکانیسم‌هایی که در مورد LOH بحث شد، منجر به تعمیر جفت باز ناجور معیوب و در نتیجه افزایش میزان موتاسیون می‌گردد که مرتبط با افزایش خطر پیشرفت بدخیمی می‌باشد. با این حال به نظر می‌رسد موتاسیون‌های رده زایشی خاص دارای اثرات منفی ـ غالب باشند. اگرچه HNPCC مسئول بخش کمی از موارد سرطان‌های کولون است که به‌طور کلی ۲٪ تا ۴٪ موارد کلی تخمین زده شده را شامل می‌شود، تقریباً ۱۵٪ همهٔ موارد سرطان‌های کلورکتال MSI را نشان می‌دهند، که این نسبت در نمونهٔ تومور افراد مبتلا به سرطان کلورکتال در سنین جوانی بیشتر می‌باشد. بعضی از این افراد دارای جهش‌های ساختاری توارثی

جدول ۱۴-۴ ژن‌های تعمیر جفت باز ناجور مرتبط با سرطان کلورکتال غیرپولیپوز توارثی

ژن انسانی	لکوس کروموزومی	همولوگ E.coli	HNPCC (%)
hMSH2	2p22-21	MutS	۳۱
hMSH6	2p16	MutS	نادر
hMLH1	3p21	MutL	۳۳
hPMS1	2q31	MutL	نادر
hPMS2	7p22	MutL	۴
TACTSTD1 (حذف‌هایی که بر hMSH2 اثر گذاشته، دقیقاً پایین دست آن می‌باشند)	2p21		نادر
لکوس‌های ناشناخته			~۳۰

HNPCC : سرطان کلورکتال غیرپولیپوز توارثی

در یکی از ژن‌های تعمیر جفت‌باز ناجور، در عدم وجود سابقهٔ خانوادگی سرطان کولون می‌باشند. بعلاوه برای زنانی که دارای جهش ژنی تعمیر جفت باز ناجور ساختاری‌اند، در طول زندگی تا بیش از ۵۰٪ خطر سرطان اندومتریال (مخاط رحم) وجود دارد.

آنالیز DNA تومور برای بررسی شواهدی از وجود ناپایداری میکروساتلیتی (MSI) اولین آزمایش معمول در مواردی است که احتمال تشخیص HNPCC وجود دارد. مقادیر بالای MSI پیشنهادکنندهٔ حضور جهش‌های مرتبط با HNPCC در نمونه توموری است که برخی از این جهش‌ها منشاء سوماتیکی داشته و بعضی دیگر دارای یک جهش رده زایشی به همراه «ضربه دوم» در آلل طبیعی بوده‌اند.

تکنیک دیگری به نام **ایمنوهیستوشیمی (IHC)** نیز در تحقیقات جهت تشخیص موارد مناسب برای آنالیز مستقیم جهش، سودمند می‌باشد. با گرفتن نمونه‌های تومور پارافینی، عدم بیان ژن‌های تعمیر جفت باز ناجور خاص را با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های hMSH2، hMLH1، hMSH6 و hPMS2 می‌توان بررسی کرد. اگر سلول توموری رنگ نشود (برخلاف سلول‌های طبیعی پیرامونش)، فقدان بیان آن پروتئین رخ داده و آنالیز مستقیم جهش تأیید می‌شود.

سایر سندرم‌های پولیپوز

اگرچه پولیپ‌های روده‌ای مجزا شایع بوده و در حدود ۱٪ بچه‌ها نشان می‌دهند، اشکال خانوادگی پولیپوزهای چندگانه که مجزا از FAP می‌باشند نیز وجود داشته اما هتروژنیتی نشان می‌دهند.

پولیپوز MYH

در یک مطالعهٔ بزرگ تقریباً ۲۰٪ موارد پولیپوز خانوادگی نه توارث غالب و نه شواهدی از موتاسیون ژن APC را نشان ندادند. در بیش از ۲۰٪ این خانواده‌ها جهش‌هایی در ژن MYH وجود داشت و افراد مبتلا هتروزیگوت‌های مرکب بودند. برخلاف سایر بیماری‌های پولیپوز شرح داده شده در ادامهٔ این بخش، پولیپوز MYH یک صفت آتوزوم مغلوب است. بنابراین به‌طور قابل توجهی مشاوره ژنتیک را تحت تأثیر قرار داده و نیاز برای غربالگری در خانواده‌های بیشتر وجود دارد. ژن واقع بر روی باند کروموزومی 1p33 همولوگ انسانی ژن *mutY* در *E. coli* است. این سیستم تعمیر جفت باز ناجور باکتریایی در اتصال با *mutM*، برای تصحیح جفت‌بازهای ناجور A/C و A/G عمل می‌کند. در تومورهای مطالعه شده تبدیل‌های (Transversions) G:C به T:A بیشتر در ژن APC مشاهده شده است. بنابراین موتاسیون‌هایی که به‌طور مؤثر ژن MYH را غیرفعال می‌کنند باعث نقایصی در مسیر تعمیر برش‌بازی (شکلی از تعمیر جفت باز ناجور DNA) می‌شود، که به‌طور نامعمولی از الگوی توارث آتوزوم مغلوب پیروی می‌کند.

سندرم پولیپوز جوانان

الگوی انتقال آتوزوم غالب به خوبی برای شکل نادری از پولیپوز جوانان شرح داده شده که ممکن است با تظاهرات متنوعی شامل خونریزی همراه با کم‌خونی، درد، فرورفتگی بخشی از

روده در بخش دیگر و عدم رشد مشخص شود. پولیپ‌ها به‌طور تقریبی خطر افزایش یافتهٔ ۱۳ برابری برای سرطان دارند و زمانی که تشخیص داده شوند نظارت منظم و جراحی پولیپ‌ها بایستی انجام گردد. میانگین سن تشخیص سرطان در سومین دهه زندگی می‌باشد، بنابراین جراحی کولون در بزرگسالی توصیه می‌گردد. دو ژن به‌عنوان عامل بیماری تعیین شده‌اند: SMAD4 (18q) و BMPR1A (10q22). هر دوی آنها جزیی از مسیر انتقال پیام TGF-β بوده و موتاسیون‌های SMAD4 که ۶۰٪ موارد را شامل می‌شود، به نظر می‌رسد پتانسیل بدخیمی بیشتری داشته و احتمالاً تعداد بیشتری پولیپ‌های معده‌ای ایجاد می‌کند.

بیماری کاودن

بیماری کاودن (Cowden disease) که همچنین **سندرم هامارتومای چندگانه** (multiple hamartoma- syndrome) نیز نامیده می‌شود آتوزوم غالب بوده، اما بسیار متغیر می‌باشد. پولیپ‌های معده‌ای - روده‌ای در حدود نیمی از موارد یافت شده‌اند و معمولاً هامارتوماها یا آدنوماهای خوش‌خیم می‌باشند. لیپوماهای چندگانه با فراوانی مشابهی رخ می‌دهند و موکوس دهانی ممکن است ظاهر «سنگفرشی» داشته باشد. ماکروسفالی قابل توجه، در این بیماری معمول است. با این حال به‌طور خائز اهمیتی میزان بروز بالای (۵۰٪) سرطان پستان در زنان وجود دارد که معمولاً در سنین جوانی رخ داده و کارسینومای پاپیلاری تیروئید حدود ۷٪ بیماران را متأثر می‌سازد. سمینوم بیضه‌ای می‌توانند در مردان رخ دهد. جهش‌های ژن سرکوبگر تومور *PTEN* در کروموزوم 10q23 که کدکنندهٔ یک تیروزین فسفاتاز است بیماری کاودن را ایجاد می‌کنند. فنوتیپ مرتبط با بسیاری از علائم مشترک که به افتخار کاشفین آن نامگذاری شده، سندرم بنایان - رایلی - رووالکابا (Bannayan – Riley – Ruvalcaba) است که نشان داده شده، به دلیل جهش‌های *PTEN* در تعداد زیادی از موارد ایجاد می‌گردد.

سندرم پُتز - جگر (Peutz – Jegher Syndrome)

این بیماری نیز الگوی توارثی آتوزوم غالب داشته، که در بیماران لکه‌های تیره ملانینی بر روی لب‌ها در اطراف دهان (شکل

شکل ۱۴-۱۳: لکه‌های رنگی ملانینی در اطراف دهان بچه‌ای مبتلا به سندرم پتز - جگر که معمولاً در کودکی بیشتر از دوران بزرگسالی مشهود می‌باشند. افراد در خطر ایجاد هامارتوماهای پولیپی چندگانه در سراسر مجاری گوارشی (معده‌ای - روده‌ای) بوده که می‌توانند به حالت بدخیمی تبدیل شوند.

۱۲-۱۴)، نواحی کف دست و پا و سایر مناطق انتهایی بدن مشاهده می‌شود. این لکه‌ها معمولاً در کودکی بروز کرده و بعداً در بزرگسالی از بین می‌روند. بیماران اغلب دردهای شکمی شدید و ناگهانی در کودکی نشان می‌دهند که به دلیل توسعه پولیپ‌های چندگانه‌ای است که در سراسر مجرای گوارشی (معده - روده‌ای) ایجاد شده‌اند، اگرچه این پولیپ‌ها بیشتر در رودهٔ کوچک وجود دارند. این پولیپ‌ها، هامارتوما بوده، اما خطر قابل توجهی برای ترانسفورم شدن به بدخیمی دارند. خطر افزایش یافته‌ای از سرطان‌ها در سایر نقاط بدن بخصوص پستان، رحم، تخمدان و بیضه‌ها وجود دارد و این سرطان‌ها در اوایل بزرگسالی بروز می‌کنند. غربالگری منظم این سرطان‌ها در طول زندگی از اوایل بزرگسالی توصیه می‌شود. جهش‌ها در یک ژن سرین - ترئونین کیناز *STK11* واقع بر کروموزوم 19p عامل سندرم پُتز - جگر می‌باشند.

سرطان پستان

تقریباً ۱ در هر ۱۲ نفر از زنان در جوامع غربی به سرطان پستان مبتلا می‌شوند. این بیماری شایع‌ترین سرطان در بین زنانی با سن ۴۰ تا ۵۵ سالگی بوده، که در یکی از هر سه مورد، بیماری به صورت متاستاتیک درمی‌آید. حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ زنانی که

سرطان پستان دارند دارای سابقه خانوادگی بیماری می‌باشند. مطالعات خانوادگی نشان داده‌اند اگر یکی یا چند تا از عوامل زیر در سابقهٔ خانوادگی او وجود داشته باشد خطر آنکه زنی به سرطان پستان مبتلا شود بیشتر می‌شود: ۱) تجمع مواردی از بیماری در خویشاوندان نزدیک مؤنث ۲) سن پایین (کمتر از ۵۰ سالگی) بروز بیماری ۳) رخداد دوطرفه بیماری ۴) رخداد سرطان تخمدان به همراه بیماری.

مطالعات مولکولی تومورهای سرطان پستان طیف متفاوتی از یافته‌ها را نشان دادند که شامل تکثیر آنکوژن‌های *erb-B1*، *erb-B2*، *myc* و *int-2* بوده همچنین LOH در تعدادی از جایگاه‌های کروموزومی از جمله (بر اساس کاهش فراوانی) 7q، 16q، 13q، 17p، 8p، 21q، 3p، 18q، 2q و 19p، بعلاوهٔ چندین ناحیهٔ دیگر با ژن‌های کاندید شناخته شده یا جایگاه‌های شکننده می‌باشند. در بسیاری از تومورهای پستان دارای LOH، حذف آللی در دو تا چهار جایگاه رخ می‌دهد که پیشنهادکنندهٔ این مطلب است که تجمع تغییرات، بیشتر از ترتیب آنها در تکوین سرطان پستان حائز اهمیت می‌باشند. یک عامل در توسعه موارد تک‌گیر سرطان پستان و تک‌گیر سرطان تخمدان، ژنی به نام *EMSY* است. این ژن در ۱۳٪ موارد سرطان پستان و در ۱۷٪ موارد سرطان تخمدان تکثیر می‌یابد و هنگامی که توالی‌های DNA تعامل‌کننده با BRCA2 مورد بررسی قرار گرفتند، تأیید شد عملکرد طبیعی EMSY ممکن است غیرفعال کردن BRCA2 باشد، که مسیر مهمی در تنظیم رشد سلولی در این بافت‌ها بوده است.

ژن‌های BRCA1 و BRCA2

مطالعات خانوادگی سرطان پستان زودهنگام یا قبل از یائسگی نشان دادند که این بیماری به‌صورت یک صفت غالب در بسیاری از خانواده‌ها رفتار می‌کند. مطالعات پیوستگی در این خانواده‌ها نشان دادند تمایل ابتلا به سرطان پستان در ناحیه‌ای بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ نقشه‌برداری شده، که در نهایت باعث تعیین ژن *BRCA1* گردید. در بخشی از خانواده‌هایی که سرطان پستان زودهنگام نشان می‌دادند و با این ناحیه پیوستگی نداشتند، مشخص شد که با بازوی بلند کروموزوم ۱۳ پیوستگی داشته و منجر به تعیین ژن *BRCA2* گردید.

تقریباً ۴۰ تا ۵۰٪ خانواده‌هایی با سرطان پستان آتوزوم غالب زودهنگام، دارای موتاسیونی در ژن *BRCA1* بوده و نشان داده شده که ۶۰ تا ۸۵٪ در طول زندگی خطر ایجاد سرطان پستان را خواهند داشت. زنانی با جهش *BRCA1*، خطر افزایش یافته‌ای برای ایجاد سرطان تخمدان داشته و مردان خطر افزایش یافته‌ای برای ایجاد سرطان پروستات دارند. جهش‌های ژن *BRCA2* مسئول ۳۰ تا ۴۰٪ سرطان پستان آتوزوم غالب با شروع زودهنگام بوده و خطر ایجاد سرطان پستان در طول زندگی نیز مشابه می‌باشد. اگرچه به نظر می‌رسد جهش‌های آغازین ژن *BRCA2* در ارتباط با افزایش خطر سایر سرطان‌ها نمی‌باشد، اما زنان هتروزیگوت برای یک موتاسیون نیز دارای خطر افزایش یافته‌ای برای ایجاد سرطان تخمدان بوده و مردان خطر بالایی برای سرطان پروستات دارند. در بعضی از موارد سرطان‌های پستان خانوادگی اولیه، خانواده‌ها برای مطالعات پیوستگی جمع‌آوری شدند که تعدادی از آنها مردانی مبتلا به سرطان پستان داشتند. اگرچه سرطان پستان در مردان بسیار نادر است، مردانی که دارای جهش‌های ژن *BRAC2* هستند در طول زندگی ۶٪ خطر ابتلا به سرطان پستان را داشته، که تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از خطر جمعیت عمومی برای بروز سرطان پستان در مردان می‌باشد.

سرطان تخمدان

تقریباً ۱ نفر از هر ۷۰ زن، مبتلا به سرطان تخمدان می‌شوند که میزان بروز با افزایش سن، بیشتر می‌گردد. اکثر موارد در اثر تغییرات ژنتیکی، درون اپیتلیوم سطحی تخمدان ایجاد می‌شوند و بنابراین به‌عنوان سرطان تخمدان اپیتلیومی در نظر گرفته می‌شود. به‌طور کلی این بیماری به‌خوبی شناخته نشده است، اگرچه مطالعات، فراوانی بالایی از LOH را در 11q25 در بافت تومور نشان داده‌اند. یک ژن سرکوبگر تومور محتمل در این جایگاه *OPCML* است که یک مولکول اتصال سلولی حاوی دومن ایمنوگلوبولینی را کد می‌کند. تقریباً ۵٪ زنان مبتلا به سرطان تخمدان دارای سابقهٔ خانوادگی بیماری بوده و تخمین زده شده که ۱٪ از کل موارد سرطان تخمدان از الگوی توارثی غالب پیروی می‌کند زیرا به شدت با موتاسیون‌های تک‌ژنی،

استعداد ابتلا بالا می‌رود. در خانواده‌هایی با چندین زن مبتلا به سرطان تخمدان سن بروز بیماری ۱۰ تا ۱۵ سال زودتر از موارد سرطان تخمدان غیرتوارثی در جمعیت کلی می‌باشد. جهش‌های *BRCA1* و *BRAC2* و با شیوع کمتری ژن‌های مسئول سندرم لینچ / HNPCC در بخشی از این خانواده‌ها عامل ایجاد بیماری می‌باشند، اما یک لکوس ژنی استعداد ابتلا برای سرطان تخمدان با جایگاه ویژه، تعیین نشده است.

سرطان پروستات

به‌طور کلی بعد از سرطان پستان، سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان می‌باشد و شایع‌ترین سرطانی است که مردان به آن مبتلا می‌شوند. مردان در طول زندگی ۱۰٪ خطر ابتلا به این بیماری را داشته و حدود ۳٪ احتمال دارد در اثر این بیماری فوت کنند. پرسشنامه‌های مردان مبتلا به سرطان پروستات با سابقهٔ خانوادگی بیماری، نشان داد که بخش عمده‌ای (در حدود ۱۵٪) دارای یک خویشاوند مرد درجه یک مبتلا به سرطان پروستات بوده‌اند. مطالعات خانوادگی مشخص نمودند مردانی با خویشاوندان درجه یک مبتلا به سرطان پروستات، بین دو تا پنج برابر بیشتر از جمعیت عمومی در خطر ایجاد سرطان پروستات می‌باشند.

آنالیز نمونه‌های تومری سرطان پروستات، LOH را در چندین موقعیت کروموزومی آشکار ساخت. آنالیز تفکیک در مطالعات خانوادگی سرطان پروستات پیشنهاد می‌کند که یک لکوس منفرد غالب مستعدکننده، می‌تواند مسئول بیماری باشد که ۹٪ از موارد کلی سرطان پروستات و بیش از ۴۰٪ موارد سرطان‌های پروستات زودهنگام (که قبل از سن ۵۵ سالگی تشخیص داده می‌شوند) را ایجاد می‌کند. مطالعات آنالیز پیوستگی دو لکوس اصلی استعداد ابتلا به بیماری را نشان دادند؛ جایگاه‌های سرطان پروستات توارثی ۱ و ۲ (HPC1 و HPC2) و مطالعات همراهی گسترده ژنومی تعدادی از لکوس‌های مستعدکنندهٔ دیگر را با اهمیت‌های متفاوت مشخص ساختند. امکان دارد با بررسی لکوس‌های مستعدکنندهٔ چندگانه بتوان افرادی که در خطر بالا می‌باشند را شناسایی کرد و تحت نظارت قرار داد.

جهش‌های ژن ریبونوکلئاز L (*RNASEL*) در دو خانواده مشخص شدند که با لکوس HPC1 در موقعیت 1q25 پیوستگی دارد. جهش‌ها در ژن *ELAC2* در موقعیت 17p11، در لکوس HPC2 و به‌ندرت در سه ژن *MXI1*، *PTEN* و *KAI-1* در تعداد کمی از خانواده‌هایی با موارد سرطان پروستات خانوادگی، تعیین شده‌اند. بخش کمی از موارد سرطان پروستات خانوادگی همراه با جهش در ژن‌های *BRCA2* و *BRCA1* می‌باشند. مردانی که دارای جهش در هر کدام از ژن‌های BRCA1 و BRCA2 هستند خطر افزایش‌یافته‌ای داشته و در یک مطالعه در جمعیت یهودیان اشکنازی، مردانی با این جهش‌ها تا سن ۷۰ سالگی ۱۶٪ خطر ابتلا به سرطان پروستات را دارند که در مقایسه با آنها، میزان خطر جمعیت عمومی حدود ۳/۸٪ می‌باشد.

اگرچه اکثر سرطان‌های پروستات در مردانی با سن بالاتر از ۶۵ سالگی رخ می‌دهند، افرادی که سابقه خانوادگی سرطان پروستات را دارند؛ مطابق با احتمال غالب بودن ژن عامل بیماری، در خطر بیشتری برای بروز بیماری در سن نسبتاً کمتر (زودتر از ۵۵ سالگی) می‌باشند. غربالگری با بررسی سطوح آنتی‌ژن ویژهٔ پروستات (PSA: prostate-specific antigen) و انجام آزمایشات دقیق رکتال توصیه می‌شود، اما هنوز مشکلاتی در رابطه با اختصاصیت و حساسیت آزمایشات وجود دارد، به این معنا که تفسیر نتایج مشکل می‌باشد.

مشاورهٔ ژنتیک در سرطان‌های خانوادگی

شناسایی افراد دارای استعداد توارثی ابتلا به سرطان معمولاً وابسته به گرفتن دقیق سابقهٔ خانوادگی، به منظور بررسی وجود یا عدم وجود سایر اعضای خانواده با همان سرطان یا سرطان‌های مشابه می‌باشد. بدخیمی‌هایی که در افراد مستعد ایجاد می‌شوند، اغلب همانند مواردی می‌باشند که در جمعیت عمومی رخ می‌دهند. تعدادی ویژگی‌های دیگر وجود دارند که می‌توانند یک سندرم استعداد ابتلا به سرطان توارثی را در یک خانواده پیشنهاد کنند (کادر ۱-۱۴).

کادر ۱-۱۴ ویژگی‌های پیشنهادکنندهٔ یک سندرم استعداد ابتلا به سرطان توارثی در یک خانواده

- چندین خویشاوند نزدیک (درجه یک یا دو) با همان سرطان شایع
- چندین خویشاوند نزدیک با سرطان‌های مرتبط (مثل پستان، تخمدان یا روده و اندومتریال)
- دو عضو خانواده مبتلا به یک سرطان نادر
- سن شروع زودهنگام و نامعمول
- تومورهای دوطرفه در اندام‌هایی که در بدن جفت می‌باشند.
- تومورهای متوالی یا همزمان
- تومورها در دو اندام متفاوت در یک فرد

سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان توارثی

اگرچه اکثر سرطان‌ها در یک سندرم سرطان توارثی در یک جایگاه خاص رخ می‌دهند، اما خانواده‌هایی شرح داده شده‌اند که سرطان‌ها در بیش از یک جایگاه در بدن یک فرد یا در جایگاه‌های متفاوت در اعضاء مختلف یک خانواده با شیوع بیشتر از حد انتظار مشاهده شده‌اند. این خانواده‌ها به‌عنوان خانواده‌هایی دارای یک **سندرم مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی** (familial cancer – predisposing syndrome) در نظر گرفته می‌شوند. امروزه اکثر سندرم‌های مستعدکننده سرطان خانوادگی توارثی نادر و شناخته شده آتوزوم غالب می‌باشند، به‌طوری‌که فرزندان فرد مبتلا ۵۰٪ احتمال به ارث بردن ژن را داشته و بنابراین در خطر بروز سرطان می‌باشند (جدول ۵-۱۴). برای پزشکان این نکته حائز اهمیت است که از علائم (signs) فیزیکی که ممکن است به تشخیص کمک کنند، آگاه باشند. برای مثال لکه‌های ملانینی اطراف دهان و لب‌ها (سندرم پُتز – جگر)، ماکروسفالی (بیماری کاودن) و پاپول‌های گنبدی شکل پوست (تریکودیسکوما (trichodiscoma) شکل ۱۲-۱۴) بر روی صورت و گردن (سندرم برت ـ هاگ ـ دوب (Birt – Hogg – Dubé syndrome)) . در مثال آخر ممکن است پنوموتوراکس یکی از تظاهرات مشخص باشد. همچنین تعدادی سندرم وجود دارند که معمولاً به‌صورت بیماری‌های آتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند که همراه با خطر افزایش یافته‌ای برای بروز سرطان بوده و با افزایش تعدادی از ناهنجاری‌های کروموزومی در حین کشت همراه می‌باشند. این سندرم‌ها به‌عنوان **سندرم‌های شکستگی کروموزومی** شناخته می‌شوند.

افرادی که یک سندرم مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی توارثی دارند در خطر ایجاد تومورهای ثانویه (چندکانونی یا دوطرفه در مورد سرطان پستان) بوده که نسبت به موارد تک‌گیر در خطر افزایش‌یافتهٔ بروز بیماری در سنین پایین‌تر می‌باشند و ممکن است با وجود آنکه معمولاً یک نوع سرطان به‌صورت غالب تظاهر می‌کند، چندین جایگاه مختلف بدن درگیر شود.

تعدادی از سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی متفاوت بر اساس الگوهای سرطان ایجاد شده در یک خانواده شرح داده شده‌اند. برای مثال افراد مبتلا به سندرم لی ـ فرامنی در خطر ایجاد تومورهای آدرنوکورتیکال، سارکوماهای بافت نرم، سرطان پستان، تومورهای مغزی و لوسمی (گاهی در سنین بسیار پایین) می‌باشند. همچنین سندرم مستعدکنندهٔ سرطان HNPCC، به نام‌های لینچ تیپ یک (سرطان کلورکتال جایگاه ویژه) و لینچ تیپ دو (به‌طور گیج‌کننده‌ای به آن **سندرم سرطان خانوادگی** (cancer – family syndrome) نیز گفته می‌شود) نامیده می‌شود و اعضاء خانواده در خطر بروز سایر سرطان‌ها از جمله معده، اندومتریال، پستان و کارسینوم‌های سلول‌های انتقال‌دهندهٔ کلیه (renal transitional cell carcinoma) می‌باشند. پیشرفت‌ها در زمینه مولکولی (به جدول ۴-۱۴ مراجعه کنید) مشکلات طبقه‌بندی دو نوع سندرم لینچ را مشخص‌تر ساخته‌اند، اما با وجود آن ترجیحاً بیماری با این نام در نظر گرفته می‌شود. مشکلات بیشتر وقتی پیش می‌آیند که سندرم تورکات (Turcot syndrome) نیز در نظر گرفته شود. این بیماری به دلیل جهش‌های ژن *APC* و دو ژن تعمیر جفت باز ناجور ایجاد می‌شود درحالی‌که سندرم مویر – تور (Muir – Torré syndrome) ناشی از جهش‌های ژن تعمیر جفت باز ناجور *hMSH2* است. به‌هرحال افراد در معرض خطر، در چنین خانواده‌هایی در مورد سرطان‌های مربوطه غربالگری می‌شوند.

جدول ۵-۱۴ **سندرم‌های سرطان خانوادگی توارثی، الگوی توارث، ژن مسئول بیماری و موقعیت کروموزومی آنها**

سندرم	الگوی توارث	ژن	موقعیت کروموزومی	سرطان‌های اصلی
سرطان پستان / تخمدان خانوادگی	AD	*BRCA1*	17q21	پستان، تخمدان، کولون، پروستات
سندرم پستان (به همراه تخمدان) خانوادگی	AD	*BRCA2*	13q12	پستان، تخمدان
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	AD	*APC*	5q21	کلورکتال، دئودنال، تیروئید
سندرم تورکات	AD	*APC* *hMLH1* *hMSH2*	5q21 3p21 2p22-21	کلورکتال، مغز
سرطان کلورکتال غیرپولیپوز توارثی (HNPCC): Lynch I (a) (لینچ یک)	AD	*hMSH2* *hMSH6* *hMLH1* *hPMS1* *hPMS2* *TACSTD1*	2p22-21 2p16 3p21 2q31 7p22 2p21	کلورکتال
Lynch II (b) (لینچ دو)	AD	*hMSH2* *hMLH1* *hPMS1* *hPMS2*	2p22-21 3p21 2q31 7p22	کلورکتال، اندومتریال، مجاری ادراری، تخمدان، معده، روده کوچک، کبد ـ صفرا
پولیپوز MYH	AR	*MYH*	1p33	
سندرم مویر – تور	AD	*hMSH2*	2p22-21	همانند لینچ دو به همراه تومورهای غدد سباسه و حنجره
پولیپوز جوانان	AD	*SMAD4/DPC4* *BMPR1A*	18q21.1 10q22	کلورکتال
سندرم پتز - جگر	AD	*STK11*	19p13.3	معده ـ روده‌ای، پستان، رحم، تخمدان، بیضه
بیماری کاودن	AD	*PTEN*	10q23	پستان (زنان)، تیروئید (پاپیلاری)، سمینوم بیضه
رتینوبلاستومای خانوادگی	AD	*RB1*	13q14	رتینوبلاستوما
سندرم لی فرامنی	AD	*TP53*	17p13	سارکوما، پستان، مغز، لوسمی، کورتکس آدرنال

ادامه جدول ۵-۱۴ سندرم‌های سرطان خانوادگی توارثی، الگوی توارث، ژن مسئول بیماری و...

نئوپلازی اندوکرین چندگانه (MEN): MEN (a) تیپ یک	AD	*MEN1*	11q13	پاراتیروئید، تیروئید، هیپوفیز پیشین، سلول‌های جزایر پانکراس
MEN (b) تیپ دو	AD	*RET*	10q11.2	تیروئید (مدولاری)، فئوکروموسیتوما
بیماری ون‌هیپل لیندائو	AD	*VHL*	3p25-26	همانژیوبلاستوماهای CNS*، کلیه، پانکراس، فئوکروموسیتوما
سندرم گورلین (کارسینومای سلول بازال نوئید)	AD	*PTCH*	9q22	کارسینومای سلول بازال، سندرم مدولوبلاستوما، فیبرومای تخمدان (کراتوسیت‌های دندان‌زا)
سندرم برت ـ هاگ ـ دوب	AD	*FLCN*	17p11.2	کلیه
سندرم عصب دیسپلاستیک	AD	*CMM1*	1p	ملانوما (توده ملانومایی ناممعمول خانوادگی (FAMM)*

* (FAMM) : Familial atypical mole melanoma ، AD : آتوزوم غالب، CNS : سیستم اعصاب مرکزی)

استعداد توارثی سرطان‌های شایع

اکثر افرادی که به دلیل سابقهٔ خانوادگی‌شان در خطر افزایش یافتهٔ بروز سرطان هستند، فاقد یکی از سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان می‌باشند. میزان خطر برای افرادی که دارای سابقهٔ خانوادگی در یکی از سرطان‌های شایع مثل سرطان روده یا پستان می‌باشند به چندین فاکتور وابسته است. این عوامل شامل تعداد افراد مبتلا به سرطان در خانواده، میزان نزدیکی خویشاوندی فرد در خطر با افراد بیمار در خانواده بوده و سنی که در آن افراد مبتلای خانواده سرطان را بروز داده‌اند. در تعداد کمی از خانواده‌ها با تعداد زیادی از مبتلایان به یک یا چند سرطان شایع، وجود یک ژن مستعدکنندهٔ سرطان توارثی غالب مشخص شده است. در اکثر مثال‌ها تنها تعداد کمی از افراد مبتلا به سرطان در یک خانواده مشاهده شده و در مورد اینکه یک ژن مستعدکنندهٔ سرطان مسئول بیماری است یا خیر، تردید وجود دارد. در یک چنین مثالی، محقق بر داده‌های به‌دست آمدهٔ تجربی حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیکی اعتماد می‌کند تا میزان خطر را تخمین بزند (جدول‌های ۶-۱۴ و ۷-۱۴). با توجه ویژه به سرطان‌های پستان و تخمدان در سال‌های اخیر، سیستم اندازه‌گیری منچستر (Manchester Scoring System) (جدول ۸-۱۴) به‌عنوان روشی برای تعیین احتمال تشخیص جهش‌های BRCA1 و BRCA2 ، بر اساس اطلاعات سابقه خانوادگی، مورد پذیرش واقع شده است. مقادیر به‌دست آمده از این سیستم، احتمال یافتن یک جهش را در یکی از این ژن‌ها مشخص می‌کند و یک راهنمای بالینی بسیار سودمند برای آزمایشات ژنتیکی فراهم می‌کند که در بسیاری از مراکز با حد آستانه‌ای تقریباً ۲۰٪، آزمایشات مربوطه انجام می‌گردند.

غربالگری سرطان خانوادگی

جلوگیری یا تشخیص زودهنگام سرطان، هدف نهایی غربالگری افراد در معرض خطر سرطان‌های خانوادگی می‌باشد. روش جلوگیری از برخی سرطان‌های خاص شامل تغییر سبک زندگی یا رژیم غذایی، دارودرمانی، جراحی پیشگیرانه یا غربالگری است.

غربالگری افراد در معرض خطر سرطان خانوادگی معمولاً با تشخیص بیان فنوتیپی یک ژنوتیپ (یا به عبارت دیگر با نظارت یک سرطان خاص یا حالت زمینه‌ساز آن سرطان) صورت می‌گیرد. همچنین غربالگری شامل تست‌های تشخیصی‌ای است که به‌طور غیرمستقیم ژنوتیپ را مشخص ساخته و به

شکل ۱۴-۱۳: تریکودیسکومای صورت ـ پاپول‌های گنبدی‌شکل کم‌رنگ بر روی سر و گردن یک بیمار مبتلا به سندرم برت ـ هاگ ـ دوب. افراد مبتلا در خطر بروز کارسینومای سلول‌های کلیه می‌باشند.

جدول ۶-۱۴ خطر بروز سرطان کلورکتال در افراد بر طبق سابقهٔ خانوادگی سرطان کلورکتال

خطر جمعیت عمومی	۱ به ۵۰
وجود یک خویشاوند درجه یک مبتلا	۱ به ۱۷
وجود یک خویشاوند درجه یک و یک خویشاوند درجه دو مبتلا	۱ به ۱۲
وجود یک خویشاوند مبتلا با سن کمتر از ۴۵ سالگی	۱ به ۱۰
وجود دو خویشاوند درجه یک مبتلا	۱ به ۶
وجود سه یا چند خویشاوند درجه یک مبتلا	۱ به ۲

جدول ۷-۱۴ خطر بروز سرطان پستان در زنان بر اساس سابقهٔ خانوادگی سرطان پستان

خطر جمعیت عمومی	۱ به ۱۰
خواهر مبتلایی که در سن ۷۰ – ۶۵ سالگی تشخیص داده شده	۱ به ۸
خواهر مبتلایی که با سن کمتر از ۴۰ سالگی تشخیص داده شده	۱ به ۴
دو خویشاوند درجه یک مبتلا با سن کمتر از ۴۰ سالگی	۱ به ۳

دنبال سایر علائم بالینی است تا شواهدی را برای وجود یا عدم وجود یک ژن فراهم نمایند. برای مثال در افراد در معرض خطر بیماری FAP می‌توان غربالگری را برای ژن APC با استفاده از معاینه شبکیه چشم انجام داد که با جستجوی نواحی هیپرتروفی *مادرزادی اپیتلیوم رنگدانه* شبکیه (که به نام CHRPEs شناخته می‌شوند) صورت می‌گیرد. یافتن CHPREs احتمال خطر هتروزیگوت بودن فرد برای ژن *APC* و در نتیجه ایجاد پولیپوز و بدخیمی را افزایش می‌دهد. امروزه می‌دانیم که اگر موتاسیون‌ها در اولین قسمت ژن *APC* رخ دهند، CHRPEsدر افراد مبتلا به FAP مشاهده می‌شوند. این مورد مثالی از ارتباط فنوتیپ ـ ژنوتیپ می‌باشد.

اخیراً شناسایی ژن مسئول تعدادی از سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان و تعیین وضعیت ژنوتیپی (به عبارتی آزمایش پیش از شروع علائم (Presymptomatic testing)) انجام شده است، که به فرد در خطر امکان دریافت غربالگری نظارتی کارآمدتری را در مورد علائم فنوتیپی می‌دهد (مثل سرطان کلیه، تومورهای سیستم اعصاب مرکزی و فئوکروموسیتوما در بیماری ون‌هیپل لیندائو) (جدول ۹-۱۴). برای افرادی که جواب آزمایشات آنها در مورد جهش‌های خانوادگی منفی است، غربالگری‌های پرهزینه و زمان‌بر لازم نمی‌باشد. همانطور که ژن‌های بیشتری برای استعداد ابتلا به سرطان کشف می‌شوند، تعداد زیادی بیماری نیز وجود خواهند داشت که آزمایشات DNA می‌توانند تشخیص پیش از علائم وضعیت ژنوتیپی را ممکن سازند.

جدول ۸-۱۴ سیستم اندازه‌گیری منچستر برای پیش‌بینی احتمال یافتن جهش‌های BRCA1 و یا BRCA2 که براساس اطلاعات سابقهٔ خانوادگی است

سرطان و سن در زمان تشخیص		BRCA1	BRCA2
زنان	مردان		
پستان کمتر از ۳۰ سالگی		۶	۵
پستان در سن ۳۹-۳۰ سالگی		۴	۴
پستان در سن ۴۹-۴۰ سالگی		۳	۳
پستان در سن ۵۹-۵۰ سالگی		۲	۲
پستان در سن بالاتر از ۵۹ سالگی		۱	۱
پستان کمتر از ۶۰ سالگی		۵	۸
پستان در سن بالاتر از ۵۹ سالگی		۵	۵
تخمدان در سن کمتر از ۶۰ سالگی		۸	۵
تخمدان در سن بالاتر از ۵۹ سالگی		۵	۵
پروستات در سن کمتر از ۶۰ سالگی		۰	۲
پروستات در سن بالاتر از ۵۹ سالگی		۰	۱
پانکراس		۰	۱

در سرطان پستان دوطرفه هر تومور به‌طور جداگانه در نظر گرفته شده و DCIS (کارسینومای داکتال درجا) نیز مورد توجه می‌باشد. مثال: در خانواده پروباند خانمی مبتلا به سرطان پستان در سن ۳۸ سالگی است (BRCA1,6 و BRCA2,5)، مادر او در سن ۴۶ سالگی مبتلا به سرطان پستان بوده (BRCA1,3 و BRCA2,3)، خاله او در سن ۴۵ سالگی سرطان پستان داشته (BRCA1,2 و BRCA2,2) ، بعلاوه عمه او در سن ۵۷ سالگی سرطان پستان داشته (BRCA1,2 و BRCA2,2) اما این مورد در نظر گرفته نمی‌شود زیرا بالاترین مقدار را در مطالعه فراهم نمی‌کند بنابراین مقدار کلی ۲۱ خواهد بود که به حد آستانه آزمایش کردن ژن‌های BRCA در اکثر مراکز ژنتیکی می‌رسد.

اگرچه پتانسیل جلوگیری از سرطان از طریق غربالگری برای افراد در معرض خطر بالا قابل توجه می‌باشد، حائز اهمیت است به خاطر داشته باشیم که اثر آن بر میزان کلی بروز سرطان در جمعیت به‌طور کلی خیلی کم خواهد بود. زیرا تنها بخش کمی از سرطان‌های شایع به دلیل جهش‌های ژنی با الگوی توارثی مندلی ایجاد می‌شوند. در مورد بسیاری از سرطان‌های خانوادگی، در کشورهائی مثل انگلستان در رابطه با پروتکل‌های غربالگری توافق وجود داشته و بخش زیادی از مراقبت‌های بهداشتی توسط دولت فراهم شده است. امکان انجام غربالگری باید بر اساس شواهد و نیز به‌صورت مقرون به صرفه فراهم باشد. در انگلستان دستورالعمل‌های غربالگری توسط مؤسسه ملی بهداشت و ارتقای خدمات بالینی ارائه شدند، که به‌طور گسترده‌ای همانند موارد ارائه شده توسط خدمات بهداشت ملی انگلستان در دسترس می‌باشند. اگرچه لازم به ذکر است که این این حوزه در حال توسعه بوده و توصیه‌های غربالگری ممکن است، تغییر کنند. همچنین استراتژی‌های غربالگری فردی اغلب برای زنانی با خانواده‌هایی حامل جهش‌های ژنی *BRCA1*، *BRCA2* و *TP53* و نیز برای خانواده‌های در خطر بالای سرطان کلورکتال به‌کار می‌روند.

سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی

بسیاری از سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی به‌صورت صفات آتوزوم غالب به ارث می‌رسند که نفوذپذیری کامل داشته و میزان خطر بروز سرطان برای افراد هتروزیگوت ۱۰۰٪ می‌باشد. این مقدار خطر بدین معناست که در پروتکل‌های غربالگری ابزارهای تهاجمی‌تر غربالگری با شروع زودتر و با دفعات بیشتر، توجیه می‌شوند و این مسئله به‌طور کلی کمتر مورد پذیرش جمعیت عمومی قرار می‌گیرد (جدول ۱۰-۱۴).

جدول ۹-۱۴ دستورالعمل غربالگری‌های پیشنهادی برای افراد در معرض خطر بروز سرطان: سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی و سرطان‌های شایع

بیماری / سرطان	آزمایش غربالگری	فراوانی	سن شروع غربالگری
استعداد خانوادگی برای سرطان‌های شایع			
سرطان پستان			
پستان	ماموگرافی	سالیانه	۵۰-۴۰ سالگی (بعد از ۵۰ سالگی هر ۳ سال یکبار مگر آنکه خطر بالای حامل بودن برای جهش‌های *BRCA1* و *BRCA2* وجود داشته باشد
سرطان پستان / تخمدان			
پستان	ماموگرافی	سالیانه	۵۰-۴۰ سالگی (مثل بالا)
تخمدان	اولتراسونوگرافی/ داپلر، CA125	سالیانه	۳۵ سالگی (تحت بررسی)
HNPCC – Lynch I			
خانواده‌هایی با خطر بالای سرطان کلورکتال	کولونوسکوپی	هر ۲ تا ۳ سال یکبار	۵ یا ۲۵ سال قبل از تشخیص‌های اولیه در خانواده
خانواده‌هایی با خطر متوسط سرطان کلورکتال	کولونوسکوپی	در اولین مشاوره یا در سن ۴۰-۳۵ سالگی	تکرار در سن ۵۵ سالگی
HNPCC – Lynch II			
کلورکتال	کولونوسکوپی	همانند لینچ تیپ یک	همانند لینچ تیپ یک
اندومتریال	اولتراسونوگرافی (تحت ارزیابی)	سالیانه	۶۵-۳۵ سالگی
تخمدان	اولتراسونوگرافی	سالیانه	۳۵ سالگی
مجاری کلیوی	اولتراسونوگرافی	سالیانه	۳۵ سالگی
معده	گاستروسکوپی	هر ۲ سال یکبار	۲۵ سالگی اگر مشخص شود سندرم لینچ تیپ دو است
رودهٔ کوچک	ندارد		
کبد ـ صفرا	ندارد		
پستان	ماموگرافی	سالیانه	۵۰-۴۰ سالگی
سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی			
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	*معاینه شبکیه(CHRPE)	سالیانه	کودکی
کلورکتال	†سیگموئید/ کولونوسکوپی	هر ۳ سال یکبار	۱۲ سالگی
دئودنال	گاستروسکوپی	سالیانه	۲۰ سالگی
تیروئید (زنان)	ندارد/ اولتراسونوگرافی (؟)		۲۰ سالگی

ادامه جدول ۹-۱۴ دستورالعمل غربالگری‌های پیشنهادی برای افراد در خطر بروز سرطان...

سندرم لی ـ فرامنی			
پستان	ماموگرافی	سالیانه	۴۰ سالگی (؟)
سارکوما	ندارد		
مغز	ندارد		
لوسمی	ندارد		
کورتکس آدرنال	ندارد		
رتینوبلاستوما	معاینه پزشکی	به‌طور مرتب	از زمان تولد
نئوپلازی اندوکرین چندگانه (MEN)			
(MEN) تیپ یک	Ca^{2+}، PTH، هورمون‌های هیپوفیز پیشین، هورمون‌های پانکراس	سالیانه	۸ سالگی تا بعد از ۵۰ سالگی
(MEN) تیپ دو	تست محرک کلسی‌تونین		۱۰ سالگی
تیروئید مدولاری	اولتراسونوگرافی	؟	۱۰ سالگی
فئوکروموسیتوما	وانیل مندلیک اسید در ادرار	سالیانه	۱۰ سالگی
آدنوم پاراتیروئید	Ca^{2+}، PO_4 و PTH		۱۰ سالگی
ون هیپل لیندائو			
آنژیومای شبکیه	معاینه شبکیه	سالیانه	۵ سالگی
همانژیوبلاستوما	سی‌تی‌اسکن/ MRI از CNS	هر ۳ سال یکبار	۱۵ سالگی (بعد از ۴۰ سالگی هر ۵ سال)
فئوکروموسیتوما	وانیل مندلیک اسید در ادرار	سالیانه	۱۰ سالگی
کلیه	سی‌تی‌اسکن از شکم	هر ۳ سال یکبار	۲۰ سالگی
	اولتراسونوگرافی از شکم	سالیانه	۲۰ سالگی
سندرم گولین (کارسینومای سلول بازال نوولئید)			
کارسینومای سلول بازال	نظارت بالینی	سالیانه	۱۰ سالگی
مدولوبلاستوما	نظارت بالینی	سالیانه	نوزادی
کراتوسیت‌های دندان‌زا	اورتوپانتوموگرافی	هر ۶ ماه یکبار	۱۰ سالگی

• آزمایش جهت تشخیص وضعیت هتروزیگوتی

† در افرادی که مبتلا می‌باشند کولونوسکوپی سالیانه قبل از جراحی کولون (کولکتومی) و نظارت ۶-۴ ماهه و نمونه‌برداری از رکتال در طول زندگی، بعد از جراحی بخشی از کلورکتال، صورت می‌گیرد.

استعداد توارثی سرطان‌های شایع

غربالگری سرطان‌های شایع ناشی از استعداد توارثی تنها اخیراً مورد توجه قرار گرفته‌اند و شامل برنامه‌های بلندمدت برای افراد در معرض خطر و همچنین پزشکان و جراحان آنها می‌باشد. تأکید بر این مطلب حائز اهمیت است که می‌بایست بین اشتیاق معمول برای غربالگری با کمبود اطلاعات مناسب در بسیاری از موارد و نیز مزایا و خطرات نسبی موجود تعادل برقرار گردد. به‌هرحال پروتکل‌های غربالگری توصیه شده به‌طور فزاینده‌ای مبتنی بر شواهد می‌باشند، زیرا همواره اطلاعات بیشتری در دسترس قرار می‌گیرند (کادر ۲-۱۴).

جدول ۱۰-۱۴ بیماری‌هایی که در آنها جراحی پیشگیرانه به‌صورت یک درمان پذیرفته شده، انجام می‌شود و درمان‌هایی که به‌عنوان یک گزینه انتخابی برای سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی یا افراد در معرض خطر بالا برای سرطان‌های شایع تحت ارزیابی قرار دارند.

بیماری	درمان
درمان پذیرفته شده	
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	برداشتن کولون به‌طور کامل
سرطان تخمدان خانوادگی	برداشتن تخمدان‌ها
سرطان پستان خانوادگی	برداشت دوطرفه پستان‌ها
نئوپلازی اندوکرین چندگانه	برداشت کامل تیروئید
درمان‌های تحت ارزیابی	
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	نشاسته غیرقابل هضم برای تأخیر بروز پولیپ‌ها سولیندک برای کاهش آدنوماهای رکتال و دئودنال
سرطان پستان خانوادگی	تاموکسیفن برای جلوگیری از تکوین سرطان پستان پرهیز از داروهای ضدحاملگی خوراکی و درمان جایگزینی هورمونی

چه کسانی باید غربال شوند؟

در مورد سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی تک‌ژنی نادر، که به‌صورت آتوزوم غالب به ارث می‌رسند همانند FAP، ون هیپل لیندائو و نئوپلازی اندوکرین چندگانه (MEN) افرادی که باید غربال شوند را می‌توان بر اساس الگوی ساده مندلی مشخص کرد. با این حال، برای مثال در مورد Rb وضعیت پیچیده‌تر می‌باشد. اگر هیچ جهشی در RB1 شناسایی نشود، آزمایشات ژنتیکی تشخیص پیش از علائم را نمی‌توان توصیه کرد. برخی افراد مبتلا به اشکال غیرتوارثی دارای تومورهای دوطرفه بوده، در حالی‌که برخی با اشکال توارثی هیچ توموری ندارند (به عبارتی حالتی که غیرنفوذپذیر است)، یا تومور یک‌طرفه دارند. ممکن است تشخیص اینکه کدام شکل وجود دارد امکان‌پذیر نباشد و ممکن است غربالگری خویشاوندان درجه دوم همانند خویشاوندان درجه یک مناسب بوده و تشخیص زودهنگام را برای پیشگیری موفقیت‌آمیز از نابینایی فراهم نماید. برای افرادی با سابقه خانوادگی سرطان‌های شایع همانند سرطان روده یا پستان میزان خطری که در آن، روش‌های غربالگری توصیه می‌شوند (و کمتر از آن میزان خطر با احتمال کمی غربالگری مفید می‌باشد)، متفاوت خواهد بود. در مورد مقادیر نهایی خطر، تصمیم‌گیری معمولاً آسان بوده اما در مورد خطرات متوسط با توجه به مزایای نسبی و خطرات غربالگری، تردید وجود دارد.

کادر ۲-۱۴ موارد مورد نیاز در آزمایشات غربالگری برای افراد در خطر سندرم مستعدکننده سرطان خانوادگی یا در خطر افزایش یافتهٔ سرطان‌های شایع

- آزمایش باید بیماری‌های بدخیم یا پیش بدخیمی را در مرحله‌ای قبل از شروع علائم با حساسیت و اختصاصیت بالا تشخیص دهد.
- درمان افراد تشخیص داده شده توسط غربالگری باید پیش‌آگهی را بهبود ببخشد.
- مزایای تشخیص اولیه باید بر معایب بالقوه آزمایشات غربالگری برتری داشته باشند.
- آزمایش‌ها باید ترجیحاً غیرتهاجمی بوده زیرا اکثر افراد در خطر، نیاز به نظارت بلندمدت دارند.
- امکانات مناسب برای مشاورهٔ پیش از غربالگری و پیگیری موارد باید در دسترس باشند.

در چه سنی و با چه فاصله زمانی می‌بایست غربالگری انجام شود؟

سرطان در بیماران مبتلا به سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی، نسبتاً در سنین پایین‌تری نسبت به جمعیت عمومی بروز می‌کند و در برنامه‌های غربالگری باید این مطلب مورد توجه باشد. به استثناء FAP که در آن سیگموئیدوسکوپی برای تشخیص پولیپ‌های رکتال در سنین نوجوانی توصیه شده است، اکثر برنامه‌های غربالگری سرطان قبل از ۲۵ سالگی شروع نمی‌شوند. سنی که بیشترین میزان خطر را برای اکثر موارد استعداد توارثی دارد، ۳۵ تا ۵۰ سالگی است. اما از آنجا که سرطان می‌تواند در افراد در معرض خطر در سنین بالاتری رخ دهد، معمولاً غربالگری بعد از آن ادامه می‌یابد. در بعضی خانواده‌ها سن شروع سرطان به‌خصوص زودهنگام بوده و توصیه می‌شود که غربالگری افراد در معرض خطر در این خانواده‌ها، پنج سال قبل از سن شروع علائم افراد مبتلای خانواده انجام گردد. مجدداً Rb یک استثناء بوده زیرا یک سرطان دوران کودکی است و غربالگری در دوران بعد از تولد با معاینات مکرر چشم صورت می‌گیرد.

فواصل پیشنهادی بین روش‌های غربالگری مکرر بر اساس تاریخچه طبیعی یک سرطان خاص مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد ایجاد سرطان کلورکتال از یک آدنوما چندین سال طول می‌کشد و در نتیجه فواصل غربالگری ۵ ساله مناسب می‌باشد. با این وجود اگر یک پولیپ پیدا شود، فواصل غربالگری معمولاً به ۳ سال یکبار کاهش می‌یابد. سرطان پستان در مرحله پیش بدخیمی قابل تشخیص نبوده و تشخیص زودهنگام در موارد دارای پیش‌آگهی خوب، حیاتی می‌باشد. بنابراین ماموگرافی سالیانه زنان در معرض خطر، از سن ۳۵ سالگی به بعد توصیه می‌شود.

چه جایگاه‌هایی باید غربال شوند؟

زمانی که مشخص شد کدام فرد از یک خانواده در معرض خطر سرطان می‌باشد، محقق باید بتواند محتمل‌ترین انواع سرطان‌ها و اینکه کدام عضو از بدن بایستی غربال شود، را تعیین نماید.

سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی

انتخاب اندامی که باید غربال شود، در بعضی از موارد سندرم‌های سرطان خانوادگی بسیار مشکل می‌باشد. برای مثال در سندرم لینچ تیپ دو در HNPCC که در افراد مبتلا، سرطان در اندام‌های متفاوتی ایجاد می‌شود. غربالگری برای هر سرطانی که امکان دارد ایجاد شود، به معنای تحقیق مکرر گروه متنوعی از متخصصین و یا پژوهش‌های متفاوت است. در نتیجه باعث ارائه یک پروتکل نامناسب و ناکارآمد می‌شود. افراد در معرض خطر HNPCC باید به‌طور مرتب کولونوسکوپی شده و زنان برای بررسی بدخیمی‌های ژنیکولوژی مورد غربالگری ناحیهٔ لگن قرار می‌گیرند، گرچه هنوز کارآیی این روش مورد بحث است. برخی از سرطان‌های دیگر در افراد در معرض خطر لینچ تیپ دو ایجاد می‌شوند مثل سرطان معده که در همهٔ خانواده‌ها مشاهده نمی‌شود. بنابراین معمولاً غربالگری محدود به آن خانواده‌هایی است که حداقل یک عضو خانواده مبتلا به آن سرطان باشد. در افراد با خطر بالای سندرم لی ـ فرامنی، طیف وسیعی از سرطان‌ها رخ می‌دهد. با این حال به غیر از ماموگرافی منظم، هیچ روش غربالگری رضایت‌بخشی برای سایر بدخیمی‌ها در دسترس نمی‌باشد (جدول ۹-۱۴).

استعداد توارثی سرطان‌های شایع

سرطان کلورکتال

کارسینومای کلورکتال امیدوارکننده‌ترین پیشگیری را با روش‌های غربالگری دارد. اندوسکوپی روش حساس و اختصاصی برای معاینه موکوس کلورکتال فراهم کرده و برداشت پولیپ‌ها تقریباً به آسانی انجام می‌شود. بنابراین غربالگری، تشخیص و درمان همزمان صورت می‌گیرد. اگرچه کولونوسکوپی روش ترجیحی غربالگری است، نیاز به اپراتور ماهر داشته و از آنجا که روشی تهاجمی است، با احتمال کمی همراه با بیماریزایی می‌باشد. به این دلایل و جهت انتخاب افرادی که بیشترین سود را از غربالگری می‌برند، اکثر مراکز ژنتیکی از **معیارهای آمستردام** برای گزینش افراد در معرض خطر بالا استفاده می‌کنند. این معیارهای حداقل که در ادامه ذکر شده، یک شکل سرطان کولون خانوادگی را پیشنهاد می‌کنند:

۱- وجود حداقل سه خویشاوند مبتلا (که با هم نسبت خویشاوندی درجه یک دارند، به استثناء FAP)

۲- حداقل دو نسل متوالی مبتلا باشند.

۳- سرطان قبل از سن ۵۰ سالگی حداقل در یکی از خویشاوندان تشخیص داده شده باشد.

عدم مشاهدهٔ قسمت راست کولون در کولونوسکوپی ـ تنقیه باریم را برای دیدن این ناحیه بخصوص در افراد در معرض خطر HNPCC که قسمت راست پروکسیمال معمولاً درگیر است، ایجاب می‌کند. در مورد افرادی با میزان خطر نسبتاً افزایش یافتهٔ سرطان کلورکتال، اکثر سرطان‌ها در سمت چپ (و دیستال) کولون و در سنین بالاتری ایجاد می‌شوند. سیگموئیدوسکوپی انعطاف‌پذیر که بسیار کمتر از کولونوسکوپی تهاجمی می‌باشد، یک ابزار غربالگری را برای افراد در معرض خطر این گروه فراهم نموده و بعد از سن ۵۰ سالگی می‌تواند به‌کار رود.

سرطان پستان

در انگلستان غربالگری زنان ۵۰ ساله و مسن‌تر برای سرطان پستان توسط ماموگرافی منظم به‌عنوان یک برنامهٔ ملّی انجام می‌شود. زیرا بسیاری از مطالعات، بهبود بقاء زنان را در تشخیص زودهنگام سرطان پستان نشان داده‌اند. در مورد زنانی که افزایش خطر بروز سرطان پستان را به دلیل سابقهٔ خانوادگی‌شان نشان می‌دهند، شواهد متناقضی از مزایای غربالگری در رابطه با دفعات ماموگرافی و احتمال بروز سرطان پستان در فواصل بین روش‌های غربالگری (یا به عبارت دیگر **سرطان میان دوره‌ای (interval cancer)**) وجود دارد. یکی از دلایل آن این است که تشخیص میزان سرطان در بافت پستان در دوران قبل از یائسگی کمتر از دوران پس از یائسگی می‌باشد.

همچنین این موضوع مورد بحث است که تماس با پرتوها در ارتباط با ماموگرافی سالیانه اگر در سنین پایین شروع شود می‌تواند مضر بوده و در نتیجه روش‌های غربالگری باعث افزایش خطر بروز سرطان پستان در بلندمدت می‌شوند. بخصوص این مسئله در خانواده‌هایی با سندرم لی ـ فرامنی مورد توجه خاص است، زیرا نشان داده شده که جهش‌های ژن TP53 در تست‌های آزمایشگاهی (*in vitro*) باعث معیوب شدن تعمیر DNA آسیب‌دیده توسط اشعه X می‌شوند. با این حال، اکثر متخصصین معتقدند که هنوز مزایای این روش‌ها نسبتاً بیشتر از خطر آن در تعیین و درمان سرطان پستان در زنان متعلق به گروه پرخطر بوده، اگرچه ارزیابی رسمی چنین برنامه‌های غربالگری ادامه دارد.

ماموگرافی معمولاً فقط به زنان در معرض خطر سرطان پستان، بعد از سن ۳۵ سالگی توصیه می‌شود زیرا تفسیر ماموگرافی به خاطر تراکم بافت پستان قبل از این سن مشکل می‌باشد. در نتیجه زنانی با خطر افزایش‌یافتهٔ سرطان پستان باید خودشان معاینات پستان را انجام داده و تحت آزمایشات بالینی منظم قرار گیرند.

سرطان تخمدان

سرطان تخمدان در مراحل اولیه اغلب فاقد علامت بوده و زمانی‌که زنان مبتلا علائم را نشان می‌دهند، غیرقابل درمان می‌باشد. تشخیص زودهنگام سرطان تخمدان در افراد در معرض خطر بالا حیاتی بوده و جراحی پیشگیرانه برداشت تخمدان‌ها منطقی است. موقعیت تخمدان‌ها در داخل لگن، غربالگری را مشکل ساخته است. اولتراسونوگرافی حساس‌ترین روش غربالگری را فراهم نموده است. اسکن داخل واژنی حساس‌تر از اسکن شکمی معمول بوده و استفاده از تصویربرداری جریان خون رنگی داپلر، غربالگری زنان در معرض خطر افزایش یافته را تسهیل کرده است. اگر موردی مشکوک در اسکن مشاهده شود و سپس در تحقیقات بعدی تأیید شود، معمولاً لاپروسکوپی یا لاپاروتومی برای تأیید تشخیص مورد نیاز خواهند بود. غربالگری باید سالیانه انجام شود زیرا اگر غربالگری به‌طور مکرر و به دفعات صورت گیرد، سرطان‌های میان‌دوره‌ای می‌توانند ایجاد شوند.

اندازه‌گیری سطوح CA125 (یک شاخص آنتی‌ژنی گلیکوپروتئینی که در خون زنان مبتلا به سرطان تخمدان افزایش پیدا می‌کند) نیز می‌تواند به‌عنوان یک تست غربالگری برای زنان در معرض خطر بروز سرطان تخمدان مورد استفاده قرار گیرد. سطوح CA125 مختص سرطان تخمدان نبوده، زیرا در زنان مبتلا به سایر ناهنجاری‌ها مثل اندومتریوزیز نیز افزایش

پیدا می‌کند. بعلاوه مشکلاتی در ارتباط با حساسیت تست وجود دارد، زیرا میزان CA125 الزاماً در زنان مبتلا به سرطان تخمدان افزایش پیدا نمی‌کند. به دلیل مشکلات ذکر شده با این روش‌های غربالگری متفاوت، بسیاری از زنان در خطر افزایش‌یافتهٔ سرطان تخمدان پس از آنکه در خانواده، بیماری مشاهده شد تصمیم می‌گیرند با جراحی پیشگیرانه تخمدان‌هایشان را بردارند. با این حال، در مقابل، این مسئله باعث مطرح شدن مزایا و خطرات مربوط به دریافت درمان جایگزینی هورمون می‌شود.

چه درمانی مناسب می‌باشد؟

مداخله جراحی درمان انتخابی افراد در معرض خطر سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی است، برای مثال برداشت تیروئید در MEN تیپ دو (بخصوص MEN2B) و یا برداشت کولون در FAP. در مورد افراد در معرض خطر بالای یک استعداد توارثی برای یکی از سرطان‌های شایع (مثل کولون یا پستان / تخمدان) نیز جراحی پیشگیرانه، گزینه مورد قبولی است. اما تصمیم‌گیری مشکل‌تر بوده و به انتخاب فردی بیمار بستگی دارد. انتخاب جراحی پیشگیرانه برداشت پستان در زنان در معرض خطر بالای بروز سرطان پستان، برای برخی از بیماران رضایت‌بخش است. اما در بعضی موارد، به‌طور کلی از این نوع جراحی‌ها بیزار می‌باشند و در مورد آنها نظارت منظم و دریافت داروهای ممکن مثل تاموکسیفن ضد استروژنی، می‌تواند توصیه شود. برای بیماران در معرض خطر بالای سرطان کولون تغییرات رژیم غذایی مثل استفاده از نشاسته غیرقابل هضم یا استفاده از داروهایی مثل سولیندک (Sulindac) ضدالتهابی غیراسترادیولی شبه آسپرین، ممکن است ارزشمند باشد (جدول ۱۰-۱۴ را مشاهده کنید).

افرادی که در خطر افزایش یافتهٔ بروز سرطان می‌باشند، بخصوص اگر یکی از موارد سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان توارثی غالب تک‌ژنی یا یکی از عوامل تک‌ژنی سرطان‌های شایع باشد، خود را در شرایطی می‌بینند که نگران سلامتی خود و احتمال انتقال بیماری به فرزندانشان هستند. متأسفانه آنها احتمالاً با مشکلات فزاینده‌ای در سایر جنبه‌های زندگی خود مثل بیمه و استخدام مواجه خواهند شد.

مطالعات بیشتر

Cowell JK (ed) 1995 Molecular genetics of cancer. Oxford: Bios Scientific

A multiauthor text covering the cancer family syndromes and the common cancers.

Eeles RA, Ponder BAJ, Easton DF, Horwich A eds 1996 Genetic predisposition to cancer. London: Chapman & Hall

A good multiauthor text reviewing the various cancer-predisposing syndromes and the common familial cancers, as well as the accepted and controversial areas of their management.

Harris H, Miller OJ, Klein G, Worst P, Tachibam T 1969 Suppression of malignancy by cell fusion. Nature 350:377-378.

Studies that eventually led to the concept of tumor suppressor genes.

Hodgson SV, Maher ER 2007 A practical guide to human cancer genetics, 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press

An up-to-date second edition of this text covering the developing field of human cancer genetics.

King RA, Rotter JI, Motulsky AG eds 1992 The genetic basis of common diseases. Oxford: Oxford University Press

Six chapters of this text cover the basic biology, epidemiology, and familial aspects of cancer.

Knudson AG 1971 Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci 68: 820-823

Proposal of the 'two-hit' hypothesis for the development of retinoblastoma.

Lalloo F, Kerr B, Friedman J, Evans G 2005 Risk assessment and management in cancer genetics. Oxford: Oxford University Press

Li FP, Fraumeni JF 1969 Soft tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann Intern Med 71:747-752

The original description of the Li-Fraumeni syndrome.

Lynch HT 1967 'Cancer families': adenocarcinomas (endometrial and colon carcinoma) and multiple primary malignant neoplasms. Recent Results Cancer Res 12:125-142

The description of the cancer family syndrome now known as Lynch II.

Offit K 1998 Clinical cancer genetics. Chichester: Wiley-Liss

Text covering the clinical aspects of the various familial cancer-predisposing syndromes as well as the common cancers, along with the basic cellular biology and ethical and legal aspects.

Volgelstein B, Kinzler KW 2002 The genetic basis of human cancer. London: McGraw-Hill

Very comprehensive book covering in detail the cellular biology of cancer and the clinical aspects of the familial cancer-predisposing syndromes and the familial common cancers.

نکات مهم

۱ـ سرطان دارای علل ژنتیکی و محیطی است.

۲ـ نقش عوامل ژنتیکی و محیطی در اتیولوژی سرطان را می‌توان توسط موارد اپیدمیولوژیکی، خانوادگی و مطالعات دوقلوها متمایز کرد و توسط آنالیز بیماری، بیوشیمیایی و ارتباطات ویروسی آنها را بررسی نمود.

۳ـ مطالعه ویروس‌های تومورزا، ژن‌هایی را مشخص ساختند که در انسان به‌عنوان آنکوژن شناخته می‌شوند و در سرطان‌زایی با تغییر مکانیسم کنترل سلولی نقش دارند.

۴ـ مطالعه تومورهای توارثی غالب نادر در انسان مثل رتینوبلاستوما منجر به تعیین ژن‌های سرکوبگر تومور شد که با فرضیه تکوین سرطان، همراه با حداقل دو ضربه سازگار می‌باشد. افراد در معرض خطر سرطان خانوادگی، ضربه اولیه را در سلول زایشی به ارث برده‌اند و دومین ضربه در سلول‌های سوماتیکی در میتوز رخ می‌دهد. در افراد مبتلا در موارد تک‌گیر، سرطان معمولاً با دو ضربه در سلول‌های سوماتیکی ایجاد می‌شود.

۵ـ حدود ۵٪ سرطان‌های شایع مثل سرطان پستان و روده به دلیل یک استعداد توارثی به سرطان ایجاد می‌شوند. استعداد ابتلا به سرطان توارثی می‌تواند به‌صورت یک استعداد توارثی برای یک نوع سرطان یا به‌صورت انواع متفاوتی از سرطان‌ها به‌عنوان بخشی از یک سندرم مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی مشاهده شود.

۶ـ افراد در خطر یک استعداد توارثی به سرطان را می‌توان برای ویژگی‌های مرتبط با یک سندرم مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی یا سرطان‌های خاص مورد غربالگری قرار داد.

فصل ۱۵

عوامل ژنتیکی در بیماری‌های شایع

در ژنتیک پزشکی معمولاً بر مطالعهٔ بیماری‌های تک‌ژنی و کروموزومی تک‌عاملی (unifactorial) نادر، تمرکز می‌شود. اما بیماری‌هایی همچون دیابت‌ها، سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری عروق کرونر، بیماری‌های مربوط به سلامت ذهنی و بیماری‌های تحلیل عصبی، مسئول درصد عمدهٔ بیماری‌زایی و مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته می‌باشند. این بیماری‌های به اصطلاح شایع (common) احتمالاً در آینده به دلیل افزایش نسبت افراد مسن در جمعیت، اهمیت بیشتری خواهند یافت.

بیماری‌های شایع معمولاً یک الگوی توارث ساده نشان نمی‌دهند. در عوض عوامل ژنتیکی دخیل در ایجاد آنها متعدد بوده و به شیوه‌ای پیچیده با یکدیگر و با عوامل محیطی تعامل می‌کنند. در حقیقت بسیار نادر است که عوامل محیطی یا ژنتیکی هر یک به تنهائی مسئول ایجاد یک بیماری شایع در یک فرد باشند. در اکثر موارد هر دو فاکتور محیطی و ژنتیکی دخیل هستند. اگرچه گاهی به نظر می‌رسد که یکی از آنها نقش مهم‌تری نسبت به دیگری داشته باشد (شکل ۱-۱۵).

در بین بیماری‌ها، در یک انتهای طیف، بیماری‌ای همچون دیستروفی عضلانی دوشن می‌باشد که علت منحصراً ژنتیکی دارد و عوامل محیطی نقش اندکی داشته و یا به طور کامل نقشی در سبب‌شناسی (اتیولوژی) بیماری ندارند. در انتهای دیگر طیف، بیماری‌های عفونی می‌باشند که کاملاً دراثر عوامل محیطی ایجاد می‌شوند. بین این دو انتها، بیماری‌های شایعی همچون دیابت شیرین، فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر و بیماری‌های عروقی ـ مغزی (cerebrovascular) ، اسکیزوفرنی، سرطان‌های شایع و برخی دیگر از ناهنجاری‌های مادرزادی خاص قرار دارند که هر دو عامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد آن نقش دارند.

استعداد ژنتیکی به بیماری‌های شایع

در مورد بسیاری از بیماری‌های شایع، درصد اندک اما پراهمیتی از موارد بیماری، علت تک‌ژنی دارند، اما بخش عمدهٔ اساس ژنتیکی بیماری‌های شایع ناشی از استعداد ارثی و یا حساسیت ژنتیکی افراد به آن بیماری است. بیماری‌های شایع ناشی از تعامل پیچیده بین اثرات چندین ژن مختلف (که به **توارث چند ژنی** (polygenic inheritance) مشهور است) و عوامل و تأثیرات محیطی می‌باشد که به چنین نحوه توارثی، **توارث چند عاملی** (multifactorial inheritance) می‌گویند (به فصل ۹ مراجعه کنید).

اگر عوامل ژنتیکی در چنین بیماری‌هایی شناخته شوند، امکان ارائه آزمایش ژنتیک (genetic testing) برای شناسایی افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی به آن بیماری خاص فراهم می‌شود. هر چند بهره‌بردن از نتایج این آزمایش ژنتیکی به اقدامات پیشگیری‌کننده متعاقب آن، برای کاهش دیگر عوامل خطر ـ برای مثال تغییر شیوهٔ زندگی ـ بستگی خواهد داشت.

انواع استعدادهای ژنتیکی و مکانیسم آنها

استعداد ژنتیکی به یک بیماری خاص می‌تواند از طریق توارث تک‌ژنی یک محصول ژنی غیرطبیعی، که در یک مسیر متابولیسمی خاص نقش دارد، ایجاد شود، همانند ایجاد بیماری عروق کرونر ناشی از هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH) در فردی که دارای جهش در ژن FH است. استعداد ژنتیکی مهم‌ترین علت ایجاد بیماری عروق کرونر است، اما این استعداد می‌تواند به وسیله تغییرات محیطی همچون کاهش مصرف روزانه کلسترول، اجتناب از دیگر عوامل خطر همچون چاقی، عدم تحرک و مصرف سیگار تغییر یابد.

توارث استعداد تک‌ژنی به یک بیماری شایع لزوماً منجر به ایجاد بیماری نمی‌شود. در مورد برخی از بیماری‌ها، قرار گرفتن در معرض برخی از عوامل محیطی خاص، تعیین‌کنندهٔ اصلی بروز بیماری است (مثلاً مصرف سیگار و یا قرار گرفتن در معرض ذرات و غبار موجود در محیط کار در ایجاد آمفیزم ریوی [pulmonary emphysema] در بیماران دارای نقص آلفا ـ 1 ـ آنتی‌تریپسین نقش دارد [جدول ۱-۲۳]).

در موارد دیگر، مکانیسم استعداد ژنتیکی نامشخص‌تر است. همانند مواردی چون توارث یک پلی‌مورفیسم تک‌ژنی که می‌تواند منجر به تفاوت در استعداد ابتلا به یک بیماری شود (مانند فعالیت استالدهید دهیدروژناز و الکلیسم). علاوه بر این به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم‌های تک‌ژنی توارثی، تعیین کننده پاسخ به برخی از عوامل محیطی ناشناخته هستند ـ همانند آنتی‌ژن اصلی سازگاری بافتی (HLA) و همراهی (association) آن با یک بیماری خاص همچون دیابت نوع یک، آرتریت روماتوئید و بیماری سلیاک (Coeliac) . در پایان لازم به ذکر است که استعداد ژنتیکی می‌تواند تعیین‌کنندهٔ تفاوت در پاسخ به درمان دارویی باشد؛ یک مثال جالب وضعیت غیرفعال‌سازی ایزونیازید در درمان بیماری سل است.

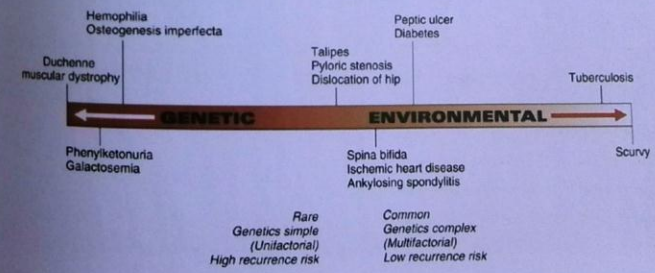
شیوه‌های مطالعهٔ استعداد ژنتیکی در بیماری‌های شایع

در تلاش برای فهم ژنتیک یک بیماری خاص، پژوهشگر می‌تواند به چند طریق راه‌حلی برای مسأله خود بیابد (کادر ۱ـ۱۵). این روش‌ها شامل مقایسهٔ بروز و شیوع بیماری در گروه‌های جمعیتی مختلف، تأثیرات جمعیت، مطالعهٔ بروز بیماری در میان خویشاوندان در مطالعات خانوادگی، مقایسه بروز بیماری بین دوقلوهای دوزیگوتی و تک‌زیگوتی، تعیین اثرات محیط در مطالعات فرزندخواندگی (adoption studies) و مطالعه همراهی با پلی‌مورفیسم‌های DNA می‌باشند. علاوه بر این می‌توان عوامل بیوشیمیایی و اجزای پاتولوژیک یک بیماری را در بستگان فرد بیمار مطالعه کرد (مثلاً مطالعه لیپید سرم در میان بستگان فرد مبتلا به بیماری عروق کرونر). مطالعه بیماری در حیوانات مبتلا به بیماری مشابه می‌تواند سودمند باشد. قبل از مطرح کردن استفاده از این شیوه‌های مختلف برای مطالعه بیماری‌های شایع در انسان، جنبه‌های خاص برخی از این روش‌ها به‌طور کامل در ادامه بحث خواهند شد.

مطالعات جمعیتی / مهاجرت

تفاوت در بروز یک بیماری خاص در گروه‌های مختلف جمعیتی پیشنهاد می‌کند که عوامل ژنتیکی دارای اهمیت هستند. البته این تفاوت در بروز بیماری در جمعیت‌های مختلف می‌تواند به علت تفاوت در عوامل محیطی نیز باشد. مطالعهٔ گروه‌های مهاجر که از جمعیتی که در آن میزان بروز بیماری پایین است به جمعیتی که در آن میزان بروز بیماری بالاست، مهاجرت کرده‌اند در صورتی که میزان بروز در آن گروه مهاجر افزایش یافته و به حد جمعیت بومی رسیده باشد، پیشنهاد می‌کند که عوامل محیطی در ایجاد آن بیماری اهمیت بیشتری دارند. برعکس حفظ میزان پایین بیماری در گروه مهاجر پیشنهاد می‌کند که عوامل ژنتیکی در ایجاد آن بیماری مهم‌تر می‌باشند.

شکل ۱ـ۱۵: برخی بیماری‌های انسانی که در اینجا به صورت یک طیف نمایش داده شده است، در یک انتهای این گستره بیماری‌هایی ذکر شده‌اند که عمدتاً علت محیطی داشته و در سر دیگر طیف بیماری‌های کاملاً ژنتیکی قید شده‌اند. (شکل زیر)



کادر ۱ـ۱۵ انواع روش‌های مطالعه ژنتیکی برای بررسی بیماری‌های شایع

- مطالعات جمعیتی / مهاجرت
- مطالعات خانوادگی
- مطالعات دوقلوها
- مطالعات فرزندخواندگی
- همراهی با پلی‌مورفیسم‌ها
- مطالعات بیوشیمیایی
- مدل‌های حیوانی

مطالعات خانوادگی

اگر فراوانی یک بیماری در خویشاوندان فرد مبتلا به آن بیماری نسبت به جمعیت عمومی بیشتر باشد، این حالت می‌تواند دلیلی بر وجود یک نوع استعداد ژنتیکی خاص در ابتلا به آن بیماری باشد. نسبت خویشاوندان مبتلا با درجه خویشاوندی خاص ـ درجه اول، درجه دوم و... ـ می‌تواند اطلاعاتی را در زمینه محاسبه خطر عود مجدد در مشاوره ژنتیکی و تعیین نقش ژنتیک در ابتلا به آن بیماری را فراهم کند (به فصل ۹ مراجعه کنید). اما تجمع بیماری در یک خانواده دلیل قطعی وجود استعداد ژنتیکی در مورد آن بیماری نیست، زیرا افراد یک خانواده دارای محیط مشترک هستند. در این مورد می‌توان از فراوانی بیماری در زوجینی که در یک محیط مشترک زندگی می‌کنند و دارای زمینهٔ ژنتیکی متفاوتی هستند، به عنوان شاهد (کنترل) استفاده کرد، مخصوصاً در مورد عوامل محیطی موجود در زندگی بزرگسالان.

مطالعات دوقلوها

اگر دو عضو یک دوقلوی یکسان (تک زیگوتی) دارای یک صفت مشابه باشند، این حالت می‌تواند دلیلی بر ژنتیکی بودن آن صفت باشد، اما لزوماً اینطور نیست. از آنجا که دوقلوها معمولاً تمایل دارند در یک محیط مشابه زندگی کنند، این احتمال پیش می‌آید که آنها تحت تأثیر عوامل محیطی یکسانی قرار گرفته باشند. برای مثال اگر یکی از این دو نفر مبتلا به یک بیماری مسری همچون زردزخم (impetigo) شود، احتمالاً فرد دیگر نیز مبتلا خواهد شد. این مشکل را می‌توان تا حدی با مقایسهٔ تفاوت در فراوانی بیماری یا ناهنجاری مورد نظر بین دوقلوهای غیریکسان یا دو زیگوتی (DZ) با دوقلوهای یکسان یا تک‌زیگوتی (MZ) حل کرد.

در مورد دوقلوها اگر هر دو فرد، مبتلا باشند و یا مبتلا نباشند به این حالت **هم‌خوانی** (Concordance) گفته می‌شود و هنگامی که فقط یکی از این دو نفر مبتلا به بیماری باشد به این حالت **عدم هم‌خوانی** (discordance) می‌گویند. هر دو نوع دوقلوها معمولاً محیط زندگی یکسانی دارند، در حالی که دوقلوهای یکسان اساساً دارای ژنوتیپ یکسانی هستند. شباهت ژنتیکی افراد دوقلوی غیریکسان (دوزیگوتی) به یکدیگر مانند تشابه ژنتیکی خواهرها و برادرها نسبت به هم است. اگر یک بیماری کاملاً ژنتیکی باشد، به‌جز عوامل نادری همچون عدم تفکیک کروموزومی و جهش‌های جدید که فقط در یکی از دو فرد اتفاق می‌افتد، هر دو نفر دوقلو تک‌زیگوتی به‌طور یکسانی مبتلا خواهند شد، اما در مورد دوقلوهای غیریکسان این حالت متفاوت خواهد بود. اگر یک بیماری کاملاً به‌وسیله عوامل محیطی ایجاد شود، دوقلوهای یکسان و غیریکسان میزان همخوانی (Concordance rate) یکسانی خواهند داشت.

اگرچه همهٔ دوقلوها تمایل دارند که دارای محیطی مشابه باشند، این حالت در دوقلوهای یکسان نسبت به دو قلوهای غیریکسان محتمل‌تر است. بنابراین تشابه بین دوقلوهای یکسان بازتابی از محیط مشابه و همچنین ژنوتیپ مشابه آنهاست. یکی از شیوه‌های حل این مشکل مطالعهٔ تفاوت‌ها بین دوقلوهای یکسانی است که تحت شرایط نامعمول خانوادگی در سنین کودکی از یکدیگر جدا شده‌اند. اگر یک بیماری کاملاً ژنتیکی باشد و اگر یکی از دو نفر به آن بیماری مبتلا شود، پس نفر دوم هم باید به بیماری مبتلا شود، اگرچه هر دو در شرایط محیطی کاملاً متفاوت پرورش یافته‌اند. از آنجا که جدا شدن دوقلوهای یکسان از سنین کودکی پدیده‌ای نادر است، بنابراین تا به حال با این روش مطالعات اندکی در مورد بیماری‌ها صورت گرفته است. نتایج مطالعه در دوقلوهای یکسانی که در کودکی از هم جدا شده بودند، نشان داد که هر دو نفر دارای تفاوت اندکی در قد بودند، اما به‌طور

قابل ملاحظه‌ای وزن بدن‌شان با هم متفاوت بود. این مطالعه پیشنهاد کرد که توارث نقش مهم‌تری در تعیین قد نسبت به وزن ایفاء می‌کند.

مطالعات فرزندخواندگی

شیوه دیگری که با آن می‌توان عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل در یک بیماری را از هم تفکیک کرد، مقایسه فراوانی بیماری بین افرادی که با پدر و مادر بیولوژیک خود زندگی می‌کنند با افرادی که توسط خانواده دیگری به فرزند خواندگی پذیرفته شده‌اند، می‌باشد. افراد فرزند خوانده دارای ژن‌های منحصر به فرد خود، در یک محیط جدید هستند. اگر فراوانی بیماری در فرزندخوانده‌ها با افرادی که با والدین بیولوژیک خود زندگی می‌کنند یکسان باشد، بنابراین عوامل ژنتیکی احتمالاً نقش مهم‌تری را ایفاء می‌کنند. برعکس، اگر فراوانی بیماری در افراد فرزندخوانده و والدین پذیرنده آن فرزند مشابه باشد، بنابراین احتمالاً فاکتورهای محیطی نقش مهم‌تری را ایفاء می‌کنند.

مطالعات همراهی با پلی‌مورفیسم

وجود تعداد زیادی از واریانت‌های توارثی بیوشیمیایی، DNA، آنزیمی و پروتئینی امکان تعیین احتمال اینکه آیا واریانت‌های خاصی با احتمال بیشتری در افراد مبتلا به بیماری مورد مطالعه نسبت به جمعیت عمومی وجود دارد، را فراهم می‌کند. در این حالت اصطلاحاً گفته می‌شود که این واریانت با بیماری مورد نظر **همراهی** (association) نشان می‌دهد. اگرچه وجود یک همراهی پلی‌مورفیسمی می‌تواند پیشنهاد کند که واریانت توارثی در اتیولوژی بیماری مورد مطالعه نقش دارد، مانند همراهی HLA در پاسخ ایمنی در ایجاد بیماری‌های خودایمنی، اما گاهی این همراهی فقط به دلیل این است که ژنی در حوالی این پلی‌مورفیسم در یک عدم تعادل پیوستگی (linkage disequilibrium) با آن وجود دارد و این ژن در ایجاد بیماری تأثیر دارد.

ژنوم انسان تقریباً دارای ۱۰ میلیون پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) است. پیشرفت در زمینه ژنوتایپ SNP با روش ریزآرایه که امکان انجام چندین واکنش همزمان را ایجاد کرده است (high-throughput Microarray SNP genotyping)، در کنار اطلاعات مربوط به هاپلوتایپ‌های SNP (اطلاعات حاصله از پروژه HapMap) و در دسترس‌بودن مجموعهٔ عظیمی از نمونه‌های گرفته شده از بیماران مبتلا به بیماری‌های شایع مجموعاً امکان مطالعه همراهی در سطح ژنوم (genome wide association = GWA) را ایجاد کرده است که از این طریق می‌توان با اطمینان بالایی جایگاه‌های متعددی را که دارای واریانت‌های مستعدکننده بیماری هستند را شناسایی کرد.

مطالعات بیوشیمیایی

آنالیز متابولیت یا سطح فعالیت آنزیم موجود در مسیر متابولیسمی یا بیوشیمیایی که احتمالاً در ایجاد بیماری مورد مطالعه نقش دارد، می‌تواند شواهدی را در مورد نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد برخی از بیماری‌های شایع فراهم کند، مانند نقش هورمون‌ها در کنترل فشار خون در فشار خون بالا (hypertension) یا تنظیم سطح چربی در آترواسکلروز. اما در مورد بیماری‌هایی همچون اسکیزوفرنی که درک ما از اساس زیست‌شناسی بیماری محدود است، این روش کاربرد اندکی دارد.

مدل‌های حیوانی

شناسایی بیماری یا ناهنجاری مشابه‌ای که هم در انسان و هم در گونه‌های دیگر همچون موش وجود دارد، امکان انجام مطالعات آزمایشگاهی‌ای را فراهم می‌کند که انجام آن در انسان‌ها امکان‌پذیر نیست. هر چند در بسیاری از موارد، بیماری مورد نظر شناسایی شده یا ایجاد شده در مدل حیوانی دارای اساس تک‌ژنی است. با این حال مدل‌های حیوانی که به طور خودبخود ایجاد شده‌اند و یا مدل حیوانی ترانس ژنیک که در آزمایشگاه به‌وسیلهٔ جهش‌هایی بر روی ژن‌های منفرد دخیل در یک فرآیند متابولیک یا مسیر بیماری یک بیماری شایع ایجاد شده‌اند، درک عمیقی را در ارتباط با سهم ژنتیکی این بیماری‌ها فراهم خواهند کرد.

مدل‌های بیماری برای توارث چند عاملی

جستجو برای لکوس‌های مستعدکننده و ژن‌های متعدد (polygenes) مربوط به ناهنجاری‌های چند عاملی در انسان، که گاهی به این جایگاه‌ها، **جایگاه‌های صفات کمّی** (quantitative trait loci) گفته می‌شود، در سال‌های اخیر با موفقیت‌های روزافزون همراه بوده است. این پیشرفت‌ها تا حد زیادی مرهون موفقیت در مطالعات GWA است. مثال‌هایی از تحقیقات اخیر در مورد برخی از بیماری‌های شایع در اینجا ذکر خواهد شد تا پیشرفت‌های انجام گرفته تا به امروز و چالش‌های آینده را نشان دهد.

دیابت شیرین

دو شکل اصلی از دیابت شیرین (diabetes mellitus = DM) وجود دارد، که از لحاظ بالینی متفاوت از هم هستند. نوع یک (T1DM) شکل نادرتر دیابت است که شروع علائم بیماری در جوانی می‌باشد و چون وابسته به انسولین است در گذشته به آن IDDM گفته می‌شد. در این نوع دیابت که ۰/۴ درصد جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد، شیوع بالای اختلالات قلبی عروقی، کلیوی و شبکیه دیده می‌شود. T1DM در نوجوانان بروز پیدا می‌کند و می‌توان آن را با تزریق منظم انسولین تحت کنترل درآورد. نوع دو (T2DM) شایع‌تر بوده و سنّ شروع آن دیرتر است، به انسولین وابسته نبوده و بیش از ده درصد جمعیت را مبتلا می‌کند. این نوع بیماری معمولاً افراد مسن‌تر را درگیر می‌کند و ممکن است با محدودکردن مقدار کربوهیدرات مصرفی، درمان شود. اگرچه بسیاری از افراد مبتلا به T2DM نیاز به داروهای خوراکی هیپوگلیسمی داشته، در برخی از موارد این افراد به انسولین نیاز دارند. همچنین ۱ تا ۲٪ افراد مبتلا به دیابت دارای اشکال تک‌ژنی (مونوژنیک) دیابت هستند (جدول ۱ـ۱۵).

حدود ۱ تا ۳٪ زنان نیز در دوران حاملگی دچار عدم تحمل گلوکز می‌شوند. به این حالت **دیابت حاملگی** (gestational diabetes) می‌گویند. حالت غیرطبیعی عدم تحمل گلوکز در آنها پس از حاملگی دوباره به حالت طبیعی برمی‌گردد، اگرچه به‌طور تقریبی نیم تا سه چهارم این زنان بعدها در طول زندگی خود به T2DM دچار می شوند.

دیابت همچنین می‌تواند یکی از فنوتیپ‌های مربوط به سندرم‌های ژنتیکی نادر و یا ناهنجاری‌های غیرژنتیکی نیز باشد. به‌طور مثال می‌توان به سندرم پرادر ـ ویلی، سندرم باردت ـ بیدل، سندرم ولفرام (Wolfram syndrome) و آتاکسی فردریش (Friedreich ataxia) اشاره کرد (جدول ۵ـ۲). بنابراین دیابت شیرین از لحاظ اتیولوژی هتروژن است.

اشکال تک‌ژنی دیابت

اشکال نادر دیابت که دارای نفوذ بالایی درون خانواده‌ها هستند معمولاً به علت جهش در ژن‌های منفرد ایجاد می‌شوند. بیش از ۲۰ شکل تک‌ژنی دیابت شناسایی شده است (مراجعه به جدول ۱ـ۱۵).

جدول ۱ـ۱۵ انواع زیرگروه‌های دیابت

	دیابت نوع ۱	دیابت نوع ۲	MODY	دیابت نوزادی
شیوع	کمتر از ۱ درصد	کمتر از ۱۰ درصد	کمتر از ۰/۱ درصد	کمتر از ۰/۰۰۱ درصد
سن شروع بیماری	کودکی / نوجوانی	سنین میانسالی / پیری	اوایل بزرگسالی/نوجوانی	قبل از ۶ ماهگی
توارث	چند ژنی	چند ژنی	تک ژنی	تک ژنی
تعداد ژن‌های دخیل	متعدد (بیش از ۴۰ جایگاه به اثبات رسیده)	متعدد (بیش از ۲۵ جایگاه به اثبات رسیده)	حداقل ۸ ژن	حداقل ۱۴ ژن
پاتوفیزیولوژی	خودایمنی	نقص در ترشح انسولین - مقاومت دربرابر انسولین	عملکرد معیوب سلول‌های β- پانکراس	عملکرد معیوب سلول‌های β- پانکراس

Maturity – onset diabetes of young = MODY

دیابت جوانی با سنّ شروع در بلوغ

دیابت جوانی با شروع در بلوغ (Maturity – onset diabetes-of young = MODY) یک شکل دیابت با توارث آتوزومی غالب است که در آن عملکرد غیرطبیعی سلول‌های بتای پانکراسی دیده می‌شود. امروزه هتروژنی بالینی مشاهده شده در آن را می‌توان با هتروژنی ژنتیکی آن توجیه کرد. جهش در ژن گلوکوکیناز (glucokinase) می‌تواند باعث افزایش قند خون (هیپرگلیسمی) مختصر شود (سطح قندخون معمولاً بین ۵/۵ تا ۸ میلی‌مول / لیتر است)، که در سراسر زندگی فرد ثابت بوده و می‌توان آن را به تنهایی با رژیم غذایی درمان کرد. گلوکوکیناز حس‌گر گلوکز در پانکراس است، زیرا این آنزیم مرحله محدودکننده سرعت (rate-limiting) را در متابولیسم گلوکز در سلول‌های بتای پانکراس کاتالیز می‌کند. بنابراین ژن کدکنندهٔ این آنزیم، یک ژن کاندید محسوب می‌شد. بسیاری از بیماران دارای جهش گلوکوکیناز فاقد علائم بالینی بوده و هیپرگلیسمی آنها به‌طور تصادفی در غربال‌گری روتین برای مثال در حین حاملگی یا در انجام آزمایشات قبل از استخدام مشخص می‌شد. وجود فنوتیپ ملایم به این معنی است که پیدا کردن جهش گلوکوکیناز برای فرد خبر خوبی است.

جهش در ۵ ژن دیگر که کدکنندهٔ فاکتورهای رونویسی ضروری برای تکوین سلول‌های بتا هستند نیز در MODY گزارش شده‌اند. ژن‌های عامل هسته‌ای هپاتوسیتی ـ ۱ ـ آلفا (HNF-1A) و عامل هسته‌ای هپاتوسیتی ـ ۴ ـ آلفا (HNF-4A) که از طریق کلون‌سازی مکانی (positional cloning) شناسایی شده‌اند و با اشکال پیشرونده و شدیدتر دیابتی که در بلوغ یا اوایل بزرگسالی تشخیص داده می‌شود، در ارتباطند. این بیماران به درمان با قرص‌های سولفونیل اوره حساس هستند؛ این یک مثال از فارماکوژنتیک است (مراجعه به فصل ۱۲). کنترل دقیق قند خون اهمیت دارد، زیرا بیماران به مدت طولانی به دیابت مبتلا بوده و ممکن است دچار اختلالات مربوط به دیابت شوند. جهش در ژن HNF-1A رایج‌ترین علت ایجاد MODY در اکثر جمعیت‌هاست (۶۵ درصد موارد MODY در انگلستان) و جهش‌های HNF-4A نادرتر هستند.

فاکتور هسته‌ای هپاتوسیتی ـ ۱ ـ بتا (HNF-1β) نقش مهمی را در تکوین کلیه دارد. جهش‌های موجود در این ژن باعث ایجاد کیست‌های کلیوی و دیابت (renal cyst and diabetes = RCAD) و در برخی از بیماران مؤنث ایجاد ناهنجاری‌های مجاری تناسلی می‌کند. جهش‌های *IPF-1* (Insulin promoter factor 1)، *NEUROD1*، *INS* و *CEL* نیز عوامل نادر دیگر MODY هستند، اما این احتمال را مطرح می‌کنند که ممکن است ژن‌های دیگر کدکنندهٔ فاکتورهای رونویسی سلول‌های بتا نیز وجود داشته باشند که جهش در آنها باعث MODY شود (به این ژن‌ها اصطلاحاً MODYX می‌گویند).

دیابت نوزادی

آنالیز ژنوتیپ HLA در کودکانی که در آنها دیابت قبل از سن ۶ ماهگی تشخیص داده شده بود، نشان داد که این بیماران از نظر آلل‌های مستعدکننده برای دیابت نوع 1 در مقایسه با جمعیت عمومی دارای فراوانی مشابهی هستند. بنابراین این یافته پیشنهاد می‌کند که دیابت تیپ ۱ قبل از ۶ ماهگی نادر بوده و علت ایجاد آن ژنتیکی است.

اگرچه تعریف ما از دوره نوزادی متفاوت است، اما می‌دانیم که دیابت قبل از سن ۶ ماهگی نادر بوده و میزان بروز آن حدود ۱ به ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده است. در ۱۰ سال گذشته پیشرفت‌های عظیمی در فهم ژنتیک بیماری‌های نادر صورت گرفته است.

دیابت نوزادی می‌تواند موقتی یا دائمی باشد. بیش از ۷۰٪ موارد دیابت موقتی نوزادی در نتیجهٔ بیان بیش از حد ژن‌های با منشاء پدری بر روی کروموزوم 6q24 است. توارث و وسعت این ناهنجاری‌های نشان‌گذاری (imprinting)، متغیر است. هر چند در درصد کوچکی از موارد والدین دارای ناهنجاری‌های نشان‌گذاری در چندین لکوس دیگر، علاوه بر 6q24 هستند؛ این ناهنجاری‌ها با جهش‌هایی در ژن کدکننده یک عامل رونویسی با موتیف انگشت روی معروف به *ZFP57* در ارتباط می‌باشند. بیماران با ناهنجاری 6q24 معمولاً در هفتهٔ اول زندگی تشخیص

داده می‌شوند و با انسولین درمان‌پذیر هستند. عدد مجدد تا سه ماهگی رخ می‌دهد، اما این کودکان دوباره تمایل دارند که در سال‌های بعد مبتلا به دیابت شوند.

دیابت نوزادی دائمی معمولاً بهبود نمی‌یابد و تا همین اواخر بیماران با انسولین درمان می‌شدند. یکی از شایع‌ترین علل ایجاد آن (در بیش از ۵۰٪ موارد) جهش در ژن‌های KCNJ11 و ABCC8 است که زیر واحدهای Kir6.2 و SUR1 مربوط به کانال پتاسیم حساس به ATP (K-ATP) را در سلول‌های بتای پانکراس کد می‌کنند. بسته‌شدن این کانال‌ها در پاسخ به ATP حاصل از متابولیسم گلوکز، یک سیگنال مهم در رهاسازی انسولین است. اثر جهش‌های فعال‌کننده در این ژن‌ها، ممانعت از بسته‌شدن کانال‌ها با مکانیسم کاهش پاسخگویی به ATP و البته کاهش ترشح انسولین است. هیجان‌انگیزترین جنبهٔ کشف اخیر این است که بیماران با این اتیولوژی ژنتیکی می‌توانند با داروی سولفونیل اوره که می‌تواند به کانال بچسبد و باعث بسته‌شدن کانال مستقل از اتصال ATP شود، درمان شوند. این بیماران نه تنها قادرند که تزریق انسولین را متوقف کنند و مصرف قرص‌های سولفونیل اوره را از سر گیرند، بلکه می‌توانند با این روش قند خون خود را بهتر کنترل کنند که باعث می‌شود کیفیت زندگی آنها بهبود یافته و خطر بعدی اختلالات دیابتی در آنها کاهش پیدا کند.

دومین علت شایع دیابت نوزادی دائمی، جهش در ژن انسولین (*INS*) است. جهش‌های هتروزیگوت *INS* منجر به تا خوردن ناصحیح پروانسولین می‌شود که باعث مرگ سلول‌های بتای پانکراسی در اثر استرس شبکه آندوپلاسمی و آپاپتوز می‌شود. جهش‌های هموزیگوت *INS* سبب کاهش بیوسنتز انسولین از طریق مکانیسم‌های مختلفی همچون حذف ژنی، ناپایداری mRNA و رونویسی معیوب می‌شود. همه این موارد باعث فنوتیپ شدیدتر (به‌طور مثال سن تشخیص زودتر) نسبت به جهش‌های هتروزیگوت می‌شود.

دیابت نوزادی از نظر ژنتیکی هتروژن بوده و جهش در ژن‌های ذیل نیز در تعداد کمی از بیماران گزارش شده است. از جملهٔ این موارد، جهش‌های هموزیگوت‌ها و یا هتروزیگوت‌های مرکب ژن‌های *GCK* و *PDX1* می‌باشند که به *IPF1* نیز معروف است (جهش‌های هتروزیگوت سبب ایجاد MODY می‌شود)، جهش‌های هتروزیگوت *HNFB1B* (همچنین سبب ایجاد کیست کلیوی می‌شوند)، جهش‌های *SLC2A2* (سبب سندرم فانکونی ـ بیکل (Fanconi-Bickel Syndrome) می‌شود)، هموزیگوت‌های *PTF1A*، *GLIS3* که به ترتیب باعث دیابت همراه با آبلازی (عدم تکامل صحیح) مغزی و دیابت همراه با هیپوتروئیدیسم می‌شود. دیابت نوزادی همچنین یکی از ویژگی‌های سندرم ولکات ـ رالیسون (Wolcott-Rallison Syndrome) (هموزیگوت و هتروزیگوت‌های مرکب جهش‌های *EIF2AK3*) و سندرم IPEX وابسته به X (جهش *FOXP3*) است. همچنین بیماران زیادی هنوز بدون تشخیص ژنتیکی باقی مانده‌اند، که پیشنهاد می‌شود احتمالاً اشکال تک‌ژنی دیگری از دیابت نیز وجود دارند.

دیابت نوع ۱

تحقیقات اولیه در مورد ژنتیک دیابت بر روی دیابت نوع ۱ تمرکز داشت، زیرا شواهد محکم‌تری در مورد تجمع خانوادگی آن وجود داشت (λ_s در مورد T1DM حدود ۱۵ بود، در حالی که این مقدار برای T2DM برابر ۳/۵ بود) میزان همخوانی در دوقلوهای MZ و DZ به ترتیب ۵۰٪ و ۱۲٪ بود. این مشاهدات اشاره به اتیولوژی چند عاملی این بیماری، با مشارکت عوامل محیطی و ژنتیکی داشت. عوامل محیطی شناخته شده شامل رژیم غذایی، مواجه با عوامل ویروسی در اوایل کودکی و برخی از داروها هستند. فرآیند بیماری شامل تخریب برگشت‌ناپذیر سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در پانکراس به‌وسیله سیستم ایمنی بدن بود. شاید این شناسایی و تخریب، حاصل تعامل بین عفونت و پاسخ ایمنی برنامه‌ریزی شده ژنتیکی غلط باشد.

نخستین پیشرفت چشمگیر در این زمینه با شناسایی همراهی قوی بین ناحیه HLA بر روی کروموزوم 6p21 شناسایی شد همراهی‌های اولیه با آنتی‌ژن‌های HLA B8 و HLA B15 بود که در عدم تعادل پیوستگی (linkage disequilibrium) با آلل‌های DR4 و DR3 قرار داشتند. آلل‌های DR3 و یا DR4 همراهی قوی در ۹۵ درصد افراد مبتلا به T1DM نشان می‌دهند. در صورتی که این همراهی بین این دو آلل و جمعیت عمومی ۵۰

درصد متعاقب توسعه آنالیز PCR برای بررسی ناحیه HLA، نشان داده شده که مشارکت HLA در استعداد ابتلا به T1DM از طریق اسیدآمینه پنجاه و هفتم جایگاه DQ بود. این اسیدآمینه اگر اسید آسپارتیک باشد، باعث ایجاد حفاظت در برابر T1DM می‌شود و وجود هر آلل دیگر باعث افزایش استعداد ابتلا به این بیماری می‌شود.

جایگاه ژنی دومی که شناسایی شد و نشان داده شده که در ایجاد استعداد ابتلا به T1DM نقش دارد، ژن انسولین واقع در 11p15 بود. در این جایگاه ژنی یک توالی تکراری پشت سر هم ۱۴ نوکلئوتیدی در بالادست ژن وجود دارد (که به **INS VNTR** مشهور است) و در استعداد ابتلا به این بیماری تأثیرگذار است. تصور بر این است که توالی‌های تکراری طولانی‌تر، از طریق افزایش بیان ژن انسولین در غده تیموس جنینی باعث محافظت فرد شده و بنابراین احتمال شناسایی سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین را در آینده توسط دستگاه ایمنی (به عنوان یک عامل خارجی) کاهش می‌دهد.

این دو جایگاه ژنی به ترتیب دارای λ_s با مقدار تقریبی ۳ و ۱/۳ هستند. هر چند نسبت ریسک نهایی T1DM حدود ۱۵ است. اثبات دخیل بودن جایگاه‌های ژنی دیگر در ایجاد T1DM از طریق آزمایشات آمیزشی و انجام آنالیز پیوستگی بر سویه‌های موش NOD (nonobese diabetic) حاصل شد. این موش‌ها، بروز بالای T1DM نشان داده و مشخصات ایمنوپاتولوژی در آنها، مانند T1DM در انسان بود. آنالیز پیوستگی در این موش‌ها به وجود ۹ یا ۱۰ جایگاه مختلف مستعدکننده اشاره داشت. متعاقب این مطالعه، نتایج آنالیز پیوستگی در سطح ژنوم در انسان، شواهدی را در مورد وجود ۱۵ تا ۲۰ جایگاه مستعدکننده فراهم آورد، اما به غیر از HLA، حضور جایگاه‌های ژنی دیگر در مطالعات مستقل دیگری که بعدها صورت گرفت، تأیید نشد. بزرگترین مطالعه‌ای که اخیراً در سال ۲۰۰۹ انجام گرفت (در این مطالعه ۲۴۹۶ خانواده و ۲۶۵۸ خواهر - برادر حضور داشتند) شواهدی در مورد یکی دیگر از جایگاه‌هایی که قبلاً شناسایی شده بودند (این جایگاه در نزدیکی *CTLA4* قرار دارد)، یعنی جایگاه‌های INS و HLA فراهم گردید. جایگاه نزدیک CTLA4 یکی از سه جایگاهی است (دو تای دیگر ژن‌های *PTPN22* و *IL2RA* [CD25] هستند) که در مطالعات همراهی ژن کاندید که بین سال‌های ۱۹۹۶ و ۲۰۰۷ صورت گرفته‌اند، شناسایی و بررسی شده است.

از سال ۲۰۰۶ در مطالعات GWA با افزایش اندازه نمونه، تعداد زیادی از جایگاه‌های مستعدکننده ابتلاء به T1DM کشف شده‌اند که واقعی‌بودن تأثیر این جایگاه‌ها توسط شواهد آماری دقیق به اثبات رسیده است. بیش از ۴۰ جایگاه مختلف در سرتاسر ژنوم شناسایی شده‌اند و احتمالاً تعداد جایگاه‌های بیشتری نیز با تلاش‌های وسیع‌تر در آینده شناسایی خواهند شد. اکثر لکوس‌های شناسایی شده باعث افزایش مختصر در خطر ابتلا به T1DM با نسبت احتمالات (odds ratio) در حد ۱/۱ تا ۱/۳ برای هر آلل به ارث برده، در مقایسه با نقش بسیار مهم‌تر لکوس HLA می‌شود. در اکثر موارد ژن‌ها و واریانت‌های موجود در این همراهی‌ها هنوز شناسایی نشده‌اند. اما نواحی دارای همراهی اغلب دارای ژن‌های کاندید قوی از لحاظ بیولوژیک همانند ژن‌های اینترلوکینی، *IL10*، *IL19*، *IL20* و *IL27* هستند. در دو مورد قابل ذکر، مطالعات پیگیری‌کننده (Follow-up studies) باعث اثبات نقش ژن‌های مسبب بیماری شد که منجر به افزایش درک ما از مسیرهای بیولوژیک مربوط به این همراهی‌ها شده است.

مثال اول مطالعه لکوس *IL2RA* (CD25) توسط Dendrou et al. (2009) بود. در این مطالعه از نمونه‌های حدود ۵۰۰۰ داوطلب استفاده شد که براساس ژنوتیپ‌شان برای شرکت در این تحقیق توسط Cambridge BioResource در انگلستان فراخوانده شده بودند. با استفاده از نمونه‌های کمتر از ۲۰۰ نفر از این افراد و با بهره‌گیری از روش فلوسیتومتری برای سنجش میزان پروتئین CD25 که در سطح سلول‌های T تنظیمی بیان می‌شود، نشان داده شد که افراد دارای هاپلوتیپ مقاوم‌کننده به T1DM سطح بالاتری از CD25 را بیان می‌کنند. این مطالعه اثبات کرد که IL2RA یک ژن مسبب بیماری است و ارتباط ژنوتیپ - فنوتیپ از طریق تفاوت در میزان بیان محصول ژن برقرار می‌شود.

در مطالعه دوم که توسط Nejentsev et al (2009) انجام گرفت، اگزون‌ها و جایگاه‌های پیرایش (Splice site) ده ژن

کاندید که در مطالعات GWA همراهی نشان داده بودند در ۴۸۰ بیمار مبتلا به T1DM و ۴۸۰ فرد شاهد توالی‌یابی مجدد (resequencing) شد. سپس واریانت‌های کشف شده برای مطالعات همراهی با بیماری در ۳۰۰۰۰ نفر دیگر مورد آزمایش قرار گرفت. چهار واریانت نادر (فرکانس آللی اندک در حدود ۱ تا ۲٪) در ژن *IFIH1* شناسایی شد، که هر یک به‌طور مستقلی احتمال T1DM را تا حدود ۵۰٪ کاهش می‌دادند. این یافته‌ها نشان دادند که ژن *IFIH1* در اتیولوژی T1DM دارای اهمیت است. چون این ژن در القای پاسخ اینترفرونی به ویروس‌های RNA دار اهمیت دارد، بنابراین این یافته اهمیت دخالت عفونت ویروسی را در ایجاد بیماری نشان می‌دهد. این نتایج همچنین نشان می‌دهند که در یک لکوس ممکن است هر دو نوع واریانت با فراوانی اندک و زیاد با تأثیرات مقداری متفاوت وجود داشته باشد. پیگیری‌های بیشتر در آینده با توالی‌یابی مجدد (resequencing) لکوس‌های دیگر در T1DM و بیماری‌های دیگر باید منجر به شناسایی واریانت‌های بیشتر و درک بهتر لکوس‌ها شود.

دیابت نوع ۲

شیوع T2DM در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۲۵ حدود ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا شوند. اگرچه اعتقاد عموم بر این است که T2DM نسبت به دیابت نوع ۱ وابسته به انسولین با شروع زودرس، خوش‌خیم‌تر است، اما بیماران مبتلا به T2DM مستعد هر دو نوع اختلالات ثانویه دیابتی عروق کوچک و بزرگ (macrovascular and microvascular diabetic complication) هستند که با میزان بالای بیماری‌زایی و مرگ و میر مرتبط است.

جدول ۱۵.۲ لکوس‌های شناخته شدهٔ مستعدکننده ابتلاء به T2DM را فهرست می‌کند. بین لکوس‌های T1DM و T2DM هیچ همپوشانی‌ای وجود نداشته و این بدان معنی است که این دو بیماری سبب‌شناسی (اتیولوژی) کاملاً متفاوتی نسبت به یکدیگر دارا هستند. برخلاف جایگاه‌های INS VNTR و HLA در T1DM که بسیار مستعدکننده ایجاد T1DM هستند، در مورد T2DM هیچ لکوس مستعدکننده‌ای با تأثیر زیاد وجود ندارد. اکثر جایگاه‌ها نسبت‌های احتمال (odds ratio) اندکی دارند (بین ۱/۰۵ تا ۱/۳ برای هر آلل). در نتیجهٔ مطالعات بزرگ GWA و ژن‌های کاندید، پیشرفت‌هایی در شناسایی لکوس‌های مستعدکننده حاصل شده است، در حالی که مطالعات پیوستگی ضعیف و ناموفق بوده‌اند.

ثابت شده که مدل‌های انسانی برای شناسایی ژن‌های کاندید در T2DM مفید بوده‌اند. جهش در تمام ۵ ژن شناسایی شده بدین طریق (*PPARG*، *KCNJ11*، *WFS1*، *HNF1B* و *HNF1A*) سبب ایجاد اشکال مونوژنیک دیابت می شود. یکی از این واریانت‌ها مختص جمعیت خاصی است: واریانت G319S مربوط به ژن HNF1A، فقط در جمعیت Oji-Cree در آنتاریوی کانادا یافت شده است.

لکوس *TCF7L2* دارای بیشترین نسبت احتمال در بین تمام لکوس‌های موجود در چندین جمعیت است. افرادی که دو آلل پرخطر (که در ۹٪ اروپائیان وجود دارند) را به ارث ببرند نسبت به افرادی که هیچ آللی به ارث نبرده‌اند، دو برابر احتمال ابتلا به خطر دیابت را خواهند داشت. این لکوس در مطالعات همراهی در مقیاس بالا بر روی ناحیه‌ای از کروموزوم ۱۰ شناسایی شد. پیش از این، اهمیت ناحیه مورد نظر توسط مطالعات پیوستگی (linkage analysis) مشخص شده بود. اگرچه واریانت *TCF7L2*، جایگاه پیوسته مورد نظر در این ناحیه نبود، پیشنهاد می‌شود که واریانت‌های دیگر که نادرتر بوده و نفوذ بالاتری دارند نیز در این ناحیه وجود داشته باشند. همانطور که در مورد اکثر دیگر لکوس‌ها صدق می‌کند، آلل پرخطر *TCF7L2* با عملکرد معیوب سلول‌های بتا مرتبط بوده، که مجدداً بر اهمیت سلول بتا را در اتیولوژی T2DM تأکید دارد.

واضح است که بیشترین پیشرفت در شناسایی جایگاه‌های مستعدکننده T2DM، از مطالعات GWA حاصل شده است. تا به امروز در مطالعات GWA شاهد ـ مورد (Cas – Control) نشان داده شده است که ۱۶ لکوس در استعداد ابتلا به T2DM نقش دارند. همچنین مشخص شد که ۶ لکوس که از طریق مطالعات GWA با سطح گلوکز خون در حالت ناشتا همراهی نشان داده بودند، باعث ایجاد استعداد ابتلا به T2DM می‌شوند. هرگز تصور نمی‌شد که بسیاری از ژن‌هایی که در موقعیت لکوس‌های شناسایی شده واقع شده‌اند بتوانند یک کاندید بیولوژیک باشند. بنابراین کشف آنها مسیرهای جدیدی برای تحقیقات گشوده است.

به‌طور مثال ژن *FTO* که دارای واریانت‌هایی است که با توده چربی بدن ارتباط نشان می‌دهد، قبلاً دارای عملکرد ناشناخته بود. مطالعات بعدی با استفاده از علم بیوانفورماتیک و مدل‌های حیوانی نشان داد که این ژن دارای نقش بالقوه‌ای در دمتیلاسیون اسید نوکلئیک است و در هسته هیپوتالاموسی مغز بیان می‌شود و بر تعادل انرژی و اشتها نظارت می‌کند.

در سال ۲۰۰۸، Lango ، Weedon و همکاران با آنالیز اثرات ترکیبی ۱۸ عدد از این لکوس‌ها پیشنهاد کردند که آنها احتمال ابتلا به بیماری را به شیوه‌ای افزایشی بالا می‌برند. ۱/۲٪ از اروپائیان که بیش از ۲۴ آلل دارای خطر را به ارث برده بودند، بیش از ۴ برابر استعداد ابتلا به دیابت را، در مقایسه با ۲ درصدی که فقط ۱۰ تا ۱۲ آلل پرخطر را به ارث برده بودند، نشان دادند. احتمالاً لکوس‌های بیشتری از طریق متاآنالیز (meta-analyses) مطالعات GWA در آینده شناسایی خواهند شد و مطالعات پیگیری این نواحی دارای همراهی، منجر به شناسایی واریانت‌های مسبب بیماری خواهد شد. تعداد زیاد لکوس‌های مستعدکننده به معنای اهداف متفاوت برای جلوگیری از بیماری است، اما هنوز گام‌های زیادی برای تبدیل (translation) این یافته به کاربردهای سودمند بالینی باید انجام شوند.

بیماری کرون

بیماری روده ملتهب (inflammatory bowel disease) یا IBD دارای دو زیرگروه بالینی است: بیماری کرون (Crohn disease) و کولیت السراتیو (Ulcerative colitis). شیوع آن در کشورهای غربی ۱ تا ۲٪ بوده و ۵٪ تخمینی آن ۲۵ است. کلون‌سازی موضعی (positional cloning) بیماران IBD یک جایگاه کروموزومی مستعدکننده را در 16p12 شناسایی کرد که فقط در بیماران مبتلا به کرون و نه کولیت السراتیو دیده می‌شود. در بیماری کرون نقص در کنترل التهاب مجاری گوارشی در مواجه با باکتری‌ها دیده می‌شود.

در سال ۲۰۰۱ دو گروه که به‌طور مستقل از هم کار می‌کردند، با استفاده از دو روش متفاوت واریانت‌های مستعدکننده بیماری را در ژن *CARD15* (که قبلاً به آن *NOD2* می‌گفتند) شناسایی کردند. یکی از این گروه‌ها، Ogura و همکاران، قبلاً یک نوع گیرنده شبه‌تال (Toll like) موسوم به NOD2 را شناسایی کردند، که این گیرنده فاکتور هسته‌ای کاپا ـ بی (Nuclear factor kapp B = NFKB) را فعال کرده و باعث پاسخ به لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریایی می‌شود. ژن CARD15 درون ناحیه 16p12 قرار گرفته و بنابراین کاندید عملکردی و موضعی خوبی برای این بیماری است. آنالیز توالی این ژن، سه واریانت را آشکار کرد (R702W , G908R , 3020insC) و در مطالعات مورد ـ شاهد و تست عدم تعادل پیوستگی در انتقال (transmission disequilibrium test = TDT) همراهی این آلل‌ها و بیماری کرون نشان داده شد. گروه دوم، Hugot و دیگران، با استفاده از ژنوتایپ SNP یک ناحیه ۲۰ مگابازی واقع در 16p12 را به دقت نقشه‌برداری کرده و واریانت‌های مشابه مطالعه ذکر شده را در ژن CARD15 کشف کردند. این واریانت‌ها در بیش از ۱۵٪ افراد مبتلا به بیماری کرون و فقط در ۵٪ گروه شاهد وجود داشتند. خطر نسبی حاصل از ارث‌بردن ژنوتیپ هتروزیگوت و هموزیگوت به ترتیب حدوداً ۲/۵ و ۴۰ است. در مورد درمان، داروهایی که کمپلکس NF-KB را مورد هدف قرار می‌دهند، مؤثرترین داروهایی هستند که برای این بیماری در حال حاضر در دسترس می‌باشند.

از سال ۲۰۰۶ به بعد مطالعات GWA، بیش از ۳۰ جایگاه مستعدکننده را برای بیماری کرون شناسایی کرده است که همگی آنها به جز واریانت‌های CARD15، ریسک مختصری را برای استعداد ابتلا به بیماری ایجاد می‌کنند (نسبت احتمال برای هر آلل بین ۱/۱ تا ۲/۵ است). کشف لکوس‌های حاوی ژن‌های IRGM و ATG16L1 یافته‌های بسیار جالبی هستند، زیرا این دو ژن در مسیر بیولوژیک خودخواری (autophagy) ایفای نقش می‌کنند و تا قبل از آن هرگز تصور نمی‌شد که این مسیر با این بیماری مرتبط باشد. مطالعات بیشتر بر روی IRGM به‌وسیله McCarroll و همکاران (۲۰۰۸) نقش سببی یک حذف ۲۰ کیلوبازی فرادست IRGM که در یک عدم تعادل پیوستگی با SNPs همراه با بیماری است، را آشکار کرد. حذف منجر به تغییر الگوی بیان ژن شد که در حقیقت باعث تغییر خودخواری باکتری‌های درون سلول می‌شود. تلاش‌هایی در حال حاضر در جریان است تا این یافته‌ها را به کاربردهای بالینی تبدیل کنند.

جدول ۲-۱۵ جایگاه‌های ژنی شناخته شده و مستعدکنندهٔ دیابت نوع ۲

جایگاه (ژن یا ژن‌های کاندید)	OR مربوط به هر آلل پرخطر	عملکرد بیولوژیک فرضی مربوط به همراهی	روش به کار رفته برای شناسایی هر لکوس
PPARG	1.23	تمایز و عملکرد سلول‌های چربی	مطالعات همراهی ژن کاندید
KCNJ11	1.15	عملکرد کانال پتاسیمی وابسته به ATP در سلول بتا	مطالعات همراهی ژن کاندید
WFS1	1.11	ناشناخته	مطالعات همراهی ژن کاندید
HNF1B	1.08	عملکرد و تکوین سلول‌های بتا	مطالعات همراهی ژن کاندید
HNF1A	1.97	عملکرد و تکوین سلول‌های بتا	ژن کاندید حاصل از مدل انسانی، واریانت اختصاصی بدمنی G319S در جمعیت Oji-Cree
TCF7L2	1.37	سیگنال‌دهی Increting ؛ عملکرد سلول‌های بتا	مطالعهٔ همراهی در مقیاس وسیع در ناحیه پیوسته
HHEX/IDE	1.13	عملکرد و تکوین سلول‌های بتا	مطالعه GWA بر روی T2DM
SLC30A8	1.12	عملکرد سلول بتا (انتقال Zn)	مطالعه GWA بر روی T2DM
FTO	1.23	تأثیر عمده بر روی شاخص تودهٔ بدنی (BMI) و توده چربی	مطالعه GWA بر روی T2DM
CDKAL1	1.16	عملکرد سلول‌های بتا	مطالعه GWA بر روی T2DM
CDKN2A/CDKN2B	1.19	تنظیم چرخه سلول در سلول‌های بتا	مطالعه GWA بر روی T2DM
IRS1	1.19	مقاومت به انسولین	مطالعه GWA بر روی T2DM
IGF2BP2	1.11	عملکرد سلول‌های بتا	مطالعه GWA بر روی T2DM
NOTCH2	1.11	ناشناخته	مطالعه GWA بر روی T2DM
JAZF1	1.10	عملکرد سلول‌های بتا	مطالعه GWA بر روی T2DM
CDC123/CAMK1D	1.09	ناشناخته	مطالعه GWA بر روی T2DM
TSPAN8/LGR5	1.09	ناشناخته	مطالعه GWA بر روی T2DM
THADA	1.12	ناشناخته	مطالعه GWA بر روی T2DM
ADAMTS9	1.06	ناشناخته	مطالعه GWA بر روی T2DM
KCNQ1 (دو لکوس مستقل)	1.29	عملکرد سلول‌های بتا؛ خطر دیابت مرتبط با آلل‌های به ارث رسیده از طرف مادر	مطالعه GWA بر روی T2DM و آنالیز منشاء والدی (parent-of-origion)

ادامه جدول ۲ـ۱۵ جایگاه‌های ژنی شناخته شده و مستعدکنندهٔ به دیابت نوع ۲

KLF14	1.06	ناشناخته، خطر دیابت مرتبط با آلل‌های به ارث رسیده از طرف مادر	مطالعه GWA بر روی T2DM و آنالیز parent-of-origion
11p15	1.11	ناشناخته، خطر دیابت مرتبط با آلل‌های به ارث رسیده از طرف پدر	مطالعه GWA بر روی T2DM و آنالیز parent-of-origion
MTNR1B	1.09	عملکرد سلول بتا از طریق سیگنال‌دهی ملاتونین	مطالعات GWA در مورد FPG
ADCY5	1.12	ناشناخته	مطالعات GWA در مورد FPG
GCK	1.07	حس‌گر گلوکز در سلول‌های بتا	مطالعات GWA در مورد FPG
GCKR	1.06	ناشناخته	مطالعات GWA در مورد FPG
PROX1	1.07	ناشناخته	مطالعات GWA در مورد FPG
DGKB-TMEM195	1.06	ناشناخته	مطالعات GWA در مورد FPG

اسامی ژن‌ها در ستون اول محتمل‌ترین ژن کاندید در آن لکوس (بر مبنای زیست‌شناسی آن ژن) و یا نزدیک‌ترین ژن (یا ژن‌ها) به واریانت مرتبط است. در اکثر موارد ژن مسبب شناسایی نشده است. نسبت احتمالات (adds ratios) ارائه شده در این جا، حاصل مطالعه بر روی جمعیت اروپائیان است (به غیر از HNF-1A که مختص جمعیت Oji-Cree است).

Genome wide association : GWA ، Fasting plasma Glucose : FPG ، Adenosine triphosphate : ATP

type 2 diabetes mellitus : T2DM ، odds ratio : OR

بیشتر بدانیم ۱ـ۱۵

چاقی

شیوع جهانی چاقی به سرعت در میان بزرگسالان و کودکان در حال افزایش است. در حدود ۷۰ درصد بزرگسالان آمریکایی و ۶۰ درصد بزرگسالان انگلیسی دارای اضافه‌وزن هستند [body mass index] BMI بالای ۲۵) و حدودی نیمی از این افراد چاق (obese) هستند (BMI بالای ۳۰). اگرچه خود چاقی یک بیماری نیست، اما یک ریسک فاکتور مهم برای چندین بیماری شایع از جمله بیماری قلبی، فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ است.

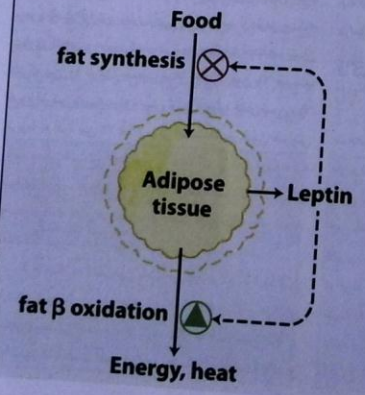
همانطور که انتظار می‌رود، همبستگی بالایی بین چاقی در والدین و چاقی در فرزندان آنها وجود دارد. این همبستگی را می‌توان به سادگی به تأثیرات محیطی مشترک بین این دو نسل ارتباط داد؛ والدین و فرزندان معمولاً دارای رژیم غذایی یکسان و عادات ورزشی یکسان هستند. اما شواهد محکمی نیز در مورد تأثیر عوامل ژنتیکی در چاقی وجود دارد. ۴ مطالعهٔ فرزندخواندگی (adoption studies) نشان داد که وزن بدن فرزند خوانده‌ها همبستگی بالایی با وزن بدن والدین بیولوژیک و نه والدین پذیرنده دارد. مطالعات دوقلوها همچنین شواهدی را در مورد تأثیرات ژنتیک در وزن بدن فراهم کرده، به‌طوری که بیشتر مطالعات، توارث‌پذیری وزن را بین ۰/۶ تا ۰/۸ و توارث‌پذیری چاقی را بین ۰/۴ تا ۰/۵ تخمین زده‌اند.

تحقیقات توسط مدل‌های موشی نشان داده که چندین ژن نقش مهمی را در چاقی انسان ایفاء می‌کنند. یکی از مهم‌ترین آنها ژن‌های کدکننده لپتین (leptin) و گیرنده آن است. هورمون لپتین به‌وسیله آدیپوسیت‌ها (سلول‌های چربی) ذخیره شده و به گیرنده خود در هیپوتالاموس، که مرکز کنترل اشتهای بدن است متصل می‌شود. افزایش ذخیره چربی منجر به افزایش سطح لپتین و ایجاد سیری و از دست دادن اشتها می‌شود. (شکل ۱). موش‌های دارای جهش غیرفعال‌کننده در ژن لپتین فاقد کنترل

بر روی اشتهای خود بوده و چاق می‌شوند. وقتی لپتین به آنها تزریق می‌شود، موش دوباره وزن خود را از دست می‌دهد (شکل ۲). موش دارای جهش در ژن کدکننده گیرنده لپتین، نمی‌تواند به افزایش سطح لپتین پاسخ داده و دچار چاقی می‌شود.

شناسایی ژن لپتین و گیرنده آن در موش منجر به شناسایی ژن‌های نظیر در انسان شد که باعث یک نوع پیش‌بینی خوشبینانه در مورد اینکه لپتین کلید کاهش وزن در انسان است، (کاهش وزن بدون درک احساس ناخوشایند رژیم غذایی و ورزش) شد. اما در انسان، بیشتر افراد چاق دارای سطح لپتین بالایی هستند و این به معنای آن است که ژن لپتین در آنها به درستی عمل می‌کند. نقایص گیرنده لپتین نیز در انسان شایع نیست. اگرچه جهش در ژن کد کننده لپتین یا گیرنده لپتین در موارد نادر در افرادی که BMI بالای ۴۰ دارند، شناسایی شده است. کارآزمایی‌های بالینی (Clinical trials) با استفاده از لپتین نوترکیب، کاهش وزن مختصری را در برخی از افراد چاق نشان داده است.

علاوه بر این، لپتین تعاملات مهمی با دیگر اجزای کنترل اشتها همانند نوروپپتید Y و همچنین هورمون تحریک‌کننده ملانوسیت α (α- melanocyte stimulating hormone) و گیرنده آن یعنی MC4R (melanocortin - 4 receptor) دارد. جهش در ژن کدکننده MC4R در ۳ تا ۵ درصد افراد چاق مشاهده شده است. چندین مطالعه همراهی در سطح ژنوم (genome wide association study)، همراهی بین یک واریانت در ژن FTO که در مغز بیان می‌شود و چاقی در سفیدپوستان را نشان داده است. هموزیگوسیتی برای این واریانت که در ۱۶٪ سفیدپوستان مشاهده می‌شود. باعث افزایش ریسک ابتلا به اضافه‌وزن و چاقی به ترتیب حدود ۴۰ تا ۷۰٪ می‌شود. در زمان کشف این موضوع همراهی بین واریانت آللی FTO و چاقی، مشخص نبود که SNP یافت شده از طریق همراهی با FTO باعث چاقی می‌شود و یا از طریق پیوستگی با ژن‌های مجاور از طریق آنها باعث ایجاد چاقی می‌شود. مطالعات فراوان مختلف نشان داد که FTO با کنترل رفتار تغذیه‌ای و مصرف انرژی نقش مهمی را در این زمینه ایفاء می‌کند. ژن FTO بر روی کروموزوم ۱۶ واقع شده است. این ژن هم در بافت‌های جنینی و هم در بافت‌های بزرگسالان بیان می‌شود و بیشترین بیان را در هیپوتالاموس و پانکراس دارد. توالی آمینواسیدی آن با آنزیم AlkB که یک DNA دمتیلاز را کد می‌کند، همولوژی نشان می‌دهد.



شکل ۱ـ مکانیسم تنظیمی برای حفظ توده بدن. وقتی توده چربی بافت چربی افزایش می‌یابد (دایره نقطه‌چین)، لپتین از آدیپوسیت‌ها رها شده، تغذیه و سنتز چربی را مهار کرده و باعث تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. وقتی که توده چربی کاهش می‌یابد، تولید لپتین کاهش یافته، جذب غذا بیشتر و اکسیداسیون اسیدهای چرب کمتر خواهد شد.

شکل ۳ـ چاقی ایجاد شده به‌واسطهٔ نقص در تولید لپتین. هر دو این موش‌ها سنّ یکسانی داشته و هر دو در ژن OB (کدکننده لپتین)، در هر دو آلل معیوب هستند. موش سمت راست روزانه لپتین خالص دریافت کرده و وزنش ۳۵ گرم است. موش سمت چپ لپتین دریافت نکرده و در نتیجه بیشتر غذا خورده، کمتر فعال بوده و وزنش ۶۷ گرم است.

منابع:

Frayling TM, et al.**A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity**. Science. 2007 May 11; 316 (5826): 889-94

Fawcett KA, Barroso I. **The genetics of obesity: FTO leads the way**. Trends Genet. 2010 Jun; 26(6): 266-74

Nelson DL and Cox MM. **Lehninger Principles of Biochemistry** (5th ed.). New York: Freeman, 2008, chapter 23

Jorde BL, Carey JC, Bamshad MJ, **Medical Genetics**, (4th ed.). Mosby. 2009, Chapter 12

فشار خون بالا

فشار خون بالا (hypertension) (فشار خون افزایش یافته مزمن) باعث افزایش بیماری‌زایی و مرگ و میر از طریق سکته، بیماری کلیوی و عروق کرونر می‌شود. مطالعات مختلف نشان داد که بین ۱۰ تا ۲۵٪ جمعیت مبتلا به فشار خون بالا هستند، شیوع به سن وابسته بوده و بیش از ۴۰٪ موارد فشار خون بالا مربوط به افراد بین ۷۵ تا ۷۹ سال است. فشار خون افزایش یافته ممکن است در ایجاد بیش از ۵۰٪ اپیدمی‌های مربوط به بیماری قلبی ـ عروقی جهانی دخالت داشته باشد. شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد درمان فشار خون بالا مانع ایجاد اختلالات مربوط به آن می‌شود.

افراد مبتلا به فشار خون بالا را می‌توان در دو زیرگروه قرار دارد. در گروه اول شروع ناهنجاری در نتیجهٔ بیماری دیگری همچون بیماری کلیه است، در گروه دیگر که فشار خون بالا در آنها بسیار شایع است، ناهنجاری در میانسالی آغاز شده و هیچ دلیل شناخته شدهٔ دیگری برای بروز آن وجود ندارد. این نوع فشار خون به **فشار خون بالای بدون دلیل** (essential hypertension) معروف است. در بحث بعدی فقط در مورد این نوع فشار خون بالا، بحث خواهد شد.

فاکتورهای محیطی مؤثر در ایجاد فشار خون بالا

مشخص شده است که فاکتورهای محیطی همچون میزان بالای سدیم در رژیم غذایی، چاقی، مصرف الکل و کاهش تحرک با خطر بالای ابتلا به فشار خون همراهی نشان می‌دهند. همچنین فشار خون بالا در بین افراد متعلق به گروه‌های اجتماعی ـ اقتصادی فقیرتر شایع‌تر است. مطالعات فرزندخواندگی نشان داد که فشار خون در فرزند خوانده‌ها همبستگی کمتری با والدین بیولوژیک‌شان دارد، نسبت به فرزندانی که با والدین بیولوژیک خود زندگی می‌کنند. علاوه بر این مطالعات مهاجرت بر روی افرادی که از جمعیت‌های با شیوع پایین‌تر فشار خون به جمعیت‌های با شیوع بالا مهاجرت

کرده‌اند، نشان داده است که جمعیت مهاجر فراوانی برابری با فراوانی فشار خون در جمعیت جدید را در طی یک یا دو نسل کسب کرده است. این موضوع پیشنهاد می‌کند که عوامل محیطی اهمیت عمده‌ای در سبب‌شناسی فشار خون بالا دارند.

عوامل ژنتیکی در فشار خون بالا

مطالعات خانوادگی و دوقلوها نشان داده است که فشار خون بالا دارای تجمع خانوادگی است (جدول ۳ـ۱۵) و شدت آن با درجه خویشاوندی ارتباط دارد (جدول ۴ـ۱۵). این یافته‌ها اهمیت عوامل ژنتیکی را در اتیولوژی فشار خون بالا پیشنهاد می‌کند. به علاوه تفاوت‌هایی بین شیوع فشار خون بالا بین جمعیت‌های مختلف وجود دارد. فشار خون بالا در افراد با منشاء آفریقایی ـ کارائیبی (Afro – Caribbean) رایج‌تر بوده و در اسکیموها، بومیان استرالیا و سرخپوستان آمریکای جنوبی و مرکزی شیوع کمتری دارد.

ژن‌های مستعدکننده

جهش‌های هموزیگوت نادر در ژن‌هایی که در کلیه‌ها نمک را کنترل می‌کنند، مانند SLC12A3 ، SLC12A1 و KCNJ1 ، سبب ایجاد بیماری‌های معلوبی می‌شوند که مشخصهٔ آنها کاهش فشار خون است. تعیین توالی این ژن‌ها به‌وسیله Ji و همکاران در سال ۲۰۰۸ با روش بازتوالی‌یابی (resequencing) نشان داد که واریانت‌های هتروزیگوت نادر (آلل‌های با فراوانی کمتر از ۰/۱ درصد) در افراد سالم نیز وجود داشته و باعث تنوع میزان فشار خون در جمعیت عمومی می شود. این واریانت‌ها سبب کاهش در فشار خون و حفاظت در برابر فشار خون بالا می‌شود.

واریانت‌های ژنتیکی شایع نیز در تنوع فشار خون طبیعی تأثیر می‌گذارند. در سال ۲۰۰۹ مطالعات متا آنالیز و مطالعات GWA به‌وسیله کنسرسیوم Global BPgen- (Global Blood Pressure Genetics) (با شرکت بیش از صد هزار نفر اروپایی و بیش از دوازده هزار نفر هندی و کنسرسیوم CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in genome-Epidemiology) (با شرکت بیش از ۲۹۱۳۶ نفر اروپایی) منتشر شد. ۱۴ لکوس ژنتیکی با هر دو فشار خون سیستولی و دیاستولی همراهی نشان داده و همگی شواهدی از همراهی را با خطر ابتلا به فشار خون بالا نشان دادند. هر چند ژن‌های مسبب تا به حال مشخص نشده‌اند، لکوس‌های معرفی شده احتمالاً کاندیدهای مناسبی هستند، مانند *CYP17A1* که جهش‌های نادر در آن سبب شکلی از هیپرآلدوسترونیسم آدرنال می‌شود و مشخصه آن فشار خون بالاست.

یک همراهی بسیار جالب بر روی کروموزوم 12q24 یافت شده است. ناحیهٔ همراهی وسیع بوده و یک عدم تعادل پیوستگی به طول ۱/۶ مگاباز و شامل ۱۵ ژن در این ناحیه دیده می‌شود. این لکوس از این جهت جذاب است که دیگر مطالعات GWA چنین همراهی را بین هایپوتانسیو موردنظر و فشار خون بالا، دیابت نوع ۱، بیماری سلیاک (Coeliac) ، انفارکتوس میوکارد و تعداد ائوزونوفیل‌ها و پلاکت‌ها نشان داده‌اند. تصور بر این است که این اثرات پلیوتروپیک نتیجه انتخابی است که با سرعت بالا، فراوانی هایپوتانسیو را در اروپائیان از ۳۴۰۰ سال قبل در زمانی که سکنی‌گزینی انسانی در حال گسترش بود، افزایش داده است. مطالعات بیشتر آشکار خواهد کرد که آیا این

جدول ۳ـ۱۵ خطر عدد مجدد در مورد فشار خون بالا

گروه	٪
جمعیت	۵
دو والد با فشار خون نرمال	۴
یک والد با فشار خون بالا	۸ـ۲۸
دو والد با فشار خون بالا	۲۵ـ۴۵

جدول ۴ـ۱۵ ضریب همبستگی فشار خون در خویشاوندان مختلف

گروه	ضریب همبستگی
خواهر ـ برادرها	۰/۳۴ ـ ۰/۱۲
والدین / فرزندان	۰/۳۷ ـ ۰/۱۲
دوقلوهای دو تخمی	۰/۲۷ ـ ۰/۲۵
دوقلوهای تک تخمی	۰/۷۲ ـ ۰/۵۵

هاپلوتایپ حاوی چندین واریانت است که بتواند منجر به پلیوتروپی شود.

بیماری عروق کرونر

بیماری عروق کرونر (Coronary artery disease) رایج‌ترین علت مرگ و میر در کشورهای صنعتی است و به سرعت شیوع آن در کشورهای حال توسعه در حال افزایش است. این بیماری در نتیجه آترواسکلروزیس (atherosclerosis) ایجاد می‌شود. آترواسکلروزیس فرآیندی است که در طول چندین سال ایجاد می‌شود و طی آن با رسوب پلاک‌های فیبروز، در فضای زیر اندوتلیوم سرخرگ‌ها (موسوم به intima)، فضای درونی (لومن) سرخرگ‌ها تنگ‌تر می‌شود. تنگ‌تر شدن عروق کرونر باعث ایجاد اختلال در رفع نیازهای متابولیک ماهیچهٔ قلب می‌شود، که این حالت منجر به ایسکمی میوکاردی و در صورت شدید بودن باعث انفارکتوس میوکاردی می‌شود.

در مورد اکثر افراد، خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر دارای منشاء پلی‌ژنی و چند عاملی است. طیف متنوعی از عوامل خطر محیطی و ژنتیکی مختلف شناسایی شده‌اند که باعث استعداد ابتلای زودرس در فرآیند آترواسکلروز می‌شوند، که از جمله آنها نبود تحرک، مصرف چربی اشباع و مصرف سیگار است.

متابولیسم لیپیدها

مسیرهای متابولیسمی که طی آنها بدن چربی‌های موجود در رژیم غذایی و چربی‌هایی ساخته شده در بدن را جذب، سنتز، منتقل و کاتابولیزه می‌کند، بسیار پیچیده هستند. لیپیدها در سلول‌های روده به همراه پروتئین‌هایی مختلف موسوم به **آپولیپو پروتئین‌ها** (apolipoproteins) بسته‌بندی شده و شیلومیکرون‌های غنی از تری‌گلیسرید ایجاد می‌شوند. شیلومیکرون‌ها سپس به لنف ترشح شده و از آنجا به کبد انتقال داده می‌شوند. در کبد در همراهی با تری‌گلیسریدها و کلسترول سنتز شده، بسته‌بندی شده و به صورت لیپوپروتئین‌های با چگالی خیلی کم (VLDL) و غنی از تری‌گلیسرید به گردش خون ترشح می‌شوند. VLDL در گردش خون تجزیه شده و به لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL) تبدیل می‌شود. با تجزیه بیشتر (IDL) لیپوپروتئین غنی از کلسترول با چگالی پایین (LDL) ایجاد می‌شود. لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL) نیز از لیپوپروتئین‌های ترشح شده به‌وسیله کبد، شیلومیکرون‌ها و باقیمانده‌های VLDL شکل می‌گیرد.

سطح بالای LDL با خطر افزایش یافتهٔ ابتلا به بیماری عروق کرونر مرتبط است. بالعکس، سطح بالای HDL به‌طور معکوسی با خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر مرتبط است. در نتیجه نسبت LDL به HDL به عنوان پیشگویی‌کننده خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر و به عنوان شاخصی برای مداخلات درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. استاتین‌ها (Statins) داروهای مؤثر در کاهش سطح کلسترول LDL هستند.

مطالعات خانواده و دوقلوها

خطر ابتلای خویشاوند درجه یک فردی مبتلا به بیماری عروق کرونر زودرس، قبل از ۵۵ سالگی در مردان و قبل از ۶۵ سالگی در زنان، ۲ تا ۷ برابر جمعیت عمومی است (جدول ۵ـ۱۵). مطالعه دوقلوها، میزان همخوانی در دوقلوهای دوزیگوتی (غیر یکسان) را بین ۱۵ تا ۲۵٪ و دوقلوهای تک زیگوتی (یکسان) را بین ۳۹ تا ۴۸٪ نشان داد. اگرچه این آمارها نقش عوامل ژنتیکی را در ایجاد بیماری عروق کرونر اثبات می‌کند، ولی میزان همخوانی پایین دوقلوهای تک‌زیگوتی به وضوح بر اهمیت عوامل محیطی تأکید می‌کند.

جدول ۵ـ۱۵ خطر عود مجدد در بیماری عروق کرونر زودرس

پروباند	خطر نسبی
مرد (قبل از ۵۵ سالگی)	
برادر	۵
خواهر	۲/۵
زن (قبل از ۶۵ سالگی)	
خواهر یا برادر	۷

بیماری‌های تک‌ژنی متابولیسم لیپیدی که منجر به بیماری عروق کرونر می‌شوند

اگرچه تعداد اندکی از ناهنجاری‌های ارثی لیپوپروتئینی وجود دارد، سطوح لیپوپروتئین‌های مختلف و هایپرلیپیدمی‌ها توسط تعامل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی تعیین می‌شود. با این وجود مطالعات خانوادگی برخی از هایپرلیپیدمی‌ها نشان داده است، که ژن‌های منفرد در این موارد عامل اصلی تعیین‌کنندهٔ استعداد ژنتیکی هستند.

هایپرکلسترولمی خانوادگی

شناخته‌شده‌ترین ناهنجاری‌های متابولیسم لیپیدی هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH=Familial hypercholesterolemia) است. FH به‌طور معناداری با افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر مرتبط است و به‌صورت یک بیماری آتوزومی غالب به ارث می‌رسد. تخمین زده می‌شود که در حدود ۱ فرد از هر ۵۰۰ نفر در جمعیت عمومی و ۱ نفر از ۲۰ فرد مبتلا به بیماری عروق کرونر، دارای جهش هتروزیگوت در ژن LDLR (Low-density lipoprotein receptor) هستند. مطالعات ملکولی FH نشان داده است که، یک سری نقایص در تعداد، عملکرد و پردازش گیرنده‌های LDL موجود در سطح سلولی باعث ایجاد این بیماری می‌شود.

ژن‌های مستعدکننده

از سال ۲۰۰۷ انجام چندین مطالعه GWA در مقیاس وسیع و مطالعات پیگیری باعث شناسایی ۱۲ جایگاه مستعدکنندهٔ ابتلاء به بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد شده است. قوی‌ترین همراهی بر روی کروموزوم 9p21 شناسایی شده است (نسبت احتمالات حدود ۱/۳). نزدیک‌ترین ژن‌ها به این جایگاه، ژن‌های *CDKN2A* و *CDKN2B* می‌باشند که با آن بیش از ۱۰۰ کیلوباز فاصله دارند. جالب اینکه SNP های دارای قوی‌ترین همراهی با بیماری عروق کرونر، فقط ۱۰ کیلو باز با یک جایگاه دارای همراهی با دیابت نوع ۲ فاصله نشان می‌دهند (جدول ۲ـ۱۵). هر چند، همراهی‌های مربوط به این دو بیماری مستقل از یکدیگر بوده و در عدم تعادل پیوستگی با یکدیگر نیستند. تحقیقات فراوانی برای یافتن نقش ANRIL، یک RNA غیرکننده (noncoding RNA) که با هاپلوتایپ دارای همراهی با بیماری عروق کرونر همپوشانی نشان می‌دهد، در جریان است. این RNA در بافت‌های مرتبط با آترواسکلروز بیان می‌شود و مطالعه اولیه نشان داد که بین بیان رونوشت ANRIL و شدت آترواسکلروز همبستگی وجود دارد. هر چند شواهد بیشتر حاصل از مطالعات همراهی در مقیاس وسیع مشخص کرده است که هاپلوتایپ مشابهی در 9p21 با آنوریسم آئورت شکمی (abdominal aortic aneurysm) و آنوریسم درون جمجمه‌ای همراهی نشان می‌دهد، که پیشنهاد می‌شود که نقش آن فقط محدود به بیماری آترواسکلروز نیست. لکوس 9p21 به همراه ۱۱ لکوس دیگر، تنها بخش کوچکی از توارث‌پذیری بیماری عروق کرونر را توجیه می‌کند و احتمالاً لکوس‌های بسیار بیشتری وجود دارند که باید شناسایی شوند.

پیشرفت در شناسایی جایگاه‌های مستعدکننده، حاصل مطالعات وسیع GWA در مورد سطوح لیپیدها در خون است. واریانت‌های شایع حداقل ۳۰ لکوس، با سطوح لیپیدی موجود در گردش خون همراهی نشان داده‌اند، که تنها یک سوم این جایگاه‌ها با سطوح LDL همراهی نشان می‌دهند. Kathiresan و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند افرادی که تعداد بیشتری از آلل‌های افزاینده سطح LDL را در این لکوس‌ها به ارث می‌برند، احتمالاً سطح کلسترول LDL بالاتری (بیش از ۱۶۰ میلی‌گرم / دسی‌لیتر) نسبت به افرادی که فقط چند آلل محدود را به ارث می‌برند، دارند. فراوانی این آلل‌های افزاینده سطح LDL در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بیشتر از افراد شاهد است، که بیانگر این است که این آلل‌ها با تأثیر عمده بر روی میزان LDL، این افراد را به این بیماری مستعد می‌کنند. در بسیاری از موارد، ژن‌های موجود در این جایگاه‌ها با ناهنجاری‌های تک‌ژنی مرتبط هستند. به‌طور مثال PCSK9 دارای طیف وسیعی از آلل‌های تغییردهنده سطح LDL است که از جهش‌های نادری که سبب تغییرات عمده در LDL می‌شود (بالای ۱۰۰ میلی‌گرم / دسی‌لیتر) گرفته تا واریانت‌های با فراوانی کم و با تأثیر مختصر (مانند PCSK9R46L که دارای فراوانی آللی ۱٪ و با سطح تأثیر ۱۶ میلی‌گرم /

دسی‌لیتر) و واریانت‌های شایع با فراوانی آللی ۲۰٪ که سطح LDL را به اندازه کمتر از ۵ میلی‌گرم /دسی لیتر تغییر می‌دهد، را شامل می‌شود. تعیین توالی لکوس‌های بیشتر با روش توالی‌یابی مجدد (resequencing) احتمالاً واریانت‌های نادرتر و جهش‌هایی را در لکوس‌های مرتبط با لیپیدها آشکار خواهد ساخت، که ممکن است بتوانند نقش ژنتیک را در ایجاد بیماری عروق کرونر بیشتر آشکار کنند.

اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی (schizophrenia) یک بیماری روان‌پریشی جدّی با سن شروع در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی است. مشخصهٔ ویژه این بیماری رفتار و فرآیندهای فکری بهم ریخته همراه با افزایش اختلال در عملکردهای شغلی و اجتماعی است، که می‌تواند با توهّم و خیال‌پردازی همراه باشد.

اپیدمیولوژی

اسکیزوفرنی یک علت عمدهٔ بیماری‌های روانی مزمن است. یک درصد احتمال وجود دارد که فردی در طول زندگی خود به اسکیزوفرنی مبتلا شود و در هر زمان تقریباً ۰/۲٪ جمعیت به این بیماری مبتلا هستند. این بیماری در افراد با موقعیت اجتماعی ـ اقتصادی ضعیف‌تر رایج‌تر بوده و در مردان در سنین پایین‌تر آغاز شده و در آنها پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارد. در بین افراد مبتلا به اسکیزوفرنی متولدین فصل زمستان فراوانی بیشتری دارند که پیشنهاد می‌کند فاکتورهای محیطی همچون عفونت‌های ویروسی یا عوامل تغذیه‌ای نیز می‌توانند در ایجاد بیماری سهیم باشند.

شواهدی برای اهمیت عوامل ژنتیکی

ماهیت و درصد مشارکت عوامل ژنتیکی در اسکیزوفرنی نامشخص می‌باشد و این موضوع تا حدی به دلیل تضادهایی است که در گذشته و در حال حاضر در ارتباط با تعریف اسکیزوفرنی و واژه اسکیزوئید (Schizoid) وجود داشته است. این واژه معمولاً به صفات شبه ـ اسکیزوفرنی اشاره دارد که اغلب در بستگان فرد مبتلا به اسکیزوفرنی دیده می‌شود. مشکل به این دلیل ایجاد می‌شود که هیچ شاخص بالینی خاصی که حالت اسکیزوئید را از شخصیت سالم متمایز کند، وجود ندارد. برای سادگی در اینجا واژه اسکیزوئید به اشخاص با علائم اصلی اسکیزوفرنی اطلاق می‌شود که شدت علائم در آنها خفیف‌تر است. تخمین زده می‌شود که تقریباً ۴٪ جمعیت عمومی، مبتلا به ناهنجاری‌های مرتبط با شخصیت اسکیزوئیدی یا اسکیزوفرنی هستند.

مطالعات دوقلوها و خانوادگی

نتایج چندین مطالعه در مورد شیوع اسکیزوفرنی و شخصیت اسکیزوئید در بین خویشاوندان افراد مبتلا به اسکیزوفرنی در جدول ۶ـ۱۵ خلاصه شده است. اگر فقط اسکیزوفرنی مد نظر قرار گیرد، میزان همخوانی در مورد دوقلوهای تک‌زیگوتی فقط ۴۶٪ است، که اهمیت عوامل محیطی را پیشنهاد می‌کند. اما اگر اسیکزوفرنی و ناهنجاری شخصیتی اسکیزوئید با هم در نظر گرفته شوند، نرخ همخوانی در دوقلوهای یکسان تقریباً ۹۰٪ است.

ژن‌های مستعدکننده

مطالعات همراهی در سطح ژنوم در مورد تغییر در تعداد کپی‌ها (CNVs = Copy number Variations)، حذف‌های بزرگ (بیش از ۵۰۰ کیلوباز) مرتبط با این بیماری را در نقاط کروموزومی همچون 1q21.1، 15q13.3 و 22q11.2 شناسایی کرده است. این حذف‌ها نادر هستند، اما دارای نفوذ بالایی می‌باشند: نسبت احتمالات در مورد 15q13.3 در دو مطالعهٔ مستقل بین ۱۶ تا ۱۸ تخمین زده شده است. مشاهده کلیدی در این رابطه این است که این حذف‌ها تنها با اسکیزوفرنی همراهی نشان نمی‌دهند. حذف 1q21.1 با اوتیسم، مشکلات یادگیری و صرع نیز در ارتباط است. بنابراین مرزهای بالینی تعریف شده در مورد بیماری‌ها، منعکس‌کنندهٔ ژنتیک آنها نیست. در حالی که این حذف‌ها، بخشی از استعداد ژنتیکی به اسکیزوفرنی را توجیه می‌کنند، ممکن است توجیه‌کننده استعداد ژنتیکی به دیگر بیماری‌ها نیز باشند. احتمالاً فهم عمیق‌تر علم ژنتیک منجر به تعاریف بهتر فنوتیپ‌های بالینی خواهد شد.

جدول ۶ـ۱۵ نسبت (درصد) خویشاوندان درجه یک، افراد مبتلا به اسکیزوفرنی که به اسکیزوفرنی یا ناهنجاری اسکیزوئید مبتلا هستند

نسبت‌های خویشاوندی	نسبت (درصد) خویشاوندان		
	اسکیزوفرنی*	اسکیزوئید	مجموع اسکیزوفرنی + اسکیزوئید
دوقلوهای تک تخمی	۴۶	۴۱	۸۷
فرزندان (یک والد مبتلا به اسکیزوفرنی)	۱۶	۳۳	۴۹
خواهرها و برادران	۱۴	۳۲	۴۶
والدین	۹	۳۵	۴۴
فرزندان (دو والد مبتلا به اسکیزوفرنی)	۳۴	۳۲	۶۶
جمعیت عمومی	۱	۳	۴

* هماهنگ‌شده براساس سن

بیماری دوقطبی

بیشتر بدانیم ۲ـ۱۵

بیماری دوقطبی (bipolar disorder) یا بیماری افسردگی ـ شیدایی (manic – depressive)، شکلی از جنون (psychosis) است که در آن نوسانات شدید خلق و خوی و تزلزل احساسی دیده می‌شود. شیوع بیماری در جمعیت عادی ۰/۵ تا ۱ درصد بوده و این میزان در افرادی که دارای یک خویشاوند درجه اول مبتلا هستند به ۵ تا ۱۰٪ افزایش می‌یابد. یک مطالعه که بر روی دوقلوهای دانمارکی انجام گرفت میزان هم‌خوانی (concordance rate) را به ترتیب برای دوقلوهای MZ و DZ ۷۹٪ و ۳۴٪ محاسبه کرد. در حالی‌که میزان هم‌خوانی در مورد اختلالات تک‌قطبی (افسردگی عمیق) برای دوقلوهای MZ و DZ ۵۴٪ و ۱۹٪ بود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که اختلال دوقطبی نسبت به اختلال تک‌قطبی به میزان بیشتری تحت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی است.

مطالعات همراهی در سطح ژنوم (genome-wide association study) و مطالعات پیوستگی متعددی برای یافتن ژن‌های تأثیرگذار در بیماری دوقطبی انجام شده است. این مطالعات چندین جایگاه ژنی را بر روی کروموزوم‌های مختلف در چندین نوع مختلف جمعیت دخیل دانسته‌اند. علاوه بر این، برخی از شواهد همراهی نه چندان زیادی را بین برخی آلل‌های موجود در لکوس‌های کاندید و بیماری دوقطبی نشان داده‌اند. برخی ازاین لکوس‌ها به‌دلیل تولید محصولاتی که در یک سیستم نورترانسمیتری نقش دارند، شناسایی شده‌اند (مثل سیستم‌های سروتونین، دوپامین، نورآدرنالین). محصولات این لکوس‌ها اهداف داروهای به‌کار رفته در درمان این بیماری می‌باشند. مثال‌هایی از چنین ژن‌هایی شامل ژن‌های کدکننده منوآمین اکسیداز A (MAOA)، انتقال‌دهنده سروتونین (5HTT) و کاتکول ـ O ـ متیل ترانسفراز (COMT) هستند. COMT در استعداد ابتلاء به اسکیزوفرنی نیز همراهی نشان می‌دهد. علاوه بر این ژن‌هایی همچون DISC1 (disrupted-in-schizophrenia1)، NRG1 (neuregulin1)، DAOA (D- amino acid oxidase activator) که با اسکیزوفرنی همراهی نشان می‌دهند، با استعداد ابتلاء به بیماری دوقطبی نیز همراهی نشان می‌دهند. اگرچه این همراهی قابل اهمیت است. اما این همراهی در جمعیت‌های متفاوت به سختی قابل مشاهده بوده و نقش دقیق جهش‌های مستعدکننده بیماری نیز باید مشخص شوند.

این نتایج مشکلات مختلفی را که ممکن است در مطالعات ژنتیکی بیماری‌های پیچیده به‌طور عام و بیماری‌های روان‌پریشی به‌طور خاص با آن مواجه شد، را آشکار می‌کند. بدون شک این دسته از بیماری‌ها هتروژن بوده و این تنوع به دلیل تأثیرات فاکتورهای محیطی و ژنتیکی متعدد مستعدکننده بیماری است. همچنین تعریف فنوتیپ بیماری همیشه ساده نبوده و این تعریف در طول زمان تغییر می‌کند. چندین راهکار برای افزایش احتمال یافتن ژن‌های مسبب این بیماری ارائه شده است. فنوتیپ‌ها به یک شیوه استاندارد و دقیق تعریف می‌شوند. تعداد زیادی نمونه از بیماران مبتلا، که فنوتیپ آنها به دقت تعریف شده است باید جمع‌آوری شود تا بتوان قدرت تشخیص همراهی‌ها و پیوستگی‌ها را بالا برد. هتروژنی را می‌توان با مطالعه انواع زیرگروه‌های بالینی بیماری و به وسیله انجام مطالعات در جمعیت‌های همگن از لحاظ ژنتیکی کاهش داد.

واریانت‌های ژنتیکی شایع نیز در اتیولوژی اسکیزوفرنی نقش دارند. متا آنالیزهای اخیر مطالعات GWA، وجود همراهی‌هایی را بین ناحیه HLA بر روی کروموزوم 6p22.1 ـ 6p21.3 شناسایی کرده است، که پیشنهاد می‌کند اجزای سیستم ایمنی در خطر ابتلا به این بیماری نقش دارند. همراهی‌هایی بین واریانت‌های مجاور ژن NRGN و ژن TCF4 مشاهده شده است که حاکی از نقش مسیرهای بیولوژیک دخیل در تکوین مغز، حافظه و شناخت (Cognition) در ایجاد بیماری است. آنالیز اطلاعات GWA موجود در سال ۲۰۰۹، به‌وسیله کنسرسیوم بین‌المللی اسکیزوفرنی، موجب پیشنهاد این ایده شد که احتمالاً هزاران واریانت شایع که هر کدام سهمی اندکی دارند، مجموعاً می‌توانند بخش عمده‌ای از توارث‌پذیری اسکیزوفرنی را توجیه کنند.

بیماری آلزایمر

جنون (dementia) حالتی است که با اختلال برگشت‌ناپذیر، پیشرونده و فراگیر ذهن، حافظه، مهارت‌های اجتماعی و کنترل واکنش‌های احساسی مشخص می‌شود. اتیولوژی جنون متعدد بوده و در اثر طیفی از علل غیرژنتیکی همچون بیماری‌های عروقی و عفونت‌هایی مانند AIDS و دلایل ژنتیکی ایجاد می‌شود. بیماری آلزایمر (AD) رایج‌ترین علت جنون در افراد مبتلا به جنون با شیوع زودرس (سن کمتر از ۶۰ سال، یا قبل از سالخوردگی (Presenile)) و با شروع دیررس (بعد از ۶۰ سالگی یا سالخوردگی (Senile)) است. تظاهرات نوروپاتولوژیک مرسوم در افراد مبتلا به AD ، وجود رسوبات آمیلوئیدی در تجمعات نوروفیبریلار و پلاک‌های نورونی (یا سالخوردگی) است. همچنین افراد مبتلا به سندرم داون در معرض خطر افزایش یافته ابتلا به جنون هستند، که در نمونه‌گیری پس از مرگ، در آنها یافته‌های CNS مشابه افراد مبتلا به آلزایمر دیده می‌شود.

اپیدمیولوژی

نتایج تعداد محدودی از مطالعات مربوط به بروز و شیوع AD در دسترس می‌باشد، که این به دلیل عدم اطمینان در مورد نتایج است. با این وجود مشخص شده است که خطر ایجاد AD با افزایش سن به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد (جدول ۷ـ۱۵).

مطالعات خانوادگی و مطالعات دوقلوها

تفاوت در سن شروع AD در دوقلوهای همسان با عوامل محیطی ارتباط دارد. اما دشواری‌های بسیاری در ارتباط با مطالعات خانوادگی مربوط به AD وجود دارد. زیرا بسیاری از مطالعات بر مبنای تشخیص بالینی بوده و در یک نسبت قابل توجهی از افراد با تشخیص بالینی AD، پس از مرگشان مشخص شد که علت جنون در آنها عوامل دیگری همچون بیماری آتروواسکلروز عروق مغزی بوده است. تلاش‌ها برای تأیید تشخیص AD در بستگان کسانی که در اثر این بیماری فوت کرده‌اند، اغلب ناموفق می‌باشند. همچنین با توجه به سن دیررس شروع بیماری واضح است که کسب بودجه برای مطالعات آینده‌نگر مربوط به بررسی خطر در فرزندان عموماً نه مفید و نه امکان‌پذیر است. بنابراین مطالعات خانوادگی مربوط به خطر ایجاد بیماری در خواهرها ـ برادرها تنها نوع امکان‌پذیر مطالعات خانوادگی برای تولید اطلاعات قابل اطمینان است. اگرچه گزارش‌های متعددی از خانواده‌های مبتلا به AD وجود دارد که توارث آنها منطبق با شیوهٔ توارث اتوزومی غالب است، اما خطر عود مجدد در تعدادی دیگر از خانواده‌ها، برای خویشاوندان درجه اول کمتر از ۱۰٪ ذکر شده است. میزان خطر وابسته به سن است و در صورتی که بیماری در افراد مبتلا در سن پایین‌تر تشخیص داده شود، خطر عود مجدد بیشتر خواهد بود.

جدول ۷ـ۱۵ تخمین شیوع تجمعی (افزایشی) وابسته به سن جنون

بازه سنی (سال)	شیوع (٪)
کمتر از ۷۰ سال	۱/۳
۷۰ـ۷۴	۲/۳
۷۵ـ۷۹	۶/۴
۸۰ـ۸۴	۱۵/۳
۸۵ـ۸۹	۲۳/۷
۹۰ـ۹۴	۴۲/۹
بیش از ۹۵ سال	۵۰/۹

الکلیسم

بیشتر بدانیم ۳ـ۱۵

تقریباً ۱٪ مردان و بین ۳ تا ۵٪ زنان در ایالات متحده، به الکلیسم (alcoholism) مبتلا می‌شوند. الکلیسم به اختلالی گفته می‌شود که مشخصهٔ آن مصرف مداوم الکل است، به‌طوری‌که باعث آسیب‌دیدگی جدی عملکردهای شغلی و اجتماعی فرد می‌شود. الکلیسم هم شامل سوءمصرف الکل و هم وابستگی به الکل است. بیش از صد مطالعه نشان داده است که این بیماری تجمع خانوادگی نشان می‌دهد: خطر ابتلا به الکلیسم در بین افرادی که دارای یک والد مبتلا می باشند، سه تا پنج برابر بیشتر از افرادی است که والدین سالم دارند. مطالعات دوقلوها، میزان هم‌خوانی (concordance rate) دوقلوهای DZ را کمتر از ۳۰٪ و در مورد دوقلوهای MZ بیش از ۶۰٪ تخمین زده‌اند. مطالعات فرزندخواندگی (adoption study) نشان داده است که فرزندان یک والد الکلی، حتی اگر توسط والدین غیرالکلی پرورش یافته باشند، دارای خطر ۴ برابری ابتلا به الکلیسم می‌باشند. برای کنترل اثرات والد احتمالی از جانب مادر الکلی، برخی از مطالعات فقط بر روی فرزندان دارای پدر مبتلا به الکلیسم تمرکز کرده‌اند. نتایج در هر دو شیوه مطالعه یکسان بوده است. اطلاعات حاصل پیشنهاد می‌کنند که ممکن است برخی از ژن‌ها افراد را به این عارضه مستعد کنند.

برخی از محققین دو زیرگروه اصلی الکلیسم را مشخص کرده‌اند. الکلیسم نوع I، افرادی هستند که در سنین پس از ۲۵ سالگی مبتلا شده و شامل زنان و مردان بوده و از نظر روانی وابستگی بیشتری به الکل دارند. این افراد تمایل دارند که مصرف‌کنندگان درون‌گرا باشند و به تنهایی الکل را مصرف می‌کنند. این نوع الکلیسم تجمع خانوادگی کمتری نشان می‌دهد (توارث‌پذیری حدود ۰/۲۱) و شدت ابتلا کمتر بوده و راحت‌تر درمان می‌شود. الکلیسم نوع II عمدتاً در مردان دیده می‌شود و سن شروع آن زیر ۲۵ سال است و معمولاً در افرادی دیده می‌شود که برون‌گرا بوده و در جستجوی هیجان هستند. درمان این نوع مشکل‌تر بوده و تجمع خانوادگی بیشتری نشان می‌دهد و توارث‌پذیری‌ای در حدود ۰/۵۵ تا بیش از ۰/۸ نشان می‌دهند.

مدت زیادی است که مشخص شده پاسخ فیزیولوژیک افراد به الکل می‌تواند تحت تأثیر تنوع آنزیم‌های کلیدی متابولیزه کننده الکل باشد. این آنزیم‌ها شامل الکل دهیدروژناز (ADH) که اتانول را به استالدهید تبدیل می‌کند و آلدهید دهیدروژناز (ALDH) که استالدهید را به استات تبدیل می‌کند، می‌باشند. بخصوص یک آلل ژن ALDH2 (ALDH2*2) که منجر به تجمع بیش از حد استالدهید، برافروختگی چهره، افزایش ضربان قلب و سرخوشی می‌شود. به دلیل اثرات نامطلوبی که اشخاص دارای آلل ALDH2*2 تجربه می‌کنند، این افراد به احتمال کمتری الکلی می‌شوند. این آلل محافظت‌کننده، در برخی از جمعیت‌های آسیایی شایع بوده و در دیگر جمعیت‌ها نادر است.

تعدادی اسکن ژنومی در کوهورت‌های بزرگ (large cohorts) متشکل از افراد مورد (الکلی‌ها) و شاهد (غیرالکلی به‌عنوان کنترل) انجام شده است. یکی از سازگارترین مطالعات، واریانت‌هایی از ژن‌های کدکننده اجزای گیرنده گاما ـ آمینوبوتیریک اسید (GABA receptor) را در همراهی با اعتیاد به الکل معرفی کرد. این یافته به این دلیل مورد توجه زیست‌شناسان قرار گرفت، که سیستم نوروترانسمیتر GABA سیگنال‌های تحریکی را در نورون‌ها مهار کرده و باعث القای اثرات آرام‌بخش می‌شود. نشان داده شده که الکل ترشح GABA را افزایش می‌دهد و واریانت‌های آللی گیرنده GABA ممکن است باعث تغییر این حالت شوند.

البته لازم به یادآوری است، اگرچه در اینجا ژن‌هایی معرفی می‌شوند که ممکن است باعث افزایش استعداد ابتلا به الکلیسم شوند، اما باید در نظر داشت که ایجاد این بیماری علاوه بر ژن‌های مستعدکننده، نیاز به عوامل محیطی مساعد نیز دارد.

منابع:

Jorde BL, Carey JC, Bamshad MJ. **Medical Genetics** (4th ed.) Mosby, 2010,

مطالعات بیوشیمیایی

نشان داده شده است که رسوبات آمیلوئیدی در تجمعات نوروفیبریلار و پلاک‌های نورونی دارای پروتئین پیش‌ساز بتا آمیلوئیدی A4 (APP) هستند. همچنین نشان داده شده است که جزء پروتئینی عمدهٔ تجمعات نوروفیبریلار، از یک پروتئین متصل به میکروتوبول‌ها (Microtubule associated protein = MAP) موسوم به *Tau* (τ) مشتق شده است. Tau و MAPهای دیگر با اتصال به بتا ـ توبولین باعث پایدارسازی میکروتوبول‌ها می‌شوند.

اختلالات تک‌ژنی

شناسایی APP در رسوبات آمیلوئیدی پلاک‌های نورونی و همچنین تعیین موقعیت ژنی APP در نزدیکی انتهای دیستال کروموزوم 21q که با ویژگی‌های فنوتیپی سندرم داون در ارتباط است و نیز افزایش خطر ابتلاء به AD در بیماران مبتلا به سندرم داون، منجر به ارائهٔ این فرضیه شد که مضاعف‌سازی ژن APP می‌تواند یکی از علل AD باشد. پیوستگی لکوس APP در مطالعه بر روی خانواده‌های مبتلا به AD با شروع زودرس تعیین شده و امروزه نیز مشخص شده است که جهش در APP علت درصد اندکی از موارد ابتلا به AD است.

مطالعات پیوستگی در AD با شروع زودرس همچنین باعث کشف یک جایگاه ژنی دیگر بر روی کروموزوم 14p شد. مشخص گردید که در درصدی از افراد مبتلا جهش‌هایی در ژن پرەسنیلین ـ ۱ [*Presenilin-1 (PSEN-1)*] که یکی از اجزای مسیر سیگنال‌دهی notch است، وجود دارد. ژن دوم یعنی پرەسنیلین ـ ۲ (*PSEN-2*) که دارای همولوژی با *PSEN1* است و موقعیت آن برروی کروموزوم 1q تعیین شد، در تعداد اندکی از خانواده‌های مبتلا به AD جهش یافته بود. پروتئین‌های غشایی اینتگرال *PSEN1* و *PSEN2* دارای چندین دومن درون غشایی هستند که درون غشای شبکه آندوپلاسمی و کمپلکس گلژی قرار می‌گیرند. تمام اشکال جنون پیش سالخوردگی (Presenile dementia) که از توارث آتوزومی غالب پیروی می‌کنند، نفوذ بالایی را نشان می‌دهند.

ژن‌های مستعدکننده

مهم‌ترین عوامل ژنتیکی خطرساز شناخته شده در AD با شروع دیررس، وجود چند پلی‌مورفیسم در ژن آپولیپوپروتئین E (*APOE*) است. این جایگاه ژنی در اوایل دههٔ ۱۹۹۰ از طریق مطالعات پیوستگی شناسایی شد. ژن APOE دارای سه ایزوفرم پروتئینی ε2 ، ε3 و ε4 است. مطالعات متعدد در جمعیت‌ها و گروه‌های نژادی مختلف افزایش فراوانی آلل ε4 را در افراد مبتلا به AD خانوادگی یا شروع دیررس و AD تک‌گیر (اسپوراديک) نشان داده است. علاوه بر این آلل ε2 نیز با کاهش خطر ابتلا به این بیماری همراهی نشان می‌دهد. وجود آپولیپوپروتئین E در پلاک‌های نورونی و تجمعات نوروفیبریلار، در کنار نقش APOE در انتقال لیپیدها، احتمالاً در ارتباط با آسیب نورونی و بازسازی دوباره‌ای که در AD دیده می‌شود، شواهد بیشتری را در مورد نقش احتمالی این پروتئین در تسریع فرآیند تحلیل عصبی (neurodegenerative) در AD فراهم می‌آورد.

هر چند آلل APOEε4 در بیش از ۴۰٪ موارد AD دیده می‌شود، این یک عامل خطر مهمی است که بیشترین همراهی را با سن شروع AD نشان می‌دهد، تا اینکه بتواند خطر مطلقی را برای ابتلاء به AD فراهم آورد. بنابراین آلل APOE ε4 نه برای ایجاد AD ضروری بوده و نه کافی است، که مجدداً بر اهمیت دیگر فاکتورهای سببی محیطی و ژنتیکی تأکید دارد.

در سال ۲۰۰۹ متا آنالیزهای وسیع مطالعات GWA شامل ۶۰۰۰ مورد و ۱۰۰۰۰ نفر شاهد باعث افزایش دانش ما در مورد جایگاه‌های ژنی مستعدکننده AD شد. شواهد معتبر نشان‌دهنده همراهی واریانت‌های شایع ژن کلاسترین (Clusterin) یا CLU (که قبلاً به *آپولیپوپروتئین J* مشهور بود) است. از آنجا که این پروتئین را می‌توان در پلاک‌های آمیلوئید یافت، پس ژن کد کنندهٔ آن یک کاندید عملکردی ایده‌آل است. همراهی‌ها همچنین در دو لکوس دارای ژن‌های *CR1* و *PICALM* نیز وجود داشت. مطالعات بیشتر برای روشن‌شدن مکانیسم‌های مرتبط با این لکوس‌های همراه لازم است و احتمالاً کشفیات آینده منجر به شناسایی تعداد لکوس‌های بسیار بیشتر با اثرات اندک در ایجاد بیماری خواهد شد.

هموکروماتوز

هموکروماتوز (hemochromatosis) شایع‌ترین اختلال متابولیسم آهن بوده که منجر به تجمع آهن می‌شود. کبد، آسیب‌پذیرترین بافت در این بیماری است که تجمع آهن در آن باعث سیروز و از کار افتادن آن می‌شود. بیماران در معرض خطر افزایش یافته ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار هستند. اندام‌های دیگر همچون پانکراس، قلب، غده هیپوفیز، پوست و مفاصل نیز ممکن است دچار اختلال شوند. سرپار آهن را به راحتی می‌توان به‌وسیلهٔ حجامت (Venesection) درمان کرد و این روش برای کاهش بیماری‌زایی و مرگ و میر بسیار مؤثر است. نسبت مردان مبتلا به زنان مبتلا ۱۵:۱ است. در جمعیت عمومی معمولاً تمام افراد مبتلا به هموکروماتوز تشخیص داده نمی‌شوند و افراد مبتلا به سرپار آهن (iron overload) به دلایل مختلف ممکن است به اشتباه هموکروماتوز تشخیص داده شوند.

پیوستگی و شناسایی ژنی

ژن HFE در نزدیکی ناحیهٔ HLA بر روی 6p21 در سال ۱۹۹۶ کشف گردید. دو واریانت از این ژن معرفی شده‌اند: *C282Y* و *H63D*. بین ۸۵ تا ۱۰۰ درصد افراد مبتلا (بسته به نوع جمعیت) هموزیگوت‌های C282Y هستند و فراوانی حاملین در اروپای شمالی تقریباً ۱ در ۱۰ است. H63D در جمعیت عمومی بسیار شایع‌تر بوده و هموزیگوسیتی در مورد این واریانت با افزایش خطر متوسط (حدود ۴ برابر) ابتلا به هموکروماتوز همراه است. هتروزیگوت‌های مرکب C282Y و H63D با کاهش نفوذ بیماری مرتبط است؛ تصور بر این است که فقط ۱٪ این افراد علائم بیماری را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد که هموزیگوت‌های C282Y افزایش خطر ابتلا به هموکروماتوز را نشان می‌دهند و پیشنهاد شده است که غربال‌گری جمعیتی در مورد این بیماری مفید خواهد بود، زیرا سرپار آهن را می‌توان به سادگی درمان کرد. هر چند مطالعات بر مبنای جمعیت پیشنهاد می‌کند که نفوذ هموکروماتوز ارثی به دلیل هموزیگوت بودن C282Y ممکن است تا کمتر از ۱ درصد باشد.

آزمایش ژنتیک

انجام آزمایش ژنتیک برای خانواده‌هایی که در آن فرد مراجعه‌کننده برای مشاوره (index case) هموزیگوت C282Y و یا هتروزیگوت مرکب C282Y و H63D است مرسوم است. استراتژی فعلی در مرحلهٔ اول شامل انجام آزمایش در مورد زوجین برای تشخیص حامل بودنشان است، زیرا شانس ۱ به ۱۰ وجود دارد که این افراد هتروزیگوت C282Y باشند. اگر فرزندان ژنوتیپ مستعدکننده را به ارث برده باشند، پایش سالانه فریتین سرم برای تشخیص سرپار آهن در مراحل اولیه و شروع درمان سریع توصیه می‌شود.

هتروژنی ژنتیکی

هموکروماتوز از لحاظ ژنتیکی بیماری هتروژنی است (جدول ۸-۱۵)، که در آن جهش‌هایی در ژن گیرنده ترانسفرین ـ ۲ (TFR2) و ژن SLC40A1 که کدکننده فروپورتین (Ferroportin) است نیز مشاهده می‌شود. علاوه بر اشکال شایع بیماری با توارث مغلوب و شروع در بزرگسالی، انواع نادر با شروع در جوانی همراه با سرپار آهن و از کار افتادن کبد قبل از سن ۳۰ سالگی نیز وجود دارد که در صورت عدم درمان کشنده خواهد بود. هموکروماتوز نوزادی شدیدترین شکل بیماری است که دارای اتیولوژی ناشناخته‌است.

ترومبوز وریدی

ترومبوز وریدی (Venous thrombosis) یکی از معضلات سلامت در سرتاسر جهان است که در کودکان بروز ۱ به ۱۰۰۰۰ و در دوران بیماری بروز ۱ به ۱۰۰ دارد. ترومبوآمبولیسم وریدی شامل ترومبوز عمیق وریدی و آمبولیسم ریوی، یک بیماری پیچیده است که نتیجهٔ تعاملات چندگانه بین عوامل خطر اکتسابی و ارثی است (کادر ۲ـ۱۵). همچنین ترومبوفیلی ارثی (inherited thrombophilias) خطر سقط جنین را به صورت سقط اولیه و مرده‌زایی (Stillbirth) افزایش می‌دهد.

جدول ۱۵ـ۸ هتروژنی ژنتیکی در هموکروماتوز

نوع	توارث	ژن	موقعیت کروموزومی	سن شروع
HFE	آتوزومی مغلوب	HFE	6p21.3	سنین ۴۰ تا ۶۰ سال
HFE2A	آتوزومی مغلوب	HFE2	1q21	کمتر از ۳۰ سال (جوانان)
HFE2B	آتوزومی مغلوب	HAMP	19q13	کمتر از ۳۰ سال (جوانان)
HFE3	آتوزومی مغلوب	TFR2	7q22	سنین ۴۰ تا ۶۰ سال
HFE4	آتوزومی غالب	SLC4OA1	2q32	بالای ۶۰ یا ۷۰ سال*

* بالای ۶۰ سال در مردان و بالای ۷۰ سال در زنان

کادر ۱۵-۲ علت‌های اکتسابی و ارثی ترومبوز وریدی

ارثی

شایع

فاکتور V لیدن (R506Q)

واریانت G20210A پروترومبین

جهش هموزیگوت C677T در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)

نادر

نقص آنتی‌ترومبین

نقص پروتئین C

نقص پروتئین S

اکتسابی

جراحی یا آسیب

عدم تحرک طولانی

ترومبوز پیشین

حاملگی

داروهای ضد بارداری خوراکی یا درمان جایگزینی هورمونی

سن بالاتر

شناسایی ژن‌ها

شناسایی دو واریانت با فراوانی اندک که در اروپائیان شایع است، موجب افزایش درک ما از ترومبوز وریدی شده است. واریانت R506Q فاکتور V لیدن باعث ایجاد مقاومت در فاکتور V لیدن در برابر تجزیه توسط پروتئین C فعال شده و بنابراین باعث افزایش تولید ترومبین می‌شود. واریانت G20210A پروترومبین که در 3′-UTR واقع شده است، باعث افزایش سطح پروترومبین می‌شود. این واریانت باعث افزایش خطر ابتلا به ترومبوز به میزان ۴ تا ۵ برابر در حالت هتروزیگوت می‌شود (جدول ۹-۱۵). اما افراد هموزیگوت برای یکی از لکوس‌ها و افراد هتروزیگوت در هر دو جایگاه در معرض خطر ابتلاء به ترومبوز وریدی (تا بیش از ۸۰ برابر) هستند.

اخیراً مطالعات GWA یک همراهی را بین واریانت‌های شایع واقع در نزدیکی ژن *HIVEP1* و ترومبوز وریدی شناسایی کرده است. این جایگاه نسبت به واریانت‌های فاکتور V لیدن و پروترومبین اثر بسیار کمتری (در استعداد ابتلا به این بیماری) دارد و در حالت هتروزیگوت افزایش خطر تا حد ۱/۲ برابر نشان می‌دهد، اما این واریانت بسیار شایع است (فراوانی ۲۰٪ در بین اروپائیان). مکانیسم بیولوژیک این همراهی نامشخص است، اما یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که واریانت‌های ژنتیکی شایع، در توارث‌پذیری این بیماری مشارکت دارند.

تست ژنتیکی

علت ۵۰٪ موارد ترومبوآمبولیسم وریدی، واریانت‌های فاکتور V لیدن و پروترومبین است. در حال حاضر انجام تست ژنتیک در این موارد شایع بوده، اما شواهدی مبنی بر اینکه تشخیص نقایص ارثی ترومبوفیلی می‌تواند باعث تغییر در مدیریت بیماری فرد مراجعه‌کننده شود، وجود ندارد. با این حال، اگر استعداد ژنتیکی فرد مشخص شود، تست ژنتیکی را می‌توان به بستگان درجه اول

جدول ۱۵ـ۹ فراوانی واریانت‌های G20210A پروترومبین و فاکتور V لیدن در جمعیت انگلستان و خطر مربوط به آنها در ایجاد ترومبوز وریدی

عامل خطر	وضعیت	فراوانی جمعیتی	افزایش خطر تقریبی*
فاکتور V لیدن	هتروزیگوت	۴٪ (۱ به ۲۵)	۴/۹
	هموزیگوت	۰/۱۵٪ (۱ به ۶۲۵)	۸۰-۱۰
پروترومبین	هتروزیگوت	۲٪ (۱ به ۵۰)	۳/۸
	هموزیگوت	۰/۰۴٪ (۱ به ۲۵۰۰)	ناشناخته
FVL و پروترومبین	هتروزیگوت برای هر دو جایگاه	۰/۰۸٪ (۱ به ۱۲۵۰)	۲۰

* این ارقام در حضور نقایص پروتئین S ، پروتئین C و آنتی‌ترومبین افزایش خواهد یافت.

فرد نیز پیشنهاد داد. کسانی که نتایج تست در آنها مثبت بوده، ممکن است بتوانند خطر ایجاد ترومبوز را در خود کاهش دهند، به‌طور مثال با استفاده از پیشگیری‌کننده‌های ایجاد لخته خون در مواقعی همچون جراحی که خطر ایجاد ترومبوز افزایش پیدا می‌کند. افزایش فهم ما در مورد استعداد ابتلا به ترومبوز همچنین بر روی انتخاب داروهای ضد بارداری خوراکی توسط زنان تأثیر خواهد گذاشت.

تخریب ماکولار وابسته به سن

تخریب ماکولار وابسته به سن (Age-related macular degeneration = AMD) اولین علت از بین رفتن بینایی و ایجاد نابینایی است که در حدود ۵۰ میلیون نفر از افراد مسن در سراسر جهان به آن مبتلا هستند. مشخصهٔ اصلی AMD ، از دست رفتن تدریجی بینایی در مرکز که می‌توان علت آن را به تغییرات تخریبی و ایجاد رگ‌های جدید در حد فاصل بین شبکیه عصبی (neural retina) و مشیمیه (Choroid) زیرین نسبت داد.

تحقیق در مورد اتیولوژی AMD پیشنهاد می‌کند که این بیماری پیچیده و چند عاملی است. مطالعات خانوادگی شواهد محکمی را در مورد توارث‌پذیری AMD فراهم آورده است. خطر بیشتر برای بستگان درجه یک مبتلایان AMD و همخوانی بیشتر در دوقلوهای تک‌زیگوتی نسبت به دوقلوهای دو زیگوتی از جملهٔ این شواهد است.

واریانت‌های ژنتیکی مستعدکنندهٔ شناخته شده بر نقش کلیدی سیستم کمپلمان (complement system) در اتیولوژی AMD تأکید دارد. از سال ۲۰۰۵ مطالعات متعددی نشان داده است که واریانت‌های شایع ژن *CFH* با AMD مرتبط هستند. این ژن کدکننده فاکتور H ، مهارکننده اصلی مسیر آلترناتیو کمپلمان است که درون دروسن (drusen) تجمع می‌یابد. با آنالیز ۱۵۳۶ عدد SNP در لکوس CFH در ۱۲۰۰ بیمار و ۹۰۰ شاهد، Maller و همکاران (۲۰۰۶) دو همراهی ژنتیکی مستقل را کشف کردند: اولین همراهی واریانت کدکننده شایع Y402H بود و دومی SNP شایع rs1410996 موجود در اینترون CFH بود. این واریانت‌ها دارای اثرات قابل توجهی هستند. افراد هموزیگوت برای هاپلوتایپ پرخطر در مورد هر دو واریانت، دارای خطر افزایش یافته ۱۵ برابری ابتلا به بیماری در مقایسه با هموزیگوت‌های هاپلوتایپ کم‌خطر هستند.

پس از آن همراهی‌هایی بین واریانت موجود در لکوس‌های حاوی ژن‌های کمپلمان ۲ (C2) ، فاکتور کمپلمان B (CFB) و کمپلمان ۳ (C3) کشف شد. علاوه بر این، شواهدی محکم در مورد همراهی بین ARMS2 بر روی کروموزوم 10q26 و AMD وجود دارد. واریانت‌های شناخته شده مجموعاً درصد قابل توجهی از توارث‌پذیری AMD را شامل می‌شوند و توضیح دهنده حداقل نیمی از خطر AMD مربوط به برادر ـ خواهر فرد مبتلا هستند. اثرات تجمعی آنها بر روی خطر افزایشی بوده و شواهدی در مورد اپیستازی وجود ندارد. در حال حاضر ملکول‌های دخیل در فعال‌سازی و تنظیم کمپلمان اهداف اصلی مداخلات درمانی در AMD هستند.

مطالعات بیشتر

Adams PC 2002 Hemochromatosis: clinical implications. Medscape Gastroenterology eJournal 4
A summary of clinical aspects of hemochromatosis and the role of genetic testing.

Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL et al 2008 Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. Nat Genet 40:955-962
The latest and largest meta-analysis of genome-wide association studies for Crohn disease, which is an excellent example of state-of-the-art methodology. Useful information is included on noteworthy genes found within the associated loci.

Maller J, George S, Purcell S et al 2006 Common variation in three genes, including a noncoding variant in *CFH*, strongly influences risk of age-related macular degeneration. Nat Genet 38:1055-1059
A publication describing the discovery or confirmation of five important susceptibility variants for age-related macular degeneration, which demonstrates that there is no epistasis between them.

Heston LL 1966 Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. Br J Psychiatry 112:819-825
A classic paper demonstrating genetic factors in the etiology of schizophrenia.

Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al 2001 Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn disease. Nature 411:599-603
Description of the positional cloning strategy which led to the identification of the NOD2/CARD15 *susceptibility gene for Crohn disease.*

Kathiresan S, Willer CJ, Peloso G et al 2008 Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. Nat Genet 41:56-65
Meta-analysis of genome-wide association studies which identified and confirmed 30 distinct loci associated with circulating lipid levels. The paper also considers how the allelic dosage at these loci influences the proportion of individuals with clinically high lipid concentrations and discusses the spectrum of alleles that exist at the loci.

Lango H; UK Type 2 Diabetes Genetics Consortium, Palmer CN, Morris AD, Zeggini E et al 2008 Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk. Diabetes 57:2911-2914
Recent publication describing the effects of multiple variants that predispose to type 2 diabetes.

Nejentsev S, Walker N, Riches D et al 2009 Rare variants of *IFIH1*, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. Science 324:387-389
A resequencing study demonstrating that rare variants in the IFIH1 *gene predispose to type 1 diabetes. This is an excellent example of GWA study follow-up to identify a causal gene.*

Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al 2001 A frameshift mutation in NOD2 associated with Crohn disease. Nature 411:603-606
Description of the positional cloning strategy that led to identification of the NOD2/CARD15 *susceptibility gene for Crohn disease.*

Prokopenko I, McCarthy MI, Lindgren C 2008 Type 2 diabetes: new genes, new understanding. Trends Genet 24:613-621
A review of the first genome-wide association studies for type 2 diabetes: loci identified, insights gained, and challenges remaining.

Seligsohn MD, Lubetsky A 2001 Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 344:1222-1231
A comprehensive review of hereditary thrombophilia.

Wicker LS, Clark J, Fraser HI et al 2005 Type 1 diabetes genes and pathways shared by humans and NOD mice. J Autoimmun 25 Suppl:29-33
A review of the value of the NOD mouse model in identifying susceptibility genes for type 1 diabetes.

نکات مهم

۱- در اتیولوژی بسیاری از بیماری‌های شایع مربوط به انسان، هر دو عامل محیطی و ژنتیکی نقش دارد. عوامل ژنتیکی را می‌توان به عنوان استعداد توارثی یا استعداد ژنتیکی به بیماری مربوطه در نظر گرفت.

۲- احتمالاً نحوه توارث بیماری‌های شایعی همچون دیابت شیرین، بیماری کرون، فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر اسکیزوفرنی، بیماری آلزایمر، هموکروماتوز، ترومبوز وریدی و تخریب ماکولار وابسته به سن به‌صورت چند عاملی است. بسیاری از این بیماری‌ها هتروژن بوده و دارای انواعی از زیر گروه‌ها هستند که به علت ترکیب متفاوتی از عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شوند.

۳- برای ممانعت از ابتلاء به بیماری‌های شایع ابتدا باید عوامل محیطی مسبب را تعیین کرد و سپس افراد دارای استعداد ژنتیکی به چنین عواملی، را شناسایی کرد.

۴- لکوس‌های مستعدکننده به بیماری‌های شایع مختلف شناسایی شده‌اند. با استفاده از مطالعات همراهی در سطح ژنوم در چند سال گذشته پیشرفت‌های چشمگیری صورت گرفته است. مطالعات پیگیری، شناسایی واریانت‌های مسبب در چنین لکوس‌هایی را شروع کرده‌اند. برای مثال تعیین توالی لکوس دیابت نوع ۱ منجر به شناسایی واریانت با فراوانی اندک در ژن IFIH1 شده است.

بخش ۳
ژنتیک
بالینی

فصل ۱۶

ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدشکلی

یقیناً آنها اساسی بسیار عجیبی به بیماری‌ها می‌دهند.

«افلاطون»

شکل‌گیری یک انسان، فرآیندی که گاهی اوقات به **ریخت‌زایی** (morphogenesis) معروف است شامل فرآیندهای زیست‌شناسی سلولی بسیار پیچیده‌ای است و اگرچه تنها بخشی از آن درک شده است، اما اسرار آن در حال آشکار شدن می‌باشد (به فصل ۶ مراجعه کنید). با توجه به پیچیدگی فوق‌العاده این فرآیندها جای تعجب نیست که گاهی اوقات در مسیر غلطی پیش می‌روند و همچنین جای تعجب نیست که در بسیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی عوامل ژنتیکی به وضوح نقش دارند. تا به حال حدود ۲۴۰۰ سندرم بدشکلی توصیف شده‌اند که تصور بر این است ژن‌های منفرد در آسیب‌شناسی ملکولی آنها نقش دارند، حداقل ۵۰۰ ژن در این رابطه شناسایی شده و بیشتر از ۲۰۰ ژن دیگر نیز در این رابطه نقشه‌برداری شده است. به‌علاوه بیشتر از ۵۰۰ سندرم دیگر شناسایی شده‌اند که به‌صورت تک‌گیر (اسپورادیک) ایجاد می‌شوند، ولی دلایل ایجاد آنها هنوز نامشخص است. در این فصل تأثیر کلی این ناهنجاری‌ها را بر روی ریخت‌زایی با مروری بر موارد زیر، مورد بررسی قرار دهیم:

۱ـ بروز ناهنجاری‌ها در مراحل مختلف از زمان لقاح به بعد

۲ـ ماهیّت هر یک از ناهنجاری‌ها و شیوهٔ طبقه‌بندی آنها

۳ـ علل ایجاد آنها در صورت مشخص بودن و تأکید خاص بر نقش ژنتیک در ایجاد آنها.

بروز

سقط خود به خودی در سه ماههٔ اول حاملگی

تخمین زده می‌شود که ۵۰٪ موارد حاملگی‌های انسان قبل از لانه‌گزینی در روز پنجم تا ششم پس از لقاح و یا کمی پس از آن (یعنی قبل از این که فرد از بارداری خود مطلع شود) سقط می‌شوند. از بین حاملگی‌هایی که فرد از وجود آن اطلاع دارد، حداقل در ۱۵٪ موارد قبل از هفتهٔ دوازدهم حاملگی سقط خودبخودی رخ می‌دهد. حتی وقتی که بقایای سقط نیز در دسترس است، اغلب تعیین علت سقط بسیار مشکل است. هر چند مطالعهٔ دقیق تعداد زیادی از رویان‌هایی که به‌طور خودبه‌خودی سقط شده‌اند، نشان داد که ۸۰ تا ۸۵٪ موارد رویان‌های سقط شده دارای ناهنجاری ساختاری عمده‌ای هستند. این ناهنجاری‌ها بسیار متنوع می‌باشند و از فقدان جنین در کیسهٔ حاملگی در حال تکوین (که به آن **تخمک آسیب‌دیده** (blighted ovum) می‌گویند)، تا رویانی با شکل معیوب و یا وجود ناهنجاری فقط در یکی از اعضای بدن را شامل می‌شود.

حدود ۵۰٪ همه سقط‌های خودبخودی دارای ناهنجاری‌های کروموزومی همچون تریزومی، منوزومی و تریپلوئیدی هستند. این نسبت وقتی که ناهنجاری‌های ساختاری عمده وجود دارد به ۶۰٪ هم می‌رسد و بسیار محتمل است که بقیه موارد به علت وجود ناهنجاری‌های تک‌ژنی از نو (*de novo*) یا تحت میکروسکوپی ایجاد شده باشند.

ناهنجاری‌های مادرزادی و مرگ و میر پیش از تولد

مرگ و میر پیش از تولد (perinatal mortality) تمام موارد مرده‌زایی از هفتهٔ ۲۸ حاملگی تا مرگ نوزادان در هفته اول پس از تولد را شامل می‌شوند. از میان همه موارد مرگ پیش از تولد، ۲۵ تا ۳۰٪ موارد در نتیجه ناهنجاری‌های ساختاری جدی ایجاد می‌شود و در ۸۰٪ این موارد عوامل ژنتیکی نقش دارند. در کشورهای در حال توسعه که در آنها عوامل محیطی و ارائه مراقبت‌های بهداشتی نقش مهم‌تری ایفاء می‌کند، سهم نسبی ناهنجاری‌های ساختاری در مرگ و میر قبل از تولد کمتر است.

نوزادان

بررسی بروز آنومالی‌های جزئی و عمده در نوزادان در

ویرایش چهاردهم

ترجمه کامل ۲۰۱۲

اصول ژنتیک پزشکی

امری

- چهاررنگ همراه با CD
- تالیفات مفید برای مخاطبین ژنتیک
- واژه نامه لغات پزشکی در ژنتیک
- CD حاوی Power point و متن اصلی کتاب

ترجمه و گردآوری :

لیلا یوسفیان حسن وحید نژاد

با نظارت مستقیم :

دکتر محمد حسین مدرسی دکتر مینا تبریزی

ویرایش چهاردهم

اصول ژنتیک پزشکی

امری

لیلا یوسفیان /

RB

۱۵۵

۱۳الف۴ت/

۱۳۹۱

ن۱

انتشارات ارسیا

Emery's ELEMENTS OF MEDICAL GENETICS

انتشارات ارسیا

ISBN:978-964-7150-06-4

ویرایش چهاردهم
ترجمه کامل ۲۰۱۲

اصول ژنتیک پزشکی
امری

- چهار رنگ همراه با CD
- تالیفات مفید برای مخاطبین ژنتیک
- واژه نامه لغات پزشکی در ژنتیک
- CD حاوی Power point و متن اصلی کتاب

ترجمه و گردآوری :
لیلا یوسفیان حسن وحید نژاد

با نظارت مستقیم :
دکتر محمد حسین مدرسی دکتر مینا تبریزی

ویرایش چهاردهم

اصول ژنتیک پزشکی

امری

لیلا یوسفیان

RB
۱۵۵
۳الف ۴ت /
۱۳۹۱
ن ۱

انتشارات ابن سینا

Emery's
ELEMENTS OF
MEDICAL GENETICS

انتشارات ابن سینا

ISBN:978-964-7150-06-4

بسیاری از نقاط جهان آغاز شده است. *آنومالی عمده* (major anomalies) به ناهنجاری‌هایی اطلاق می‌شود که در صورت رخ‌دادن، عواقب جدّی بر عملکرد فرد و یا پذیرش اجتماعی او داشته باشد (جدول ۱-۱۶) در مقابل *ناهنجاری‌های جزئی* (minor abnormalities) فاقد اهمیت پزشکی یا زیبایی (Cosmetic) هستند (کادر ۱-۱۶). هر چند تمایز بین ناهنجاری‌های جزئی و عمده همیشه واضح و ساده نیست؛ برای مثال فتق کشالهٔ ران (inguinal hernia) گاهی منجر به انسداد (Strangulation) روده شده و همیشه نیاز به عمل جراحی دارد، بنابراین افراد در معرض خطر ایجاد عوارض جدی و پایدار هستند.

جدول ۱-۱۶ مثال‌هایی از ناهنجاری‌های ساختاری مادرزادی

دستگاه‌های بدن و ناهنجاری‌های مربوطه	میزان بروز در هر ۱۰۰۰ تولد
قلبی عروقی	۱۰
نقایص دیوارهٔ بطنی	۲/۵
نقایص دیواره دهلیزی	۱
مجرای شریانی باز	۱
تترالوژی فالوت	۱
دستگاه عصبی مرکزی	۱۰
آننسفالی	۱
هیدروسفالی	۱
میکروسفالی	۱
اسپینا بیفیدای خاجی ـ کمری	۲
گوارشی	۴
شکاف لب و کام	۱/۵
فتق دیافراگمی	۰/۵
انسداد مری	۰/۳
مقعد فاقد منفذ	۰/۲
اندام‌ها (دست‌ها و پاها)	۲
قطع عضو (آمپوتاسیون) عرضی	۰/۲
ادراری تناسلی	۴
فقدان دو طرفی کلیه‌ها	۲
کلیه پلی‌کیستی (در نوزادان)	۰/۰۲
اکستروفی مثانه	۰/۰۳

این بررسی‌ها نشان داده‌اند که ۲ تا ۳٪ همه نوزادان دارای حداقل یک ناهنجاری عمده در زمان تولد هستند. بنابراین میزان واقعی بروز ناهنجاری‌های عمده، ناهنجاری‌هایی که بعدها در طول زندگی کسب می‌شود مانند ناهنجاری‌های مغزی حدود ۵٪ است. ناهنجاری‌های جزئی در حدود ۱۰٪ از نوزادان دیده می‌شود. اگر به‌طور همزمان در یک نوزاد دو یا چند ناهنجاری جزئی در زمان تولد وجود داشته باشد کودک به احتمال ۱۰ تا ۲۰٪ یک ناهنجاری عمده خواهد داشت.

چشم‌انداز طولانی‌مدت برای یک کودک با یک ناهنجاری عمده، آشکارا به ماهیّت خاص نقایص تولّد و اینکه آیا درمانی برای آن وجود دارد، بستگی دارد. پیش آگهی (Prognosis) کلّی این گروه از نوزادان بسیار ضعیف بوده، به‌طوری‌که ۲۵٪ از کودکان به ناتوانی‌های فیزیکی و ذهنی ناشی از این ناهنجاری‌ها مبتلا خواهند شد و ۵۰٪ باقیمانده دارای آینده خوب یا نسبتاً خوبی پس از درمان می‌باشند.

مرگ و میر کودکان

ناهنجاری‌های مادرزادی سهم بسزایی در مرگ و میر دوران کودکی دارند. در طول دوران نوزادی ۲۵٪ همه موارد مرگ نوزادان در نتیجه ناهنجاری‌های ساختاری عمده بوده و این میزان در سنین ۱ تا ۱۰ سال به ۲۰٪ کاهش پیدا می‌کند و سرانجام میزان آن در کودکان ۱۰ تا ۱۵ سال حدود ۷/۵٪ می‌رسد.

کادر ۱-۱۶ مثال‌هایی از ناهنجاری‌های ساختاری مادرزادی جزئی

زائده یا حفره اطراف گوش
چین‌های اپی‌کانتوس
انسداد مجاری اشکی
لکه‌های براش‌فیلد در عنبیه
گودی‌لب
شیار منفرد کف دست
کلینوداکتیلی انگشت پنجم
سین داکتیلی بین انگشت دوم و سوم
نوک پستان اضافی
فتق نافی
هیدروسل
حفره یا فرورفتگی خاجی (ساکرال)

جدول ۲-۱۶ میزان بروز ناهنجاری‌های ساختمانی

بروز	٪
سقط‌های خودبخودی	
سه ماههٔ اول	۸۰-۸۵
سه ماههٔ دوم	۲۵
همه کودکان	
ناهنجاری‌های عمده که در زمان تولد قابل تشخیص است	۲-۳
ناهنجاری‌های عمده که بعداً تشخیص داده می‌شود	۲
ناهنجاری‌های جزئی	۱۰
مرگ در دوران پیش از تولد	۲۵
مرگ در سال اول زندگی	۲۵
مرگ در ۱ تا ۹ سالگی	۲۰
مرگ در ۱۰ تا ۱۴ سالگی	۷/۵

با مقایسه آمار مربوط به بروز ناهنجاری‌ها متوجه خواهیم شد که در سقط‌های خودبه‌خودی اولیه و در تازه متولدین حداقل ۱۵٪ همهٔ حاملگی‌های انسانی که فرد از وجود آنها اطلاع دارد ناهنجاری‌های ساختاری دیده می‌شود (جدول ۲-۱۶) و عوامل ژنتیکی احتمالاً در ایجاد ۵۰٪ موارد سهیم می‌باشند.

تعریف و طبقه‌بندی نقایص تولد

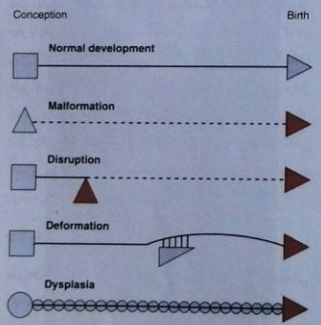
در این فصل واژه‌های ناهنجاری مادرزادی (Congenital abnormality) و نقایص تولد (birth defects) به‌طور کلی برای توضیح انواع ناهنجاری‌های ساختاری که می‌تواند در رویان، جنین یا نوزاد رخ دهد، به کار می‌رود. گرچه استفاده از این واژه‌ها هنگامی که بروز کلی همه ناهنجاری‌ها را با هم مطالعه می‌کنیم مورد قبول است، اما نمی‌توان براساس این واژه‌ها در مورد مکانیسم‌های احتمالی ایجاد آنها اطلاعاتی به‌دست آورد. بنابراین تعاریف اختصاصی‌تری ایجاد شده‌اند، که مزیت‌هایی همچون طبقه‌بندی اتیولوژیک و پالینی را برای درک بهتر فراهم می‌آورند.

ناهنجاری‌های منفرد

ناهنجاری‌های منفرد (Single) ممکن است اساس ژنتیکی یا غیرژنتیکی داشته باشند. سیستمی از واژه‌ها در توصیف آنها به کار می‌روند تا به ما در فهم مکانیسم‌های مختلفی که ممکن است در ایجاد آنها نقش داشته باشد کمک کنند و این واژه‌ها به‌طور شماتیک در شکل ۱-۱۶ ترسیم شده‌اند.

بدشکلی

بدشکلی (malformation) نقص ساختاری اولیه یک عضو (اندام)، یا بخشی از عضو است که به دلیل یک ناهنجاری ذاتی در حین تکوین ایجاد می‌شود. این نوع ناهنجاری به بدشکلی اولیه یا ذاتی مشهور است. وجود یک بدشکلی دلالت بر این دارد که تکوین اولیه یک بافت یا عضو خاصی متوقف شده و یا در مسیر اشتباهی پیش می‌رود. مثال‌های رایج شامل ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی همانند نقایص دیواره بطنی و دهلیزی و ناهنجاری‌های دیگر شامل شکاف لب و کام و نقایص لولهٔ عصبی است (شکل ۲-۱۶). اکثر بدشکلی‌هایی که فقط یک عضو منفرد را درگیر می‌کنند، توارث چند عاملی نشان داده و بیانگر تعامل ژن(ها) و عوامل دیگر می‌باشند. بدریختی‌های چندگانه به احتمال زیاد دلایل کروموزومی دارند و گاهی هم ممکن است به دلیل جهش‌های تک‌ژنی ایجاد شوند.



شکل ۱-۱۶: یک تصویر شماتیک از مکانیسم‌های مختلف ریخت‌زایی. در مورد بدشکلی (malformation)، از هم گسیختگی (disruption) و دیسپلازی (dysplasia)، خطوط منقطع پتانسیل تکوینی و نه زمان ظهور نقص را نشان می‌دهد، زیرا زمان ایجاد این نقص ممکن است در اواخر دوره جنینی باشد.

شکل ۲ـ۱۶: کودکی دارای یک میلومنگوسل سینه‌ای ـ مهره‌ای (thoracolumbar myelomeningocele) بزرگ، که بخش بیرون زده شامل طناب نخاعی است که به‌وسیلهٔ پرده‌های منژ پوشیده شده است.

از هم گسیختگی

واژه **از هم گسیختگی** (disruption) اشاره به ساختار غیرطبیعی یک بافت یا عضو دارد که در نتیجه ایجاد اختلال در فرآیند تکوین طبیعی آن بافت یا اندام از جانب عوامل خارجی ایجاد شده است. در گذشته به آن بدشکلی برون‌زاد یا تانوی نیز می‌گفتند و عواملی چون ایسکمی، عفونت و آسیب در ایجاد آن نقش دارند. یک مثال در مورد از هم‌گسیختگی تأثیر پیچیدن نوار یا رشته آمنیونی به دور انگشت یا بازوی کودک است که بر روی تکوین اعضاء (دست و یا) تأثیر می‌گذارد (شکل ۳ـ۱۶). طبق تعریف از هم‌گسیختگی ژنتیکی نبوده، اگرچه گاهی عوامل ژنتیکی، مستعدکنندهٔ وقایع از هم گسیختگی می‌باشند. برای مثال یک بخش کوچکی از تولید نوارهای آمنیونی به علت نقص ژنتیکی است که موجب ضعیف‌شدن آمنیون شده و آن را مستعد پاره‌شدن خودبه‌خودی می‌کند.

بدریختی

بدریختی (deformation) نقصی است که در نتیجهٔ فشارهای مکانیکی غیرطبیعی ایجاد می‌شود و باعث از شکل افتادن یک ساختار طبیعی می‌شود. مثال‌هایی از این مورد شامل دررفتگی لگن و یا چنبری (پای عصایی‌شکل) موضعی خفیف است (شکل ۴ـ۱۶) که در نتیجهٔ کمبود مایع آمنیوتیک (الیگوهیدرامنیوز) و یا تراکم بالای درون رحمی به دلیل وجود حاملگی دوقلو یا رحم با ساختار غیرطبیعی ایجاد می‌شود. بدریختی معمولاً در اواخر حاملگی رخ می‌دهد و به دلیل درمان مناسبی همچون آتل‌گذاری (Splinting) برای مداوای پاچنبری، پیش‌آگهی خوبی برای این ضایعه وجود دارد، زیرا عضو درگیر اساساً از لحاظ ساختاری سالم است.

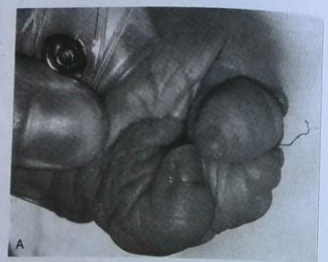
دیسپلازی

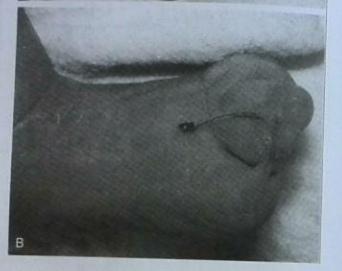
دیسپلازی (dysplasia) به سازماندهی نامناسب سلول‌ها در قالب بافت گفته می‌شود. تأثیرات آن معمولاً در بافت خاصی دیده می‌شود. برای مثال دیسپلازی اسکلتی‌ای همچون دیسپلازی تاناتوفوریک که به علت ایجاد جهش در FGFR3 ایجاد می‌شود، تقریباً تمام بخش‌های دستگاه اسکلتی را درگیر می‌کند (شکل ۵ـ۱۶). به‌طور مشابه در دیسپلازی اکتودرمی بافت‌های با منشاء اکتودرمی همچون مو، دندان، پوست و ناخن درگیر هستند (شکل ۶ـ۱۶). اکثر دیسپلازی‌ها به علت نقایص تک‌ژنی ایجاد می‌شوند و دارای خطر عود مجدد زیادی برای خواهر، برادر و فرزندان می‌باشد.

ناهنجاری‌های چندگانه

توالی

این مفهوم توضیح دهنده حالتی است که به‌وسیلهٔ آبشاری از وقایع ایجاد می‌شود. این آبشار خود به‌وسیله یک عامل منفرد اولیه ایجاد می‌شود و ممکن است منجر به بدشکلی یک عضو منفرد شود. در توالی پاتر (Potter sequence)، نشت مزمن مایع

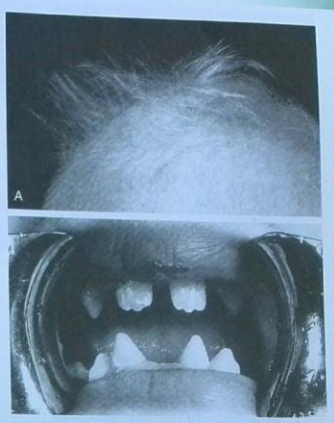




شکل ۳ـ۱۶: دست **A**، و یا **B**، کودکی با آمپوتاسیون (قطع‌شدگی) انگشتان که در نتیجه وجود نوارهای آمنیونی ایجاد شده‌اند، باقیمانده نوارهای آمنیونی در شکل به وضوح دیده می‌شود.

شکل ٤ـ۱۶: یک کودک با اندام تحتانی (پا) مبتلا به پاچنبری (talipes equinovarus)

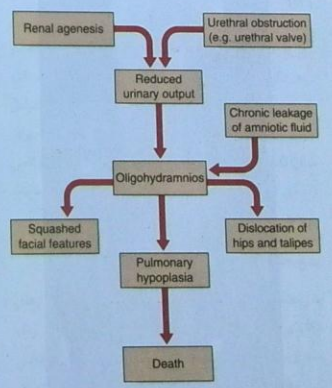
شکل ۵ـ۱۶: **A**، کودکی مبتلا به دیسپلازی تاناتوفوریک **B**، رادیوگراف‌های کودک نشان‌دهنده دنده‌های کوچک، مهره‌های دارای بدنهٔ تخت و استخوان ران (فمور) دارای انحنا می‌باشد.



شکل ۶ـ۱۶: مو A، و دندان‌های B، یک پسر مبتلا به دیسپلازی اکتودرمی

شکل ۸ـ۱۶: چهرهٔ یک کودک مبتلا به توالی پاتر که در اثر آلیگوهیدرامنیوز حاصل از فقدان کلیه‌ها ایجاد شده است، به ظاهر له شدهٔ صورت توجه کنید که در اثر فشار داخل رحمی ایجاد شده است.

آمنیوتیک یا خروج غیرطبیعی ادرار جنینی باعث ایجاد حالت آلیگوهیدرامنیوز (oligohydramnios) می‌شود (شکل ۷ـ۱۶). این حالت نیز منجر به فشرده‌شدن جنین و ایجاد خصوصیت چهره‌های له شده، (Squashed facial features)، در رفتگی لگن (dislocation of hips)، پای چنبری و هیپوپلازی ریوی می‌کند (شکل ۸ـ۱۶)، که معمولاً منجر به مرگ نوزاد در اثر اختلالات تنفسی می‌شود.



شکل ۷ـ۱۶: توالی پاتر آبشاری از وقایع را نشان می‌دهد که باعث ایجاد آلیگوهیدرامنیوز (کاهش مایع آمنیوتیک) شده و متأثر از آلیگوهیدرامنیوز است.

سندرم

در عمل واژهٔ **سندرم** (Syndrome) به‌طور غیردقیق در موارد متعددی به کار می‌رود (به‌طور مثال سندرم نوار آمنیونی)، اما در تئوری این واژه باید به الگوهای قابل شناسایی و سازگار ناهنجاری‌ها اطلاق شود، که اغلب برای ایجاد آنها یک دلیل شناخته شده منفرد وجود دارد. علت می‌تواند یک ناهنجاری کروموزومی همانند آنچه در سندرم داون دیده می‌شود و یا یک

نقص تک‌ژنی باشد، مانند سندرم واندر وود (Van der Woude) که در آن شکاف لب و کام به همراه فرورفتگی‌هایی در لب پایینی دیده می‌شود (شکل ۹ـ۱۶).

تا به حال چندین هزار سندرم بدشکلی چندگانه شناسایی شده‌اند که مطالعهٔ بالینی آنها توسط رشتهٔ **دیسمورفولوژی** (dysmorphology) انجام می‌پذیرد. توسعهٔ مراکز داده‌های رایانه‌ای، تشخیص بالینی این سندرم‌ها را به‌طور قابل توجهی تسهیل کرده است (مراجعه به ضمیمه). در این پایگاه‌ها می‌توان براساس ویژگی‌های غیرطبیعی کلیدی سندرم‌ها، ناهنجاری مورد نظر را جستجو کرد. حتی با وجود این ابزارهای تشخیصی با ارزش، کودکان دیسمورفیک بسیاری وجود دارند، که تشخیصی در مورد آنها صورت نگرفته است، بنابراین فراهم کردن اطلاعات دقیق در مورد پیش‌آگهی و خطر عود مجدد احتمالی می‌تواند بسیار مشکل باشد. تکنیک ریزآرایهٔ CGH امکان تشخیص گروه بزرگی از بیماران تشخیص داده نشده را فراهم کرده است.

شکل ۹ـ۱۶: شکاف کام خلفی و وجود فرورفتگی‌هایی در لب پایینی در کودکی مبتلا به سندرم واندر ـ وود

انسداد جریان مثانه ناشی از یک بدشکلی اولیه مثلاً در دریچه پیشابراه (urethral valve)، منجر به ایجاد حالت آلیگوهیدرامنیوز یا توالی پاتر خواهد شد که این حالت باعث ایجاد بدریختی‌های ثانویه‌ای همچون در رفتگی لگن و یا چنبری نیز می‌شود. برای بررسی موارد پیچیده‌تر، عدم وجود هر دو کلیه را در نظر بگیرید که می‌تواند منجر به توالی مشابه‌ای از وقایعی شود که معمولاً به اشتباه سندرم پاتر خوانده می‌شود. علی‌رغم این اشتباهات مفهومی، طبقه‌بندی‌ها می‌توانند به فهم علل ایجاد ناهنجاری‌ها و تخمین خطر عود مجدد آنها کمک کنند (فصل ۱۷).

جدول ۳ـ۱۶ علل ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی

علت	٪
ژنتیکی	۳۰–۴۰
کروموزومی	۶
تک‌ژنی	۷/۵
چندعاملی	۲۰–۳۰
محیطی	۵–۱۰
داروها و مواد شیمیایی	۲
عفونت‌ها	۲
بیماری مادر	۲
عوامل فیزیکی	۱
ناشناخته	۵۰
جمع کل	۱۰۰

همراهی

واژهٔ **همراهی** (association) برای معرفی این حقیقت به‌کار می‌رود که برخی از بدشکلی‌ها تمایل دارند بیشتر از آنچه که به صورت شانسی و تصادفی انتظار می‌رود، با هم رخ دهند. اما این رخداد غیرتصادفی ناهنجاری‌ها را نمی‌توان به سادگی بر مبنای توالی و سندرم توضیح داد. تفاوت اصلی بین همراهی و سندرم در این است که در همراهی، ناهنجاری‌ها از فردی به فرد مبتلای دیگر مطابقت ندارد و نمی‌توان در مورد ایجاد آن توضیح قانع‌کننده‌ای ارائه داد. اسامی همراهی‌ها اغلب به‌صورت مخفف است. مثلاً در همراهی واتر (VATER)، ناهنجاری‌های مهره‌ای (vertebral)، مقعد (anal)، نای ـ مری (tracheo esophageal) و کلیوی (renal) دیده می‌شود. همراهی اغلب دارای خطر عود مجدد اندکی بوده و عموماً ژنتیکی نمی‌باشد. هر چند هتروژنی در آن محتمل بوده و می‌تواند در برخی از موارد ژنتیکی باشد.

این طبقه‌بندی نقایص تولد، کامل نیست. در حقیقت نیستند و با هم تداخل دارند. طبقه‌بندی جامعی نبوده و مانع‌الجمع (mutually exculsive) نیستند و با هم تداخل دارند. برای مثال

علل ژنتیکی بدشکلی‌ها

در مورد ناهنجاری‌های مادرزادی دلایل شناخته شدهٔ متعددی وجود دارد، هر چند در بیش از ۵۰٪ همهٔ موارد نمی‌توان هیچ دلیل مشخصی را برای ایجاد آنها ذکر کرد (جدول ۳ـ۱۶).

ناهنجاری‌های کروموزومی

در حدود ۶٪ موارد ناهنجاری‌های مادرزادی در اثر نقایص کروموزومی ایجاد می‌شود، به عنوان یک قانون کلی هر نوع عدم تعادل آتوزومی مشهود مانند مضاعف‌سازی، حذف، تری زومی یا منوزومی باعث ایجاد ناهنجاری‌های تکوینی ساختاری شدید خواهد شد، که ممکن است باعث ایجاد سقط زود هنگام شود. سندرم‌های کروموزومی رایج در فصل ۱۸ توضیح داده شده‌اند. مشخص نیست که آیا بدشکلی‌های ایجاد شده در اثر ناهنجاری‌های کروموزومی عمده مانند تری‌زومی‌ها در نتیجهٔ تأثیرات دُزاژ ژن‌های منفرد دخیل است (مدل افزایشی) و یا اینکه در اثر ناپایداری تکوینی عمومی است که به‌وسیلهٔ تعداد فراوانی از محصولات غیرطبیعی ژن‌های تکوینی ایجاد می‌شود (مدل تعاملی).

نقایص تک‌ژنی

۷ تا ۸٪ موارد ناهنجاری‌های مادرزادی به دلیل نقایص تک‌ژنی ایجاد می‌شوند. برخی از این نقایص ایزوله هستند، یعنی اینکه فقط یک عضو یا دستگاه بدن را درگیر می‌کنند (جدول ۴ـ۱۶). نقایص تک‌ژنی دیگر، سندرم‌های ناهنجاری مادرزادی چندگانه ایجاد می‌کنند که در آنها چند عضو و دستگاه بدن درگیر است که این اعضاء هیچ ارتباط جنین‌شناسی با هم ندارند. برای مثال اکترودکتیلی (ectrodactyly) (شکل ۱۰ـ۱۶) در شکل ایزوله خود می‌تواند به صورت یک صفت آتوزومی غالب و گاهی هم به‌صورت آتوزومی مغلوب و در موارد نادرتری به‌صورت وابسته به X به ارث برسد. اکترودکتیلی می‌تواند به صورت یکی از علائم سندرم EEC (دیسپلازی اکتودرمال، اکترودکتیلی و شکاف لب و کام) باشد که از الگوی توارثی آتوزومی غالب پیروی می‌کند. بنابراین جهش‌های مختلف، آللی یا غیرآللی می‌توانند منجر به ایجاد بدشکلی‌های مشابه و یکسان شود.

تعیین اساس تک‌ژنی یک نقص در زمان تولد در مشاورهٔ ژنتیکی دقیق خانواده و بستگان او اهمیت دارد، به علاوه از دیدگاه تحقیقاتی وجود علت تک‌ژنی می‌تواند اطلاعاتی را در مورد لکوس‌های مستعدکنندهٔ بدشکلی‌ها و فنوتیپ‌های مشابه‌ای که به نظر می‌رسد که دارای توارث چندعاملی باشند را فراهم کند.

جدول ۱۶ـ۴ ناهنجاری‌های مادرزادی که می‌توانند به علت نقایص تک‌ژنی ایجاد شوند

	توارث	ناهنجاری‌ها
ایزوله		
دستگاه عصبی مرکزی		
هیدروسفالی	XR	
مگالنسفالی	AD	
میکروسفالی	AD/AR	
چشمی		
آنیریدیا	AD	
کاتاراکت	AD/AR	
میکروفتالمیا	AD/AR	
اندام‌ها (دست و پا)		
براکی‌داکتیلی	AD	
اکترودکتیلی	AD/AR/XR	
پلی‌داکتیلی	AD	
سایر موارد		
کلیه پلی‌کیستی (نوزادی)	AR kidneys	
سندرم‌ها		
آپرت	AD	کرانیو سینوستوز، سین‌داکتیلی
ECC	AD	اکتودرمال دیسپلازی، اکترودکتیلی، شکاف کام / لب
مکل(Meckel)	AR	انسفالوسل، پلی‌داکتیلی، کلیهٔ پلی‌کیستی
روبرتس	AR	شکاف لب / کام، فوکوملیا
واندر- وود	AD	شکاف لب / کام، حفره‌های موجود بر لب

Autosomal recessive : AR ، Autosomal dominant = AD،
X- linked recessive = XR

بیماری کلیه پلی‌کیستی با توارث آتوزومی غالب

بیشتر بدانیم ۱ـ۱۶

بیماری کلیهٔ پلی‌کیستی با توارث اتوزومی غالب (Autosomal dominant polycystic kindney disease) یک ناهنجاری سیستمیک ارثی است که کلیه‌ها را درگیر می‌کند و در برخی موارد ناهنجاری‌ها در کبد، پانکراس، مغز، سرخرگ‌ها و یا در بیش از یک اندام دیده می‌شود. این بیماری فراژادی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی است که شیوع آن ۱/۳۰۰ تا ۱/۱۰۰۰ است و در ایالات متحده مسئول ۸ تا ۱۰٪ بیماری‌های کلیوی با از دست رفتن کامل عملکرد کلیه‌ها (end stage renal disease) است. فرد مبتلا با احتمال ۵۰٪ ژن جهش یافته را به فرزند خود منتقل می‌کند. نفوذ ژن جهش‌یافته کامل است. ۵۰٪ موارد بیماری، حاصل جهش‌های جدید (de novo mutation) است و در ۲۵٪ موارد تازه تشخیص داده شده، هیچ سابقه خانوادگی وجود ندارد.

افراد مبتلا دارای چندین کیست پر از مایع (fluid filled cyst) در کلیه‌های خود هستند و این کیست در اثر آسیب‌های شدید یا متوسط حاوی خون بوده و ممکن است کیست‌ها محل ایجاد عفونت‌های چرک‌زا شوند. در موارد نادری ممکن است تومورهای بدخیم نیز در آن محل ایجاد شوند. شروع بیماری در دوران جنینی بوده، اما علائم بیماری ممکن است برای چندین دهه تشخیص داده نشود (شکل).

اکثر موارد این بیماری به دلیل جهش در دو ژن کدکننده *polycystin1* و *polycystin2* می‌باشند که هر دو کدکنندهٔ پروتئین‌های غشایی سراسری (ترانس ممبران) هستند (این ژن‌ها به ترتیب *PKD1* و *PKD2* نامیده می‌شوند). پلی‌سیستین‌ها تکوین رگ‌ها و مجاری را در کلیه و دیگر اندام‌ها (مغز، کبد، پانکراس و قلب) تنظیم می‌کنند و پلی‌سیستین ۲ در تنظیم جریان کلسیم توسط کانال‌های کاتیونی موجود در غشاء پلاسمایی نقش دارد. ۸۵٪ موارد بیماری کلیه پلی‌کیستی با توارث آتوزومی غالب مربوط به *PDK1* بوده و بقیه موارد باقی‌مانده عمدتاً مربوط به جهش‌های *PKD2* است. درصد کمی از موارد نیز با این دو لکوس پیوستگی ندارند، که باید شناسایی شوند. جهش در *PKD1* با ایجاد کیست‌های کلیوی فراوان‌تر همراه بوده و ۲۰ سال زودتر باعث از کار افتادن کلیه‌ها می‌شود.

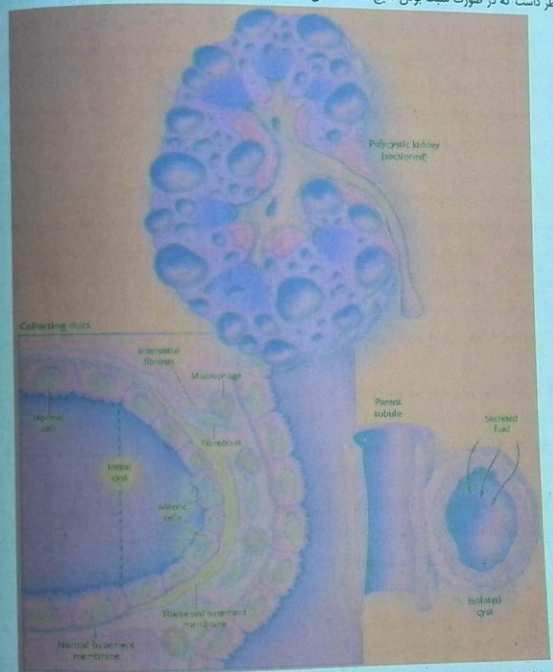
اگرچه تمام سلوهای فرد مبتلا دارای یک جهش در یکی از دو آلل در ژن‌های مربوطه بوده و فرد یک آلل سالم نیز داراست، اما کیست‌ها فقط در بخش کوچکی از مجاری کلیه که عمدتاً مجاری جمع‌کننده می‌باشند، ایجاد می‌شود. عقیده بر این است که کیست‌ها در سلول‌های اپیتلیالی ایجاد می‌شوند که ضربه دوم (second hit) در آنها رخ داده و باعث از بین رفتن عملکرد آلل سالم می‌شود.

در ۸۰ درصد موارد، کیست‌های کبدی نیز در افراد مبتلا ایجاد می‌شود. غالباً در دوران کودکی فشار خون بالا رخ می‌دهد و تقریباً در تمام افرادی که کلیه‌ها از کار می‌افتد، دیده می‌شود. در ۶۰٪ بیماران در ادرار خون (hematuria) دیده می‌شود. در ۵۰٪ موارد عملکرد کلیه‌ها به طور کامل از بین می‌رود و عموماً این اتفاق در دههٔ چهارم تا ششم زندگی رخ می‌دهد و به پیوند کلیه نیاز است.

بر مبنای شواهد رادیولوژیک وجود کیست‌های کلیوی دوطرفه پر از مایع، بیماری تشخیص داده می‌شود. اولتراسونوگرافی کیست‌های در حد یک سانتیمتر و بزرگ‌تر را تشخیص می‌دهد و مناسب بررسی بیماری در بزرگسالان می‌باشد. در موارد معدودی برای تشخیص کیست‌های کوچکتر از T_2-weigthed MRI استفاده می‌شود. وجود حداقل دو کیست یکطرفه یا دو طرفه در افراد زیر ۳۰ سال، وجود حداقل دو کیست در هر یک از دو کلیه افراد ۳۰ تا ۵۹ سال و وجود حداقل ۴ کیست در هر یک از دو کلیه افراد بالای ۶۰ سال، معیار وجود بیماری کلیه پلی‌کیستی با توارث آتوزومی مغلوب است. شناسایی کیست‌های کبدی یا پانکراسی و یا هر دو تشخیص را تأیید خواهد کرد.

بیماری کلیه پلی‌کیستی با توارث آتوزومی در اثر ایجاد صد نوع جهش مختلف در ژن‌های *PKD1* و *PKD2* ایجاد می‌شود.

بیماری کلیه پلی‌کیستی با توارث آتوزومی غالب در اثر ایجاد صد نوع جهش مختلف در ژن‌های PKD1 و PKD2 ایجاد می‌شود. از آنجا که تست‌های ژنتیکی فقط ۷۰ درصد موارد جهش‌های پاتولوژیک را می‌توانند شناسایی کنند، تست ژنتیکی برای غربالگری این بیماری مناسب نیست. اما به‌طور کلی غربال‌گری کودکان چه با روش تست ژنتیکی و چه با روش‌های رادیولوژی توصیه نمی‌شود، زیرا هیچ نوع مداخله‌ای (intervention) برای جلوگیری از ایجاد کیست‌ها مؤثر نیست و غربالگری را می‌توان در سنین ازدواج در مورد زوجین دارای تاریخچه خانوادگی مثبت در مورد این بیماری توصیه کرد، اما باید این نکته را مدنظر داشت که در صورت مثبت بودن نتایج تست، ممکن است افراد حامل ژن دچار تشویش و استرس شوند.



شکل ۱۰ـ۱۶: در سلولی که دارای یک آلل با جهش ژنتیکی است، ضربه دوم در آلل سالم باعث تکثیر دائمی سلول‌ها می‌شود و در نهایت باعث ایجاد بیرون‌زدگی از دیوارهٔ مجاری جمع‌کننده می‌شود. تکثیر بیشتر به وسیله cAMP، فاکتور اپیدرمی (EGF) و فاکتور رشد شبه انسولینی تحریک می‌شود. در حقیقت کیست نئوپلاسم خوش‌خیم مجاری کلیوی است که در آن تعداد سلول‌های اپیتلیال دیواره مجاری افزایش می‌یابد. ایجاد کیست در دوران جنینی آغاز می‌شود و در سرتاسر طول عمر شخص ادامه می‌یابد. همچنین غشاء پایه (basement membrane) موجود در بخش قاعده‌ای سلول‌های اپیتلیال نیز ضخیم‌تر می‌شود. در بخش بینابینی ماکروفاژها و فیروبلاست‌ها که نشانه فیبروز (fibrosis) هستند، ظاهر می‌شوند. کیست‌های بزرگتر از ۲ mm نیز از نفرون منشاء گرفته از آن جدا شده و تبدیل به تومورهای خودمختار می‌شوند (سمت راست پایین) و تکثیر سلول و افزایش مایع باعث بزرگتر شدن کیست شده و هر دو نوع فرآیند می‌تواند به وسیله cAMP تحریک شود.

شکل ۱۰ـ۱۶: شکل پاها در فردی مبتلا به اکتروداکتیلی

از بین مثال‌های بی‌شمار پیشرفت‌هایی که در شناسایی ژن‌های مسبب ناهنجاری‌هایی مادرزادی و سندرم‌های دیسمورفیک صورت گرفته است، در اینجا دو مورد در ژنتیک اطفال را ذکر می‌کنیم. در هر دو مورد، عملکرد ژنی در ارتباط با بیان گسترده این ژن‌ها در بسیاری از بافت‌ها هنوز روشن نشده است.

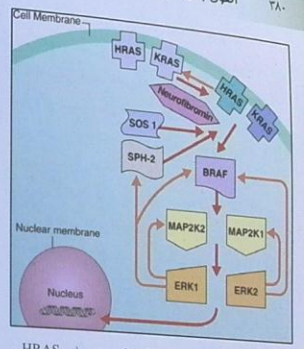
سندرم نونان (Noonan Syndrome)

در ابتدا در سال ۱۹۶۳ توسط Noonan و Ehmke توضیح داده شد، این بیماری که به خوبی شناخته شده دارای میزان بروز ۱ در ۲۰۰۰ است و به‌طور مساوی در هر دو جنس رخ می‌دهد. نشانه‌ها مشابه علائم موجود در زنان مبتلا به سندرم ترنر است که شامل قامت کوتاه قد، گردن پرده‌دار، زاویهٔ حمل افزایش یافته در آرنج و بیماری قلبی مادرزادی است.

انسداد ریوی رایج‌ترین نقص بوده، اما نقص دیواره دهلیزی، نقص دیواره بطنی و گاهی کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک نیز وجود دارد. بدشکلی خفیف خاص قفسه سینه نیز ممکن است دیده شود و در صورت هایپرتلوریسم شکاف پلکی رو به پایین و گوش‌های قرار گرفته در پایین مشهود است (شکل ۱۱ـ۱۶). در برخی از بیماران استعداد خونریزی مختصر دیده می‌شود و در یک چهارم افراد مشکلات یادگیری وجود دارد.

در سال ۱۹۹۴ در خانواده‌ای با سه نسل، سندرم نونان (NS) در ناحیهٔ 12q22 نقشه‌برداری شد، اما در سال ۲۰۰۱ بود که جهش‌هایی در ژن PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, non- receptor- type , 11) گزارش شد. نظرها سریعاً به ارتباط ژنوتیپ ـ فنوتیپ معطوف شد و موارد بیمار دارای جهش در این ژن نسبت به موارد بیمار فاقد جهش در این ژن، دارای فراوانی بالاتر انسداد ریوی بودند و در موارد معدودی کاردیومیوپاتی داشتند. ولی ویژگی‌های چهره در دو گروه مشابه است (صرف نظر اینکه جهش در ژن PTPN11 وجود داشته باشد یا نه. جهش PTPN11 پنجاه درصد موارد NS را شامل می‌شود. جهش‌هایی در ژن‌های *SOS1*، *SHOC2*، *KRAS* و *MAPZK1* نیز در درصد کمی از بیماران فاقد جهش PTPN11 مشاهده شده‌اند. همه این ژن‌ها به مسیر RAS-MRPK تعلق دارند. محصول PTPN11، پروتئین SHP-2 است که به همراه SOS1، پیام‌ها را در جهت فعال کردن عضو پایین‌دست مسیر یعنی Ras-GTP به این پروتئین منتقل می‌کنند که باعث فعال‌شدن این عملگر (effector) می‌شود. به نظر می‌رسد که

شکل ۱۱ـ۱۶: سندرم نونان: **A**، یک کودک مبتلا به کاردیومیوپاتی در هنگام تولد (که بعداً تصحیح شد)؛ **B**، این سندرم در یک بچه؛ و **C**، در یک مرد ۵۷ ساله.



شکل ۱۲ـ۱۶: مسیر MAPK-RAS. پروتئین‌های HRAS و KRAS به‌وسیلهٔ SHP-2 و SOS1 فعال می‌شوند (فلش‌های قرمز). فلش‌های نارنجی به معنای غیرفعال کردن است. مسیر در اثر جهش در اجزای کلیدی از تنظیم خارج می‌شود و منجر به ایجاد فنوتیپ‌های مرتبط به هم سندرم نونان (Noonan)، سندرم CFC، سندرم کاستلو (Costello) و نوروفیبروماتوز می‌شود (مراجعه به جدول ۵ـ۱۶). نوروفیبرومین یک پروتئین GAP (GTPase activating) است که به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کند. جهش‌های پروتئین Ras باعث اختلال در فعالیت GTPase این پروتئین شده و آن را به GAPs مقاوم می‌کند، نتیجه اینکه RAS به GTP متصل شده و باعث فعال‌سازی مسیر می‌شود (افزایش عملکرد).

جهش‌های *KRAS* در NS منجر به تولید پروتئینی شود که نسبت به عمل پروتئین‌های فعال‌کننده GTPase (GTPase activating proteins) غیر پاسخگو باشد. نوروفیبرومین، شاخص‌ترین پروتئین این گروه در فصل ۱۸ بررسی خواهد شد.

برای سال‌ها دیسمورفولوژیست‌ها ویژگی‌های هم‌پوشانی را بین NS (Noonan Syndrome) و بیماری‌های نادرتر همچون سندرم کاستلو (Costello Syndrome) و CFC (Cardio- facio- cutaneous) شناسایی کرده بودند. امروزه مشخص شده این بیماری‌ها بخشی از یک طیفی از بیماری‌ها هستند که به دلیل ایجاد جهش در اجزای مختلف مسیر MAPK-RAS رخ داده و هر سندرم، هتروژنی ژنتیکی قابل توجهی را از خود نشان می‌دهد (جدول ۵ـ۱۶). بسیاری از این جهش‌ها از نوع بدمعنی (missense) و با خاصیت کسب یا افزایش عملکرد (gain of function) بوده و ممکن است توجیه‌کنندهٔ افزایش تومورهای غیرخونی (solid tumor) در سندرم کاستلو و همچنین افزایش تکثیر سلول‌ها در برخی از بافت‌های سندرم CFC (مانند هایپرکراتوز hypekeratosis) باشند. تأثیر این جهش بر روی RAS، اتصال به GTP بوده که باعث فعال‌سازی مسیر می‌شود (کسب یا افزایش عملکرد). نوروفیبرومین، که پروتئین فعال‌کننده GTPase است به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

سندرم سوتوس (Sotos Syndrome)

اولین بار در سال ۱۹۶۴ به عنوان یک سندرم «رشد بیش از حد» (Overgrowth) توصیف شده و قبلاً نیز به آن ژیگانتیسم مغزی (cerebral gigantism) می‌گفتند. وزن در هنگام تولد معمولاً بیش از حد نرمال بوده و ماکروسفالی نیز دیده می‌شود. ممکن است مشکلات تغذیه‌ای زودهنگام و هیپوتونی باعث توجه به نوع بیماری در فرد شود و اغلب تأخیر حرکتی و آتاکسی نیز دیده می‌شود. بلندشدن قد به موازات بالای خطوط صدک طبیعی پیش

جدول ۵ـ۱۶ ژن‌های مسیر MAPK ـ RAS و سندرم‌های مرتبط به آن

ژن	سندرم نونان	سندرم CFC	سندرم کاستلو
PTPN11	شایع، کمتر از ۵۰ درصد موارد	-	-
KRAS	نادر	نادر	نادر
HRAS	-	-	شایع، در بیش از ۵۰ درصد موارد
SOS1	نادر	-	-
BRAF	-	شایع، کمتر از ۵۰ درصد موارد	در برخی از موارد
MAPK1	نادر	در برخی از موارد	در برخی از موارد
MAPK2	-	نادر	-

می‌رود، اما قد نهایی در بزرگسالان لزوماً افزایش چشمگیری نشان نمی‌دهد. سن استخوان بالاتر بوده و دست‌ها و پاها بزرگتر می‌باشند و در عکس‌برداری‌ها بطن‌های مغز ممکن است بطور مختصری اتساع‌یافته باشند. صورت دارای مشخصات خاصی است (شکل ۱۳ـ۱۶) که در آن پیشانی بسیار برجسته بوده، هایپرتلوریسم به همراه شکاف پلکی رو به پایین و یک بینی با شکل خاصی در کودکان دیده می‌شود و همچنین چانه نوک‌تیز است. در برخی از موارد در نوجوانی اسکولیوز دیده می‌شود. انتقال بیماری از والدین به فرزندان نادر بوده و احتمالاً به این دلیل است که والدین دارای مشکلات یادگیری هستند. اگرچه نویسندهٔ اصلی کتاب خانواده‌ای مبتلا با سه نسل که اعضای آن هوش بالای متوسط داشته‌اند، را مشاهده کرده است.

شکل ۱۳ـ۱۶: سندرم سوتوس. **A**، در کودکی که دارای پیشانی برجسته، سر بزرگ و نوک بینی با شکل خاص است. **B**، همان فرد در سن ۱۸ سالگی که دارای مشکلات یادگیری بوده و همچنین دارای انحنای ستون فقرات (اسکولیوز) است.

گزارش شده که در میان بیماران مبتلا به سندرم سوتوس افرادی وجود دارند که دارای جابه‌جایی متعادل با دو نقطهٔ شکست در 5q35 بوده و یک گروه از محققین ژاپنی در سال ۲۰۰۲ یک ناحیهٔ ۲/۲ میلیون بازی حذف شده را در تعدادی از موارد سندرم سوتوس شناسایی کردند. حذف دربرگیرندهٔ ژنی موسوم به NSD1 بود که کمک تنظیم‌کننده مرتبط با گیرنده آندروژن است و دارای ۲۳ اگزون می‌باشد. ژاپنی‌ها تعداد اندکی از جهش‌های تغییر چارچوب خواندن (Reading Frame) را در بیمارهایشان پیدا کردند اما جالب اینکه مطالعه بیماران اروپایی نشان داد که جهش‌ها فراتر از حذف‌های رایج بوده و در اکثر بیماران جهش‌ها و حذف‌ها به‌صورت از نو (*de novo*) رخ داده بود.

توارث چند عاملی

نحوه توارث چند عاملی، در مورد اکثر ناهنجاری‌های مادرزادی صدق می‌کند و عوامل ژنتیکی به‌وضوح نقش مهمی را ایفاء می‌کنند. اینها شامل اکثر بدشکلی‌های ایزوله (غیرسندرومی) هستند که قلب، سیستم عصبی مرکزی و کلیه‌ها را درگیر می‌کنند (کادر ۲ـ۱۶). در مورد بسیاری از این بیماری‌ها خطر تجربی (empirical risk) آنها بر مبنای مطالعات اپیدمیولوژیکی وسیع بر روی خانواده ارائه شده است، بنابراین معمولاً برای والدینی که یک فرزند مبتلا دارند امکان ارائه پیش‌بینی اینکه آیا فرزند آینده نیز به بیماری مبتلا خواهد شد، با یک اندیکاسیون واضح وجود دارد. خطرهای مربوط به فرزندان والدینی که خود در کودکی با موفقیت درمان شده‌اند، نیز در حال مشخص شدن است. این میزان خطر در مورد فرزندانی که در آینده به عنوان خواهر یا برادر فرد مبتلا متولد خواهند شد با توجه به مدل چند عاملی قابل پیش‌بینی است.

هتروژنی ژنتیکی

مدت زمان زیادی است که مشخص شده بدشکلی‌های مادرزادی می‌توانند در اثر عوامل مختلف متعددی ایجاد شوند، که البته این مورد اهمیت تلاش برای تمایز بین موارد ایزوله و سندرمی را نشان می‌دهد. این تنوع‌ها در دلایل ایجاد بیماری در حال مشخص شدن می‌باشند و همزمان با پیشرفت

کادر ۲ـ۱۶ بدشکلی‌های ایزوله (غیرسندرومی) که توارث چند عاملی نشان می‌دهند

قلبی
نقایص دیواره بطنی
تترالوژی فالوت
مجرای شریانی باز
نقایص دیواره دهلیزی
سیستم عصبی مرکزی
آنسفالی
انسفالوسل
اسپینابیفیدا
ادراری تناسلی
هیپوسپادیاس
فقدان (آژنز) کلیه‌ها
تکامل ناقص (دیس ژنز) کلیه‌ها
موارد دیگر
کام / لب شکافته
دررفتگی مادرزادی لگن
پاچنبری

زیست‌شناسی ملکولی شناسایی خانواده‌های ژنی حفظ شده‌ای که نقش مهمی در مراحل اولیه جنین‌زایی ایفاء می‌کنند، انجام شده است.

این موضوع مفصلاً در فصل ۶ بحث شده است. در این فصل دو بدشکلی اختصاصی، هولوپروزنسفالی و نقایص لولهٔ عصبی، مورد بررسی قرار گرفته تا سرعت پیشرفت در این زمینه و چالش‌های آینده را نشان دهد.

هولوپروزنسفالی

این بدشکلی شدید و گشنده در اثر نقص در ایجاد شکاف در مغز پیشین رویانی یا پروزنسفال ایجاد می‌شود. به‌طور طبیعی این شکاف عرضی بین تلنسفال و دینسفال رخ می‌دهد. تلنسفال در صفحه ساژیتال [صفحه قدامی خلفی که موازی با محور بدن است] تقسیم شده تا نیمکره‌های مغزی و مجاری و پیازهای بویایی را ایجاد کند. دینسفال هسته‌های تالامیک، غده پنیه‌آل و کیاسمای بینایی و اعصاب بینایی را ایجاد می‌کنند. در هولوپروزنسفالی تشکیل ناقص یا ناکامل این فرآیندهای تکوینی وجود داشته و در شکل شدید فاقد لوب مغزی، باعث ایجاد ظاهر نابهنجار صورت نیز می‌شود (شکل ۷ـ۶)، که با اختلالات تکوینی ـ عصبی شدیدی همراه خواهد بود.

از نقطه نظر سبب‌شناسی می‌توان هولوپروزنسفالی را به صورت کروموزومی، سندرومی و ایزوله طبقه‌بندی کرد. حدود ۳۰ تا ۴۰٪ همه موارد هولوپروزنسفالی دلایل کروموزومی دارد و شایع‌ترین مورد در اثر تریزومی ۱۳ ایجاد می‌شود. دیگر موارد کروموزومی شامل حذف 18p، 2p21، 7q36 و 21q22.3 ، مضاعف‌سازی 3p24-pter ، مضاعف‌سازی یا حذف 13q و تریپلوئیدی است. دلایل سندرومی هولوپروزنسفالی متعدد بوده و شامل بیماری‌های نسبتاً شناخته شده‌ای همچون سندرم حذف 22q11 (سندرم دی‌جورج) و چند سندرم بدشکلی چندگانه نادرتر است که برخی از آنها توارث آتوزومی مغلوب از خود نشان می‌دهند که یکی از این سندرم‌ها اسمیت ـ لملی ـ اپتیز (Smith- Lemli - Optiz) است که با مقدار اندک کلسترول مرتبط می‌باشد؛ این ارتباط به این دلیل است که نشان داده شده است که کلسترول برای عملکرد صحیح مسیر Sonic hedgehog لازم می‌باشد.

سومین گروه هولوپروزنسفالی ایزوله است که گاهی می‌توان آن را با جهش‌های هتروزیگوت در سه ژن توضیح داد. اثر جهش‌ها متغیر بوده و شامل طیفی است که از ویژگی‌های خفیف با علائم کمی همچون فقدان حس بویایی (anosmia) گرفته تا حالت کشنده مغز بدون لوب در آن دیده می‌شود. ژن SHH (Sonic hedgehog) واقع بر روی کروموزوم 7q36، ZIC2 در موقعیت 13q32 و SIX3 واقع بر روی کروموزوم 2p21 همان سه ژن دخیل می‌باشند. از این میان تصور بر این است که SHH بیشترین مشارکت را دارد و بیش از ۲۰٪ کل موارد ارثی را در بر می‌گیرد و همچنین باعث ایجاد ۱ تا ۱۰٪ موارد ایزوله هولوپروزنسفالی می‌شود. نشان داده شده که برخی از موارد عود مجدد هولوپروزنسفالی در خواهر و برادرها نه به علت سندرم اسمیت ـ لملی ـ اپتیز با توارث آتوزومی مغلوب، بلکه به علت جهش‌های ردهٔ زاینده در این ژن‌هاست.

از آنجا که علت بسیاری از موارد خانوادگی هنوز مشخص نشده است، ژن‌های هولوپروزنسفالی بیشتری نیز وجود دارند که هنوز کشف نشده‌اند. هتروزنی سببی، با کشف ارتباط هولوپروزنسفالی با کنترل ضعیف دیابت شیرین مادری بیشتر نمایان شد.

نقایص لولهٔ عصبی

نقایص لولهٔ عصبی (Neural tube defects = NTDs) همچون اسپینابیفیدا (Spina bifida) و آنسفالی (anencephaly) نشان‌دهنده علل متعدد ایجاد این بیماری‌ها با توارث چند عاملی و تأکید بر اهمیت شناسایی عوامل محیطی نامطلوب احتمالی است. این نقایص به‌علت بسته‌شدن ناقص لولهٔ عصبی در حال تکوین در طول ماه اول زندگی رویانی ایجاد می‌شود. نقص در انتهای بالایی لولهٔ عصبی در حال تکوین منجر به آگزنسفالی / آنسفالی (exencephaly/ anencephaly) یا انسفالوسل (ancephalocele) می‌شود (شکل ۱۴ـ۱۶). نقص در انتهای پایینی لوله عصبی در حال تکوین، باعث ایجاد ضایعات نخاعی همچون میلوسل‌های خاجی ـ کمری (lumbosacral myelocele) یا مننگومیلوسل (meningomyelocele) می‌شود (شکل ۲ـ۱۶) و یک نقص در سر و نخاع در بخش گردنی و سینه‌ای باعث ایجاد کرانیوراکی‌شیزی (Craniorachischisis) می‌شود. این بیماری‌های متفاوت ناشی از نقص در بسته‌شدن لوله عصبی در نقاط مختلف لوله عصبی رویانی است. اکثر موارد NTDs دارای عواقب جدی هستند. آنسفالی و کرانیوراکی‌شیز با بقای بیش از چند ساعت بعد از تولد سازگار نیستند. نقایص خاجی ـ کمری بزرگ معمولاً می‌توانند سبب فلج کامل یا جزئی اندام‌های فوقانی به همراه اختلال در مثانه و بی‌اختیاری روده شوند.

مانند بسیاری از دیگر موارد بدشکلی، NTDs را می‌توان براساس سبب‌شناسی در سه گروه کروموزومی، سندرومی و ایزوله طبقه‌بندی کرد. علل کروموزومی شامل تریزومی ۱۳ و ۱۸ است که در ۵ تا ۱۰٪ موارد NTD دیده می‌شود. علل سندرمی شامل یک سندرم نادر با توارث آتوزومی مغلوب موسوم به Meckel- Gruber است که مشخصه‌های آن عبارتند از

شکل ۱۴ـ۱۶: کودکی با انسفالوسل پس‌سری بزرگ

انسفالوسل، کلیه‌های پلی‌کیستی و پلی‌داکتیلی. هر چند اکثر NTDs بدشکلی‌های ایزوله هستند که در نوزاد نقص دیگری مشاهده نشده و به نظر می‌رسد که از توارث چند عاملی پیروی می‌کنند.

خطر عود مجدد در مورد بستگان درجه اول (خواهر / برادر و فرزندان) متنوع بوده و بر طبق میزان بروز در جمعیتی که فرد به آن تعلق دارد می‌تواند در جمعیت‌های با شیوع بالا حتی به ۴ تا ۵٪ هم برسد. در انگلستان بیشترین میزان بروز در افراد جمعیت سلتیک (Celtic) است. اگر چنین افرادی از کشور زادگاه خود به نقطه دیگری مهاجرت کنند، میزان بروز در فرزندان آنها کاهش یافته، اما هنوز در رتبه بالاتری نسبت به جمعیت بومی قرار می‌گیرد. این یافته‌ها پیشنهادکنندهٔ وجود ژن‌های مستعدکننده با میزان بروز بالا در جمعیت‌های سلتیک است.

هیچ ژن مستعدکنندهٔ منفردی برای NTD در انسان شناسایی نشده است. اگرچه برخی از شواهد نشان می‌دهند که

پلی‌مورفیسم شایع 677C>T در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) می‌تواند یک فاکتور مستعدکننده در برخی از جمعیت‌ها باشد. کاهش در فعالیت MTHFR منجر به کاهش سطح فولات پلاسما شده، که با ایجاد NTD در ارتباط است (به بخش بعدی مراجعه کنید). تلاش‌های تحقیقاتی بر روی ژن‌های تکوینی همچون ژن‌های خانواده PAX متمرکز شده است که در لوله عصبی رویانی و ستون فقرات موش بیان می‌شود. در مدل‌های موشی ارتباط حدود ۸۰ ژن با اگزنسفالی، حدود ۲۰ ژن با منتگومیلوسل‌ها و رابطه ۵ ژن با کرانیوراگی‌شیز مشخص شده است. در یک مورد، تعامل بین جهش‌های PAX1 و ژن گیرندهٔ فاکتور رشد آلفای مشتق از پلاکت (PDGFRα) باعث ایجاد NTDs شدید در ۱۰۰٪ موش‌های دارای جهش در هر دو ژن شد. این مثالی نادر از توارث دوژنی (digenic inheritance) است که بیانگر مشکلات تحقیق بر روی ژن‌های مستعدکنندهٔ یک بیماری چند عاملی می‌باشد. هر چند تا به امروز هیچ پیشرفت قابل مقایسه‌ای با پیشرفت درک فرآیندهای NTDs انسان صورت نگرفته است.

عوامل محیطی شامل وضعیت اجتماعی ـ اقتصادی ضعیف، زایمان‌های متعدد (multiparity) و امبریوپاتی و اسید والپروئیک می‌باشند. شواهد قطعی مبنی بر استفاده از مولتی‌ویتامین‌ها قبل از حاملگی وجود دارند که خطر عود مجدد را در حاملگی بعدی زنی با یک فرزند مبتلا، ۷۰ تا ۷۵٪ کاهش می‌دهد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که احتمالاً اسیدفولیک جزء مؤثر مولتی‌ویتامین است. در انگلستان و ایالات متحده توصیه می‌شود که همهٔ زنانی که فرزند قبلی آنها مبتلا به NTD بوده است باید روزانه ۴ تا ۵ میلی‌گرم اسیدفولیک قبل و بعد از حاملگی (در مراحل اولیه)، در مورد تمام حاملگی‌های بعدی مصرف نمایند. به‌طور مشابه در انگلستان توصیه شده که همه زنانی که تصمیم به حاملگی دارند، باید روزانه ۰/۴ میلی‌گرم اسیدفولیک مصرف کنند. در ایالات متحده نان‌های غنی شده با اسیدفولیک به همهٔ زنانی که در سن تولیدمثل بوده، در دوران کامل حاملگی‌شان توصیه می‌شود. در انگلستان این توصیه هنوز منجر به کاهش قابل توجه در میزان بروز NTDs نشده است.

عوامل محیطی (تراتوژن‌ها)

به عاملی که بتواند سبب ایجاد یک نقص در زمان تولد، همراه با ایجاد تداخل در تکوین طبیعی رویان و جنین شود، تراتوژن (teratogen) می‌گویند. تراتوژن‌های بسیاری شناخته شده‌اند و در حال حاضر تست‌های دقیق و جامعی قبل از تأیید هر داروی جدید برای مصارف زنان حامله وجود دارند. اثرات بالقوه هر تراتوژن خاص معمولاً به دُزاژ و زمان تجویز دارویی در طول حاملگی بستگی دارد، همچنین حساسیت مادر و جنین نیز در این رابطه مؤثر است.

جدول ۱۶ـ۶ داروهای که اثرات تراتوژنیک آنها در انسان به اثبات رسیده است

دارو	تأثیرات
مهارکننده‌های ACE *	دیسپلازی کلیه
الکل	نقایص قلبی، میکروسفالی، ویژگی‌های خاص چهره
کلروکوئین	التهاب مشبیه و شبکیه (کوریورتینیت)، ناشنوایی
دی‌اتیل استیل بسترول	بدشکلی‌ها (مالفورماسیون) رحمی، آدنوکارسینوما‌ی واژنی
لیتیم	نقایص قلبی (Ebstein anomaly)
فنیتوئین	نقایص قلبی، شکاف کام ـ هیپوپلازی انگشتان
رتینوئیدز	نقایص گوش و چشم، هیدروسفالی
استرپتومایسین	ناشنوایی
تتراسیکلین	هیپوپلازی مینای دندان
تالیدومایید	فوکوملی، ناهنجاری‌های قلبی و گوشی
اسید والپروئیک	نقایص لولهٔ عصبی، ایجاد شکاف، نقایص اندام‌ها، ویژگی‌های خاص چهره
وارفارین	هیپوپلازی بینی، اپی‌فیزهای لغزنده (Stippled epiphyses)

* ACE : آنزیم تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتانسین

عواملی چون ویروس سرخجه و تالیدومایید که دارای خطر بالای تراتوژنی می‌باشند، معمولاً با سرعت بالایی مورد شناسایی قرار می‌گیرند. متأسفانه تشخیص تراتوژن‌های با تأثیر اندک که فقط سبب ایجاد ناهنجاری در درصد کمی از موارد می‌شوند، بسیار مشکل‌تر است. این مورد به این دلیل است که زمینهٔ بروز نسبتاً بالایی از ناهنجاری‌های مادرزادی وجود داشته و نیز بسیاری از زنان حامله در دوره‌ای از حاملگی اغلب حتی برای بیماری‌های شبه‌انفلوآنزا دارو مصرف می‌کنند. علی‌رغم مطالعات گسترده هنوز در مورد مصرف تعدادی از داروها در دوران حاملگی تناقضاتی وجود دارد. با وجود فقدان شواهد محکم در مورد اثرات قطعی تراتوژنیک داروی ضدتهوع و دبندکس (Debendox)، مصرف آن به‌صورت قانونی منع شده است.

داروها و مواد شیمیایی

داروها و مواد شیمیایی که در جدول ۱۶ـ۶ فهرست شده‌اند دارای اثرات تراتوژنیک اثبات شده می‌باشند. این ترکیبات مسئول ایجاد ۲٪ کل ناهنجاری‌های مادرزادی هستند.

بسیاری از داروهای دیگر نیز به عنوان تراتوژن‌های احتمالی پیشنهاد شده‌اند، اما به دلیل تعداد اندک موارد گزارش شده مشکل می‌توان با قطعیت تراتوژن بودن آنها را اثبات کرد. از جملهٔ این داروها می‌توان به بسیاری از داروهای ضد سرطان همچون متوترکسات، کلرامبوسیل و داروهای ضد صرع همچون والپروئات سدیم، کاربامازپین و پریمیدون اشاره کرد. قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی محیطی نیز مورد توجه همگان قرار دارد. در نتیجهٔ آلودگی صنعتی در فرآورده‌های آلی حاوی جیوه که توسط ماهی آلوده در میناماتا در ژاپن بلعیده شده بودند، سندرم شبه‌فلج مغزی در کودکانی ایجاد شد که در رحم در معرض این مواد قرار گرفته بودند. بحث و جدل بر سر استفاده از عواملی همچون دیوکسین (معرف Orange) در ویتنام و انواع گازهای عصبی متفاوت در جنگ خلیج (Gulf War) وجود دارد.

تراژدی تالیدومایید

تالیدومایید (thalidomide) بین سال‌های ۱۹۵۸ تا ۱۹۶۲ به‌طور گسترده‌ای به عنوان مسکن در اروپا مورد استفاده قرار گرفت. در ۱۹۶۱ ارتباطی بین آنومالی‌های شدید دست و پا در کودکانی که مادرانشان در سه ماههٔ اول بارداری این دارو را مصرف کرده بودند، مشخص گردید و استفاده از این دارو منع شد. احتمالاً به بیش از ده هزار کودک در این دوره در اثر استفاده از این دارو آسیب وارد شد، مرور پرونده‌های پزشکی این کودکان نشان داد که زمان بحرانی بین روزهای ۲۰ تا ۳۵ حاملگی بوده (یعنی ۳۴ تا ۵۰ روز بعد از شروع آخرین دورهٔ قاعدگی) و در این زمان به جنین آسیب می‌رساند.

شاخص‌ترین نقصی که به‌وسیلهٔ تالیدومایید ایجاد می‌شد فوکومليا (phocomelia) بود (شکل ۱۵ـ۱۶). این نام به اندامی (دست یا پا) بدشکل اطلاق می‌شود که به دلیل فقدان کل یا قسمتی از استخوان‌های بلند اندام و باقی‌ماندن انگشتان، ظاهری باله‌مانند یا «شبیه شیردریائی» ایجاد کرده است. ناهنجاری‌های ظاهری دیگری همچون نقایص گوش، چشمان کوچک (میکروفتالمی) و شکاف کام / لب نیز وجود دارد. علاوه بر این حدود ۴۰٪ مبتلایان در اوایل دوره نوزادی در اثر ناهنجاری‌های شدید اعضای داخلی همچون قلب، کلیه‌ها و مجاری گوارشی فوت کردند. برخی از کودکان مبتلا به تالیدومایید بزرگ شده، بچه‌دار شده و در برخی از موارد خود نیز دارای کودکان مبتلا به نقایص مشابه‌ای شدند. بنابراین به احتمال زیاد تعجب برانگیز نیست که در مورد درصدی از افراد که مبتلا به بیماری‌های تک‌ژنی با توارث آتوزومی غالب (همچون جهش‌های SALL4 در سندرم اوکیهیرو [شکل ۲۱ـ۶]) بودند، تالیدومایید به اشتباه مقصر اصلی اعلام شده بود.

تراژدی تالیدومایید توجه همگان را به اهمیت اجتناب از مصرف همه داروها تا حد امکان جلب کرد، مگر داروهایی که ایمنی آنها کاملاً تأیید شده باشد. تولیدکنندگان دارو قبل از توزیع دارو برای استفاده عموم، تحقیقات وسیعی را در مورد آن انجام می‌دهند و همیشه خواستار احتیاط در مورد مصرف داروهای جدید در طول زمان حاملگی هستند. سیستم‌های نظارتی در بخش ثبت ناهنجاری‌های مادرزادی در اکثر کشورهای غربی تأسیس شده‌اند و بنابراین بعید است که یک اپیدمی در حد تراژدی تالیدومایید بتواند مجدداً رخ دهد.

شکل ۱۵ـ۱۶: کودکی با امبریوپاتی تالیدومایدـ فقدان دست در او وجود داشته و پاها نیز حالت فوکومیلیا و پلی‌داکتیلی دارند.

سندرم الکل جنینی

کودکان متولد شده از مادرانی که به طور مرتب در طول حاملگی مقادیر زیادی الکل مصرف کرده‌اند، تا حدی میکروسفالی نشان داده و ویژگی‌های خاص چهره‌ای دارند، همچنین شکاف پلکی کوچک و فیلترووم صاف و بلند در آنها دیده می‌شود (شکل ۱۶ـ۱۶). همچنین دارای تأخیر تکوینی، بیش‌فعالی و رفتارهای ناشیانه می‌باشند. به این بیماری سندرم الکل جنینی (fetal alcohol syndrome) می‌گویند اما اگر جنبه‌های فیزیکی در فرد وجود نداشته باشد، واژهٔ «نقایص تکوین عصبی مرتبط با الکل» در مورد آن به کار می‌رود. اما تردید و ابهاماتی در مورد سطح قابل قبول مصرف الکل در طول حاملگی وجود دارد و نیز شواهدی در رابطه با اینکه حتی مصرف مقادیر کم تا متوسط الکل در این دوران مضر است، وجود دارد. به‌طور کلی توصیه می‌شود که از مصرف الکل در طول حاملگی به‌طور کامل خودداری شود.

عفونت‌های مادر

چندین عامل عفونی می‌توانند در ایجاد جنین و تکوین جنینی تداخل ایجاد کنند (جدول ۷ـ۱۶). مخصوصاً مغز، چشم‌ها و گوش‌های در حال تکامل، مستعد آسیب در اثر عفونت هستند.

ویروس سرخجه

ویروس سرخجه (rubella) که به ۱۵ تا ۲۵٪ کل کودکانی که با این ویروس آلوده شده‌اند، آسیب می‌رساند و سبب ایجاد ناهنجاری‌های قلبی ـ عروقی مانند مجرای شریانی باز (patent ductus arteriosus) و انسداد شریان ریوی محیطی می‌شود. پیشگیری از عفونت مادرزادی سرخجه با استفاده وسیع از برنامه ایمنی‌زایی بر مبنای تزریق واکسن سرخک، اوریون و سرخجه در اوایل کودکی و یا استفاده از واکسن سرخجه به تنهایی در زنان جوان امکان‌پذیر است.

سیتومگالو ویروس

در حال حاضر هیچ نوع ایمنی‌زایی در برابر سیتومگالو ویروس در دسترس نیست و ایجاد عفونت همیشه با تولید ایمنی‌زایی بلندمدت همراه نیست. وقتی که عفونت در سه ماهه اول حاملگی ایجاد شود، خطر ایجاد ناهنجاری در بیشترین حد خود قرار دارد. در کل این ویروس عامل آسیب به ۵٪ از حاملگی‌های آلوده به این عفونت می‌باشد.

شکل ۱۶ـ۱۶: کودکی مبتلا به سندرم الکل جنینی. این کودک دارای شکاف پلکی کوتاه و فیلترووم صاف و بلند است.

جدول ۷ـ۱۶ عوامل عفونی تراتوژنیک

عفونت	اثرات
ویروسی	
سیتومگالوویروس	التهاب مشیمه و شبکیه (کوریورتینیت)، ناشنوایی، میکروسفالی
هرپس ویروس	میکروسفالی، میکروفتالمی
سرخجه	میکروسفالی، آب‌مروارید، التهاب شبکیه، نقایص قلبی
واریسلا زوستر	میکروسفالی، التهاب مشیمه و شبکیه و نقایص پوست
باکتریایی	
سیفلیس	هیدروسفالی، التهاب استخوان، التهاب غشای مخاطی بینی
انگلی	
توکسوپلاسموز	هیدروسفالی، میکروسفالی، آب‌مروارید، ناشنوایی، التهاب مشیمه و شبکیه

توکسوپلاسموز

آلودگی مادر با انگل عامل توکسوپلاسموز همراه با خطر ۲۰ درصدی آلودگی جنین به این عفونت در سه ماههٔ اول است و این میزان در سه ماهه دوم و سوم تا ۷۵٪ افزایش پیدا می‌کند. هیچ واکسنی علیه توکسوپلاسموز در دسترس نیست. بررسی امکان آلودگی مادرزادی احتمالی، به‌وسیلهٔ نمونه‌گیری از خون جنین و با جستجوی آنتی‌بادی خاصی موسوم به آنتی‌بادی M انجام می‌شود. همچنین آنالیز خون جنین امکان فراهم‌آوردن شواهد عمومی از آلودگی مانند عملکرد غیرمعمول کبد و تروموبوسیتوپنی (کمبود پلاکت) را میسر می‌سازد.

برخی از شواهد پیشنهاد می‌کند که عفونت با لیستریا می‌تواند سبب سقط شده و ارتباط حتمی بین آلودگی مادر با این عامل عفونی و مننژیت نوزادان، مشخص شده است.

عوامل فیزیکی

زنانی که دارای کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی هستند اغلب تاریخچه حاملگی خود را با جزئیات زیادی بررسی کرده و در مورد تماس با عواملی همچون امواج رادیویی، اولتراسوند، میدان‌های مغناطیسی و مواد شیمیایی مختلف و آسیب‌های جزئی پرسش می‌کنند. قطعاً غیرممکن است که ارتباط با یک عامل سببی را رد یا تأیید کنیم. اما برخی از شواهد نشان می‌دهند که دو عامل فیزیکی خاص، اشعهٔ یونیزان و هایپرترمی طولانی‌مدت، می‌توانند اثرات تراتوژنیک داشته باشند.

پرتوهای یونیزان

دُزهای بسیار بالای پرتوهای یونیزان با مقادیر فراتر از آنچه که در رادیوگرافی تشخیصی معمول دریافت می‌شود، می‌تواند سبب میکروسفالی و نقایص چشمی در جنین در حال تکوین شود. حساس‌ترین زمان تماس ۲ تا ۵ هفته پس از لقاح است. همچنین اشعهٔ یونیزان می‌تواند دارای اثرات جهش‌زایی و سرطان‌زایی نیز باشد. هر چند خطرات مرتبط با روش‌های تشخیصی با دُز اندک بسیار پایین است، تا حد امکان باید از انجام رادیوگرافی در طول حاملگی پرهیز شود.

هایپرترمی طولانی‌مدت

شواهدی مبنی بر اینکه هایپرترمی طولانی‌مدت (prolonged hyperthermia) در اوایل حاملگی می‌تواند سبب میکروسفالی و میکروفتالمی و همچنین نقایص مهاجرت سلول‌های عصبی شود، وجود دارد. در نتیجه توصیه می‌شود که از استفاده طولانی‌مدت از حمام‌های آب داغ و سونا در سه ماههٔ اول خودداری شود.

بیماری مادر

چندین بیماری مادر با افزایش خطر نتایج نامطلوب حاملگی، مرتبط می‌باشند.

دیابت شیرین

دیابت شیرین مادری با افزایش دو تا سه برابری میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در کودکان مرتبط است. بدشکلی‌هایی که در چنین کودکانی شایع‌تر از بقیه هستند شامل بیماری‌های قلبی مادرزادی، نقایص لولهٔ عصبی، نقایص قطعه‌بندی مهره‌ای (Vertebral segmentation defects)، فقدان استخوان خاجی

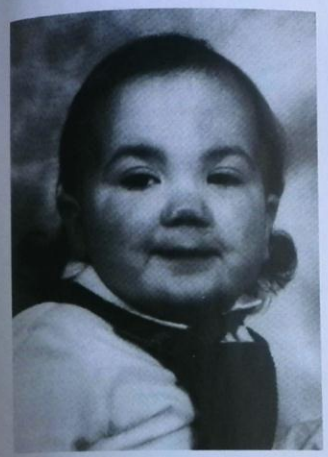
(Sacral agenesis)، هیپوپلازی استخوان قمور، هولوپروزنسفالی و سرنوملیا (Sirenomelia) مرمیدیسم (Mermaidism) است. احتمال ایجاد یک ناهنجاری به‌طور ممکوسی با کنترل سطح قند خون مادر در اوایل حاملگی مرتبط است. ارزیابی را می‌توان بر مبنای نظارت منظم قند خون و سطح هموگلوبین گلیکوزیله انجام داد.

فنیل کتونوری

یک بیماری متابولیکی مادری دیگر که برای جنین خطر دارد، فنیل کتونوری درمان نشده است. سطوح بالای فنیل آلانین در سرم مادر حاملهٔ مبتلا به فنیل کتونوری تقریباً همیشه می‌تواند باعث ایجاد صدمات جدی (مانند ایجاد عقب‌ماندگی ذهنی) شود. ناهنجاری‌های ساختاری ایجاد شده ممکن است شامل میکروسفالی و نقایص قلبی مادرزادی باشند. باید به همهٔ زنان مبتلا به فنیل کتونوری قویاً تأکید شود که به یک رژیم غذایی بسیار منظم با فنیل آلانین اندک پایبند بوده و سطح فنیل آلانین آنها به‌طور دقیق قبل و در طول حاملگی پایش شود.

صرع مادری

حجم انبوهی از منابع به بررسی صرع مادری، ارتباط آن با ناهنجاری‌های مادرزادی و اثرات تراتوژنیک داروهای ضد صرع (antiepileptic drugs = AEDs)، اختصاص یافته است. بزرگترین و منظم‌ترین مطالعات پیشنهاد می‌کنند که وجود صرع در مادر با افزایش خطر ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی در جنین مرتبط نیست. هر چند همهٔ مطالعات نشان داده‌اند که کودکانی که در تماس با AEDs بوده‌اند در معرض افزایش خطر ابتلا به ناهنجاری‌های جنینی هستند. خطر ابتلا بین ۵ تا ۱۰٪ بوده که ۲ تا ۵ برابر خطر ابتلا در جمعیت عادی است. این ارقام عمدتاً در موارد دارو درمانی با یک نوع دارو کاربرد دارند و اگر از بیش از یک مورد دارو استفاده شود، خطر ابتلا دو برابر خواهد شد. برخی از داروها اثرات تراتوژنیک بیشتری دارند و پرخطرترین دارو در این زمینه والپروئات سدیم (Valperoate sodium) است. طیف ناهنجاری‌هایی که در سندرم ضد صرع جنینی یا FACS (fetal anticonvulsant syndromes) رخ می‌دهد وسیع بوده و



شکل ۱۷ـ۱۶: کودکی مبتلا به سندرم والپروئات جنینی. این دختر دارای ریشهٔ بینی پهن، نوک بینی صاف و لب بالایی باریک است.

شامل نقایص لولهٔ عصبی (۲ درصد)، شکاف دهانی، ناهنجاری‌های دستگاه ادراری تناسلی همچون هیپوسپادیاس، بیماری مادرزادی قلبی و نقایص اندام‌ها می‌باشند. ناهنجاری‌های ایجاد شده مختص FACS نبوده و تشخیص در مورد برخی از افراد می‌تواند مشکل باشد. گاهی اوقات نیز به‌ویژه در مورد سندرم والپروئات جنینی، ویژگی‌های خاص چهره در افراد مبتلا ایجاد می‌شود (شکل ۱۷ـ۱۶).

بحث‌انگیزترین جنبهٔ AEDs و FACS خطر ایجاد مشکلات یادگیری و اختلالات رفتاری است. مطالعات شاهدی مشکل‌ساز بوده، اما شواهد به میزان بروز بالاتر این اختلالات در این افراد نسبت به جمعیت عادی (به‌خصوص در ارتباط با والپروئات سدیم) اشاره دارند. بنابه دلایل کاربردی، خطر بالقوه مصرف این داروها باید نسبت به خطر قطع کردن مصرف AEDs و خطر تشنج در طی حاملگی سنجیده شود. اگر بیمار حداقل در طی دو سال دچار

تشنج نشده باشد، قبل از تصمیم به حاملگی می‌توان به او پیشنهاد قطع مصرف داروهای ضد صرع را داد. در شرایطی که درمان ضروری است، مصرف یک نوع دارو ترجیح داده می‌شود و حتی‌الامکان باید از مصرف والپروئات سدیم خودداری گردد.

بدشکلی‌های با دلایل ناشناخته

در بیش از ۵۰٪ تمام موارد ناهنجاری‌های مادرزادی، نمی‌توان به دلیل واضحی برای ایجاد بیماری اشاره کرد. این مسئله در مورد بسیاری از بیماری‌های رایج همچون فتق دیافراگمی ایزوله، فیستول نای ـ مری، انسداد مقعد و نقایص منفرد کوتاهی اندام‌ها صدق می‌کند. در مورد نقایص منفرد اندام‌ها همانند فقدان وجود دست منطقی است که فرض کنیم به دلیل از دست رفتن جریان خون در یک دورهٔ زمانی مهم در طول تکوین جوانه دست و پا، توقف رشد آنها رخ داده و تنها انگشتان ناقص و ابتدایی شکل گرفته است. مشکل می‌توان تصور کرد که چطور انسداد رگ می‌تواند منجر به ایجاد ناهنجاری‌هایی همچون آترزی مری همراه با ایجاد فیستول نای ـ مری مرتبط با آن شود.

تقارن و عدم تقارن

در مواقعی که سعی در ارزیابی ژنتیکی یا غیرژنتیکی بودن یک ناهنجاری مادرزادی وجود دارد، بررسی جنبهٔ تقارن مفید خواهد بود. به‌طور کلی ناهنجاری‌های متقارن یا مواردی که در خط میانی بدن واقع می‌شوند، اکثراً دارای اساس ژنتیکی می‌باشند و یک ناهنجاری غیرمتقارن به احتمال کمتری دارای علت ژنتیکی است. در مثال نشان داده شده در شکل ۱۸ـ۱۶ کودک مبتلا به دیسپلازی ترقوه‌ای ـ جمجمه‌ای (Cleidocranial dysplasia) (شکل ۱۸ـ۱۶ A) دارای نقایص متقارن (عدم وجود و یا هیپوپلازی ترقوه) بوده و دیگر ویژگی‌ها بیانگر وجود یک ناهنجاری بافتی عمومی است که به احتمال قوی دارای اساس ژنتیکی است. یک مثال بارز از بدریختی‌های نامتقارن اندام‌ها در شکل (۱۸ـ۱۶ B) نمایش داده شده است که احتمالاً دارای اساس ژنتیکی نمی‌باشد.

شکل ۱۸ـ۱۶: A. پسری مبتلا به دیسپلازی ترقوه‌ای ـ جمجمه‌ای که در لو ترقومها به درستی شکل نگرفته است و باعث حرکت قابل توجه شانه‌هایش شده است. او دارای سر نسبتاً بزرگ و چشمان با فاصله زیاد از هم (هایپرتوریسم) است. او دارای ویژگی شناخته شده ناشنوایی هدایتی (Conductive deafness) است. دیسپلازی اسکلتی معمولاً در یک بافت خاص بروز می‌کند و متقارن است که پیشنهاد می‌کند دارای اساس ژنتیکی است. B. کودکی با بدریختی مادرزادی پا به دلیل نوارهای آمنیوتیک. عدم تقارن کامل، پیشنهاد می‌کند که نقص او اساس غیرژنتیکی دارد.

دیسپلازی ترقوه ـ جمجمه و اساس ملکولی تکوین استخوان

بیشتر بدانیم ۲ـ۱۶

استخوان از سه رده سلول مزودرمی که به سه نوع سلول اختصاصی تمایز می یابند، ایجاد می‌شود. این سه رده سلولی شامل کندروسیت‌ها (سلول‌های سازنده غضروف)، استئوبلاست‌ها (سلول‌های سازنده استخوان) و استئوکلاست‌ها (سلول‌های تجزیه‌کننده استخوان) می‌باشند. دو فرآیند عمده باعث ایجاد استخوان (استوژنز) می‌شود: (۱) تبدیل مستقیم بافت مزانشیمی به بافت استخوانی (معروف به استخوانی‌شدن درمی یا درون غشایی) و (۲) استخوانی‌شدن انکوندرال که ابتدا حد واسط‌های غضروفی به‌وسیلهٔ کندروسیت‌ها ایجاد شده و بعد استئوبلاست‌ها جایگزین آن می‌شوند. استئوبلاست‌ها تولیدکننده عمدهٔ پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی استخوان بوده و معدنی‌شدن استخوان را کنترل می‌کنند. سلول‌های استئوبلاستی دارای فاکتورهای رونویسی اختصاصی استئوبلاستی (osteoblast – Specific transcription factor) یا OSFs هستند. یکی از این فاکتورهای رونویسی، تنظیم‌کنندهٔ اصلی تمایز استئوبلاست در شکل‌گیری استخوان به روش درون‌غشایی است که فاکتور اتصال به توالی مرکزی (Core binding factor) موسوم به cbfa1 بوده و بعدها به Runx2 تغییر نام داد (شکل ۲).

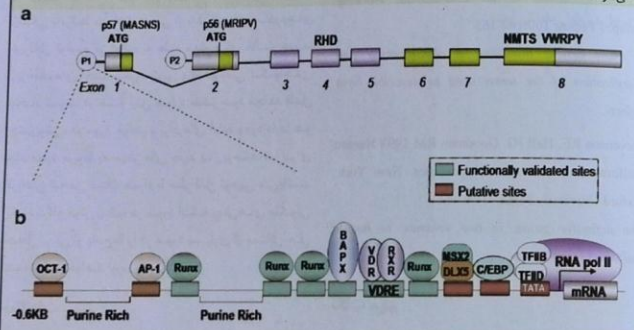
جهش Runx2 در موش هموزیگوت باعث ایجاد فنوتیپ شدیدی می‌شود که کل اسکلت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در موش هموزیگوت تکوین استخوان صورت نگرفته و کوچک می‌باشند و در حین تولد به دلیل مشکلات تنفسی فوت می‌کنند. موش‌های هتروزیگوت فاقد استخوانی‌شدن جمجمه بوده و در آنها ترقوه دیده نمی‌شود.

دیسپلازی ترقوه ـ جمجمه (Cleidocranial dysplasia) یک بیماری اسکلتی با توارث آتوزومی غالب است که در اثر جهش در ژن RUNX2 انسانی ایجاد می‌شود و این ژن در 6p21 قرار گرفته است. در این افراد ترقوه وجود ندارد و نقص در شکل‌گیری استخوان جمجمه دیده می‌شود. شواهد رادیولوژی، استخوان‌سازی کمتر از حد معمول را نشان می‌دهد. افراد مبتلا می‌توانند شانه‌هایشان را (به دلیل نداشتن ترقوه) به‌هم نزدیک کنند و جمجمه آنها بزرگ بوده و مناطق میانی پیشانی به‌طور ضعیفی استخوانی شده است (شکل ۱).

شکل ۱ـ (راست) رادیوگرافی اشعه X از سینه که نشان‌دهنده هیپوپلازی ترقوه‌ای ـ جمجمه‌ای است. (چپ) شانه‌های فردی با هیپوپلازی ترقوه‌ای ـ جمجمه‌ای که می‌تواند به سمت خط میانی حرکت کند.

ژن RUNX2 واقع در 6p21، فاکتور رونویسی از خانواده CBF (Core binding factor) را کد می‌کند. این ژن دارای ۹ اگزون و جایگاه شروع رونویسی متناوب به همراه دو پروموتور P1 و P2 است. بخش اگزون‌های ۱، ۲ و ۳ دومین اتصال به DNA را موسوم به runt کد می‌کنند و اگزون‌های ۴، ۵، ۶ و ۷ دومین‌های فعال‌سازی و مهارسازی رونویسی را کد می‌کنند. سیگنال هدایت‌کننده به درون هسته (NLS)، در انتهای ۵ اگزون ۳ واقع شده است. اگزون ۶ به‌طور ثانویه پیرایش می‌شود و اختصاصی RUNX2 است. نقش ژن RUNX2 شامل عملکرد تنظیمی در طی تمایز کندروسیت‌ها در طی فرآیند شکل‌گیری استخوان به روش انکوندرال است. بنابراین، این ژن کنترل‌کنندهٔ غالب (master gene) در تکوین استخوان است. (شکل ۲، مربوط به Runx2 موشی)

همه جهش‌های منجر به از دست رفتن عملکرد (عدم کفایت هاپلو)، سبب ایجاد فنوتیپ دیسپلازی ترقوه ـ جمجمه می‌شوند.



شکل ۲ـ سازماندهی ژنومی ژن Runx2/cbfa1 موش و ناحیه تنظیمی آن (a) ژن Runx2 که نشان‌دهندهٔ ایجاد دو ایزوفرم انتهای آمینو اصلی است. این ژن شامل اگزون‌های ۱ تا ۸ بوده و ایزوفرم‌های نوع I و II به‌صورت شماتیک نمایش داده شده‌اند (P1 و P2). قطعات بنفش رنگ ناحیه اتصال به DNA از نوع runt (موسوم به RHD) هستند و قطعات خاکستری کمرنگ نواحی غیرقابل ترجمه ۳ و ۵ می‌باشند (b) نواحی اصلی در ۶۰۰ جفت باز اول پروموتور Runx2. در این ناحیه چند ناحیه اتصال به Runx وجود دارد که امکان تنظیم اتولوگ را فراهم می‌کند.

منابع

Cleidocranial Dysplasia at Gene Reviews, Edited by Pagon RA, University of Washington, Seattle; 1993-2011. Can be reached by: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/

Greenwood M, Meechan JG. **General medicine and surgery for dental practitioners. Part 8: Musculoskeletal system**. Br Dent J. 2003 Sep 13; 195(5): 243-8.

Stein Gs, **Runx2 control of organization, assembly and activity of the regulatory machinery for skeletal gene expression**. Oncogene. 2004 May 24;23(24): 4315-29.

Passarge E. **Color Atlas of Genetics**, (3th ed.). Thieme, 2006.

مشاوره

در مواردی که تشخیص دقیق و قطعی نیست؛ ارزیابی تفارن و درگیری بخش‌های واقع در خط میانی ممکن است برای مشاورهٔ ژنتیک دارای اهمیت باشند. اگرچه این موضوع که نمی‌توان هیچ گونه توضیح مفصلی در مورد یک بیماری ارائه کرد ممکن است بسیار ناامیدکننده باشد، در بسیاری از موارد کسب اطمینان از خطر عود مجدد اندک در حاملگی‌های بعدی، بر مبنای داده‌های تجربی امکانپذیر است. لازم به یادآوری است که ضرورتاً به این معنا نیست که عوامل ژنتیکی نامرتبط می‌باشند. برخی از بدشکلی‌ها و سندرم‌های غیرقابل توضیح می‌توانند به علت جهش‌های غالب جدید، ریزحذف‌های تحت میکروسکوپی و یا دیزومی تک‌واحدی ایجاد شوند. در همهٔ این موارد خطر عود مجدد قابل چشم‌پوشی، در مورد خواهر و برادرهای آینده وجود دارد. هر چند موارد مربوط به جهش‌های جدید یا ریزحذف‌ها برای فرزندان شخص مبتلا، همراه با خطر قابل توجهی می‌باشند یک دیدگاه خوش‌بینانه در مورد اینکه روش‌های ملکولی حداقل برخی از پاسخ‌ها را در مورد بسیاری از مسائل حل نشده فراهم خواهند آورد، وجود دارد.

مطالعات بیشتر

Aase J 1990 Diagnostic dysmorphology. London: Plenum

A detailed text of the art and science of dysmorphology.

Hanson JW 1997 Human teratology. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE eds. Principles and practice of medical genetics, 3rd edn, pp. 697-724. New York: Churchill Livingstone

A comprehensive, balanced overview of known and suspected human teratogens.

Jones KL 2006 Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th edn. Philadelphia: Saunders

The standard pediatric textbook guide to syndromes.

Smithells RW, Newman CGH 1992 Recognition of thalidomide defects. J Med Genet 29:716-723

A comprehensive account of the spectrum of abnormalities caused by thalidomide.

Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al 1982 Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. J Pediatr 100:160-165

A short article providing a classification and clarification of the terms used to describe birth defects.

Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM 1993 Human malformations and related anomalies. New York: Oxford University Press

The definitive guide, in two volumes, to human malformations.

نکات مهم

۱ـ ناهنجاری‌های مادرزادی که در زمان تولد وجود دارند دارای میزان بروز ۱ در ۴۰ نوزاد متولد شده می‌باشند. آنها ۲۰ تا ۲۵٪ کل مرگ‌هایی را که در دورهٔ پیش از تولد و پس از تولد تا سن ۱۰ سالگی رخ می‌دهد را شامل می‌شوند.

۲ـ یک ناهنجاری منفرد را می‌توان به صورت یک بدشکلی، بدریختی، دیسپلازی و یا یک از هم گسیختگی طبقه‌بندی کرد. ناهنجاری‌های چند گانه را نیز می‌توان به صورت یک توالی، سندرم و یا یک همراهی طبقه‌بندی کرد.

۳ـ ناهنجاری‌های مادرزادی می‌توانند در اثر عدم تعادل کروموزومی، نقایص تک ژنی، توارث چند عاملی و یا عوامل غیر ژنتیکی ایجاد شوند. اکثر ناهنجاری‌های ایزوله مانند نقایص قلبی مادرزادی ایزوله و نقایص لولهٔ عصبی توارث

چند عاملی نشان می‌دهند، در حالی که اکثر دیسپلازی‌ها دارای اتیولوژی تک‌ژنی هستند.

۴ـ بسیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی مانند شکاف لب/ کام، نقایص قلبی مادرزادی، نقایص لولهٔ عصبی دارای هتروژنی سببی بوده و بنابراین در هنگام مشاوره ضروری است که تعیین کنیم که آیا این ناهنجاری‌ها ایزوله هستند و یا مرتبط با دیگر نقایص می‌باشند.

۵ـ نشان داده شده که بسیاری از عوامل محیطی دارای اثرات تراتوژنیک هستند و بنابراین تا حد امکان باید از تماس با این عوامل در طول حاملگی اجتناب کرد.

فصل ۱۷

مشاورهٔ ژنتیک

سؤال: تفاوت یک پزشک با خدا در چیست؟
جواب: خدا تصور نمی‌کند که پزشک است.

یک ناشناس

زوجینی که دارای فرزندی مبتلا به یک ناهنجاری شدید می‌باشند باید به‌طور جدی در مورد اینکه چرا این اتفاق افتاده و اینکه آیا فرزند بعدی آنها نیز در آینده به این بیماری مبتلا خواهد شد، تفکر و تعمق کنند. همچنین، افراد دارای سابقهٔ خانوادگی در مورد یک بیماری شدید احتمالاً در مورد اینکه آیا آنها نیز به این بیماری مبتلا می‌شوند و یا آن را به نسل‌های آینده منتقل می‌کنند نگرانی خواهند داشت. همچنین آنها در مورد احتمال انتقال بیماری توسط فرزندانشان به نسل بعد عمیقاً نگران خواهند بود. یک متخصص ژنتیک در برقراری ارتباط با افراد مبتلا به یک بیماری ژنتیکی شدید باید حساسیت فوق‌العاده‌ای از خود نشان دهد. فقط چند کلمه که با هوشمندی و دقت به زبان آورده می‌شود می تواند بیماران را در آرامشی قرار دهد که باعث شود جلسه مشاوره به طریقه معناداری پیش رود؛ به زبان آوردن چند کلمه با سهل‌انگاری که باعث از بین رفتن اهمیت شرایط شود، می‌تواند به‌طور غیرقابل برگشت به برقراری ارتباط با بیمار لطمه بزند. اهمیت اعتماد و اطمینان در رابطه بین بیمار و متخصصین سلامت، نباید هرگز دست کم گرفته شود. در دنیای تجارت نیز وجود چنین احساس اطمینانی برای قراردادهای تجاری (بین طرفین) ضروری است.

درک نیازهای افراد و زوجین، همراه با ضرورت فراهم‌آوردن اطلاعات دقیق و مناسب برای آنها باعث تأسیس گسترده کلینیک‌های مشاوره ژنتیک موازی با ایجاد رشتهٔ ژنتیک بالینی به عنوان یک تخصص شناخته شدهٔ پزشکی شده است.

تعریف

از زمان ارائه اولین خدمات مشاورهٔ ژنتیک، در حدود ۴۰ سال پیش تا به امروز تلاش‌های فراوانی برای ارائه یک تعریف جامع و قانع‌کننده از آن صورت گرفته و در همه تعاریف ارائه شده یک مفهوم مشترک وجود دارد. مشاورهٔ ژنتیک یک فرآیند تعامل دوطرفه و نوعی آموزش است که هدف آن رفع نگرانی‌های مربوط به ایجاد و یا انتقال یک بیماری ژنتیکی است.

فردی که به دنبال مشاوره ژنتیک است **مشاوره گیرنده** (Consultand) نامیده می‌شود. معمولاً مشاوره‌دهنده (Counselor) در طی مشاورهٔ ژنتیک اطمینان حاصل می‌کند که مشاوره‌گیرنده به اندازه کافی اطلاعات کسب کرده و قادر به درک موارد ذیل می‌باشد:

۱ـ تشخیص پزشکی بیماری و جنبه‌های مربوط به پیش‌آگهی و درمان احتمالی آن

۲ـ نحوه توارث بیماری و خطر ابتلا به بیماری و یا خطر انتقال آن به نسل بعد

۳ـ گزینه‌های پیش‌رو برای مواجهه با خطرات (ریسک) بیماری

در مشاورهٔ ژنتیک باید چنان ارتباط حمایت‌کننده و دوطرفه‌ای برقرار شود که افرادی که به دنبال اطلاعات هستند بتوانند بدون تحمل فشار و استرس بی‌مورد، تصمیم کاملاً آگاهانه‌ای بگیرند (کادر ۱ـ۱۷).

رسیدن به تشخیص

مهم‌ترین مرحله هر مشاوره ژنتیکی، تشخیص (diagnosis) بیماری است. اگر تشخیص درست نباشد، ارائه هر گونه اطلاعاتی براساس آن، به‌طور کلی نامناسب و گمراه‌کننده بوده و نتایج بالقوه تأسف‌باری به بار خواهد آورد.

تشخیص در ژنتیک بالینی معمولاً شامل همان سه مرحلهٔ اصلی هر نوع مشاورهٔ پزشکی است: گرفتن شرح حال، انجام معاینه و انجام تحقیقات مناسب. اغلب یک پرستار باتجربه در مشاوره ژنتیک می‌تواند شرح حال خانوادگی مشاوره گیرنده را با جزئیات فراوان کسب نماید. یک شرح حال خانوادگی دقیق و کامل نقش کلیدی در کل فرآیند مشاوره و ارزیابی ژنتیکی دارد.

کادر ۱ـ۱۷ مراحل مشاورهٔ ژنتیک

- تشخیص بر مبنای شرح‌حال خانوادگی دقیق، شرح حال پزشکی، معاینات و انجام تحقیقات
- ارزیابی خطر
- تعامل دوطرفه
- بحث در مورد گزینه‌های پیش رو
- ارتباط و حمایت طولانی‌مدت از بیمار

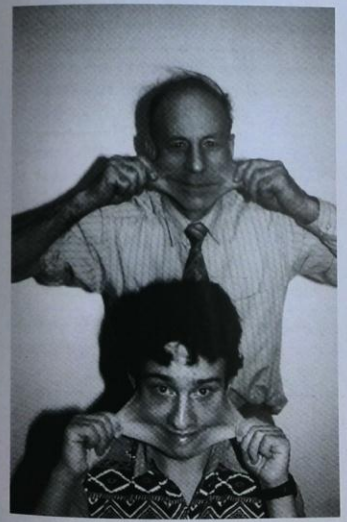
اطلاعات بیشتر در مورد خانواده و شرح حال پزشکی خود فرد، اغلب در کلینیک در حین انجام معاینات و انجام تحقیقات مناسب می‌تواند حاصل شود. این اطلاعات شامل مطالعات ملکولی و کروموزومی و ارجاع به متخصصین در دیگر تخصص‌ها مانند چشم‌پزشکی و نورولوژی است. لازم به توضیح بیشتر نیست که کیفیت مشاوره ژنتیک بستگی به در دسترس‌بودن امکاناتی دارد که یک تشخیص دقیق را تضمین می‌کند.

حتی وقتی که تشخیص دقیقی صورت می‌گیرد، اگر بیماری مورد نظر دارای هتروژنی سببی (آلیلوژیک) باشد، مشکلاتی می‌تواند بروز کند. مثال‌های رایج شامل ناشنوایی و عقب‌ماندگی ذهنی غیراختصاصی است که هر دو می‌توانند هم در اثر عوامل ژنتیکی یا محیطی ایجاد شوند. در چنین مواردی می‌توان از خطر تجربی (empirical risk) استفاده کرد، اگرچه خطر تجربی (برای خطر عود مجدد)، به دقت خطرهای محاسبه شده بر مبنای تشخیص دقیق و اختصاصی نمی‌باشد.

اگر یک ناهنجاری به دلیل اختلال در بیش از یک مکانیسم ژنتیکی ایجاد شود، گفته می‌شود که یک بیماری دارای هتروژنی ژنتیکی است. بسیاری از این اختلالات شناسایی شده‌اند و اگر بیماری هتروژن مورد نظر حتی دارای چند نوع نحوه توارث نیز باشد، مشاوره آن می‌تواند بسیار مشکل باشد. مثال‌هایی رایج از چنین حالاتی شامل اشکال مختلف سندرم اهلرز ـ دانلوس (شکل ۱ـ۱۷)، بیماری شارکوت ـ ماری ـ توث و رتینیت پیگمنتوزا، است که همگی آنها توارث آتوزومی غالب، آتوزومی مغلوب و وابسته به X مغلوب دارند. (جدول ۱ـ۱۷). خوشبختانه پیشرفت‌های ژنتیک ملکولی راه‌حل‌هایی را برای این مشکلات پدید آورده است. برای مثال جهش‌های ژن کدکننده رودوپسین، یک پروتئین رنگدانه شبکیه تقریباً در ۳۰ درصد خانواده‌های مبتلا به رتینیت پیگمنتوزا با نحوه توارث آتوزومی غالب دیده می‌شود (شکل ۲ـ۱۷) و در حال حاضر اساس ملکولی شایع‌ترین اشکال بیماری شارکوت ـ ماری ـ توث (تیپ I) که به نوروپاتی حسی ـ حرکتی ارثی (HMSN) نیز شناخته می‌شود، مشخص شده است.

محاسبه و ارائه میزان خطر

در برخی از مشاوره‌های ژنتیکی محاسبهٔ خطر (ریسک) عود مجدد نسبتاً ساده بود و نیاز به دانش منطقی توارث مندلی دارد. اما عوامل متعددی همچون سن شروع دیررس، نفوذ کاهش یافته، استفاده از مارکرهای پیوستهٔ DNA می‌توانند باعث مشکل‌تر شدن محاسبهٔ خطر شود. جنبه‌های تئوری محاسبه خطر با جزئیات بیشتری در فصل ۲۲ بحث خواهند شد.



شکل ۱ـ۱۷: سندرم اهلرز ـ دانلوس. نحوه وراثت در این مورد آتوزومی غالب است، زیرا پدر و پسر هر دو مبتلا هستند.

استئوژنز ایمپرفکتا (Osteogenesis imperfecta)، یک ناهنجاری ارثی مربوط به کلاژن

بیشتر بدانیم ۱ـ۱۷

همانطور که از نامش پیداست، استئوژنز ایمپرفکتا بیماری‌ای است که حاصل نقص در استخوان‌سازی است. این ناهنجاری که گاهی به عنوان بیماری استخوان شکننده (brittle bone disease) نامیده می‌شود، از هر ۱۰۰۰۰ نفر، یک نفر را در تمام قومیت‌ها درگیر می‌کند.

تقریباً ۹۰٪ موارد استئوژنز ایمپرفکتا در اثر نقص در کلاژن تیپ I، (از اجزای اصلی استخوان که باعث پایداری ساختاری استخوان می‌شود) ایجاد می‌شود. عملکرد کلاژن در استخوان شبیه عملکرد میله‌های فولادی‌ای است که در بتون آرمه به‌کار می‌رود. این یک قیاس بجاست، زیرا استحکام کششی فیبریل‌های کلاژنی تقریباً معادل سیم‌های فولادی بتون است.

وقتی که کلاژن تیپ I به‌طور نادرست شکل می‌گیرد، استخوان بیشتر استحکام خود را از دست داده و به راحتی می‌شکند. بیماران مبتلا می‌توانند صدها شکستگی استخوان را تجربه کرده و همچنین برخی دیگر ممکن است به چند شکستگی در طول عمر خود دچار شوند، که باعث می‌شود که بیان این بیماری بسیار متغیر باشد.

علاوه بر شکستگی استخوان، بیماران دارای قامت کوتاه، (شکل ۱ـ A)، ناشنوایی، ناهنجاری‌های تکوینی دندان (دنتینوژنز ایمپرفکتا)، صلبیه‌های آبی‌رنگ (bluish sclerae) و انواع ناهنجاری‌های استخوانی هستند (شکل ۱ـB). به‌طور معمول این بیماری را به ۴ نوع طبقه‌بندی می‌کنند: به تازگی سه نوع دیگر نیز (به این ۴ طبقه قبلی) افزوده شده است. در حال حاضر درمانی برای این بیماری وجود ندارد و مدیریت بیماری عمدتاً شامل ترمیم شکستگی‌ها و در برخی از موارد استفاده از محافظ‌های داخلی و خارجی (مثلاً میله‌هایی که به‌وسیله جراحی کار گذاشته می‌شود) است. درمان‌های بیشتر شامل تجویز بیس فسفونات (bisphosphonate) برای کاهش تجزیه استخوان (bone resorption) و هورمون رشد انسانی برای تسهیل رشد است. بازتوانی فیزیکی نیز نقش مهمی را در مدیریت بیماری ایفاء می‌کند.

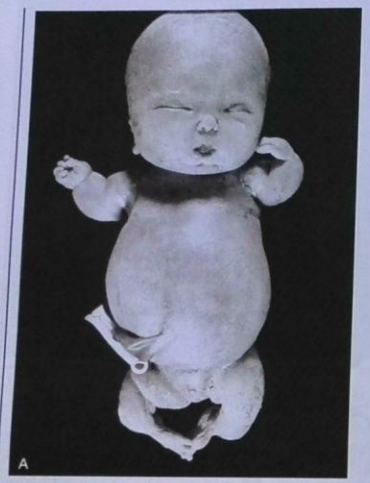
تیپ بیماری	ویژگی بیماری
I	شکنندگی خفیف استخوان؛ صلبیه آبی؛ ناشنوایی در ۵۰٪ موارد؛ قامت طبیعی یا نزدیک به طبیعی؛ چند ناهنجاری استخوانی مختصر؛ دنتینوژنز امپرفکتا در برخی از موارد
II	فرم بسیار شدید؛ همراه با شکنندگی شدید استخوان، بدشکلی استخوان‌های بلند؛ استخوان ران کوتاه؛ کشنده در دوران پیش از تولد (عمدتاً به دلیل نقص تنفسی، مرگ رخ می‌دهد)
III	شکنندگی شدید استخوان، قامت خیلی کوتاه، صلبیه آبی متغیر، ناهنجاری‌های پیشرونده استخوان، ناشنوایی در برخی از بیماران، دنتینوژنز ایمپرفکتا رایج است.
IV	قامت کوتاه، صلبیه طبیعی، ناهنجاری استخوانی خفیف تا متوسط، ناشنوایی در برخی از بیماران، دنتینوژنز ایمپرفکتا رایج است، شکنندگی استخوان متغیر است.
V	مشابه تیپ IV و همچنین شامل کلسیفیه شدن (Calcification) غشای بین استخوانی ساعد (interosseus membrane of forearm)؛ در رفتگی سر (استخوان) رادیال (ساعد).
VI	شکستگی‌های بیشتر نسبت به تیپ IV، شامل شکستگی‌های مهره‌ای؛ فاقد دنتینوژنز ایمپرفکتا
VII	صلبیه سفید، بدشکلی‌های زودهنگام اندام تحتانی، شکستگی‌های مادرزادی، استئوپنی (کاهش تودهٔ استخوان)
	تیپ‌های I تا IV به‌وسیله جهش در دو ژن کدکننده پروتئین کلاژن تیپ I ایجاد می‌شوند؛ تیپ‌های V تا VIII براساس یافته‌شناسی متفاوت استخوان شناسایی شده‌اند.

کلاژن تیپ I یک پروتئین تری‌مر (دارای سه زیرواحد) با ساختار مارپیچ سه‌گانه (triple helix structure) است. این پروتئین از یک پروتئین پیش‌ساز، یعنی پروکلاژن تیپ I ایجاد می‌شود. دو تا از سه زیرواحد پروکلاژن تیپ I، که به صورت زنجیرهٔ Pro-α1(1) نشان داده می‌شود، به‌وسیله یک ژن ۱۸ کیلوبازی (هر کیلو باز = ۱۰۰۰ جفت باز) بر روی کروموزوم ۱۷ و زیرواحد سوم یعنی زنجیره Pro-α2 (1) به‌وسیلهٔ یک ژن ۳۸ کیلوبازی قرار گرفته بر روی کروموزوم ۷ کد می‌شود. هر یک از این دو ژن بیش از ۵۰ اگزون دارند. بعد از رونویسی و پیرایش، mRNA بالغ ایجاد شده از هر ژن ۵ تا ۷ کیلو باز طول دارد. mRNA بالغ شکل گرفته پس از پردازش به سیتوپلاسم رفته و به‌وسیلهٔ ریبوزوم‌های موجود بر روی شبکه اندوپلاسمی خشن ترجمه می‌شود.

در این مرحله، زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی دچار یک سری از تغییرات پس از ترجمه می‌شود. بسیاری از اسیدآمینه‌های پرولینی و لیزین هیدروکسیله شده و ایجاد هیدروکسی‌پرولین و هیدروکسی لیزین می‌کنند (جهش در ژنی که برای هیدروکسیلاسیون ضروری است باعث استئوژنز ایمپرفکتا تیپ IV می‌شود). سه پلی‌پپتید، دو زنجیره Proα – 1(1) و یک زنجیره Proα – 2(1) از انتهای COOH خود شروع به اتصال به یکدیگر می‌کنند. این اتصال به‌وسیلهٔ پیوندهای دی‌سولفیدی که بین زنجیره‌ها در نزدیکی انتهای COOH ایجاد می‌شود، پایدار می‌گردد. مارپیچ سه‌رشته‌ای شبیه یک زیپ در حال بسته‌شدن از انتهای COOH شروع به شکل‌گیری کرده و به سمت انتهای NH2 پیش می‌رود. برخی از هیدروکسی لیزین‌ها گلیکوزیله می‌شوند (این عمل در شبکه اندوپلاسمی خشن انجام می‌شود) (مراجعه به شکل ۲). گروه هیدروکسیل در هیدروکسی پرولین به اتصال سه زنجیره، با واسطهٔ ایجاد پیوند هیدروژنی و پایداری مارپیچ سه‌گانه کمک می‌کند. وجود گلایسین به‌صورت تکراری، هر سه اسیدآمینه یک بار، برای تا خوردن صحیح ضروری است.

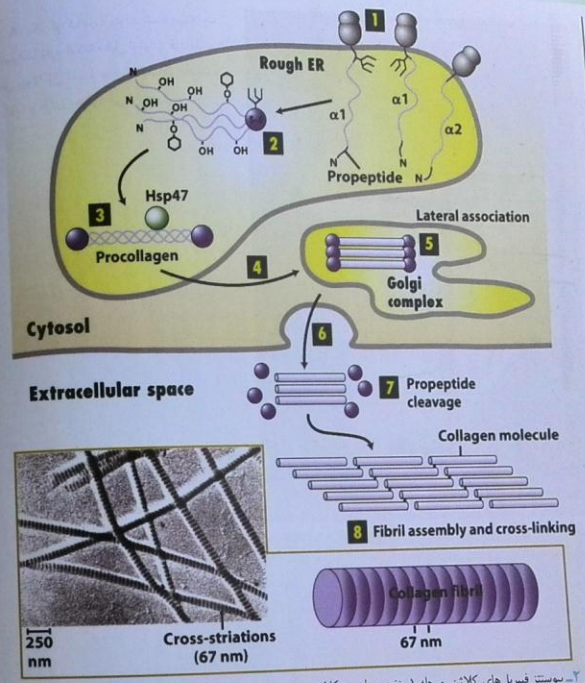
به محض اینکه پروتئین به شکل یک مارپیچ سه رشته‌ای درآمد، از شبکه اندوپلاسمی به سمت دستگاه گلژی حرکت می‌کند (شکل ۲) و سپس از سلول ترشح می‌شود. اما هنوز تغییرات دیگری باید بر روی این مارپیچ سه‌رشته‌ای انجام شود: این مارپیچ سه‌رشته‌ای که در این مرحله به آن پروکلاژن می‌گویند و به خارج سلول ترشح شده است به‌وسیله پروتئازهایی در هر دو انتهای آمین و کربوکسیل برش خورده و برخی از اسیدهای آمینه در هر دو انتهای آن حذف می‌شوند. این اسیدهای آمینه که قبلاً در اوایل حیات پروتئین، نقش اساسی ایفاء می‌کردند (مثلاً به ایجاد مارپیچ سه رشته‌ای و همچنین به عبور مارپیچ سه‌رشته‌ای از شبکه اندوپلاسمی خشن کمک می‌کردند) دیگر عملکردی ندارند. برش آنها باعث ایجاد یک پروتئین بالغ، یعنی کلاژن تیپ I می‌شود. در مرحله بعد این کلاژن با تعامل با کلاژن‌های دیگر و با واسطه پیوندهای عرضی کوالان، فیبریل‌های کلاژن را ایجاد می‌کند که باعث ایجاد استحکام در فیبریل‌ها می‌شود.

مسیر تولید پروتئین از توالی DNA تا پروتئین کلاژن بالغ شامل مراحل متعددی است. پیچیدگی مسیر فرصت‌های زیادی را برای اشتباه‌کردن ایجاد می‌کند (اشتباه در همانندسازی، رونویسی، ترجمه یا تغییرات پس از ترجمه) که می‌تواند باعث ایجاد بیماری شود. یک جهش شایع جایگزینی گلایسین‌ها با دیگر اسیدآمینه‌هاست. از آنجا که فقط گلایسین به دلیل کوچکی‌اش می‌تواند در فضای کوچک موجود در مرکز ساختار مارپیچ سه‌گانه قرار گیرد، جایگزینی آن با اسیدآمینه دیگر سبب ناپایداری و ایجاد فیبریل‌های سست می‌شود. این نوع جهش اغلب در اشکال شدید استئوژنز ایمپرفکتا دیده می‌شود. جهش‌های دیگری که سبب تغیرات پس از ترجمه بیش از حد می‌شوند، نیز می‌توانند فیبریل‌های معیوب ایجاد نمایند.



شکل ۱ـ A. یک کودک مرده متولد شدهٔ مبتلا به استئوژنز ایمپرفکتا (فرم شکننده قبل از تولد). فرد مذکور دارای جهش پروکلاژن تیپ I بوده، اندام‌های (دست و پاهای) او کوتاه و دارای پیچ‌خوردگی مختصری است.

شکل ۱ـ B. رادیوگرافی از یک نوزاد مبتلا به استئوژنز ایمپرفکتا تیپ II. به شکستگی‌های متعدد دنده‌های او که به صورت دانه‌هایی بر روی دندهٔ او قابل مشاهده است، توجه کنید.

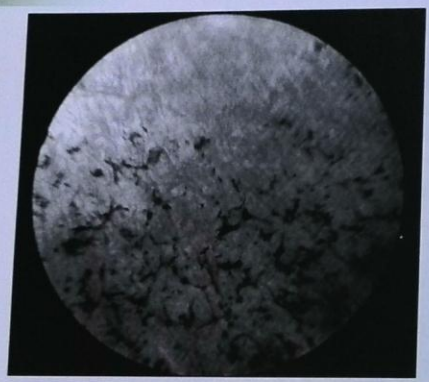


شکل ۲ـ بیوسنتز فیبریل‌های کلاژن. مرحله ۱ـ زنجیره‌های پروکلاژن به‌وسیله ریبوزوم‌های موجود بر روی شبکه اندوپلاسمی خشن (Rough ER) سنتز می‌شوند و الیگوساکاریدهای متصل به آسپارژین به انتهای C پلی‌پپتید اضافه می‌شود. مرحله ۲ـ پروپپتیدها با اتصال به یکدیگر از طریق باندهای دی‌سولفیدی تشکیل مارپیچ سه‌رشته‌ای می‌دهد و برخی از اسیدآمینه‌ها در تکرارهای سه تایی Gly-X-Y دچار تغییرات کوالان می‌شوند (به‌طور مثال لیزین و پرولین‌های خاصی هیدروکسیله شده، گلوکز و گالاکتوز به هیدروکسی لیزین‌ها اتصال یافته و پرولین‌ها از فرم cis به trans (ترانس) ایزومریزه می‌شوند. مرحله ۳ـ این تغییرات، شکل‌گیری ساختار سه‌رشته‌ای را به صورت زیپ‌مانند از انتهای کربوکسیل به آمین تسهیل کرده، باعث پایداری مارپیچ سه‌رشته‌ای را با اتصال چاپرون Hsp47 علاوه بر پایداری بیشتر، مانع تجمع زودهنگام تری‌مرها می‌شود. مرحله ۴ و ۵ و ۶ـ پروکلاژن‌های تا خورده به گلژی منتقل شده و از آنجا به خارج سلول منتقل می‌شود. در آنجا برخی پیوندهای عرضی ایجاد می‌شود. مرحله ۷ و ۸ـ در خارج سلول برخی از اسیدهای آمینه در انتهای N و C برداشته می‌شود تا تری‌مرها بتوانند به شکل فیبریل تجمع پیدا کنند. کادر پایین سمت چپ فیبریل‌های با قطر ۶۷ نانومتر با ظاهری شیاردار در زیر میکروسکوب الکترونی را نشان می‌دهد.

منابع

Jorde BL, Carey JC, Bamshad MJ, **Medical Genetics**, (4th). Mosby. 2010, Chapter 2.

Lodish, HF, et al. **Molecular Cell Biology** (6th ed.). W. H. Freeman; 2008, chapter 19.



شکل ۲ـ۱۷: قاعدهٔ (fundus) چشم که در آن تغییرات رنگدانه‌ای معمول در رتینیت پیگمنتوزا دیده می‌شود.

بیشتر بدانیم ۲ـ۱۷ رتینیت پیگمنتوزا: یک ناهنجاری ژنتیکی دارای هتروژنی لکوسی

رتینیت پیگمنتوزا (Retinitis pigmentosa) یا RP به مجموعه‌ای از نقایص ارثی شبکیه گفته می‌شود که مجموعاً بر روی هم شایع‌ترین علت ارثی نابینایی در انسان را تشکیل می دهند و میزان شیوع آن ۱به ۳۰۰۰ تا ۱ به ۴۰۰۰ است. اولین علائم بالینی RP به این صورت است که تخریب سلول‌های استوانه‌ای گیرنده نوری شروع شده، که این حالت باعث شب‌کوری (night blindness) می‌شود. ارتفاع یا دامنه (amplitude) الکتررتینوگرام استوانه‌ای (rod electroretinogram) کاهش یافته، یا از بین می‌رود. با مرگ سلول‌های استوانه‌ای، دیگر بافت‌ها نیز شروع به تخریب می‌کنند. سلول‌های مخروطی می‌میرند ورگ‌های خونی تغذیه‌کننده شبکیه شروع به تحلیل رفتن می‌کنند. این حالت منجر به کاهش دید در روز می‌شود. بیماران دچار دید تونلی (tunnel rision) هستند که در این حالت بیماران گویی از داخل یک استوانه به بیرون نگاه می‌کنند و میدان دید محیطی آن‌ها کاهش می‌یابد و اکثر آنها در ۴۰ سالگی کاملاً نابینا می‌شوند. نام رتینیت پیگمنتوزا از رنگدانه‌هایی (pigments) که بر سطح شبکیه رسوب می‌کنند، گرفته شده است. RP قابل پیشگیری و قابل درمان نمی‌باشد، اما شواهدی وجود دارد که در آن نشان داده شده با مصرف روزانه ویتامین A می‌توان تا حدی پیشرفت بیماری را آهسته‌تر کرد.

RP در خانواده‌های مختلف به شیوهٔ آتوزومی غالب، آتوزومی مغلوب و وابسته به X مغلوب به ارث می‌رسد. این نحوه توارث به ترتیب ۳۰ تا ۴۰٪ ، ۵۰ تا ۶۰٪ و ۵ تا ۱۵٪ موارد RP را در بر می‌گیرد. علاوه بر این تعداد کمی از موارد RP در اثر جهش‌های میتوکندریایی ایجاد می‌شود و یک نوع RP نیز در اثر جهش همزمان در دو جایگاه مختلف (جایگاه‌های ژنی peripherin/RDS و ROM1، که هر دو اجزای ساختاری دیسک‌های غشایی قطعهٔ بیرونی گیرنده نوری را کد می‌کنند) ایجاد می‌شود. این نحوه توارث دو ژنی (digenic) نامیده می‌شود. مطالعات ژنتیکی نشان داده است که جهش در هر یک از ۴۵ ژن مختلف می‌تواند سبب RP شود که این بیماری یکی از مثال‌های هتروژنی لکوسی با جایگاه‌های ژنی متفاوت است.

آنالیزهای پیوستگی اولیه بر روی یک فرم آتوزومی غالب RP جایگاهی را بر روی بازوی بزرگ کروموزوم ۳ مشخص کرد. این یافته اهمیت فوق‌العاده‌ای داشت، زیرا ژن RHO که کد کننده رودوپسین (rhodopsin) است در این ناحیهٔ نقشه‌برداری شد.

ردوپسین یک ملکول جذب کننده نور است که فرآیند انتقال پیام(signal transduction) را در سلول‌های گیرنده نوری استوانه‌ای آغاز می‌کند. بنابراین RHO یک ژن کاندید منطقی برای RP بود. آنالیز پیوستگی با استفاده از یک پلی‌مورفیسم واقع در ژن RHO انجام گرفت و یک مقدار LOD برابر ۲۰ (برای فراوانی نو ترکیبی صفر) در یک شجره‌نامه بزرگ ایرلندی حاصل شد. پس از آن نشان داده شد که بیش از ۱۰۰ جهش مختلف در RHO باعث RP می‌شود که نقش این جایگاه را در ایجاد RP اثبات می‌کرد. تخمین شده است که حدود ۲۵٪ موارد RP آتوزومی غالب و حدود ۱۰٪ همهٔ موارد RP دارای جهش RHO هستند.

مطالعات دیگر جهش‌های دیگری را در ژن‌های دخیل در جنبه‌های مختلف تخریب شبکیه شناسایی کردند، برخی از این ژن‌ها پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در انتقال تصاویر (مانند ردوپسین، زیر واحد α پروتئین کانالی وابسته به cGMP و زیر واحد α و β آنزیم CGMP فسفودی استراز)، ساختارهای گیرنده نوری (مثل پری‌فرین/ RDS و ROM1) و انتقال پروتئین شبکیه (مثل ABCR) نقش دارند. ژن های دیگر در سندرم‌هایی دیده می‌شوند که RP یکی از ویژگیهای آنها است. مثلاً RP درنابینایی مادرزادی لبر (Leber congenital amaurosis)، شایع‌ترین ناهنجاری بینایی ارثی در کودکان دیده می‌شود. حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد دارای RP مبتلا به سندرم آشر (Usher) هستند که زیر گروه‌های متعددی داشته و به‌طور معمول شامل عملکرد معیوب دهلیزی (vestibular) وکری حسی ـ عصبی (sensorineural deafness) است. ۵ درصد موارد RP ، افراد مبتلا به سندرم باردت – بیدل (Bardet-Biedl) هستند که در آنها چاقی و عقب‌ماندگی ذهنی مشاهده می شود.

تا به حال، مجموعاً ۴۵ ژن شناسایی شده‌اند که سبب RP می‌شوند و۶۰٪ همهٔ موارد بیماری را شامل می‌شوند. مطالعات بیشتر بر روی این ناهنجاری ژنتیکی هتروژن، بدون شک باعث آشکار شدن ژن‌های دیگر و عمیق‌تر شدن فهم ما در مورد علل این بیماری خواهد شد.

شکل عکس‌هایی از قاعده (fundus) چشم در یک فرد سالم (چپ) و در بیمار مبتلا به رتینیت پیگمنتوزا (راست). در تصویر مربوط به چشم فرد بیمار، دیسک بینایی (محل خروج اکسون‌ها برای ایجاد عصب بینایی) کم‌رنگ‌تر بوده، سرخرگ‌های شبکیه کاهش یافته و رنگدانه‌های محیطی درون شبکیه تجمع یافته‌اند.

منابع

Jorde BL, Carey JC, Bamshad MJ, **Medical Genetics**, (4th ed). Mosby. 2010, chapter 8 Hartong DT.

Berson EL, Dryja TP. **Retinitis pigmentosa**. Lancest. 2006 8 ; 368 (9549) : 1795-809.

در ارائه خطر عود مجدد به مشاوره‌گیرنده تنها نباید به بیان میزان خطر به‌صورت یک رقم انتزاعی اکتفا کرد، بلکه ارائه اطلاعات تهیه شده به شیوه قابل فهم بسیار حائز اهمیت است و تا حد امکان باید بتوان این اطلاعات را به همراه اطلاعات پیش‌نیاز که به فهم و تصمیم‌گیری والدین کمک می‌کند، ارائه کرد. به عنوان یک شیوه علمی در این حرفه، خطر عود مجدد باید از نظر کمّی و کیفی بررسی و با توجه به شرایط خاص خود ارائه شود.

جدول ۱ـ۱۷ بیماری‌های ارثی که می‌توانند چند نحوه توارث داشته باشند

بیماری	نحوهٔ وراثت
آتاکسی مغزی (Cerebellar ataxia)	AR , AD
بیماری شارکوت ـ ماری ـ توث	XR , AR , AD
آب مروارید مادرزادی (Congenital cataract)	XR , AR , AD
سندرم اهلرز ـ دانلوس	XR , AR , AD
ایکتیوز	XR , AR , AD
میکروسفالی	AR , AD
بیماری کلیه پلی‌کیستی	AR , AD
رتینیت پیگمنتوزا	M , XR , AR , AD
ناشنوایی حسی ـ عصبی	M , XR , AR , AD

AD = آتوزومی غالب ، AR = آتوزومی مغلوب، XR = وابسته به X مغلوب، M = میتوکندریایی

محاسبه مقدار عددی یک خطر

اکثر والدین تا حدی با مفهوم خطر آشنا هستند، اما همه افراد به راحتی با تئوری احتمالات و شیوه‌های مختلف بیان خطر، مثلاً به شکل احتمال و یا به‌صورت درصد ارتباط برقرار نمی‌کنند. بنابراین به‌طور مثال خطر ۱ در ۴ را می‌توان به‌صورت نسبت احتمال ۳ به ۱ و به صورت درصدی، یعنی ۲۵ درصد بیان کرد. شفاف‌بودن و هماهنگی برای جلوگیری از سردرگمی دارای اهمیت است. بسیار ضروری است که تأکید شود که میزان خطر محاسبه شده فقط در مورد همان حاملگی صدق می‌کند و شانس دارای حافظه نیست، به‌طور مثال در مورد والدینی که دارای یک فرزند مبتلا به یک بیماری آتوزومی مغلوب هستند (ریسک عود مجدد ۱ در ۴)، این بدان معنی نیست که سه فرزند بعدی این خانواده سالم خواهد بود. یک شباهت مفید در مورد سکه پرتاب شده وجود دارد. انتظار بر این نیست که سکه بتواند به خاطر بیاورد که در آخرین پرتاب به صورت شیر یا خط قرار گرفته است و بنابراین نمی‌توان انتظار داشت که سکه بداند که در پرتاب بعدی نتیجه چگونه خواهد شد.

بسیار مهم است که مشاور دهنده متحصراً بدبین نبوده و به طرف مثبت قضیه نیز تأکید داشته باشد، مخصوصاً اگر نسبت‌ها خیلی بیشتر به نفع نتایج موفقیت‌آمیز باشند. برای مثال به زوجی که با احتمال ۱ در ۲۵، فرزندی مبتلا به نقص لولهٔ عصبی خواهند داشت، باید یادآوری کرد که به احتمال ۲۴ در ۲۵ فرزند بعدی آنها سالم خواهد بود.

توصیف ماهیت یک خطر

چندین مطالعه نشان داده‌اند که مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده در تصمیم‌گیری والدین در مورد افزایش تعداد افراد خانواده، ماهیت بار (یا شدت) طولانی مدت بیماری (یا مراقبت‌های بهداشتی آن) مرتبط با میزان خطر است، تا مقادیر خطر عود مجدد. بنابراین میزان خطر بالای ۱ در ۲ در مورد مشکلات ناچیز همچون انگشت اضافه (پلی‌داکتیلی) بازدارنده تعداد محدودی از والدین است. در مقابل خطر کم ۱ در ۲۵ در مورد بیماری‌های وخیمی همچون نقایص لولهٔ عصبی می‌تواند اثرات بازدارندگی قوی داشته باشد. زنی که شاهد بروز دیستروفی عضلانی دوشن در برادرش و سپس مرگ او در جوانی بوده، ممکن است خطر داشتن فرزندی مبتلا به این بیماری، حتی اگر او به احتمال ۱ درصد حامل باشد را نپذیرد. عوامل دیگر همچون قابلیت درمان‌پذیری موفقیت‌آمیز بیماری، اینکه آیا بیماری با درد و رنج فراوانی همراه است و در دسترس بودن تشخیص پیش از تولد نیز در فرآیند تصمیم‌گیری مؤثر هستند.

تفسیر خطرها در جایگاه خود

باید اطلاعاتی در اختیار والدینی که به کلینیک مشاورهٔ ژنتیک مراجعه می‌کنند قرار گیرد، که بتوانند با استفاده از آن میزان خطر را با توجه به شرایط خود در نظر گرفته و براساس اینکه آیا میزان خطر برای آنها پایین یا بالاست تصمیم بگیرند. به‌طور مثال مفید (اما همچنین هشداردهنده) است که اشاره شود تقریباً از هر ۴۰ کودک، یک کودک دارای بدشکلی‌های مادرزادی (اغلب قابل درمان) و معلولیت است. بنابراین یک خطر اضافی ۱ در ۵۰ اگرچه در ابتدا هشداردهنده به نظر می‌رسد، با تأمل بیشتر و با در نظر گرفتن ملاحظاتی ممکن است به‌صورت خطری اندک در نظر گرفته شود. به عنوان یک راهنمای قراردادی خطر ۱ در ۱۰ و بیشتر از آن معمولاً خطر بالا، خطر ۱ به ۲۰ و کمتر، خطر اندک و مقادیر بین این دو به عنوان خطر متوسط در نظر گرفته می‌شود.

بحث بر سر گزینه‌ها

پس از رسیدن به تشخیص و بحث در مورد بروز / عود مجدد بیماری، مشاور باید اطمینان حاصل کند که مشاوره گیرنده به همه اطلاعات لازم برای گرفتن تصمیم آگاهانه دسترسی دارد. این اطلاعات باید شامل جزئیاتی در مورد همه گزینه‌های والدین باشد. به‌طور مثال اگر تشخیص پیش از تولد در مورد بیماری مورد نظر امکان‌پذیر است باید با آنها در میان گذاشته شود. همچنین جزئیات این فن‌آوری، محدودیت‌ها و خطر مرتبط با روش‌های مختلف به کار گرفته شده (به فصل ۲۱ مراجعه کنید) نیز باید در بحث گنجانده شوند. گاهی اوقات باید به دیگر گزینه‌های امکان‌پذیر مرتبط با تولید مثل نیز اشاره شود. این گزینه‌ها می‌تواند شامل روش‌های دیگر حاملگی همچون انتقال مصنوعی اسپرم (Artificial insemination) با استفاده از اسپرم‌های اهدایی، استفاده از تخمک‌های اهدایی و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی باشد. این روش‌ها وقتی که یکی از زوجین نابارور است، مانند مواردی همچون سندرم کلاین‌فلتر و سندرم ترنر می‌توانند به‌کار روند، و در مواقعی که این احتمال وجود دارد که یکی از والدین ژن(های) نامطلوب خود را به کودک منتقل کند، نیز کاربرد دارند.

مسائلی وجود دارند که باید آنها را با دقت بالا و حساسیت فوق‌العاده با زوجین در میان گذاشت. برای برخی از زوجین چشم‌انداز تشخیص پیش از تولد که در آن پایان حاملگی انتخابی وجود دارد پذیرفتنی نیست، در حالی که برخی دیگر از زوجین تشخیص پیش از تولد را تنها راه تضمین داشتن کودکان سالم می‌دانند. دیدگاه شخصی مشاور هر چه که باشد، مشاوره گیرندگان حق آگاهی از فن‌آوری‌های تشخیص پیش از تولد که امکان‌پذیر بوده و از لحاظ قانونی نیز مجازند را دارا هستند.

تعامل دوطرفه و حمایت

توانایی برقراری رابطه متقابل در مشاورهٔ ژنتیک ضروری است. ارتباط یک فرآیند دوطرفه است. مشاور نه تنها باید اطلاعاتی را برای مشاوره گیرنده فراهم کند، بلکه باید نسبت به بیم و امید او چه به صورت بیان شده و یا ناگفته حساس باشد. آمادگی برای گوش فرا دادن مانند توانایی ارائه اطلاعات به‌صورت واضح، دلسوزانه و مناسب یکی از ویژگی‌های کلیدی شخصی است که به عنوان مشاور ژنتیک فعالیت می‌کند.

در اغلب موارد فرد یا زوجین وقتی برای اولین بار از تشخیص ژنتیکی بیماری خود آگاه می‌شوند تا حد زیادی آشفته می‌شوند و احساس گناه در آنها از همان ابتدا، امری رایج است. شخص یا زوجین ممکن است در تصور خود به گذشته برگشته و هر واقعه و یا حادثه‌ای که به‌طور مثال در دوران حاملگی برای آنها اتفاق افتاده است را بررسی کنند. انتقال اطلاعات بالقوه آشفته‌کننده را نمی‌توان به‌صورت یک طرفه انجام داد. مشاور ژنتیک باید عوامل پیچیده عاطفی و روان‌شناختی که می‌توانند در مکالمه تأثیر داشته باشند را در نظر بگیرد. محیط باید دلپذیر، اختصاصی و ساکت باشد و زمان کافی برای بحث و سؤال در نظر گرفته شود. تا حد امکان استفاده از واژه‌های تخصصی را باید محدود کرد و اگر چنین واژه‌های استفاده می‌شود باید به‌طور کامل توضیح داده شوند. به سؤالات باید به‌طور شفاف و صادقانه پاسخ داده شود و در موقعیت‌هایی که پاسخی برای سؤال وجود ندارد، قطعاً نباید آن را به عنوان علامت ضعف تلقی کرد و باید این موضوع را پذیرفت و اظهار کرد که پاسخی برای سؤال مورد نظر وجود ندارد. اکثر زوجین به این موضوع احترام گذاشته و حقیقت

را درک می‌کنند و برخی دیگر از والدین که بیماری فرزندشان تشخیص داده نمی‌شود، از اینکه فرزندشان منحصر به فرد به نظر می‌رسد و توانسته است که حرفه پزشکی به چالش بکشد دچار لذتی کنجکاوانه می‌شوند (متأسفانه این کار دشوار نیست).

علی‌رغم همه این ملاحظات، یک جلسه مشاوره می‌تواند آنقدر پرتنش و هراس‌آور است که می‌تواند سبب کاهش دقت فرد و کاهش میزان یادآوری اطلاعات عنوان شده گردد، به همین دلیل نوشته‌ای حاوی عناوین بحث شده در جلسهٔ مشاوره معمولاً پس از جلسه به نشانی فرد فرستاده می‌شود. علاوه بر این گاهی اوقات یکی از اعضای تیم مشاوره دهنده می‌تواند با فرد تماس حاصل کند و فرصتی را برای شفاف‌سازی هر گونه موضوع آشفته‌کننده و سؤالات بیشتری که باید پاسخ داده شوند در اختیار فرد قرار دهد.

انتقال اطلاعاتی با ماهیت آشفته‌کننده به فرد بدون پیشنهاد فرصتی برای بحث بیشتر و حمایت طولانی مدت به او، عملی غیرحرفه‌ای است. اکثر مراکز مشاورهٔ ژنتیک از طریق شبکه‌ای از پرستاران تعلیم دیده از طریق تماس‌های غیررسمی، کماکان ارتباط خود را با خانواده‌های نیازمند حفظ می‌کنند. این پرستاران معمولاً با این خانواده‌ها و شرایط خاص آنها آشنا هستند. این نوع رابطه مخصوصاً در مورد والدین آینده که به تشخیص پیش از تولد نیاز دارند و یا در مورد بزرگسالاتی که در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های آتوزومی غالب با شروع دیررس مانند آلزایمر و بیماری هانتینگتون هستند و هنوز علائم در آنها بروز نکرده است بسیار سودمند خواهد بود. ثبت اطلاعات ژنتیکی شیوه‌ای مفید برای حفظ ارتباط مؤثر با اعضای خانواده‌های نیازمند به مشاوره است.

گروه‌های حامی بیماران

در پایان نیز باید به شبکهٔ گسترده‌ای از گروه‌های حامی که در حال حاضر وجود دارد اشاره کرد. این گروه‌ها معمولاً به‌وسیله والدین آگاه و با انگیزه و یا خانواده‌های مبتلایی که می‌توانند حمایت‌های فراوان و همدلی را برای دیگر مبتلایان به یک سندرم یا بیماری ژنتیکی خاص فراهم آورند تأسیس شده است. بسیاری از خانواده‌ها وقتی متوجه می‌شوند که بیماری آنها یک تشخیص جدید از یک بیماری نادر است، احساس انزوا می‌کنند. در صورت امکان باید اطلاعات تماس دیگر خانواده‌های مبتلا که شرایط مشابهی را تجربه کرده‌اند، را در اختیار آنها قرار دارد تا بتوانند به عنوان یک گزینه پیش رو با چنین افرادی ارتباط برقرار کنند. در حال حاضر ارجاع به یک گروه حامی مناسب به عنوان بخش جدایی‌ناپذیر فرآیند مشاوره ژنتیک در نظر گرفته می‌شود. این گروه‌های حامی در کنار ارائه اطلاعات و حمایت به خانواده‌های مبتلا، اغلب در ایجاد انگیزه (و تأمین بودجه) برای انجام تحقیقات و همچنین توسعه خدمات جدید موفق عمل کرده‌اند.

مشاورهٔ ژنتیک دستوری یا غیردستوری

تا بدین جا تأکید بر این بوده است که مشاورهٔ ژنتیک باید به عنوان یک فرآیند تعامل دو طرفه‌ای که طی آن به بیمار اطلاعات ارائه می‌شود، در نظر گرفته شود. هدف نهایی احساس اطمینان از این موضوع است که فرد یا زوجین بتوانند بر مبنای اطلاعات جامع ارائه شده در رابطه با خطرات و گزینه‌های پیش رو به یک تصمیم آگاهانه نائل شوند. یک توافق همگانی بر سر این مسأله وجود دارد که مشاورهٔ ژنتیکی باید به صورت غیر دستوری (non-directive) بوده و مشاوره گیرنده نباید به سمت و سوی انجام عمل خاصی سوق داده شود. بر این اساس مشاور ژنتیک باید تلاش کند تا رفتار داورانه نداشته باشد، حتی اگر تصمیم گرفته شده توسط مشاوره گیرنده به نظر ضعیف بیاید و یا برخلاف اعتقاد شخصی مشاور باشد. بنابراین نقش مشاور ژنتیک تسهیل و تقویت خودمختاری فرد است، تا اینکه به او انجام عمل خاصی را توصیه کند. این شیوه فرد ـ محور با مدل تئوری مشاورهٔ عرضه شده توسط کارل روگرز (Carl Rogers) ـ بین سال‌های ۱۹۰۲ تا ۱۹۸۷ ـ نسبت به روش پویایی ذهنی (psychodynamic) سیگموند فروید (۱۹۳۹ـ۱۸۵۶) مطابقت بیشتری دارد.

در برخی از مواقع از مشاوران ژنتیک سؤال می‌شود که اگر آنها به جای مشاوره‌گیرنده بودند، چه تصمیمی اتخاذ می‌کردند. معمولاً ترجیح بر این است که از اظهارنظر خودداری شود، در عوض پیشنهاد می‌شود که مشاوره‌گیرنده تصور کند در صورت

انتخاب هر یک از گزینه‌های پیش رو چه احساسی خواهد داشت. این روش گاهی مشاوره تصمیمی بر مبنای سناریو (Scenario – based decision Counseling) نامیده می‌شود و به افراد فرصت داده می‌شود که بازتاب‌های دقیق را دریابند. این مورد به‌خصوص زمانی اهمیت پیدا می‌کند که یکی از گزینه‌های تحت بررسی شامل یک تصمیم تولیدمثلی بالقوه برگشت‌ناپذیر همانند عقیمی باشد. یک جمله مشهور در این مورد وجود دارد و آن این است که مشاوره گیرنده و نه مشاور باید با عواقب تصمیم خود زندگی کنند. البته مشاوره گیرنده باید ترغیب به تصمیم‌گیری شود، به طوری‌که بتواند به‌طور مطلوب با تصمیمی که حداقل پشیمانی را به بار می‌آورد، زندگی کند.

اهداف قابل دستیابی مشاورهٔ ژنتیک

تعیین هدف‌های قابل دستیابی در مشاورهٔ ژنتیک در تفکر امروزی اقتصاد سلامت که هر هدفی باید از لحاظ مالی قابل توجیه باشد، بسیار مشکل است. زیرا مشاورهٔ ژنتیک ماهیت متفاوتی نسبت به دیگر فعالیت‌های پزشکی دارد که در آنها شاخص‌هایی همچون میزان آلودگی و درصد بقاء پس از عمل جراحی قابل اندازه‌گیری است. موضوع اهداف در مشاورهٔ ژنتیک از این جهت مورد بحث است که اهداف آن می‌تواند معیار با تأکید مسئولان تأمین‌کننده بودجه مبنی بر کارآمدی مشاوره و دارابودن کیفیت قابل بررسی باشد. موضوع از این جهت جنجالی و مورد مناقشه است که سؤالات بسیار جدی دربارهٔ هدف مشاورهٔ ژنتیک بیان می‌کند و اینکه آیا باید به آن صرفاً به عنوان راهی برای تهیه و ارائه اطلاعات نگاه کرد و یا اینکه مزیت‌هایی قابل شناسایی بر مبنای کاهش بروز بیماری‌های ژنتیکی برای جامعه در بر خواهد داشت.

برای ارزیابی مؤثربودن مشاورهٔ ژنتیک سه نوع نتیجه را می‌توان بررسی کرد که شامل یادآوری، تحت تأثیر قرار گرفتن رفتار تولیدمثلی بعدی و رضایتمندی بیمار است. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که بیشتر افرادی که به کلینیک مشاورهٔ ژنتیک مراجعه کرده‌اند قادر به یادآوری بخش قابل توجهی از اطلاعات ارائه شده بودند؛ مخصوصاً اگر ارائه اطلاعات به کمک نامه و ملاقات‌های پیگیری‌کننده، تقویت شده باشد. با این حال سردرگمی نیز وجود دارد و حدود ۳۰ درصد از مشاوره گیرندگان در یادآوری ارقام دقیق خطر دارای مشکلاتی بودند. نتایج مطالعاتی که بر رفتارهای تولیدمثلی زوجین پس از مراجعه به کلینیک مشاورهٔ ژنتیک تمرکز کرده بودند، نشان داد که ۵۰ درصد مراجعین رفتار تولیدمثل خود را تغییر دادند. عوامل مؤثر بر رفتار تولیدمثلی شامل شدت بیماری، تمایل والدین برای داشتن کودک و اینکه آیا تشخیص پیش از تولد و یا درمان در مورد بیماری مورد نظر در دسترس است، بودند. همچنین مطالعاتی که سعی در بررسی میزان رضایت‌مندی بیمار داشتند، همگی تلاش می‌کردند که تعریف درستی از رضایت‌مندی را ارائه کنند. مثلاً فرد می‌تواند در مورد نحوه ارائه مشاوره بسیار رضایت داشته باشد، ولی در عین حال به دلیل نبود تشخیص دقیق یا در دسترس‌نبودن آزمایشات بعدی تشخیص پیش از تولد ناراضی باشد.

در یک جامعهٔ حساس به هزینه‌ها و قیمت‌ها، تعجب‌برانگیز نیست که خریداران بیمه‌های خدمات درمانی دولتی و خصوصی، علاقه‌مند شناسایی اهداف قابل محاسبه‌ای هستند که بتوانند به وسیلهٔ آن کارآمدی خدمات ژنتیک و مشاورهٔ ژنتیک را ارزیابی کنند. به نظر می‌رسد که نتایجی همچون تعداد حاملگی‌های غیرطبیعی که خاتمه پیدا کرده و یا تعداد افرادی که مورد غربال‌گری قرار گرفته‌اند برای مدیران یا سیاستمدارانی که دغدغهٔ موازنهٔ بودجه و محاسبات ضرر و زیان ـ سود را دارند، بسیار جذاب به نظر برسد. در طرف مقابل متخصصان ژنتیک بالینی و همکاران مشاور در زمینه‌های غیرپزشکی سراسر دنیا استفاده از شاخص‌های فوق را در ارتباط با فلسفه بهنژادی (یوژنیک) رد می‌کنند و به‌طور کلی در جامعه‌ای که خودمختاری یک اصل اخلاقی تعیین‌کننده است، غیرقابل پذیرش می‌باشند. در عوض آنها بر مزایای جامعه آگاه و آموزش دیده که در آن خودمختاری فردی افزایش یافته است تأکید می‌کنند. اهدافی چون رضایتمندی استفاده‌کنندگان از خدمات ژنتیک و توانایی آنها در اتخاذ تصمیمات آگاهانه، نسبت به کاهش مشکلات فردی و مالی ایجاد شده به‌وسیله بیماری ژنتیکی، مقبول‌تر به نظر می‌رسند.

ممکن است در آینده معیارهایی همچون کنترل شخصی ادراک شده (Perceived personal control) مدنظر قرار گیرند. در این معیار به‌طور مشخص هم شاخص اطلاعات و هم میزان رضایت افراد در کنار ارزیابی میزان درک اطلاعات و استفاده از آن برای تصمیم‌گیری و رفع مشکلات مورد توجه قرار می‌گیرد. این ایده با سیاست کلی دولت مبنی بر تشویق افراد برای کنترل شخصی برنامهٔ سلامتی‌شان مطابقت دارد.

مشکلات خاص در مشاورهٔ ژنتیک

در مشاورهٔ ژنتیک ممکن است مشکلات خاصی بروز کند.

ازدواج‌های خویشاوندی

روابط هم‌خونی (Consanguineous relationship) بین دو خویشاوند هم‌خون که دارای حداقل یک جد مشترک که دورتر از والدین ـ والدین ـ پدر و مادربزرگ نباشد، برقرار می‌شود. ازدواج‌های خویشاوندی در بسیاری از قسمت‌های جهان شایع است (جدول ۲ـ۱۷). در جمعیت‌های عربی شایع‌ترین نوع ازدواج خویشاوندی بین کازین‌های درجه یک، که فرزندان دو برادر هستند رخ می‌دهد، در حالی که در شبه قارهٔ هند رایج‌ترین ازدواج خویشاوندی بین دایی / عمو با دختر خواهر / دختر برادر (uncle-niece) صورت می‌گیرد. اگرچه در این جوامع برخی از خطرات ژنتیکی بالقوهٔ ازدواج‌های خویشاوندی شناخته شده‌اند، اما اعتقاد بر این است که مزایای اجتماعی چنین ازدواج‌هائی مثل حمایت‌های گستردهٔ خانواده‌ها و پایداری ازدواج بر معایب ژنتیکی آنها برتری دارد.

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که میزان بروز بدشکلی‌های مادرزادی و بیماری‌های با تظاهر پس از تولد مانند ناشنوایی و عقب‌ماندگی ذهنی در بین فرزندان حاصل از ازدواج‌های خویشاوندی افزایش می‌یابد. بروز بدشکلی‌های مادرزادی در بین فرزندان کازین‌های درجه اول در مقایسه با فرزندان والدین غیرخویشاوند حدود دو برابر افزایش پیدا می‌کند. تقریباً تمام این افزایش در بیماری‌زایی و مرگ و میر را می‌توان به هموزیگوسیتی بیماری‌های آتوزومی مغلوب نسبت داد، ادعایی که با مشاهدات اولیه گارود (Garrod) که بیان می‌داشت که «ازدواج کازین‌های درجه اول دقیقاً شرایطی را ایجاد می‌کند که

جدول ۲ـ۱۷ شیوع ازدواج‌های خویشاوندی در سراسر جهان

کشور	شیوع (٪)
کویت	۵۴
عربستان سعودی	۵۴
اردن	۵۰
پاکستان	۴۰–۵۰
هند	۵–۶۰
سوریه	۳۳
مصر	۲۸
لبنان	۲۵
الجزیره	۲۳
ژاپن	۲–۴
فرانسه، انگلستان، آمریکا	۲

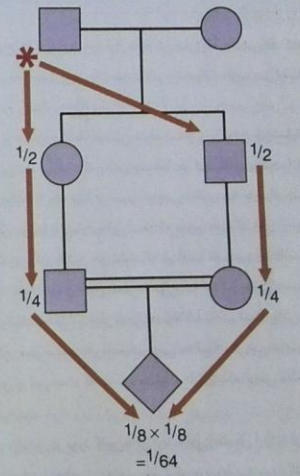
«ازدواج کازین‌های درجه اول دقیقاً شرایطی را ایجاد می‌کند که در آن به احتمال زیاد یک صفت نادر و معمولاً مغلوب می‌تواند خودش را نشان دهد» سازگار است.

بر مبنای مطالعهٔ کودکان متولد شده از والدین خویشاوند تخمین زده می‌شود که به‌طور متوسط هر فرد حامل یک یا دو ژن مرتبط با یک بیماری مضر آتوزومی مغلوب به همراه چند جهش مرتبط با بیماری‌هایی است که منجر به مرگ قبل از تولد می‌شوند. اکثر والدین خویشاوند که در آینده تصمیم به داشتن فرزند دارند عمدتاً نگران خطر داشتن یک کودک معلول هستند و خوشبختانه میزان خطر نهایی معمولاً نسبتاً کم است. وقتی که میزان خطر مربوط به روابط هم‌خونی محاسبه می‌شود، عموماً فرض بر این است که هر جد مشترک دارای یک جهش مغلوب مضر است.

بنابراین در مورد کازین‌های درجه اول احتمال اینکه اولین فرزند آنها برای ژن مضر مشترک مربوط به پدربزرگشان هموزیگوت باشد ۱ در ۶۴ است. (شکل ۳ـ۱۷). به‌طور مشابه خطر مربوط به هموزیگوت بودن این فرزند برای ژن مغلوب مشترک مربوط به مادربزرگش نیز ۱ در ۶۴ است. احتمال نهایی در مورد این کودک برای اینکه در یکی از ژن‌های مضر پدربزرگ و

مادربزرگش هموزیگوت باشد ۱ در ۳۲ است. این میزان خطر باید به خطر جمعیت عمومی که در مورد ایجاد کودکان دارای بدشکلی مهم مادرزادی ۱ در ۴۰ است اضافه شود، تا میزان خطر نهایی حدود ۱ در ۲۰ (به عبارتی احتمال اینکه فرزند کازین‌های درجه اول دارای معلولیت یا بدشکلی باشد) حاصل شود. میزان خطر ناشی از ازدواج خویشاوندی در مورد بستگان دورتر، پایین‌تر است.

در مورد ازدواج‌های خویشاوندی همچنین خطر افزایش‌یافتهٔ مختصری در ابتلای کودک به بیماری‌های چند عاملی دیده می‌شود. در عمل این خطر معمولاً بسیار اندک است. در مقابل در صورت وجود یک تاریخچه خانوادگی برای یک ناهنجاری اتوزومی مغلوب، خطر داشتن کودکی مبتلا از یک زوج هم‌خون بسیار بالا خواهد بود. برای مثال اگر خواهر یا برادر فردی مبتلا به یک بیماری اتوزومی مغلوب با کازین درجه اول خود ازدواج کند، خطر در مورد اینکه فرزند اول آنها مبتلا باشد برابر ۱ در ۲۴ است.



شکل ۳ـ۱۷: احتمال اینکه فرزند اول کازین‌های درجه اول برای آلل مضر (*) موجود در پدر ـ جد (great-grand father) مشترک هموزیگوت باشد ۱ در ۶۴ است. خطر مشابه ۱ در ۶۴ در مورد آلل مضر متعلق مادر ـ جد مشترک نیز صدق می‌کند و بر روی هم خطر نهایی ۱ در ۳۲ را ایجاد می‌کند.

ازدواج با محارم

ازدواج با محارم (Incestuous relationship) بین خویشاوندان درجه اول و یا به عبارت دیگر بین خواهر ـ برادر، والدین ـ فرزندان وجود دارد (جدول ۳ـ۱۷). ازدواج با محارم در مذهب و قانون و تقریباً در هر فرهنگی قدغن شده است. روابط بین محارم با خطر بسیار بالای ایجاد ناهنجاری در فرزندان همراه است، به‌طوری که کمتر از نیمی از فرزندان حاصل از چنین روابطی، کاملاً سالم خواهند بود (جدول ۴ـ۱۷).

جدول ۳ـ۱۷ ارتباط ژنتیکی بین خویشاوندان و خطر مربوط به ایجاد ناهنجاری در فرزندان آنها

رابطه ژنتیکی	نسبت ژن‌های مشترک	خطر ایجاد ناهنجاری در فرزندان (٪)
درجه اول والدین با فرزند برادر با خواهر	۱/۲	۵۰
درجه دوم دایی/ عمو با دختر خواهر/ دختر برادر عمه/ خاله با پسر برادر/ پسر خواهر کازین درجه اول دوطرفه	۱/۴	۵-۱۰
درجه سوم کازین درجه اول	۱/۸	۳-۵

جدول ۴ـ۱۷ فراوانی سه نوع ناهنجاری عمدی در فرزندان ازدواج‌های محارم

ناهنجاری	فراوانی (٪)
اختلالات ذهنی شدید خفیف	 ۲۵ ۳۵
بیماری اتوزومی مغلوب	۱۰-۱۵
بدشکلی‌های مادرزادی	۱۰

فرزندخواندگی و بیماری‌های ژنتیکی

مسأله فرزندخواندگی از چند جنبه با ژنتیک در ارتباط است. مورد اول اینکه والدین دارای خطر بالای داشتن فرزندی با اختلالات جدی اغلب علاقه‌مند پذیرفتن یک فرزند هستند، تا اینکه بخواهد خطر داشتن یک کودک مبتلا را بپذیرند. در زبان ژنتیک این یک انتخاب (گزینه) کاملاً منطقی است، اگرچه در عمل تعداد زوجینی که مایل به پذیرفتن فرزند هستند بسیار بیشتر از کودکان با شرایط فرزند خواندگی است.

گاهی اوقات از پزشکان دارای دانش ژنتیک درخواست می‌شود که تعیین کنند که آیا فرزندی که قرار است فرزندخوانده شود، به یک بیماری ژنتیکی خاص مبتلا خواهد شد. در مورد کودکان حاصل از روابط خویشاوندی یا محارم میزان خطر همانی است که قبلاً ذکر شد (جدول ۳ـ۱۷ و ۴ـ۱۷). سازمان‌های مسئول فرزندخواندگی گاهی اوقات تمایل دارند که کودکی را که دارای یک تاریخچه خانوادگی مثبت در ارتباط با یک بیماری ارثی خاص است، را به عنوان فرزند خوانده به والدینی بسپارند. در این مورد این معمای اخلاقی مطرح می‌شود که آیا انجام تست‌های پیشگویی کننده برای بیماری‌هایی که در بزرگسالی بروز می‌کند صحیح است. به طور روزافزونی احساس می‌شود که نباید چنین تست‌هایی انجام شود، مگر اینکه برای کودک مزایای مستقیم پزشکی داشته باشد. در عمل حتی وقتی که کودکی مبتلا به یک بیماری ژنتیکی است، والدین پذیرنده مناسبی برای او یافت‌می‌شود.

نگرانی‌ها در مورد سوءاستفاده‌های احتمالی از تست‌های ژنتیکی در تازه متولدین و کودکان خردسال که دارای شرایط فرزند خواندگی هستند باعث شد که انجمن ژنتیک انسانی آمریکا و انجمن ژنتیک پزشکی کالج‌های آمریکا توصیه‌نامه‌های الحاقی به تصویب برسانند. این توصیه‌نامه‌ها بر مبنای نفعی که برای کودک دارد بنا شده‌اند. می‌توان آنها را این گونه خلاصه کرد که تست‌های ژنتیکی حمایت‌کننده فقط در مواقعی باید انجام شود که اولاً آزمایش برای کودک در سن خاص خود مناسب باشد و همچنین آزمایشات باید در مورد بیماری‌هایی باشد در کودکی بروز کرده و برای آن اقدامات پیشگیرانه در همان دوره قابل اجراست. توصیه‌نامهٔ الحاقی از انجام تست‌های غیرقابل درمان، آزمایشات مربوط به بیماری‌های با بروز در دوران بزرگسالی یا آزمایشاتی که به‌وسیله آن استعداد به صفات رفتاری، ذهنی و فیزیکی در محدودهٔ طبیعی مشخص می‌شود، حمایت نمی‌کند.

رابطهٔ پدر و فرزندی مورد مناقشه

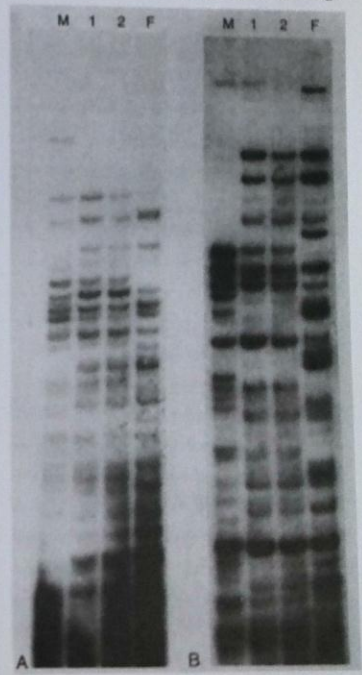
اثبات این رابطه موضوع پیچیده‌ای است که گاهی کمک یک متخصص ژنتیک بالینی را طلب می‌کند. تا همین اواخر رابطهٔ پدر و فرزند هرگز نمی‌توانست به طور قطع اثبات شود، اگرچه این رابطه می‌توانست به دو طریق رد شود. اگر مشخص شود که کودک دارای یک گروه خونی خاص یا دیگر پلی‌مورفیسم‌هایی است که در مادر یا پدر فرضی او وجود ندارد، پس رابطهٔ پدر و فرزندی را می‌توان با اطمینان بالایی رد کرد. برای مثال اگر مادر و پدر فرضی هر دو فاقد گروه خونی B باشند، اما این گروه خونی در فرزند وجود داشته باشد، پدر فرضی را می‌توان رد کرد. به‌طور مشابه اگر فرزند فاقد یک مارکر خاصی باشد که پدر باید آن را به تمام فرزندانش منتقل کند، باز هم می‌توان این رابطهٔ پدر و فرزندی را رد کرد. به عنوان مثال پدری فرضی با گروه خونی AB نمی‌تواند فرزندی با گروه خونی O داشته باشد.

تلاش‌های اولیه برای فهم رابطه پدر و فرزندی بر مبنای آنالیز چندین نوع سیستم پلی‌مورفیسمی مانند گروه‌های خونی، ایزوآنزیم‌ها و هاپلوتیپ‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) بود. نتایج این مطالعات باید مطابق با رابطهٔ پدر و فرزندی باشد، اما نمی‌تواند دلیل مطلقی برای این رابطه ارائه دهد. وابسته به تعداد سیستم‌های پلی‌مورفیسمی آنالیز شده و فراوانی آنها در جمعیت عمومی، محاسبه احتمال نسبی اینکه مرد خاصی، پدر کودکی باشد، در مقایسه با هر مرد دیگری که به‌طور تصادفی از جمعیت عمومی انتخاب شده باشد امکان‌پذیر است.

محدودیت‌های این روش‌ها با توسعه انگشت‌نگاری ژنتیکی (genetic finger printing) با استفاده از پروب‌های توالی‌های تکراری مینی‌ساتلیتی و پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) جبران شده است. الگوی قطعات DNA که به‌وسیلهٔ این پروب‌ها و واریانت‌های SNP تولید می‌شود بسیار پلی‌مورفیک بوده و نقشهٔ حاصل از برش آنزیم‌های محدودالاثر

برای هر فرد، به استثنای دوقلوهای همسان اختصاصی است (شکل ۴ـ۱۷).

اگر DNA کودک و مادر آنالیز شود، پس از آن باندهای به ارث رسیده باقیمانده می‌تواند مورد بررسی قرار گرفته و با باندهای موجود در DNA پدر(های) فرضی مقایسه شود. اگر این باندها بر هم منطبق باشند این حالت یک احتمال ریاضی بسیارقوی ارائه می‌کند که پدر فرضی همان پدر واقعی است.



شکل ۴ـ۱۷: انگشت‌نگاری ژنتیکی با استفاده از پروب‌های مینی‌ساتلیت با استفاده از نمونه DNA از مادر (M)، پدر (F) و دوقلوهای آنها (1 و 2). دوقلوها دارای آرایش باندی یکسان بوده و هر باند موجود در دو قلوها از یکی از دو والد منشاء گرفته است.

تهیه پروفایل DNA (DNA profiling)

بیشتر بدانیم ۳ـ۱۷

تهیه پروفایل DNA به‌طور کلی به استفاده از آزمایشات DNA برای بررسی هویت افراد و تعیین روابط خویشاوندی اشاره می‌کند. روش انگشت‌نگاری DNA (DNA fingerprinting) نوع خاصی از تهیه پروفایل است که اکنون منسوخ شده و در سال ۱۹۸۵ توسط Alec Jeffreys با استفاده از پروب‌های چند لکوسی (Multi locus) ابداع شد.

انواع متفاوتی از پلی مورفیسم‌های مختلف DNA در تهیه پروفایل به‌کار می‌روند

در تهیه پروفایل DNA معمولاً از میکروساتلیت‌های بسیار پلی‌مورفیک استفاده می شود اما سایر پلی‌مورفیسم‌ها مثل مینی‌ساتلیت‌ها و SNP و... نیز مورد توجه می‌باشند (شکل). انواع پلی‌مورفیسم‌های معمول در تهیه پروفایل DNA عبارتند از:

۱ـ انگشت‌نگاری DNA با استفاده از پروب‌های مینی‌ساتلیت

این روش توسط Alec Jeffreys با استفاده از پروب‌هایی با یک توالی مرکزی مشترک (X هر نوکلئوتیدی می‌تواند باشد GGGCAGGAXG) که مکمل توالی تکراری پراکنده بسیار متغیر بود، به‌کار رفت. توالی مربوطه در مینی‌ساتلیت‌ها وجود دارد و تعداد تکرارهای مینی‌ساتلیت‌ها در افراد مختلف با هم متفاوت می‌باشد. پروب با نمونه‌های ساترن‌بلات هیبرید می شوند و یک سری باندهای اختصاصی مثل اثر انگشت برای هر فرد ایجاد می‌کند.این روش اکنون به دو دلیل منسوخ شده‌است الف) در روش ساترن‌بلات نیاز به چندین میکروگرم DNA (احتمالاً یک میلیون سلول) می‌باشد وهمچنین تکنیکی زمان‌بر و خسته کننده می‌باشد. ب) نمی‌توان جفت باندهای مربوط به آلل‌ها را در این روش از هم تفکیک کرد. بنابراین محقق در زمان بررسی دو نمونه انگشت نگاری DNA، هر کدام از نوارها را بر اساس شدت باند و موقعیت آن مقایسه می‌کند.

۲ـ تهیه پروفایل DNA با استفاده از مارکرهای میکروساتلیت

تهیه پروفایل‌های تک سلولی با استفاده از پلی‌مورفیسم‌های میکروساتلیت‌ها و معمولاً با تکرارهای سه یا چهار نوکلئوتیدی که توسط PCR ژنوتایپ می‌شوند، انجام می‌گردد. آلل‌ها با دقت بر اساس تعداد تکرارها از همدیگر تشخیص داده می‌شوند و مشکل تفکیک آلل‌ها همانند تکنیک انگشت‌نگاری وجود ندارد. در صورتی که فراوانی ژنی هر کدام از آلل‌ها در جمعیت مشخص باشد، می‌توان احتمالات را در مورد اینکه نمونه یک فرد مظنون همانند نمونه یک فرد (به‌صورت تصادفی) از جمعیت باشد را محاسبه کرد. در این روش حتی با یک سلول (مثلاً باقیمانده در صحنه جرم) می‌توان پروفایل DNA را تهیه کرد. دو پانل استاندارد شده میکروساتلیت‌ها که در موارد قضائی مختلف به‌کار می‌روند عبارتند از CODIS در آمریکا و SGM+ در اروپا (جدول ۱). این پانل‌ها از آمیلوژنین به عنوان یک مارکر تعیین جنسیت استفاده می‌کنند. کروموزوم‌های X و Y هر کدام یک کپی از ژن آمیلوژنین (AMELY , AMELX) دارند، اما دو کپی از لحاظ اندازه محصول PCR با هم متفاوتند. در اواخر ماه مارس ۲۰۰۹، شبکه اطلاعاتی ملّی DNA انگلستان حاوی پروفایل‌های DNA مربوط به ۴،۸۵۹،۹۳۴ فرد شناخته شده و ۳۵۰،۰۳۳ پروفایل بدست آمده از صحنه‌های جرم بود که تقریباً ۶٪ از کل جمعیت این کشور را شامل می‌شود. تعداد پروفایل‌های موجود در شبکه اطلاعاتی CODIS در آمریکا کمی بیشتر است، اما درصد کمتری از کل جمعیت آمریکا را شامل می‌شود.

۳- پلی‌مورفیسم‌های کروموزوم Y و DNA میتوکندریائی

برای پیگیری روابط خویشاوندی با افراد متوفی، مارکرهای DNA کروموزوم Y و میتوکندریائی به‌ویژه مفید باشند زیرا در این دو مورد، فرد ژنوتیپ کامل خود را از یک جد واحد قابل تشخیص به ارث برده است. در مورد کروموزوم Y پاتلی از مارکرهای تکراری کوتاه به‌کار رفته، در حالی که ژنوتیپ‌های میتوکندریائی توسط SNPها تعیین می‌شود. مثال جالب آن شناسائی بازماندگان خانواده تزار روس و اجداد خانواده او است که توسط بولشویک‌ها (Bolsheviks) در سال ۱۹۱۷ به قتل رسیدند.

کاربردهای تهیه پروفایل

کاربرد تهیه پروفایل به‌طور عمده در زمینه تحقیقات جنائی است اما سایر موارد شامل تعیین رابطه ابوت (پدر- فرزندی)، شناسائی منشأ نمونه‌های بالینی (مثلاً بین نمونه مادری و جنین یا بین فرد اهداء کننده پیوند و فرد گیرنده پیوند) و تعیین زیگوسیتی دوقلوها می‌باشند.

ـ تهیه پروفایل DNA جهت تائید یا رد ابوت

رد ابوت ساده است به‌طوریکه اگر بچه مارکری داشته‌باشد که در هیچ کدام از والدین (مادر وپدر نسبت داده شده) نباشد آنگاه فرد، پدر بیولوژیکی بچه نخواهدبود. برای دستیابی به یک نتیجه قطعی باید در بیش از یک لکوس اختلاف وجود داشته‌باشد زیرا گاهی کودک یک آلل میکروساتلیت با جهش جدید دارد.

جدول ۱ـ **پانل‌های مارکرهای میکروساتلیت‌های به‌کار رفته در تهیه پروفایل DNA**

Marker	Chromosome	CODIS (USA)	UK first panel	SGM (UK)	SGM + (UK)
D2S1338	2				+
TPOX	2	+			
D3S1358	3	+			+
FGA	4	+		+	+
CSF1PO	5	+			
D5S818	5	+			
F13A1	6		+		
D7S820	7	+			
D8S1179	8	+		+	+
THO1	11	+	+	+	+
VWA	12	+	+	+	+
D13S317	13	+			
FES/FPS	15		+		
D16S539	16	+			+
D18S51	18	+		+	+
D19S433	19				+
D21S11	21	+		+	+
Amelogenin	X,Y	+		+	+
Average match probability		$1:10^{13}$	1:10,000	$1:5\times10^{7}$	1:109

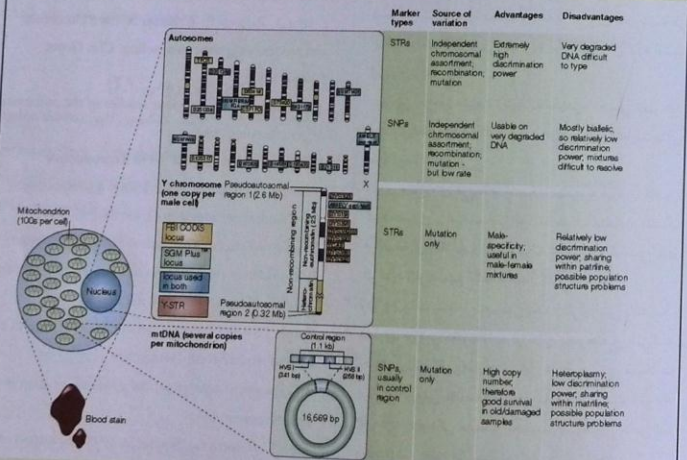
پانل‌های فعلی CODIS و SGM^{+} است. اولین پانل انگلستان و پانل SGM دیگر استفاده نمی‌شوند فقط به این دلیل در جدول آمده‌اند تا سیر تکاملی پانل‌ها طی زمان نشان داده شود. احتمال هماهنگی (match probability) احتمالی است که دو فرد غیر خویشاوند بر حسب تصادف پروفایل یکسانی داشته‌باشند. این احتمال با ضرب احتمالات هماهنگی (match) هر آلل مارکر منفرد محاسبه می‌شود.

ـ تهیه پروفایل DNA جهت تعیین منشأ نمونه‌های بالینی

در مواردی که احتمال تریزومی بودن جنین توسط QF-PCR بررسی می‌شود، ژنوتیپ نمونه برای یک مجموعه از میکروساتلیت‌های بسیار پلی‌مورفیک تهیه می‌شود. سپس ژنوتیپ نمونهٔ مادر با استفاده از همان مارکرها تهیه و نتایج با هم مقایسه می‌شوند.اگر ژنوتیپ‌هابه اندازه کافی اطلاع دهنده نباشند از سایر مارکرها مثلاً کیت‌های تجاری تهیه پروفایل DNA استفاده می‌گردد. پروفایل DNA همچنین برای بررسی پیشرفت یک پیوند مغز استخوان نیز به کار می‌رود. اگر پیوند موفقیت‌آمیز بوده باشد نمونه DNA خون از گیرنده پیوند، پروفایل نمونه دهنده پیوند را نشان می‌دهد، در حالی که سایر بافت‌های بدن او فقط پروفایل خود فرد گیرندهٔ پیوند را مشخص می‌سازند.

ـ تهیه پروفایل DNA جهت تعیین زیگوسیتی دوقلوها

در مطالعه صفات غیر مندلی و گاهی در مشاوره ژنتیک تشخیص اینکه دو قلوها تک‌زیگوتی (MZ یا یکسان) و یا دو زیگوتی (DZ یا غیر همسان یا برادری) می‌باشند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. خطا در تعیین زیگوسیتی دو قلوها می‌تواند تخمین‌های توارثی در مورد صفات غیر مندلی را تغییر دهند. زیرا دو قلوهای مشابه ناهمسان (DZ) به اشتباه به‌عنوان دوقلوهای همسان (MZ) و دوقلوهای متفاوت همسان (MZ) به اشتباه به‌عنوان دو قلوهای ناهمسان (DZ) در نظر گرفته می‌شوند. زمانی که مارکرهای تک لکوسی به‌کار می‌روند اگر دوقلوها ژنوتیپ مشابهی داشته باشند، آنگاه در مورد هر لکوس احتمال اینکه دوقلوهای ناهمسان (DZ)، همانند دوقلوهای همسان (MZ) نتایج مشابه بدهند، محاسبات انجام می‌شود.



شکل ـ انواع پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی انسان که در آنالیز پزشکی قانونی به‌کار می‌روند.

کلمات اختصاصی عبارتند از: FBI CODIS، US Federal Bureau of Investigation Combined DNA Index System؛ HVS: جایگاه‌های بسیار متغیر (Hypervariable sites)، Mb: مگابایز، mt DNA : DNA میتوکندریائی، SGM: دومین نسل چندگانه (second generation multiplex)، STR: توالی‌های تکراری پشت سر هم کوتاه (Short Tandem Repead)

منابع

Jobling MA, Gill P. **Encoded evidence: DNA in forensic analysis.** Nat Rev Genet. 2004 ; 5 (10) : 739-51.

Strachan T, Read AP (2010) **Human Molecular Genetics**, 4 th edition. Garland Science: London.

مطالعات بیشتر

ASHG/ACMG: Statement 2000 Genetic testing in adoption. Am J Hum Genet 66:761-767

The joint recommendations of the American Society of Human Genetics and the American College of Medical Genetics on genetic testing in young children who are being placed for adoption.

Clarke A (ed) 1994 Genetic counselling. Practice and principles. London: Routledge

A thoughtful and provocative multi-author text that addresses difficult issues such as predictive testing, screening, prenatal diagnosis, and confidentiality.

Clarke A, Parsons E, Williams A 1996 Outcomes and process in genetic counseling. Clin Genet 50:462-469

A critical review of previous studies of the outcomes of genetic counseling.

Frets PG, Niermeijer MF 1990 Reproductive planning after genetic counselling: a perspective from the last decade. Clin Genet 38:295-306

A review of studies undertaken between 1980 and 1989 to determine which factors are most important in influencing reproductive decisions.

Harper PS 1998 Practical genetic counseling, 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann

An extremely useful practical guide to all aspects of genetic counseling.

Jaber L, Halpern GJ, Shohat M 1998 The impact of consanguinity worldwide. Community Genet 1:12-17

A review of the incidence and consequences of consanguinity in various parts of the world.

Jeffreys AJ, Brookfield JFY, Semeonoff R 1985 Positive identification of an immigration test-case using human DNA fingerprints. Nature 317:818-819

A clever demonstration of the value of genetic fingerprinting in analyzing alleged family relationships.

Turnpenny P (ed) 1995 Secrets in the genes: adoption, inheritance and genetic disease. London: British Agencies for Adoption and Fostering

A multi-author basic text covering aspects of genetics relevant to the adoption process

نکات مهم

۱ـ مشاورهٔ ژنتیک را می‌توان به صورت فرآیند برقراری ارتباط دوطرفه [بین مشاوره دهنده و بیمار] که برای مدیریت خطر ابتلاء به یک ناهنجاری ژنتیکی و یا انتقال آن لازم است تعریف کرد.

۲ـ مهم‌ترین مراحل مشاورهٔ ژنتیک تشخیص، تخمین خطر عود مجدد و انتقال اطلاعات مرتبط و فراهم‌سازی حمایت‌های طولانی‌مدت است.

۳ـ تئوری مشاوره‌ای مرتبط با ژنتیک، مشاوره فرد ـ محور، غیردستوری و غیرقضاوتی است. هدف مشاوره ژنتیک فراهم‌سازی اطلاعات دقیقی است که مشاوره گیرنده را قادر می‌سازد که تصمیم آگاهانه اتخاذ کند.

۴ـ ازدواج بین خویشاوندان هم‌خون یک خطر افزایش یافته یک بیماری آتوزومی مغلوب را به فرزندان آینده منتقل می‌کند. احتمال اینکه کازین‌های درجه اول دارای فرزندی مبتلا به بیماری آتوزومی مغلوب باشند، تقریباً ۳ درصد است، اگر یک تاریخچه خانوادگی مثبت از یک بیماری ژنتیکی خاص نیز وجود داشته باشد، این خطر می‌تواند بیشتر شود.

۵ـ حساس‌ترین روش برای بررسی رابطه پدر و فرزندی انگشت‌نگاری ژنتیکی است. سیستم‌های پلی‌مورفیک دیگر می‌توانند این رابطه را رد کنند، ولی نمی‌توانند با احتمال آماری بالایی اثبات کنند که مردی، پدر واقعی (بیولوژیک) کودک است.

فصل ۱۸

بیماری‌های کروموزومی

با توسعه یک تکنیک مطمئن برای آنالیز کروموزومی در سال ۱۹۵۶ مشخص شد که چندین بیماری (که قبلاً شرح داده شده بودند) به دلیل غیرطبیعی‌بودن تعداد کروموزوم‌ها ایجاد می‌شوند. طی سه سال علت سندرم داون (21+ , 47,XX/XY) ، سندرم کلاین فلتر (47,XXY) و سندرم ترنر (45,X) مشخص شد. کمی پس از آن سایر سندرم‌های تریزومی آتوزومی نیز شناسائی شدند و طی سال‌های بعدی بسیاری از سندرم‌های بدشکلی چندگانه نیز توصیف شدند که در آنها افزایش یا کاهش ماده کروموزومی وجود داشت.

تاکنون ۲۰،۰۰۰ ناهنجاری کروموزومی در شبکه اطلاعاتی پزشکی به ثبت رسیده‌اند. اکثر آنها نادر بوده، اما در کل، بخش عمده‌ای از بیماری و مرگ و میر را در انسان شامل می‌شوند. ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول بخش زیادی از سقط‌های خودبخودی و ناتوانی‌های دوران کودکی و همچنین مسئول بدخیمی‌ها طی زندگی می‌باشند، که در نتیجهٔ جابه‌جائی‌های اکتسابی و سایر ناهنجاری‌ها ایجاد می‌شوند. در فصل ۳ اصول ابتدائی ساختار، عملکرد و رفتار کروموزومی طی تقسیم سلولی و نیز ارتباط آنها با ناهنجاری‌های کروموزومی و اینکه چگونه ایجاد شده و در خانواده‌ها منتقل می‌شوند، شرح داده شده‌اند. در این فصل جنبه‌های پزشکی ناهنجاری‌های کروموزومی و برخی از سندرم‌های خاص بحث شده‌اند.

میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی حداقل در ۱۰٪ کل اسپرم‌ها و ۲۵٪ کل اووسیت‌های بالغ وجود دارند. حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ از کل حاملگی‌های شناخته شده به سقط خودبخودی ختم می‌شوند و بسیاری از زیگوت‌ها و جنین‌ها به قدری غیرطبیعی می‌باشند که زنده‌ماندن آنها فقط چند روز یا چند هفته بیشتر پس از لقاح ممکن نمی‌باشد. تقریباً ۵۰٪ کل سقط‌های خودبخودی یک ناهنجاری کروموزومی دارند (جدول ۱ـ۱۸) و میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی در جنین‌های سالم از لحاظ مورفولوژیکی، در حدود ۲۰٪ است. بنابراین ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول بخش خیلی زیادی از سقط‌های خودبخودی در حاملگی‌های انسانی می‌باشند. از زمان لقاح به بعد میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی به سرعت کاهش می‌یابد. در زمان تولد به میزان ۰/۵٪ تا ۱٪ کاهش می‌یابد، اگرچه مقدار کمی در مرده‌زائی‌ها بیشتر (۵٪) می‌باشد. جدول ۲ـ۱۸ مقادیر بروز ناهنجاری‌های کروموزومی را در بررسی نوزادان نشان می‌دهد. اینکه در بین سندرم‌های آنیوپلوئیدی شناخته شده میزان زیادی سقط خودبخودی نیز وجود دارد، قابل توجه است (جدول ۳ـ۱۸). این مورد با مقایسه میزان بروز بیماری‌هائی مثل سندرم داون در زمان نمونه‌برداری پرزهای کوریونی (۱۱ تا ۱۲ هفتگی)، آمنیوسنتز (۱۶ هفتگی) و پایان حاملگی نشان داده شده است (شکل ۱ـ۱۸).

سندرم داون (تریزومی ۲۱)

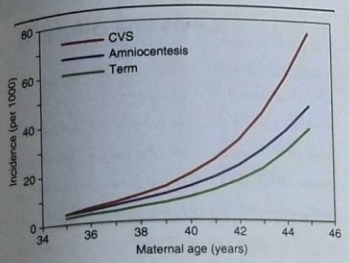
این بیماری به نام دکتر لانگدون داون (Langdon down) که اولین بار بیماری را در گزارشات سخنرانی بالینی در بیمارستان لندن در سال ۱۸۶۶ توصیف کرد، نامگذاری شده است. اساس کروموزومی سندرم داون مشخص نبود تا اینکه در سال ۱۹۵۹ توسط لجئون (Lejeune) و همکارانش در پاریس معین گردید.

میزان بروز

میزان بروز کلی تولدها وقتی مطابق با اثر گستردهٔ برنامه‌های غربالگری پیش از تولد باشد تقریباً ۱ به ۱۰۰۰ در انگلستان می‌باشد که دارای ثبت ملّی است. در ایالات متحده میزان بروز در زمان تولد حدود ۱ به ۸۰۰ تخمین زده شده است. در انگلستان تقریباً ۶۰٪ موارد سندرم داون قبل از تولد تشخیص داده می‌شوند. یک همراهی قوی بین میزان بروز سندرم داون و افزایش سن مادر وجود دارد (جدول ۴ـ۱۸).

جدول ۱ـ۱۸ ناهنجاری‌های کروموزومی در سقط‌های خودبخودی (مقادیر درصدی مرتبط با کل سقط‌های دارای ناهنجاری‌های کروموزومی)

ناهنجاری	درصد ٪
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۶	۱۵
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی ۲۱	۵
سایر تریزومی‌ها	۲۵
منوزومی X	۲۰
تریپلوئیدی	۱۵
تتراپلوئیدی	۵
سایر موارد	۱۰



شکل ۱ـ۱۸: میزان بروز تقریبی تریزومی ۲۱ در زمان نمونه‌برداری پرزهای کوریونی (CVS) (۱۱ تا ۱۲ هفتگی)، آمنیوسنتز (۱۶ هفتگی) و در زمان تولد.

جدول ۲ـ۱۸ میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی در نوزادان

ناهنجاری	میزان بروز در هر ۱۰,۰۰۰ تولد
آتوزوم‌ها	
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی ۲۱	۱۵
کروموزوم‌های جنسی	
در تولد دخترها	
45X	۱–۲
47,XXX	۱۰
در تولد پسرها	
47,XXY	۱۰
47,XYY	۱۰
سایر نوآرائی‌های نامتعادل	۱۰
نوآرائی‌های نامتعادل	۳۰
موارد کلی	۹۰

علائم بالینی

این علائم در کادر ۱–۱۸ خلاصه شده‌اند. شایع‌ترین یافته در دوران پس از تولد هیپوتونی شدید است. معمولاً علائم چهره‌ای همراه با شکاف پلکی با شیب رو به بالا، گوش‌های کوچک و زبان بزرگ (شکل ۲–۱۸ و ۳–۱۸) تشخیص سریع سندرم را تسریع می‌بخشند، اگرچه ممکن است تشخیص در کودکان ناقص یا خیلی کوچک با تأخیر انجام شود. شیار منفرد کف دست در ۵۰٪کودکان مبتلا به سندرم داون یافت می‌شود (شکل ۴–۱۸)، در مقابل در ۲٪ تا ۳٪ جمعیت کلی نیز مشاهده می‌شود. ناهنجاری‌های قلبی مادرزادی در ۴۰٪ تا ۴۵٪ کودکان مبتلا به سندرم داون وجود دارد که شایع‌ترین ناهنجاری‌ها: نقائص دیواره دهلیزی ـ بطنی، نقائص دیواره بطنی و مجرای شریانی باز می‌باشند.

سابقه طبیعی

کودکان مبتلا طیف وسیعی از توانائی‌های ذهنی را با مقادیر متفاوت IQ از ۲۵ تا ۷۵ نشان می‌دهند. IQ متوسط بالغین جوان در حدود ۴۰ تا ۴۵ می‌باشد. مهارت‌های اجتماعی نسبتاً به‌خوبی صورت گرفته و اکثر آنها بچه‌هائی شاد و بسیار بامحبت می‌باشند. قد بالغین معمولاً حدود ۱۵۰cm است. در نبود ناهنجاری‌های قلبی شدید که موجب مرگ زودهنگام در ۱۵٪ تا ۲۰٪ موارد می‌شود، متوسط امید به زندگی آنها ۵۰ تا ۶۰ سال می‌باشد. اکثر بالغین مبتلا در سال‌های بعدی به آلزایمر مبتلا

می‌شوند که احتمالاً به دلیل اثر دُزاژ ژنی (ژن کدکنندهٔ پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بر روی کروموزوم ۲۱) می‌باشد. این ژن در برخی موارد خانوادگی بیماری آلزایمر مشخص شده است.

یافته‌های کروموزومی

لیستی از یافته‌های کروموزومی در سندرم داون در جدول ۵ـ۱۸ آمده است. در موارد حاصل از تریزومی ۲۱، کروموزوم اضافی در بیش از ۹۰٪ موارد منشاء مادری دارد و مطالعات DNA نشان داده‌اند که معمولاً در نتیجهٔ عدم تفکیک صحیح کروموزومی در میوز I مادری ایجاد می‌شود. جابه‌جائی‌های روبرت سونین مسئول ۴٪ کل موارد بوده و به‌طور تقریبی ۱/۳ والدین ناقل جابه‌جائی‌اند. کودکان موزائیسم برای سندرم داون اغلب با شدت کمتری از موارد سندرم داون کامل، مبتلا می‌باشند. تلاش‌هایی انجام شده تا، با استفاده از مطالعه کودکانی با تریزومی‌های نسبی نواحی متفاوت این کروموزوم، علائم بالینی متفاوت در تریزومی سندرم داون را به بخش‌های خاصی از کروموزوم ۲۱ مرتبط کنند. تأییدهائی برای یک «ناحیه مهم» در سندرم داون در بخش انتهائی دیستال بازوی بلند (21q22) وجود دارد، زیرا کودکان دارای تریزومی نسبی فقط در این ناحیه، دارای علائم چهره‌ای معمول سندرم داون می‌باشند. کروموزوم ۲۱ یک کروموزوم فقیر از ژن با نسبت بالای توالی‌های AT به GC است. در حال حاضر تنها ارتباط فنوتیپ ـ ژنوتیپ شناخته شده در تریزومی ۲۱، میزان بروز بالای بیماری آلزایمر است.

جدول ۳ـ۱۸ سقط‌های خودبخودی در سندرم‌های آنیوپلوئیدی شناخته شدهٔ شایع

بیماری	درصدی که سقط خودبخودی می‌شوند (٪)
تریزومی ۱۳	۹۵
تریزومی ۱۸	۹۵
تریزومی ۲۱	۸۰
منوزومی X	۹۸

جدول ٤ـ۱۸ میزان بروز سندرم داون در ارتباط با سن مادر

سن مادر در زمان زایمان	میزان بروز سندرم داون
۲۰	۱ به ۱۵۰۰
۲۵	۱ به ۱۳۵۰
۳۰	۱ به ۹۰۰
۳۵	۱ به ۴۰۰
۳۶	۱ به ۳۰۰
۳۷	۱ به ۲۵۰
۳۸	۱ به ۲۰۰
۳۹	۱ به ۱۵۰
۴۰	۱ به ۱۰۰
۴۱	۱ به ۸۵
۴۲	۱ به ۶۵
۴۳	۱ به ۵۰
۴۴	۱ به ۴۰
۴۵	۱ به ۳۰

خطر عود مجدد

در موارد تریزومی ۲۱ مشخص، خطر عود مجدد مرتبط با سن مادر، متغیر بوده و نیز با این حقیقت ساده که آیا قبلاً تریزومی ۲۱ در خانواده رخ داده (~۱٪)، ارتباط دارد. خطر عود مجدد ترکیبی، معمولاً بین ۱:۲۰۰ و ۱:۱۰۰ است. در موارد جابه‌جائی اگر هیچکدام از والدین ناقل نباشند، مقادیر مشابهی ارائه می‌شوند. در موارد جابه‌جائی خانوادگی، خطر عود مجدد در حدود ۱٪ تا ۳٪ در مردان ناقل و حدود ۱۰٪ تا ۱۵٪ در زنان ناقل (به استثناء ناقل بسیار نادر جابه‌جائی 21q21q که خطر عود مجدد آن ۱۰۰٪ است) می‌باشد. تشخیص پیش از تولد براساس آنالیز نمونه‌های پرزهای کوریونی یا سلول‌های آمنیوتیک کشت شده، صورت می‌گیرد. برنامه‌های غربالگری پیش از تولد براساس آزمایشات به اصطلاح سه‌گانه یا چهارگانه (triple or quadruple tests) از سرم مادری در هفته ۱۶ حاملگی ارائه شده‌اند.

سندرم پاتائو (تریزومی ۱۳) و سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸)

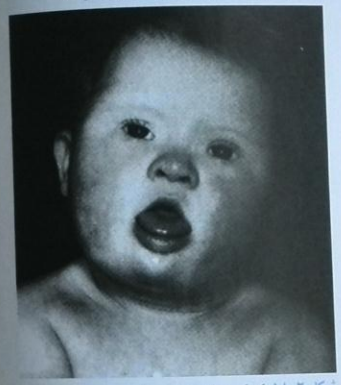
این بیماری‌های شدید اولین بار در سال ۱۹۶۰ توصیف شدند و بسیاری از علائم در آنها مشترک می‌باشند (شکل‌های ۸ـ۱۸ و ۶ـ۱۸). میزان بروز هر دو بیماری تقریباً ۱:۵۰۰۰ بوده و با پیش‌آگهی خیلی بدی همراه هستند. اکثر نوزادان طی اولین روزها یا هفته‌های زندگی می‌میرند، گرچه اکثر موارد شناسائی شدهٔ پیش از تولد تا زمان زایمان (تولد) باقی می‌مانند. در موارد نامعمول که زمان طولانی‌تری پس از تولد زنده بمانند، همراه با مشکلات شدید یادگیری خواهند بود. ناهنجاری‌های قلبی حداقل در ۹۰٪ موارد رخ می‌دهد. آنالیز کروموزومی معمولاً تریزومی‌های مشخصی را نشان می‌دهند. هر دو ناهنجاری همراه با افزایش سن مادر، شایع‌تر می‌شوند که کروموزوم اضافی منشاء مادری دارد (جدول ۴ـ۳ را ببینید). تقریباً ۱۰٪ موارد به صورت موزائیسم همراه با نوآرائی‌های نامتعادل، به‌خصوص جابه‌جائی روبرت سونین در سندرم پاتائو می‌باشند.

تریپلوئیدی

تریپلوئیدی (69,XYY ، 69,XXY ، 69,XXX)، یافته نسبتاً شایعی در مواد کشت‌شده از سقط‌های خودبخودی است، اما در نوزادان زنده متولد شده خیلی به ندرت مشاهده می‌شود. چنین کودکی تقریباً همیشه تأخیر رشد داخل رحمی، همراه با حفظ نسبی رشد پیرامون سر را به هزینهٔ داشتن جثه‌ای کوچک، نشان می‌دهد. سین‌داکتیلی بین انگشتان سوم و چهارم و یا دوم و سوم انگشتان پا، یافته‌ای شایع است. مواردی از تریپلوئیدی که حاصل مضاعف‌سازی مجموعه کروموزوم‌های پدری است معمولاً در اوایل یا اواسط حاملگی سقط می‌شوند و با تغییرات هیداتی فرم نسبی در جفت، مرتبط می‌باشند. مواردی که حاصل مضاعف‌سازی مجموعه کروموزوم‌های مادری می‌باشند، معمولاً بیشتر زنده مانده اما به ندرت از اوائل دورهٔ نوزادی می‌گذرند.

هیپوملانوز ایتو (Hypomelanosis of Ito)

چندین کودک با موزائیسم دیپلوئیدی / تریپلوئیدی مشخص شده‌اند. آنها علائم بالینی مشاهده شده در تریپلوئیدی‌های کامل اما به شکلی خفیف‌تر را می‌توانند نشان دهند. حالت دیگری از این ناهنجاری به عنوان هیپوملانوز ایتو شناخته می‌شود. در این بیماری جالب در پوست الگوهای رنگدانه‌ای طبیعی و خطوط فاقد رنگدانه (که معروف به خطوط بلاسکو (Blaschko's line) می‌باشند) مشاهده می‌شوند (شکل ۷ـ۱۸). اکثر کودکان دارای هیپوملانوز ایتو مشکلات یادگیری متوسط و حملات صرعی دارند و به‌ویژه به سختی درمان می‌شوند. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که این علائم بالینی یک پاسخ جنینی غیرویژه به موزائیسم سلولی یا بافتی است. الگوی مشابهی از رنگدانه‌های پوستی، گاهی در زنانی با یک بیماری نادر وابسته به X غالب (که پوست درگیر است) مثل اینکانتی نئتا پیگمنتی (Incontinentia Pigmenti) مشاهده شده است. چنین زنانی به عنوان موزائیک در نظر گرفته می‌شوند. زیرا برخی سلول‌ها ژن طبیعی را بیان می‌کنند، در حالی که سایر سلول‌ها فقط ژن جهش یافته را بیان می‌کنند.



شکل ۲ـ۱۸: کودکی مبتلا به سندرم داون

شکل ۳ـ۱۸: تصویر نزدیک از چشم‌ها و پل بینی یک کودک مبتلا به سندرم داون که شیار پلکی رو به بالا، لکه‌های براش‌فیلد (Brushfield spots) و چین‌های دوطرفه اپیکانتوس را نشان می‌دهد.

شکل ۴ـ۱۸: دستان یک فرد بالغ مبتلا به سندرم داون. به خط منفرد کف دست در سمت چپ به همراه انگشتان خمیدهٔ کوچک دوطرفه کلینوداکتیلی (Clinodactyly) دقت کنید.

جدول ۵ـ۱۸ ناهنجاری‌های کروموزومی در سندرم داون

ناهنجاری	فراوانی (٪)
تریزومی	۹۵
جابه‌جائی	۴
موزائیسم	۱

کادر ۱ـ۱۸ یافته‌های شایع در سندرم داون

دوره نوزادی

هیپوتونی، خواب‌آلودگی، پوست اضافی در ناحیه گردن

جمجمه ـ صورت

براکی‌سفالی، چین‌های اپی‌کانتوس، زبان بزرگ، گوش‌های کوچک، شکاف پلکی رو به بالا

دست و پاها

خط منفرد کف دست، کوچک‌بودن استخوان میانی انگشت پنجم، فاصله زیاد بین انگشتان اول و دوم پا

قلبی

نقائص دیواره بطنی و دهلیزی، کانال مشترک دهلیزی ـ بطنی، مجرای شریانی باز

سایر موارد

انسداد مادرزادی مقعد و دوازدهه، بیماری هیرشپرونگ، قد کوتاه، لوچی

شکل ۵ـ۱۸: چهرهٔ کودکی مبتلا به تریزومی ۱۳، نشان‌دهندهٔ شکاف لب و کام شدید دوطرفه

شکل ۶ـ۱۸: کودکی مبتلا به تریزومی ۱۸. به استخوان پس سر برآمده و دستان مشت‌شده توجه کنید.

بیماری‌های کروموزوم‌های جنسی

سندرم کلاین فلتر (47,XXY)

از لحاظ بالینی اولین بار در سال ۱۹۴۲ شرح داده شد. این بیماری نسبتاً شایع با میزان بروز ۱:۱۰۰۰ در تولدهای زنده مردان در سال ۱۹۵۹ مشخص شد که به دلیل وجود یک کروموزوم X اضافی ایجاد می‌شود.

علائم بالینی

در کودکی ممکن است اختلالات حرکتی همراه با مشکلات یادگیری خفیف به خصوص در ارتباط با مهارت‌های گفتاری را نشان دهند. ضریب هوشی (IQ) گفتاری کلی آنها ۱۰ تا ۲۰ درجه کمتر از خواهر ـ برادرهای سالم آنها یا کنترل‌ها بوده و کودکان می‌توانند رفتار خود ـ وسواسی (Self-obsessed) نشان دهند. بالغین کمی قدبلندتر از متوسط افراد، همراه با پاهای بلند می‌باشند. تقریباً ۳۰٪ موارد ژنیکوماستی نسبتاً شدید (بزرگی پستان‌ها) را نشان می‌دهند، همهٔ آنها ناباورند زیرا فاقد اسپرم در مایع منی‌شان بوده (آزواسپرمی) و بیضه‌های کوچک نرم دارند. با استفاده از تکنیک‌های آسپیراسیون اسپرم از بیضه و تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی (intracytoplasmic sperm injection) در تعداد کمی از مبتلایان باروری حاصل شده است. افزایش میزان بروز زخم‌های پا، پوکی استخوان و کارسینومای پستان در بزرگسالی مشاهده می‌شود. درمان با تستوسترون پس از بلوغ برای ایجاد صفات ثانویه جنسی و جلوگیری بلندمدت از پوکی استخوان سودمند می‌باشد.

یافته‌های کروموزومی

معمولاً در کاریوتایپ یک کروموزوم X اضافی مشخص می‌شود. مطالعات ملکولی نشان داده‌اند که احتمال تقریباً یکسانی برای توارث این بیماری از پدر و مادر وجود دارد. مواردی که از طرف مادر ایجاد می‌شوند، با افزایش سن مادر مرتبطند. بخش کمی از موارد موزائیسم نشان می‌دهند (مثل 47,XXY/46,XY). به ندرت مردانی با بیش از دو کروموزوم X (مثلاً 48,XXXY یا 49,XXXXY) مشاهده شده‌اند. این افراد معمولاً به شدت دچار عقب‌ماندگی ذهنی بوده و علائم فیزیکی مبتلایان به کلاین‌فلتر را اغلب با درجه‌ای شدیدتر نشان می‌دهند.

سندرم ترنر (45,X)

این بیماری اولین بار از لحاظ بالینی در سال ۱۹۳۸ توصیف شد. فقدان جسم بار همراه با حضور فقط یک کروموزوم X در سال ۱۹۵۴ مشخص شد و تأیید سیتوژنتیکی آن به‌زودی در سال ۱۹۵۹ فراهم شد. اگرچه در لقاح و سقط‌های خودبخودی شایع می‌باشند (جدول ۱ـ۱۸)، میزان بروز نوزادان دختر زنده به دنیا آمده کم است و به‌طور تخمینی از ۱:۵۰۰۰ تا ۱:۱۰،۰۰۰ می‌باشد.

علائم بالینی

علائم در هر زمانی از لقاح تا زندگی بزرگسالی مشاهده می‌شوند. سندرم ترنر طی سه ماهه دوم حاملگی در نتیجهٔ یک اولتراسونوگرافی معمول تشخیص داده می‌شود که همراه با ادم عمومی (هیدروپس) یا تورم ناحیه گردنی (کیست گردنی یا ضخیمی لایه پشت گردن) می‌باشد (شکل ۸ـ۱۸). در زمان تولد بسیاری از کودکان مبتلا به سندرم ترنر کاملاً طبیعی به نظر می‌رسند. تعدادی از مبتلایان بقایای ادم داخل رحمی را با دست و پاهای پف‌کرده (شکل ۹ـ۱۸) و گردن پرده‌دار را نشان می‌دهند. سایر یافته‌ها ممکن است شامل خط رویش موی پائین، افزایش زاویه در ناحیه آرنج‌ها، کوتاهی استخوان چهارم کف دست، فاصله زیاد نوک پستان‌ها و تنگی آئورت (که در ۱۵٪ موارد وجود دارد) باشند.

ضریب هوشی در سندرم ترنر طبیعی است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند که برخی تفاوت‌ها در آگاهی‌های اجتماعی و سایر مهارت‌های عملکردی در سطوح بالاتر وابسته به اینکه کروموزوم X آنها منشاء پدری یا مادری داشته باشد، مشاهده می‌شوند. دو مشکل عمده پزشکی، قد کوتاه و نارسائی تخمدان‌ها است. قد کوتاه در اواسط کودکی مشخص می‌شود و بدون هورمون درمانی میانگین قد بالغین ۱۴۵cm است. کوتاهی قد حداقل تا حدی به دلیل عدم کفایت هاپلوئیدی ژن *SHOX* است که در ناحیه شبه آئوزومی (آئوزوم کاذب) قرار دارد. نارسائی تخمدان طی نیمه دوم زندگی داخل رحمی آغاز

شکل ۷ـ۱۸: الگوی موزائیک رنگدانه پوست بر روی بازوی کودکی مبتلا به هیپوملانوز ایتو.

شکل ۸ـ۱۸: اسکن اولتراسونوگرافی در هفته ۱۸ حاملگی نشان‌دهندهٔ هیدروپس فتالیس. به هاله مایع اطراف جنین دقت کنید.

شده و تقریباً به‌طور ثابتی منجر به آمنوره اولیه و ناباروری می‌گردد. درمان جایگزینی استروژن باید در بزرگسالی آغاز شود تا صفات ثانویه جنسی ایجاد و جلوگیری بلندمدت از پوکی استخوان فراهم گردد. لقاح خارج رحمی با استفاده از اهداکننده‌های تخمک، در آینده چشم‌اندازی را برای حاملگی زنان مبتلا به سندرم ترنر فراهم می‌کند.

یافته‌های کروموزومی

این یافته‌ها در جدول ۱ـ۱۸ خلاصه شده‌اند. شایع‌ترین یافته 45,X است (که گاهی به اشتباه به صورت 45,XO نشان داده می‌شود). ۸۰٪ موارد در اثر حذف یک کروموزوم جنسی (X یا Y) در میوزپدری ایجاد می‌شود. در بخش قابل توجهی از موارد، موزائیسم کروموزومی وجود دارد و افرادی که یک رده سلولی طبیعی (46,XX) دارند، دارای شانس باروری می‌باشند. بعضی موارد با ردهٔ سلولی 46,XY از لحاظ فنوتیپی مرد بوده و همهٔ موارد دارای بخش‌هائی از کروموزوم Y در ردهٔ دوم سلولی، باید برای تحلیل گنادی مورد بررسی قرار گیرند ـ گاهی سلول‌های داخل گنادی مردان بدخیم شده و با جراحی برداشته می‌شوند.

زنان XXX

بررسی تولدها نشان داده که تقریباً ۰/۱٪ همهٔ زنان کاریوتایپ 47,XXX دارند. این زنان معمولاً هیچ ناهنجاری فیزیکی نداشته، اما ۱۰ تا ۲۰ درجه کاهش در مهارت‌های ذهنی و گاهی رفتارهای مخالف‌گرایانه نشان می‌دهند. اما این مورد به ندرت شدید است که نیازمند آموزش‌های خاص باشند. مطالعات نشان داده‌اند که کروموزوم X اضافی در ۹۵٪ موارد منشاء مادری داشته و معمولاً در اثر خطا در میوز I ایجاد می‌شود. بالغین معمولاً بارور بوده و فرزندانی با کاریوتایپ طبیعی دارند. همانند مردانی که بیش از دو کروموزوم X دارند، زنانی نیز با بیش از سه کروموزوم X میزان زیادی مشکلات یادگیری نشان می‌دهند که با افزایش تعداد Xها، شدت مشکلات نیز مستقیماً افزایش می یابد.

مردان XYY

این بیماری میزان بروزی در حدود ۱:۱۰۰۰ در مردان در بررسی‌های نوزادان نشان می‌دهد، اما تنها در ۲٪ تا ۳٪ که به‌دلیل مشکلات یادگیری یا رفتارهای جنائی ضد اجتماعی بستری شده‌اند، مشخص شده است. با این حال مهم است که تأکید شود اکثر مردان 47,XYY مشکلات یادگیری و یا ثبت گزارش جنائی ندارند، اگرچه عدم بلوغ احساسی و رفتارهای تکانشی می‌تواند مشاهده شوند. ظاهر فیزیکی طبیعی بوده و قد معمولاً بلندتر از میانگین است. ضریب هوشی به طور خفیفی کم

بوده و مقدار کلی IQ حدود ۱۰ تا ۲۰ درجه کمتر از افراد کنترل می‌باشد. کروموزم Y اضافی می‌بایست در عدم تفکیک صحیح کروموزومی در میوز II پدری یا یک واقعه پس از لقاح (post-zygotic) ایجاد شده باشد.

سندرم X شکننده (Fragile X syndrome)

این بیماری که بیشتر به صورت یک بیماری تک‌ژنی در نظر گرفته می‌شود تا یک ناهنجاری کروموزومی، دارای ویژگی‌های منحصر به فرد است: یکی از شایع‌ترین علل توارثی مشکلات یادگیری بوده و دوم اینکه اولین بیماری‌ای است که در آن یک جهش دینامیک (پویا) (افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی) در سال ۱۹۹۱ تعیین گردید. این بیماری حدود ۱:۵۰۰۰ مرد را مبتلا کرده و مسئول ۴٪ تا ۸٪ کل موارد مردان دارای مشکلات یادگیری می‌باشد. مارتین و بل، بیماری را در دهۀ ۱۹۴۰ قبل از دورۀ کروموزوم توصیف کردند و بنابراین به عنوان سندرم مارتین ـ بل (Martin-Bell) هم شناخته می‌شود. ناهنجاری کروموزومی آن اولین بار در سال ۱۹۶۹ توصیف شد، اما اهمیت آن تا سال ۱۹۷۷ به‌طور کامل درک نشد.

شکل ۹-۱۸: پای توزادی مبتلا به سندرم ترنر، نمایانگر ادم و ناخن‌های کوچک

جدول ۶-۱۸: یافته‌های کروموزومی در سندرم ترنر

کاریوتایپ	فراوانی (٪)
منوزومی X (45,X)	۵۰
موزائیسم (مثل 45,X/46,XX)	۲۰
ایزوکروموزوم 46,X,i(Xq)	۱۵
حلقوی 46,X,r(X)	۵
حذف 46,X,del(Xp)	۵
سایر موارد	۵

علائم بالینی

پسران و مردان بالغ، دارای چهره‌ای مشخص همراه با پیشانی بلند، گوش‌های بزرگ، صورت کشیده و فک برجسته می‌باشند (شکل ۱۰-۱۸). پس از بلوغ اکثر مردان مبتلا بیضه‌های بزرگ (ماکرو اُرشیدیسم) دارند. همچنین ممکن است شواهدی در ضعف بافت پیوندی همراه با مفاصل دارای قابلیت کشش زیاد، علائم کشیدگی بر روی پوست (خطوط) و پرولاپس دریچه میترال مشاهده شوند. مشکلات یادگیری از متوسط تا شدید بوده و بسیاری از آنها رفتارهای اوتیسمی و یا رفتارهای بیش‌فعالانه نشان می‌دهند. زنان ناقل می‌توانند برخی ویژگی‌های چهره‌ای را نشان دهند و تقریباً ۵۰٪ زنان با جهش کامل، مشکلات یادگیری خفیف تا متوسط را بروز می‌دهند.

کروموزوم X شکننده

سندرم X شکننده به دلیل ظاهر کروموزوم X به این نام شناخته می‌شود، که یک *جایگاه شکننده* نزدیک تلومر در انتهای بازوی بلند (Xq27.3) نشان می‌دهد (شکل ۱۱-۱۸). یک جایگاه شکننده، یک فاصله با عدم رنگ‌پذیری است که معمولاً هر دو کروماتید را در نقطه‌ای که کروموزوم مستعد شکستگی است، شامل می‌شود. در این بیماری تشخیص جایگاه شکننده شامل استفاده از تکنیک‌های کشت ویژه، مثل تخلیه تیمیدین یا فولات از محیط کشت است که می‌تواند جایگاه‌های شکننده را در بیش از ۵۰٪ سلول‌های فرد مبتلا قابل تشخیص سازد. تشخیص جایگاه شکننده در زنان ناقل خیلی مشکل‌تر است و مطالعات سیتوژنتیکی به تنهایی روشی قابل اطمینان برای تعیین

حاملین نمی‌باشد. اگرچه نتیجۀ مثبت، حالت ناقل بودن را تأیید می‌کند، عدم وجود جایگاه شکننده احتمال ناقل‌بودن یک زن را رد نمی‌کند.

نقص ملکولی

لکوس X شکننده به عنوان FRAXA شناخته می‌شود و جهش شامل افزایش اندازۀ یک ناحیه در بخش ۵' ترجمه نشده ژن مشکلات یادگیری X شکننده (*FMR-1*) می‌باشد. این ناحیه شامل یک توالی تکراری سه نوکلئوتیدی بلند CGG است. در DNA یک فرد طبیعی، حدود ۱۰ تا ۵۰ کپی از این تکرارهای سه‌تائی وجود داشته و این توالی‌ها به صورت پایداری به ارث می‌رسند. با این حال افزایش کمی بین ۵۰ تا ۲۰۰ تکرار موجب شده تا این توالی‌های تکراری ناپایدار شوند، حالتی که به عنوان **پیش‌جهش** (permutation) در نظر گرفته می‌شود. آل‌های حاوی ۵۱ تا ۵۸ تکرار به عنوان **حد واسط** (intermediate) در نظر گرفته می‌شوند. مردی که ناقل یک پیش‌جهش است به عنوان یک «مرد منتقل‌کنندۀ طبیعی» (normal transmitting male) شناخته می‌شود، اگرچه مشخص شده که این حاملین پیش‌جهش در خطر افزایش یافته‌ای برای بیماری عصبی با سن بروز دیررس به نام سندرم آتاکسی / لرزش X شکننده (FXTAS) (fragile X tremer/ataxia syndrome) می‌باشند. همۀ دختران این مرد، پیش جهش را به ارث می‌برند و ضریب هوشی طبیعی دارند، اما آنها دارای خطر کمی برای ابتلاء به بیماری FXTAS در سال‌های بعدی می‌باشند. اگر این دختران فرزند پسر داشته باشند، خطر قابل توجهی وجود دارد که پیش جهش طی میوز، افزایش اندازۀ بیشتری پیدا کند و تعداد تکرارها از ۲۰۰CGG بیشتر شده و یک جهش کامل ایجاد نماید.

جهش کامل نه تنها طی میوز زنان، بلکه در تقسیم‌های میتوزی سوماتیکی نیز ناپایدار می‌باشد. در نتیجه در یک مرد مبتلا الکتروفورز ژل یک «اسمیر DNA» حاوی آلل‌های با اندازه‌های بسیار متفاوت به جای یک باند منفرد را، نشان می‌دهد (شکل ۱۲-۱۸). توجه کنید که آلل طبیعی و پیش‌جهش را می‌توان با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) تعیین کرد، در حالی که ساترن بلات برای تشخیص جهش‌های کامل (مثل افزایش‌های CGG بلند که اغلب در PCR به سختی تکثیر می‌شوند) ضروری می‌باشد. در سطح مولکولی، یک جهش کامل، رونویسی از ژن FMR-1 را با هایپرمتیلاسیون سرکوب می‌کند و این مورد عامل علائم بالینی مشاهده شده در مردان و در برخی زنان با افزایش تکرارهای زیاد می‌باشد (جدول ۷-۱۸).

شکل ۱۰-۱۸: خانواده‌ای مبتلا به سندرم X شکننده. دو خواهر هر دو ناقل یک جهش کوچک FRAXA به ارث رسیده از پدرشان هستند که دارای دو پسر مبتلا با درجات متفاوتی از مشکلات یادگیری می‌باشند

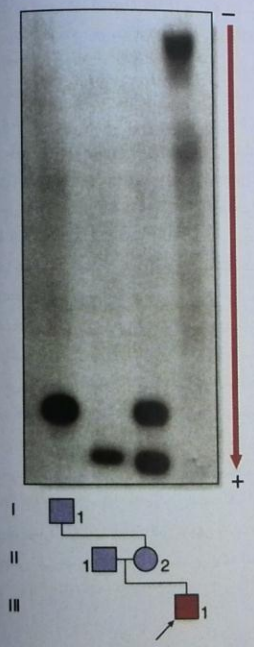
شکل ۱۱-۱۸: کروموزوم X از چندین مرد مبتلا به سندرم X شکننده

ژن FMR1 دارای ۱۷ اگزون بوده و کدکنندهٔ یک پروتئین سیتوپلاسمی است که نقش مهمی در توسعه و عملکرد نورون‌های مغزی دارد. پروتئین FMR1 را در خون می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی منوکلونال تشخیص داد.

جایگاه شکنندهٔ دیگری در مجاورت FRAXA در موقعیت Xq28 تعیین شده است. این جایگاه به نام FRAXE شناخته می‌شود. موتاسیون‌های افزایش‌دهنده در FRAXE نیز شامل تکرارهای CGG بوده و با شیوع کمتری از جهش‌های FRAXA رخ می‌دهند. بعضی از مردان دارای این جهش‌ها مشکلات یادگیری خفیف داشته، در حالی که سایر موارد با همان شدت ابتلاء مردان دارای تکرارهای FRAXA، مبتلا می‌شوند. ممکن است FRAXE از لحاظ سیتوژنتیکی یک جایگاه شکننده را نشان دهد، اما آزمایش PCR متفاوت می‌باشد. سومین جایگاه شکننده FRAXF در نزدیکی FRAXA و FRAXE تعیین شده است. به نظر نمی‌رسد این جایگاه موجب ناهنجاری بالینی شود.

مشاورهٔ ژنتیک و سندرم X شکننده

این عامل شایع مشکلات یادگیری، یک مشکل عمده در مشاوره ایجاد می‌کند. توارث آن را می‌توان به عنوان توارث وابسته به X نامعمول یا تغییر یافته (modified or atypical X-linked) در نظر گرفت. همهٔ دختران یک مرد سالم منتقل‌کننده، حامل پیش‌جهش خواهند بود. فرزندان پسر این دخترها در خطر به ارث بردن پیش‌جهش یا جهش کامل می‌باشند. این خطر وابسته به اندازهٔ پیش‌جهش در مادر است، به‌طوری که جهش‌های بیشتر از ۱۰۰ واحد تکراری CGG تقریباً به‌طورثابتی افزایش یافته و تبدیل به جهش کامل می‌شوند. در مورد زنی که حامل یک جهش کامل است ۵۰٪ خطر داشتن پسری مبتلا به سندرم کامل وجود داشته و هر کدام از دختران او نیز جهش کامل را به ارث خواهند برد. از آنجا که تقریباً ۵۰٪ زنان دارای جهش کامل، مشکلات یادگیری خفیف دارند خطر اینکه یک زن ناقل جهش کامل، دختری با مشکلات یادگیری داشته باشد برابر است با $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ (یا به عبارتی $\frac{1}{4}$). تشخیص پیش از تولد را می‌توان براساس آنالیز DNA از نمونه پرزهای کوریونی (CVS) ارائه نمود، اما اگر جنین دختری دارای جهش کامل باشد، پیش‌بینی دقیق فنوتیپ او ممکن نمی‌باشد. سندرم X شکننده بیماری‌ای است که می‌توان برای آن غربالگری جمعیتی فراهم کرد، که در بین گروه‌های پرخطر مثل مردانی با مشکلات یادگیری یا براساس جمعیت عمومی کلی، قابل انجام می‌باشد. در چنین برنامه‌هایی اگر جلب پذیرش عمومی مردم مورد نظر باشد می‌بایست به نگرانی‌های اخلاقی، مالی و لُجستیکی توجه شود.



شکل ۱۲-۱۸: آزمایش ساترن بلات توسط DNA خانواده‌ای که افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی CGG را در انتقال از یک مرد منتقل‌کنندهٔ طبیعی به دختر حامل اجباری او نشان می‌دهد. سپس از دختر به فرزند پسر مبتلا به مشکلات یادگیری X شکننده منتقل شده است.

جدول ۷-۱۸ سندرم X شکننده : ارتباط ژنوتیپ ـ فنوتیپ

تعداد تکرارهای سه تائی (طیف طبیعی ۵۰-۱۰)	جایگاه شکننده	ضریب هوشی
مردان		
۵۸-۵۱ (آلل‌های حد واسط)		
۲۰۰-۵۹ (پیش جهش)	ندارد	طبیعی (مردان منتقل کننده طبیعی)
۲۰۰۰-۲۰۰ (جهش کامل)	دارد (در بیش از ۵۰٪ سلول‌ها)	مشکلات یادگیری متوسط تا شدید
زنان		
۵۸-۵۱ (آلل‌های حد واسط)		
۲۰۰-۵۹ (پیش جهش)	ندارد	طبیعی
۲۰۰۰-۲۰۰ (جهش کامل)	دارد (معمولاً ٪۱۰ < سلول‌ها)	۵۰٪ طبیعی، ۵۰٪ مشکلات خفیف یادگیری

سندرم‌های ریزحذفی و تشخیص کروموزومی

حذف‌های قابل مشاهده میکروسکوپی از بخش‌های انتهائی کروموزوم‌های ۴ و ۵ به ترتیب موجب سندرم‌های ولف ـ هیرشهورن (Wolf-hirschhorn syndrome) ($4p^-$) (شکل ۱۳-۱۸) و فریاد گربه (Cri-du-chat syndrome) ($5p^-$) (شکل ۱۴-۱۸) می‌شوند. در هر دو مورد مشکلات شدید یادگیری معمول بوده که اغلب همراه با نارسائی رشد می‌باشند. با این حال شدت بیان بسیار متغیری در بروز بیماری وجود دارد به‌خصوص در مورد سندرم ولف ـ هیرشهورن و هیچ ارتباطی بین فنوتیپ و حذف دقیق ماده کروموزومی مشخص نشده است. علت نامگذاری سندرم فریاد گربه، صدای خاص گربه‌مانند نوزادان تازه متولد شدهٔ مبتلا است که به دلیل عدم تکوین کامل حنجره ایجاد می‌شود. هر دو بیماری نادر بوده و به‌طور تقریبی میزان بروز آنها ۱ : ۵۰.۰۰۰ در تولدها می‌باشد. همهٔ موارد از لحاظ سیتوژنتیکی حذف‌های کروموزومی قابل رؤیت نداشته و پزشکان در صورتی که ریزآرایه – CGH در دسترس نباشد می‌توانند درخواست آنالیز هیبریدسازی فلئورسنت درجا (FISH) بدهند.

ریزحذف‌ها

با استفاده از نواربندی پرومتافازی یا قدرت تفکیک بالا و روش FISH در مورد چندین سندرم که قبلاً شرح داده نشده بودند، مشخص شد که آن سندرم‌ها به دلیل حذف‌های تحت میکروسکوپی یا ریزحذف‌ها ایجاد شده‌اند. برخی از ریزحذف‌ها شامل حذف تنها چند ژن معدود در لکوس‌های مجاور نزدیک می‌باشند، که اصطلاحاً سندرم‌های ژنی مجاور (Contiguous gene syndrome) نامیده می‌شوند. برای مثال چندین پسر مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) تشخیص داده شدند که بیماری‌های وابسته به X دیگری از جمله رتینیت پیگمنتوزا و نقص آنزیم گلیسرول کیناز را نیز داشتند. جایگاه این بیماری‌ها خیلی نزدیک لکوس DMD در موقعیت Xp21 می‌باشد. مثال‌هائی از ریزحذف‌های شناخته شده در جدول ۸-۱۸ آمده است که همگی آنها نسبتاً نادر می‌باشند.

ریزآرایه CGH

در دهه ۱۹۹۰ شاهد پیشرفت آنالیزهای برپایه FISH، در رابطه با تلومر همهٔ کروموزوم‌ها و با استفاده از پروب‌های تحت تلومری بودیم. این مورد موجب شناسائی برخی از عوامل مشکلات یادگیری / دیسمورفیک در بیماران شد که با استفاده از تکثیر پروب چندگانه وابسته به لیگاسیون (multiplex-ligation – dependent probe amplification (MLPA)) قابل تعیین نبودند. در چند سال اخیر این روش به‌طور گسترده‌ای

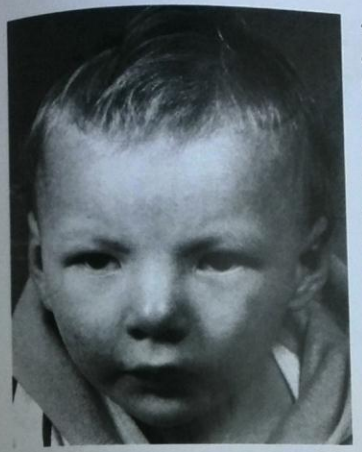
با آزمایش هیبریدسازی ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه (microarray- CGH) جایگزین شده است و تعدادی از سندرم‌های دارای ریزحذف‌های جدید (و تا حد کمتری ریزمضاعف‌سازی‌ها) شناخته شده‌اند این تکنیک جدید با قدرت تفکیک بالا، نتایج قابل توجهی را در ۳۰٪ از مواردی که به خوبی انتخاب شده بودند، فراهم نمود. این موارد قبلاً در بیماران دیسمورفیک دارای ناتوانی‌های یادگیری یا تأخیر رشد مشخص نبودند. این روش یک افزایش قدرت تفکیک ۴٪ تا ۵٪ را در مقایسه با کاریوتایپ استاندارد در بیمارانی که به نظر می‌رسید دارای یک بیماری کروموزومی باشند، را نشان می‌دهد. مثال‌هائی از این سندرم‌های جدید و در حال ظهور در بخش بعدی آورده شده‌اند.

درس‌هائی از سندرم‌های ریزحذفی

رتینوبلاستوما

در ابتدا در حدود ۵٪ از کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما مشاهده شد، که دارای ناهنجاری‌های دیگری از جمله مشکلات یادگیری می‌باشند. در بعضی از آنها یک حذف ساختاری بینابینی در ناحیه‌ای از کروموزوم 13q مشخص شد. کوچک‌ترین ناحیه همپوشان 13q14 بود که بعداً مشخص شد جایگاه لکوس شکل آنوزوم غالب رتینوبلاستوما، به دلیل جهش‌های ژن RB1، می‌باشد.

شکل ۱۳-۱۸: کودکی مبتلا به سندرم حذف 4p یا همان سندرم ولف هیرشهورن



شکل ۱۴-۱۸: چهرهٔ کودکی ۲ ساله، مبتلا به سندرم فریاد گربه

جدول ۸-۱۸ سندرم‌های ریزحذفی

سندرم	کروموزوم
حذف 1p36	۱
ویلیامز	۷
لانگر – گیدن	۸
WAGR*	۱۱
آنجلمن	۱۵
پرادر - ویلی	۱۵
روبین اشتاین تایبی	۱۶
میلر - دیکر	۱۷
اسمیت مگنیس	۱۷
دی جورج - ولوکاردیوفشیال - سدلاکوآ	۲۲

*WAGR : تومور ویلمز، فقدان عنبیه (aniridia)، بدشکلی‌های ادراری - تناسلی و تأخیر رشد و تکوین

سندرم میلر - دیکر

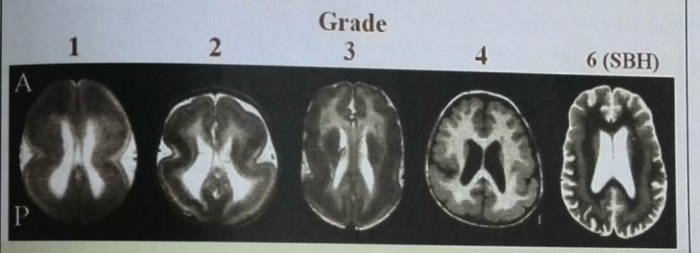
بیشتر بدانیم ۱-۱۸

سندرم میلر - دیکر (Miller – Dieker) در اثر ریزحذف کروموزومی در ناحیه 17p13.3، واقع در انتهای دیستال بازوی کوچک کروموزوم ۱۷ ایجاد می‌شود. میزان شیوع این سندرم نامشخص است. علائم بالینی شامل لیسنسفالی (lissencephaly) بوده که در آن سطح مغز صاف و بدون شیار (gyri) است. مغز کوچک (Microcephaly) و پیشانی بلند از علائم دیگر آن است. مرگ در اوایل زندگی رخ می‌دهد: در مطالعه‌ای بر روی ۲۶ بیمار مبتلا، ۶ فرد تا قبل از ۴ سالگی فوت کردند. لیسنسفالی را نباید با تشخیص‌هایی که در آن مغز نوزادان نارس، هنوز شروع به ایجاد الگوهای شیار مغزی نکرده است اشتباه گرفت (شیارها به‌طور طبیعی در حدود هفته ۲۸ شروع به ظاهر شدن می‌کنند) (شکل ۲). علاوه بر لیسنسفالی، افراد مبتلا دارای ویژگی‌های خاص چهره‌ای هستند: لب بالایی باریک و برجسته بوده، فیلتروم (فاصله بینی تا لب بالایی) طویل بوده و چانه کوچک است. بینی کوچک بوده و حفره‌های آن رو به بالا است. شقیقه‌ها فرورفته و ناحیه میانی صورت دچار هیپوپلازی است. افراد مبتلا همچنین تأخیر شدید رشد پس از تولد نشان می‌دهند و صرع نیز در آنها دیده می‌شود (شکل۱). در دوران حاملگی جنین‌های مبتلا به خاطر داشتن بلع ضعیف در شرایط پلی‌هیدرامنیوز (polyhydromnios) [مقادیر بیش از حد مایع آمنیونی که معمولاً بیش از دو لیتر است] به سر می‌برند. همهٔ بیماران دچار عقب‌ماندگی ذهنی شدید بوده، حرکات خود به خودی از آنها سلب شده و همچنین اسپاسم عضلات دست و پا و اپیستوتونوس (opisthotonos) [شکلی از کشیدگی شدید بدن که در آن سر و پاشنه به سمت عقب خم می‌شوند و بدن به شکل منحنی در می‌آید] در آنها مشهود است.

همان‌طور که ذکر شد ریز حذف کروموزومی 17p13.3 در اکثر موارد (حدود ۹۰٪) بیماران مبتلا به سندرم میلر دیکر با استفاده از سیتوژنتیک و روش‌های ملکولی قابل تشخیص است. اما این ریز حذف فقط در ۱۵ درصد بیماران مبتلا به لیسنسفالی

شکل ۱- دو کودک مبتلا به سندرم میلر - دیکر که ویژگی‌های خاص چهره: بینی کوچک با حفره‌های بینی رو به بالا، فیلتروم طویل و لب بالایی نازک و برجسته دارند.

ایزوله (ابتلا به لیسنسفالی بدون وجود علائم چهره و دیگر علائم) قابل تشخیص است. ناحیه‌ای به طول ۳۵۰ کیلو باز در 17p13.3 وجود دارد که در همهٔ بیماران مطالعه شده، حذف شده است. در این ناحیه ژن LIS1 (Lissencephaly-1) وجود دارد. مطالعات همولوژی نشان می‌دهند که این ژن ممکن است در مسیر انتقال پیام در حین تکوین مغز نقش داشته باشد، پیشنهاد شده است که ژن LIS1 مسئول لیسنسفالی و دیگر ویژگی‌های دیس‌مورفیک چهره مشاهده شده در سندرم میلر ـ دیکر است. ژن‌های دیگر در ناحیه حذف شده در کروموزوم 17p13.3 شامل CRK و 14-3-3ε می‌باشند. ژن 14-3-3ε کدکننده پروتئین 14-3-3ε است. این پروتئین به برخی از پروتئین‌های فسفریله شده در اسید آمینه سرین متصل می‌شود و عملکرد آنها را تغییر می‌دهد (14-3-3ε در وضعیت غیرفسفریله نمی‌تواند به آن پروتئین‌ها متصل شود).



شکل ۲ـ MRI مغزی از افراد دارای لیسنسفالی که از درجه ۱ (حالت بسیار شدید) تا درجه ۶ (حالت با شدت کمتر). لیسنسفالی در بخش خلفی (P) شدیدتر از بخش قدامی (A) است (مخصوصاً در درجه ۳، ۴ و ۶ به وضوح قابل مشاهده است). Anterior = A ، Posterior = P.

تومور ویلمز

بعضی از بچه‌ها، مبتلا به نئوپلاسم جنینی کلیوی نادر به نام تومور ویلمز (یا هایپرنفروما) می‌باشند که همراه با فقدان عنبیه (aniridia) ، ناهنجاری‌های ادراری ـ تناسلی و تأخیر رشد و تکوین است. ترکیب این علائم به نام سندرم WAGR شناخته می‌شود. آنالیز کروموزومی در این بچه‌ها اغلب یک حذف بینابینی 11p13 را نشان می‌دهد (شکل ۱۵–۱۸). ژن‌های حذف شده شامل PAX6 است که مسئول فقدان عنبیه می‌باشد (شکل۱۶–۱۸). تأیید حذف توسط آنالیز پروب FISH (یا آنالیز مستقیم جهش ژنی در مواردی که فقط فقدان عنبیه دارند) انجام می‌شود. حذف ژن WT1 عامل ایجاد تومور ویلمز است. با دانستن آن اکنون می‌توان پیش‌بینی کرد آیا کودکی که به‌تازگی حذف 11p13 در آن تشخیص داده شده در خطر بروز تومور ویلمز است یا خیر، که با یک آنالیز FISH متفاوت در لکوس WT1 انجام می‌شود. لازم به ذکر است که اساس ژنتیکی تومور ویلمز پیچیده بوده و گاهی سایر لکوس‌ها نیز درگیر می‌باشند.

سندرم‌های برادر ویلی و آنجلمن

این دو بیماری جایگاه ویژه‌ای در ژنتیک به عنوان الگوهائی برای نشان‌گذاری ژنومی دارند. بچه‌های مبتلا به سندرم آنجلمن (شکل ۲۴–۷) خنده‌های نامناسب، حملات صرعی، ناهماهنگی (آتاکسی) و مشکلات شدید یادگیری دارند. بچه‌های مبتلا به سندرم پرادر ـ ویلی (شکل ۲۲–۷) بسیار شل (هیپوتونیک) و همراه با تغذیه کم در نوزادی می‌باشند اما بعداً دچار پرخوری و چاقی همراه با مشکلات یادگیری خفیف تا متوسط می‌شوند. نسبت زیادی از کودکان مبتلا به

این بیماری‌ها دارای ریزحذفی در 15q11-13 می‌باشند.

در مقابل، حذف در همان ناحیه در کروموزوم ۱۵ به ارث رسیده از مادر، سندرم آنجلمن ایجاد می‌کند. مواردی بدون حذف نیز وجود دارند که اغلب به دلیل دیزومی تک‌والدی می‌باشند که در سندرم آنجلمن هر دو کروموزوم ۱۵ منشاء پدری و در سندرم پرادر ویلی هر دو کروموزوم ۱۵ منشاء مادری دارند. این اثرات وابسته به منشاء والدی، در نشان‌گذاری شرح داده می‌شوند (شکل ۲۳–۷ را ببینید).

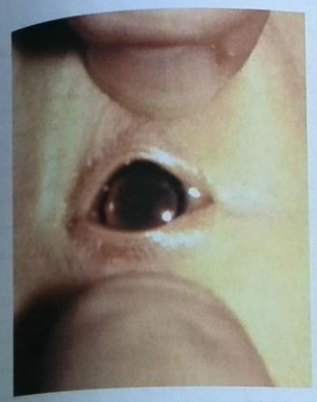
سندرم دی جورج ـ ولوکاردیوفیشال ـ سدلاکوآ

سندرم دی جورج (Di George syndrome) که تقریباً ۱:۴۰۰۰ تولد را مبتلا می‌کند معمولاً تک‌گیر بوده و با بدشکلی‌های قلبی (به‌خصوص در مجاری خروجی قلبی)، تیموس و هیپوپلازی پاراتیروئید، شکاف کام و علائم چهره‌ای مشخص، همراه است. نقص ملکولی یک ریزحذف ۳Mb در کروموزوم ۲۲ (22q11.2) می‌باشد. دکتر ایوا سدلاکوآ از پراگ مجموعه بزرگی از کودکان دارای کام‌های کوتاه مادرزادی را در سال ۱۹۵۵، ده سال زودتر از دی‌جورج گزارش کرد. همهٔ این بیماران گزارش شده در هر دو گروه، مشخصاً مبتلا به یک بیماری بودند. فنوتیپ مشابهی نیز توسط shprintzen توصیف شده و به نام سندرم ولوکاردیوفیشال (Velocardiofacial syndrome) شناخته می‌شود. به دلیل تعداد زیاد نام‌های محققین توصیف‌کنندهٔ این بیماری و نیز سایر عنوان‌های ارائه‌شده طی سال‌ها، اکنون نام «سندرم حذف 22q11» بیشترین پذیرش عمومی را دارد (در سطح ملکولی قطعه DNA حذف شده هنوز به نام ناحیه بحرانی دی جورج شناخته می‌شود). شکل ۱۷–۱۸ افرادی دارای حذف 22q11.2 را در سنین مختلف نشان می‌دهد. از آنجا که شایع‌ترین سندرم ریزحذفی است، به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است. این بیماری متغیر بوده و بسیاری از افراد مبتلا می‌توانند تولیدمثل کنند. بنابراین بیماری از الگوی توارث آتوزوم غالب در بعضی خانواده‌ها پیروی می‌کند. حذف ۳Mb به دلیل اینکه این ناحیه در مجاورت دو توالی یکسان DNA به نام تکرارهای کم‌کپی (LCRs) می‌باشد، رخ می‌دهد که معمولاً این توالی‌ها در سراسر ژنوم وجود دارند. در میوز هنگامی که

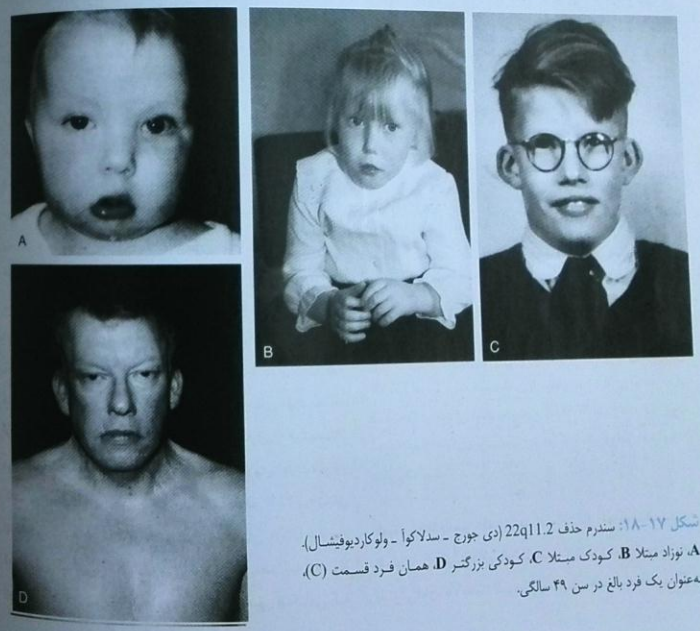
شکل ۱۵–۱۸: A. گسترش متافازی نشان‌دهندهٔ کروموزوم ۱۱ (فلش‌های دوتائی). کروموزوم نشان داده شده با یک فلش دارای یک حذف بینابینی در بازوی کوتاه می‌باشد. شکل‌های ۱۱–۱۸ و ۱۲–۱۸ را مشاهده کنید. B. FISH نشان‌دهندهٔ عدم کارکرد پروب ویژه لکوس PAX6 (قرمز) جهت هیبریدشدن با کروموزوم ۱۱ دارای حذف که در قسمت A در کودکی مبتلا به سندرم WAGR نشان داده شد. پروب سبز به عنوان مارکری برای سانترومر هر کدام از کروموزوم‌های ۱۱ به‌کار رفته است.

کروموزوم‌ها یا هم جفت می‌شوند یا مشکل مواجه شده است، به‌طوری که توالی‌های DNA قسمت پائین‌دست کروموزومی با توالی‌های بالادست کروموزوم مقابل جفت شده‌اند. اگر

نوترکیبی بین این دو توالی در مجاورت قطعه مربوطه رخ دهد یک حذف 3Mb بر روی یکی از کروموزوم‌های ۲۲ ایجاد می‌شود. امکان دارد که علائم فنوتیپی عمدتاً به دلیل عدم کفایت هاپلوئیدی ژن TBX1 که درون این ناحیه است، باشد. موارد تشخیص داده شدهٔ بدشکلی‌های قلبی، وضعیت پاراتیروئید و کلسیم، عملکرد سیستم ایمنی و ناهنجاری‌های کلیوی بایستی مورد بررسی قرار گیرند. حدود نیمی از مبتلایان قدکوتاه داشته و بخش کمی از آنها کمبود نسبی هورمون رشد دارند. حدود ۲۵٪ موارد، حملات شبه اسکیزوفرنی در بزرگسالی نشان می‌دهند.



شکل ۱۶-۱۸: کودکی دارای حذف 11p13 که در آزمایشات معمول نوزادی فقدان عنبیه (aniridia) را نشان می‌دهد.



شکل ۱۷-۱۸: سندرم حذف 22q11.2 (ذی جورج ـ سدلاکوآ ـ ولوکاردیوفیشیال). A، نوزاد مبتلا B، کودک مبتلا C، کودکی بزرگتر D، همان فرد قسمت (C)، به‌عنوان یک فرد بالغ در سن ۴۹ سالگی.

مضاعف‌سازی 22q11.2

پیش‌بینی می‌شود جفت‌شدن ناجور کروموزومی در میوز در بخش‌های LCR، مجاور ناحیهٔ 3Mb در موقعیت 22q11.2 که موجب ایجاد سندرم دی‌جورج می‌شد، به همان اندازه گامت‌هائی با مضاعف‌سازی همان قطعه DNA ایجاد نماید. با این حال سندرم مضاعف‌سازی 22q11.2 به ندرت در موارد بالینی مشاهده می‌شود، که پیشنهاد می‌کند شاید اثرات آن از لحاظ بالینی زیاد نباشد.

بعضی بیماران گزارش شده‌اند، اما فنوتیپ ثابتی در آنها وجود ندارد. برخی از موارد، فنوتیپی شبیه فنوتیپ حذف 22q11.2 دارند. اما شدت بیان بیماری خیلی متغیر است. طیف علائم از مشکلات خفیف یادگیری ایزوله تا چندین ناهنجاری را همراه با ویژگی‌های دیسمورفیک غیر ویژه، بیماری قلبی مادرزادی، شکاف کام، ناشنوائی و کمبود رشد پس از تولد، را می‌تواند در بر گیرد. موارد بیشتری ممکن است با استفاده از روش ریزآرایه CGH تشخیص داده شوند.

سندرم ویلیامز

سندرم ویلیامز به دلیل ریزحذف کروموزوم 7q11 رخ می‌دهد و تشخیص توسط روش FISH تأیید می‌گردد. اولین بار فنوتیپ بالینی توسط ویلیامز در سال ۱۹۶۱ گزارش شد و سپس توسط بورن بیشتر مشخص گردید (بنابراین گاهی به نام سندرم ویلیامز ـ بورن (Williams-Beuren syndrome) شناخته می‌شود). هیپوکلسمی یک ویژگی متغیر در کودکی بوده و گاهی باقی می‌ماند. در حالی که تنگی آئورتی فوق دریچه‌ای (SVAS) و تنگی شریان ریوی محیطی از ناهنجاری‌های مادرزادی عروق بزرگ به حساب می‌آیند. عدم کفایت هاپلوئیدی در 7q11 منجر به حذف یک کپی از ژن کدکنندهٔ الاستین (جزئی از بافت پیوندی) می‌شود. این مورد احتمالاً عامل اصلی ایجادکنندهٔ SVAS و مشکلات عروقی می‌باشد که در سال‌های بعدی زندگی شایع‌تر می‌شود .مبتلایان ظاهری خاص همراه با کوتاهی خفیف قد، لب پائینی برآمده و شانه‌های افتاده دارند (شکل ۱۸-۱۸). از لحاظ رفتاری نیز به همان اندازه مشخص می‌باشند. آنها در کودکی بسیار اجتماعی‌اند. دارای رفتار کوکتل پارتی (Cocktail Party) بوده ـ اما در بزرگسالی حساس و منزوی می‌شوند. همهٔ آنها تا حدی از لحاظ ذهنی مشکل داشته، به‌طوری که نمی‌توانند مستقل زندگی کنند و اکثر آنها بچه‌دار نمی‌شوند. اگرچه انتقال والد به فرزند گزارش شده است.

سندرم اسمیت ـ مگنیس

این سندرم ریزحذف به دلیل حذف ماده کروموزومی 17p11.2 که اغلب از لحاظ سیتوژنتیکی قابل مشاهده است، ایجاد می‌شود. همانند سندرم دی جورج مکانیسم حذف در بسیاری از موارد شامل نوترکیبی هملوگ بین توالی‌های LCR مجاور می‌باشد. ویژگی‌های فیزیکی خیلی مشخص نمی‌باشند (شکل ۱۹-۱۸)، اما مشکلات قلبی در ۱/۳ موارد، اسکولیوز در اواخر کودکی در بیش از نیمی از موارد و نقص شنوائی در حدود ۲/۳ موارد مشاهده می‌شود. به احتمال زیاد این سندرم به دلیل ویژگی‌های رفتاری شناخته می‌شود. به‌طوری که در کودکی بیماران رفتارهای خودآزاری (کوبیدن سر، کشیدن ناخن‌ها و فروکردن اشیاء در بدن) الگوی خواب آشفته پایدار و خودگرائی (self-hugging) مشخص، را نشان می‌دهند. درجاتی از مشکلات یادگیری شایع می‌باشد. الگوی خواب را اغلب می‌توان با استفاده صحیح از ملاتونین تنظیم کرد.

سندرم حذف 1p36

یک سندرم ریزحذفی جدید که با تکنیک‌های پیشرفته سیتوژنتیکی و با استفاده از تکنیک FISH در دههٔ ۱۹۹۰ شناخته شد سندرم 1p36 است که با سیستم نامگذاری امروزی به نام محقق توصیف‌کنندهٔ آن نامگذاری نشده است. از علائم آن هیپوتونی، میکروسفالی، تأخیر رشد، مشکلات شدید یادگیری، صرع (شامل اسپاسم‌های نوزادی)، ابروهای صاف مشخص همراه با چشم‌هایی کمی عمقی و هیپوپلازی میانهٔ صورت می‌باشند (شکل ۲۰-۱۸). برخی از موارد کاردیومیوپاتی اتساعی نشان می‌دهند.

سندرم حذف 9q34

یک سندرم ریزحذفی نسبتاً جدید دیگر است که اولین بار به عنوان یک بیماری با علائم مشخص همراه با مشکلات یادگیری، هیپوتونی، چاقی، براکی‌سفالی، ابروهای کمانی، ابروهای بهم پیوسته، سوراخ‌های بینی دارای انحراف به یک سمت، برآمدگی غیرطبیعی آرواره، اختلالات خواب و مشکلات رفتاری، گزارش شد. بسیاری از بیماران تأخیر گفتاری شدید داشته و همهٔ آنها چاقی را نشان نمی‌دهند. موردی که در اینجا نشان داده شده (شکل ۲۱-۱۸) شبیه سندرم آنجلمن می‌باشد. بعضی بیماران با علائم فنوتیپی اما بدون ریزحذف تشخیص داده شده‌اند که دارای جهش‌هائی در ژن یوکروماتین هیستون متیل ترانسفراز ۱ (*EHMT1*) هستند، که درون آن ناحیهٔ کروموزومی واقع است. بنابراین شاید علائم سندرم عمدتاً به دلیل عدم کفایت هاپلوئیدی این ژن باشد.

سندرم حذف 17q21.31

این بیماری جدید دارای شیوع ۱:۱۶۰۰۰ بوده و احتمالاً به‌طور قابل توجهی تشخیص داده نمی‌شود. از علائم اصلی این بیماری تأخیر تکوینی شدید، هیپوتونی و ویژگی‌های دیسمورفیک چهره‌ای شامل صورتی کشیده با پیشانی بلند، بینی گلابی یا لوله‌ای شکل، نوک بینی پیازی شکل، گوش‌های بزرگ، لب پائینی برگشته (شکل ۲۲-۱۸) می‌باشد. افراد مبتلا رفتار دوستانه‌ای دارند. سایر علائم بالینی مهم شامل صرع، نقائص قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی و انگشتانی لاغر و بلند می‌باشند.

سندرم حذف 1q21.1

این بیماری اولین بار در سه نفر در یک مطالعه کوهورت (Cohort) با ۵۰۵ نمونه بیماری مادرزادی قلب شناسائی شد. فنوتیپ بیماری گسترده بوده و شامل عقب‌ماندگی ذهنی خفیف تا متوسط، اندازه کوچک سر، تأخیر رشد، نقائص قلبی، کاتاراکت (آب مروارید)، دفورمیتی‌های دست و مشکلات اسکلتی، ناتوانی‌های یادگیری، حملات صرعی و اوتیسم می‌باشد. از طرف دیگر بعضی از مبتلایان به‌طور جزئی علائم را نشان می‌دهند یا ظاهراً سالم‌اند. یک مادر و فرزند (هر دو دارای جهش) در شکل ۲۳-۱۸ نشان داده شده‌اند. نفوذپذیری متغیر و فقدان ویژگی‌های خیلی مشخص، مشاورهٔ ژنتیک را در مورد این بیماری بسیار مشکل‌ساز کرده است. برخی از متخصصین این مورد را به عنوان یک لکوس مستعدکننده در نظر می‌گیرند تا یک سندرم بالینی مشخص.

بیماری‌های کروموزومی و فنوتیپ‌های رفتاری

رفتار مشخص کودکان مبتلا به سندرم ویلیامز ـ خوش‌رفتاری (رفتار کوکتل پارتی) ـ مدت زیادی است که به عنوان بخشی از بیماری شناخته شده است. همانطور که بیماری‌های ریزحذفی شناخته می‌شوند، به‌طور فزاینده‌ای الگوهای رفتاری آنها نیز آشکار می‌گردند، که با اطمینان می‌توان این الگوها را به برخی از بیماری‌های خاص نسبت داد. این مورد در سندرم اسمیت مگنیس قابل توجه است، اما در حد کمتری در سندرم‌های حذف 22q11.2، فریاد گربه، آنجلمن و پرادرویلی قابل تشخیص می‌باشد. این مورد همچنین در آنیوپلوئیدی‌ها (مثل سندرم‌های داون و کلاین فلتر) همانند سندرم‌های X شکننده، 47,XYY و 47,XXY مشاهده می‌شود. بنابراین فنوتیپ‌های رفتاری یک جنبه قابل توجه برای دانشمندان بالینی است و مشاهدات مربوطه از این نظریه حمایت می‌کنند، که حداقل تا حدی رفتار به‌صورت ژنتیکی تعیین می‌شود. در مطالعه بیماری‌های کروموزومی، در جستجوی حالت‌های غیرطبیعی ژنتیکی هستیم و بنابراین الزاماً نمی‌توانیم مستقیماً آنها را به حالت‌های «طبیعی» نیز تعمیم دهیم. در این مورد مطالعات دوقلوها اطلاعات ارزشمند و قابل اطمینانی را فراهم کرده‌اند. این زمینه مطالعاتی پیچیده و بسیار مباحثه‌انگیز می‌باشد. به هر حال اکثر افراد پذیرفته‌اند که رفتار تعامل پیچیده‌ای از زمینه ژنتیکی، تأثیرات فیزیکی دوران اوائل تکوین (مثلاً شرایط مطلوب برای رشد جنین)، تجربه‌های تربیتی، تعداد افراد خانواده، فرهنگ و سیستم‌های اعتقادی می‌باشد.

شکل ۱۸-۱۸: فردی مبتلا به سندرم ویلیامز به‌صورت یک کودک (A)، کودک خردسال (B) و کودک (C) و همان فرد در اوائل دهه ۴۰ سالگی (D).

شکل ۱۹-۱۸: فرد جوانی مبتلا به سندرم اسمیت مگنیس، ویژگی‌های چهره‌ای خیلی مشخص نبوده، اما فیلتروم معمولاً کوتاه است. در زمان کودکی اغلب مطالعهٔ کروموزومی مطرح می‌گردد زیرا احتمال بیماری سندرم داون نیز ارائه می‌شود.

شکل ۲۰-۱۸: کودکی مبتلا به سندرم حذف 1p36 دارای ابروهای صاف، حملات صرع و مشکلات یادگیری

شکل ۲۱-۱۸: کودکی مبتلا به سندرم حذف 9q34 او دارای ابروهای کمانی، شکاف پلکی با شیب رو به بالا، براکی‌سفالی و مشکلات شدید یادگیری. در ابتدا در مورد احتمال سندرم آنجلمن مورد بررسی قرار گرفت.

شکل ۲۲-۱۸: این فرد علائم چهره‌ای خاص را به دلیل سندرم حذف 17q21.31 نشان می‌دهد. صورت کشیده و بینی تا حدی لوله‌ای یا گلابی شکل بوده و نوک بینی شبیه پیاز می‌باشد. تأخیر تکوینی نیز وجود دارد.

شکل ۲۳-۱۸: **A**، مادر و کودکی دارای سندرم حذف 1q21.1. آنها شبیه همدیگر بوده و شواهدی از تأخیر تکوینی خفیف و اندازه کوچک سر وجود دارد. **B**، همان کودک تقریباً یکسال پس از اولین عکس.

بیماری‌های مرتبط با تمایز جنسیت

فرآیند تمایز جنسیت در فصل (۶) شرح داده شده است. با در نظر گرفتن پیچیدگی آبشار وقایعی که در هفته‌های ۶ تا ۱۴ زندگی جنینی رخ می‌دهد، تعجب‌برانگیز نیست که اشتباهاتی نیز پیش بیایند. بسیاری از این خطاها می‌توانند منجر به ابهام جنسیتی یا ناهماهنگی بین کروموزوم‌های جنسی و ظاهر دستگاه تناسلی خارجی شوند. این بیماری‌ها همچنین گاهی به عنوان اشکال متفاوت بین جنسی (intersex) در نظر گرفته می‌شوند (کادر ۲-۱۸).

هرمافرودیسم حقیقی

در این بیماری بسیار نادر، یک فرد دارای هر دو بافت تخمدان و بیضه بوده، که اغلب به همراه دستگاه تناسلی مبهم می‌باشد. وقتی یک جراحی تشخیصی در این بیماران انجام می‌شود، یک تخمدان در یک سمت و یک بیضه در طرف دیگر بدن می‌باشد.

کادر ۲-۱۸ بیماری‌های تمایز جنسیت و تکوین

تکوین غیرطبیعی لوله‌های سمینی‌فر (سندرم کلاین‌فلتر) 49,XXXXY ، 48,XXYY ، 48,XXXY ، 47,XXY
تکوین غیرطبیعی تخمدان (سندرم ترنر) 46,X,r(X) ، 46,X,del(Xp) ، 46,X,i(Xq) ، 45,X
هرمافرودیسم حقیقی - 46,XX با توالی‌های ویژه کروموزوم Y - کایمریسم 46,XY/46,XX
هرمافرودیسم کاذب مردانه - عدم حساسیت به آندروژن * کامل: زن نمای بیضه‌دار * ناقص: سندرم ریفن‌استین (Reifenstein) - نقائص مادرزادی بیوسنتز تستوسترون * مثل نقص ۵ ـ آلفا ـ ردوکتاز - موزائیسم 45,X/46,XY
هرمافرودیسم کاذب زنانه - هیپرپلازی مادرزادی آدرنال - بلع آندروژن مادری یا تومور ترشح‌کنندهٔ آندروژن

از طرف دیگر می‌توانند مخلوطی از هر دو بافت تخمدانی و بیضه‌ای در گناد وجود داشته باشد، که اصطلاحاً به آن **تخمدان ـ بیضه** (Ovotestis) می‌گویند. اکثر بیماران با هرمافرودیسم حقیقی دارای کاریوتایپ 46,XX بوده و در بسیاری از این افراد کروموزوم X پدری حامل توالی‌های DNA ویژهٔ کروموزوم Y است، که نتیجهٔ کراسینگ‌اور نامناسب بین کروموزوم‌های X و Y طی میوز I در اسپرماتوژنز می‌باشد (شکل ۲۴-۱۸). بخش کمی از بیماران مبتلا به هرمافرودیسم حقیقی به‌صورت کایمر (chimera یا هیبرید) با هر دو ردهٔ سلولی 46,XX و 46,XY حالتی شبیه به فری‌مارتین (freemartins) در گوساله می‌باشند.

هرمافرودیسم کاذب مردانه

در هرمافرودیسم کاذب، بافت گنادی فقط از یک جنس وجود دارد. دستگاه تناسلی خارجی مبهم بوده یا جنسیت مخالف کروموزوم‌های جنسی می‌باشد. بنابراین در هرمافرودیسم کاذب مردانه کاریوتایپ 46,XY با دستگاه تناسلی زنانه یا همراه با ابهام جنسیتی می‌باشد.

شناخته‌شده‌ترین علت هرمافرودیسم کاذب مردانه عدم حساسیت به آندروژن (androgen insensitivity) است. در این بیماری که تحت عنوان سندرم زن‌نمای بیضه‌دار (testicular feminization) نیز شناخته می‌شود، کاریوتایپ به‌صورت یک کاریوتایپ مردانه بوده و فنوتیپ خارجی ضرورتاً شبیه یک زن طبیعی می‌باشد.در بررسی‌های داخلی، انتهای واژن بسته است و رحم و لوله‌های فالوپ وجود ندارند. بیضه‌ها درون شکم یا در ناحیه کشاله ران (که گاهی با فتق کشاله ران اشتباه می‌شود) قرار دارند. این بیماری به دلیل فقدان گیرنده‌های آندروژن در بافت‌های هدف ایجاد شده و اگرچه تستوسترون به‌طور طبیعی ساخته می‌شود، اثرات ثانویه مردانه‌کنندگی آن مهار می‌شود. گیرنده‌های آندروژن توسط ژنی واقع بر کروموزوم X کد می‌شوند، که حذف‌ها و جهش‌های نقطه‌ای آن مشخص شده‌اند. به‌طور جالبی افزایش تکرارهای CAG در اولین اگزون این ژن گیرندهٔ آندروژن، یک بیماری عصبی به نام بیماری کِندی (Kennedy) یا همان آتروفی عضلانی ـ نخاعی ـ بخش پیازی مغز

(بصل‌النخاعی) (Spino-bulbar muscular atrophy) را ایجاد می‌کند. این مورد یک مثال نادر از حالتی است که گاهی «ژن درون یک ژن» (gene-within a gene) نامیده می‌شود. سایر عوامل ایجادکنندهٔ هرمافرودیسم کاذب مردانه شامل موارد زیر می‌باشند:

۱ـ یک شکل ناقص عدم حساسیت به آندروژن به نام سندرم ریفن استین (Reifenstein) شناخته می‌شود که افراد مبتلا دارای هیپوسپادیاس، بیضه‌های کوچک و ژنیکوماستی می‌باشند.

۲ـ نقائص آنزیمی در سنتز تستوسترون مثل نقص آنزیم ۵ ـ آلفا ـ ردوکتاز (شکل ۵ – ۱۱ را ببینید)، که دستگاه تناسلی خارجی در زمان تولد مبهم بوده، اما در زمان بلوغ مردانه می‌شود.

۳ـ موزائیسم کروموزومی (45,X/46,XY) که اکثر افراد مردانی طبیعی بوده، اما بخش کمی از آنها دارای دستگاه تناسلی خارجی زنانه یا مبهم می‌باشند.

۴ـ دیسپلازی کامپوملیک (Campomelic dysplasia) که توسط جهش‌های ژن SOX9 واقع بر کروموزوم ۱۷ ایجاد می‌شود. تصور می‌شود SOX9 ژن مهمی در مسیر تنظیمی‌ای است که در آن مسیر SRY موجب مردانه‌شدن گنادهای جنینی تمایز نیافته می‌شود.

۵ـ سندرم اسمیت لملی ـ اپتیز (Smith – Lemli – Optiz) که در اثر نقص آنزیم ۷- دهیدروکلسترول ردوکتاز (آنزیمی که در بیوسنتز کلسترول نقش دارد) ایجاد می‌شود. برخی از نوزادان پسر به شدت مبتلا، دارای دستگاه تناسلی خارجی زنانه می‌باشند.

آسیب‌شناسی ملکولی واریانت‌ها در ژن گیرندهٔ آندروژن

بیشتر بدانیم ۲ـ۱۸

حالت پایه و پیش‌فرض جنسیت در پستانداران از جمله انسان، جنسیت مؤنث است. یک آبشار اختصاصی از وقایع برای ایجاد جنسیت مذکر وجود دارد. در تکوین طبیعی، این آبشار با ژن SRY واقع در کروموزوم Y آغاز می‌شود. بیان SRY سبب می‌شود گناد تمایز نیافته به بیضه تبدیل شود. بیضه‌ها آندروژنی از نوع تستوسترون (هورمون جنسی مردانه) تولید می‌کنند. آنزیم ۵ ـ آلفا ـ ردوکتاز باعث تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) می‌شود. DHT باعث فعال‌شدن گیرنده آندروژن (AR)، یک گیرنده هسته‌ای استروئیدی نوع یک می‌شود. گیرنده آندروژن فعال شده رونویسی انواع مختلفی از ژن‌ها را تحریک می‌کند که اثر آنها ایجاد یک آناتومی جنسی مردانه است. گیرنده آندروژن به‌وسیلهٔ ژن AR که در بخش پروکسیمال بازوی بلند کروموزوم X در موقعیت Xq11-q12 قرار گرفته، کد می‌شود. این ژن دارای ۸ اگزون بوده و طولی حدود ۱۷۸ کیلو باز را بر روی کروموزوم شامل می‌شود و یک پروتئین با ۹۲۰ اسیدآمینه کد می‌کند. جهش‌های مختلف در این ژن طیف وسیعی از اثرات را ایجاد می‌کنند.

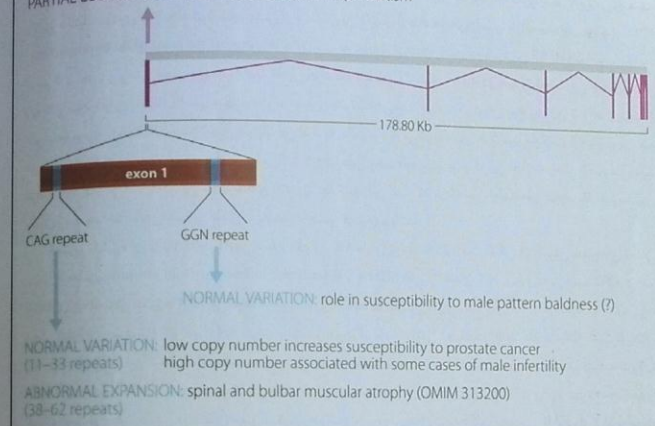
جهش‌های از دست رفتن عملکرد در ژن AR باعث ایجاد سندرم عدم حساسیت به آندروژن وابسته به X (X-linked androgen insensitivity syndrome) می‌شود که قبلاً سندرم زن نمای بیضه‌دار (testicular feminization) نامیده می‌شد. جنین‌های XY دارای بیضه بوده و بیضه‌های آنها تستوسترون ترشح می‌کند. اما به دلیل اینکه از دست رفتن کامل عملکرد گیرنده آندروژن وجود دارد، بافت‌های جنین قادر به پاسخ دادن به آندروژن‌ها نبوده و لذا تکوین آناتومی جنین به‌صورت پیش‌فرض مؤنث تعریف می‌شود. بیماران مبتلا از نظر فنوتیپی مؤنث بوده و دارای دستگاه تناسلی خارجی زنانه می‌باشند، همچنین در این افراد پستان به‌صورت زنانه تکوین یافته، دارای واژن کور و فاقد رحم هستند. بیضه‌ها درون کشالهٔ ران و یا در شکم وجود دارند و این افراد معمولاً به دلیل وجود فتق کشاله ران از نظر پزشکی مورد توجه قرار می‌گیرند. معمولاً توصیه می‌شود که بیضه‌ها با انجام عمل جراحی برداشته شوند، زیرا این بیضه‌ها مستعد ایجاد بدخیمی هستند. گذشته از این مسأله و همچنین با توجه به ناباروری حتمی، اکثر افراد مبتلا می‌توانند به عنوان یک فرد مؤنث زندگی عادی داشته باشند.

از دست رفتن نسبی گیرنده آندروژن می‌تواند منجر به ایجاد انواعی از ابهام‌های جنسیتی شود که اغلب شامل هیپوسپادیاس، آلت تناسلی کوچک و ژنیکوماستی (Reifenstein syndrome) می‌باشد. چنین هرمافرودیسم کاذبی می‌تواند به دلایل مختلف دیگری نیز ایجاد شود. شاید یکی از جالب‌ترین دلایل ایجاد هرمافرودیسم کاذب بیماری مغلوب PPSH (Pseudovaginal perineoscrotal hypospadias) است که به دلیل از دست رفتن عملکرد ژن SRD5A2 (که کدکننده آنزیم ۵ ـ آلفا ـ ردوکتاز) ایجاد می‌شود. از آنجا که این افراد قادر نیستند تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل کنند، کودکان مبتلا دارای دستگاه تناسلی مبهم بوده و به عنوان دختر رشد می‌یابند. هر چند در دوران بلوغ یک ژن ۵ ـ آلفا ـ ردوکتاز ثانوی موسوم به SRD5A1 باعث تبدیل فنوتیپ این افراد به حالت مردانه می‌شود. صدای فرد تغییر می‌کند و او دچار رویش مو در صورت می‌شود و معمولاً هویت مردانه پیدا می‌کند. گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه این افراد به راحتی با هویت جدید مردانه خود کنار می‌آیند و اگر این حالت صحیح باشد پیشنهادکننده این است که مردانه‌شدن اولیه مغز به‌وسیلهٔ تستوسترون ممکن است همانند عوامل اجتماعی تعیین‌کنندهٔ هویت جنسی فرد، مهم باشد.

گسترش تکرارهای $(CAG)_n$ در اگزون شماره یک ژن AR دارای اثرات مختلف است (شکل ۱). آتروفی ماهیچه‌ای نخاعی ـ بصل‌النخاعی (Spinal and bulbar muscular atrophy) یا SBMA یکی از اعضای گروه بیماری‌هایی هستند که در اثر ناپایداری در گسترش تکرارها ایجاد می‌شوند. در این بیماری همانند هانتینگتون دارای تکرارهای CAG در ناحیهٔ کد کننده بوده و یک زنجیره از اسیدآمینه گلوتامین را به صورت پشت سر هم درگیرنده آندروژن ایجاد می‌کند. مانند دیگر گسترش‌های گلوتامینی جهش از نوع کسب عملکرد است و پروتئین جهش یافته برای سلول عصبی سمّی هستند. در نتیجه آتروفی ماهیچه‌ای پیشروندهٔ کند با شروع در بزرگسالی ایجاد می‌شود. هر چند این جهش دارای تأثیر دیگری نیز می‌باشد. گسترهٔ پلی‌گلوتامین در حالت طبیعی در انتهای آمینو پروتئین واقع شده و در دومن فعال‌کننده فاکتور رونویسی AR قرار گرفته است. این دومن باعث القای رونویسی از ژن‌های هدف می‌شود. گسترش پلی‌گلوتامینی باعث کاهش فعالیت دومن فعال‌کننده شده و مردان مبتلا به SBMA اندکی نقص در آندروژن نشان می‌دهند و دارای ژنیکوماستی هستند.

تنوع‌های طبیعی در تکرارهای $(CAG)_n$ باعث تنوع طبیعی در پاسخ به آندروژن می‌شوند. تکرارهای کوتاه باعث پاسخ قوی‌تر و تکرارهای بلندتر (درون طیف طبیعی تکرارها) باعث ایجاد پاسخ ضعیف‌تر می‌شوند. این حالت در بروز سرطان پروستات که یک بیماری وابسته به آندروژن است مشاهده می‌گردد. اگرچه تعداد تکرارها در جمعیت‌ها، توزیع همپوشانی را نشان می‌دهند، تکرارهای با اندازه متوسط در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار در پایین‌ترین حد قرار دارد و در آمریکایی‌های سفیدپوست غیراسپانیایی‌تبار در حد متوسط و در ژاپنی‌ها و چینی‌ها در بالاترین حد قرار دارد. بروز سرطان پروستات در بین این گروه‌ها متفاوت بوده و با نسبت طول متوسط تکرارها رابطه عکس دارد. از طرف دیگر تعداد تکرارها در انتهای طیف طبیعی (بیش از ۲۷ تکرار)، با افزایش ۴ برابری خطر ابتلا به ناباروری در مردان مرتبط است.

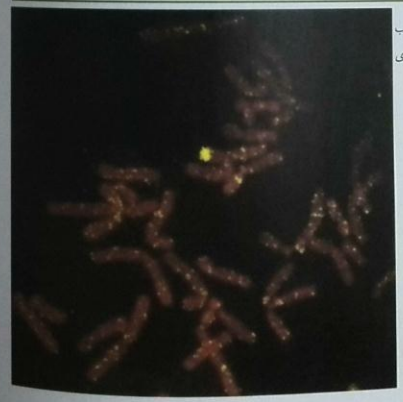
تنوع‌های موجود در گیرنده آندروژن به عنوان فاکتور مستعدکننده طاسی مردان می‌باشند. به مدت یک قرن پژوهشگران توارث طاسی (بیماری طاسی آندروژنیک یا androgenic alopecia) را در مردان میانسال مطالعه کرده‌اند . بنابراین واضح است که طاسی مشاهده شده در تعداد زیادی از افراد در خانواده‌های خاص، فاقد توارث مندلی ساده است. اخیراً نشان داده شده است که یک عامل مستعدکننده مهم در این بیماری درون لکوس گیرنده آندروژن قرار دارد. تنوع در این جایگاه توجه‌کننده نیمی از موارد استعداد ابتلا به طاسی است. به‌طور قطع اینکه چه واریانتی باعث ایجاد استعداد می‌شود، نامشخص است، اما یک نامزد قوی وجود تکرارهای گلایسین در اگزون یک است که متفاوت از پلی‌گلوتامین موجود در اگزون یک که قبلاً به آن اشاره شد، می‌باشد. این تکرارها متنوع، اما پایدارند. یک توضیح احتمالی برای پایداری این تکرار این است که در سطح DNA، این بخش به‌صورت یک تکرار نبوده و شامل کدون‌های مختلف گلایسین است، به‌طوری که N در تکرار GGN می‌تواند شامل هر نوکلئوتیدی باشد. این تنوع باعث کاهش سر خوردن آنزیم DNA پلی‌مراز در حین همانندسازی می‌شود.



شکل ۱ـ تغییرات مختلف در ژن AR طیف متنوعی از اثرات متفاوت را ایجاد می‌کنند. جهش‌های از دست رفتن و یا کسب عملکرد می‌تواند سبب ایجاد بیماری‌های مندلی مجزا شده، در حالی که واریاسیون در طیف طبیعی می‌تواند سبب تنوع در استعداد ابتلاء به چندین بیماری شایع غیرمندلی شود.

منابع

Read A , Donnai D. **New Clinical Genetics**, Scion Publishing, 2007.



شکل ۲۴ـ۱۸: FISH نشان‌دهندهٔ هیبریدسازی یک پروب رنگ‌آمیزی کروموزوم Y با بازوی کوتاه کروموزوم X در مردی با کاریوتایپ 46,XX.

هرمافرودیسم کاذب زنانه

در هرمافرودیسم کاذب زنانه، کاریوتایپ زنانه است و دستگاه تناسلی خارجی مردانه می‌باشد. بنابراین آنها شبیه مردانی طبیعی یا با ابهام جنسیتی هستند. هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) تاکنون مهم‌ترین علت هرمافرودیسم کاذب زنانه شناخته شده است. این بیماری می‌تواند به دلیل نقص چندین آنزیم متفاوت در کورتکس آدرنال ایجاد شود، که همگی آنها توارث آتوزوم مغلوب نشان می‌دهند. کاهش تولید کورتیزول منجر به افزایش ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک شده که موجب هیپرپلازی غدد آدرنال می‌شود. در شایع‌ترین حالت CAH، به دلیل نقص ۲۱ـ هیدروکسیلاز سنتز هورمون از مسیر تولید کورتیزول و آلدوسترون به سمت مسیر آندروژن تغییر یافته (شکل ۵ـ۱۱ را ببینید)، منجر به نرینگی قابل توجهی در جنین دختر می‌شود (شکل ۶ـ۱۱ را ببینید). کمبود کورتیزول و آلدوسترون معمولاً منجر به غش‌کردن سریع در چند روز اولیه پس از تولد می‌شود و می‌تواند در صورت عدم جایگزینی هورمونی مناسب و الکترولیت‌ها، کشنده باشد. علل نادر هرمافرودیسم کاذب زنانه شامل یک تومور ترشح‌کنندهٔ آندروژن یا بلع آندروژن مادری طی حاملگی می‌باشند.

سندرم‌های شکستگی کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی اکتسابی و ساختاری که مستعدکنندهٔ بدخیمی می‌باشند در فصل ۱۴ بحث شده‌اند. علاوه بر این بیماری‌ها، مشخص شده که تعداد کمی از بیماری‌های توارثی با افزایش شکستگی‌ها و فواصل کروموزومی و همچنین با افزایش استعداد ابتلا به نئوپلازی‌ها همراه می‌باشند.

آتاکسی تلانژکتازی (Ataxia telangiectasia)

یک بیماری آتوزوم مغلوب است که در اوائل کودکی همراه با آتاکسی (ناهماهنگی حرکتی)، تلانژکتازی چشمی - پوستی (شکل ۲۵ـ۱۸)، حساسیت به پرتوها و استعداد ابتلاء به عفونت‌های ریوی و سینوسی می‌باشد. ۱۰٪ تا ۲۰٪ خطر لوسمی یا لنفوم وجود دارد. سلول‌های بیماران افزایش ناهنجاری‌های خودبخودی کروموزومی، همانند شکستگی و شکاف‌های کروماتیدها را نشان می‌دهند که با پرتوها افزایش می‌یابند. ژن مربوط به آتاکسی تلانژکتازی *ATM* نامیده شده و بر روی کروموزم 11q23 نقشه‌برداری شده است. تصورمی‌شود محصول پروتئینی آن به عنوان یک پروتئین کیناز «نقطه وارسی» (Checkpoint) عمل می‌کند که در تعامل با محصول ژن‌های *BRCA1* و *TP53* تقسیم سلولی را متوقف ساخته و بنابراین امکان تعمیر شکستگی‌های کروموزومی القاء شده توسط پرتوها را قبل از فاز S چرخه سلول فراهم می‌کند.

سندرم بلوم (Bloom syndrome)

کودکان مبتلا به این بیماری آتوزوم مغلوب، جثه‌ای کوچک همراه با لکه‌های پوستی حساس به نور در صورت و سطوح کاهش یافته ایمنوگلوبولینی (IgA و IgM) دارند. خطر بدخیمی لنفوپرولیفراتیو تقریباً ۲۰٪ است. سلول‌های کشت شده افزایش فراوانی شکستگی‌های کروموزومی را نشان می‌دهند، به‌خصوص اگر در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) در معرض نور ماوراء بنفش هم قرار بگیرند. ژن مربوط به سندرم بلوم بر روی کروموزوم 15q26 نقشه‌برداری شده است و کد کنندهٔ یک عضو از آنزیم‌های DNA هلیکازها است. این آنزیم‌ها مسئول بازکردن DNA دوشته‌ای قبل از همانندسازی، تعمیر و نوترکیبی است. به‌طور طبیعی ژن سندرم بلوم نقش عمده‌ای در حفظ پایداری ژنوم ایفا می‌کند. اگر در حالت هموزیگوت معیوب باشد، آنگاه تعمیر DNA نیز مختل بوده و میزان نوترکیبی بین کروماتیدهای خواهری به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. این مورد را می‌توان با بررسی تبادلات کروماتیدهای خواهری مشاهده کرد (بخش بعدی را بخوانید).

شکل ۲۵ـ۱۸: تلانژکتازی چشمی در کودکی مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی

کم‌خونی فانکونی (Fanconi anemia)

این بیماری آتوزوم مغلوب همراه با ناهنجاری‌های اندام‌های فوقانی شامل زند زبرین و انگشت شست (شکل ۲۶-۱۸)، افزایش رنگدانه‌ای و نارسائی مغز استخوان (که موجب کمبود همهٔ انواع سلول‌های خونی یا به عبارتی پان سیتوپنی Pancytopenia می‌شود) است. همچنین خطر افزایش یافته‌ای برای نئوپلازی‌ها به‌خصوص لوسمی، لنفوم و کارسینومای کبدی وجود دارد. چندین شکستگی کروموزومی در سلول‌های کشت شده مشاهده شده‌اند (شکل ۲۷-۱۸) و نقص اصلی در تعمیر اتصالات متقاطع (Cross-links) رشته‌های DNA می‌باشد. پنج زیر گروه شناخته شدهٔ کم‌خونی فانکونی وجود دارند که هر کدام به دلیل جهش‌های مغلوب در لکوس‌های آتوزومی متفاوتی ایجاد می‌شوند. شایع‌ترین آنها، نوع A بر روی کروموزوم 16q24 نقشه‌برداری شده است.

اگزرودرماپیگمنتوزا (Xeroderma Pigmentosa)

این بیماری حداقل دارای هفت شکل متفاوت است که همگی آنها توارث آتوزوم مغلوب نشان می‌دهند. بیماران با لکه‌های رنگی حساس به نور مشخص شده و معمولاً به دلیل بدخیمی‌های پوستی در نواحی در معرض نور آفتاب، قبل از سن ۲۰ سالگی می‌میرند. سلول‌های کشت شده از این بیماران

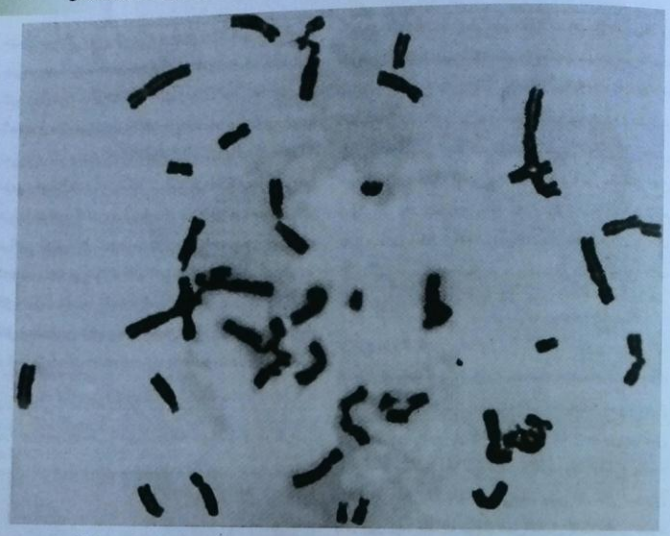
شکل ۲۶-۱۸: آپلازی دوطرفه زند زبرین با فقدان انگشت شست در نوزادی مبتلا به کم‌خونی فانکونی

ناهنجاری‌های کروموزومی را فقط پس از تماس با نور ماوراء بنفش نشان می‌دهند. این ناهنجاری‌ها به دلیل نقص در مسیر تعمیر برش نوکلئوتیدی (NER) می باشد. این مسیر دربرگیرنده برش اندونوکلئازی انتهاهای ۵′ و ۳′ هر نوکلئوتید آسیب دیده‌ای است که نوکلئوتیدهای مربوطه را جدا ساخته و در نهایت رشته آسیب دیده را با استفاده از رشته مقابل به عنوان الگو، بازسازی می‌کند.

شکستگی کروموزومی و تبادلات

کروماتیدهای خواهری

شواهد محکمی برای افزایش ناپایداری کروموزومی با مشاهدهٔ تعداد افزایش یافتهٔ تبادلات کروماتیدهای خواهری (SCE) در سلول‌های کشت شده وجود دارند. یک SCE تبادل (کراسینگ‌اور) مادهٔ ژنتیکی بین دو کروماتید یک کروموزوم در میتوز است، که برخلاف نوترکیبی در میوز I می‌باشد، که بین کروماتیدهای همولوگ (غیرخواهری) رخ می‌دهد. SCE را می‌توان براساس تفاوت‌ها در جذب رنگ‌های ویژه‌ای در دو کروماتید هر کروموزوم متافازی پس از دو دور تقسیم سلولی، مشخص نمود که با استفاده از آنالوگ تیمیدین یعنی ۵ـ بروموئوکسی یوریدین (BUdR) و شرکت آن در رشتهٔ تازه سنتز شدهٔ DNA انجام می‌شود (شکل ۲۸-۱۸). به‌طور طبیعی ۱۰ مورد SCE در هر سلول وجود دارد، اما تعداد آن در سلول‌های بیماران سندرم بلوم و اگزرودرماپیگمنتوزا به شدت افزایش می یابد. در مورد بیماری اگزرودرماپیگمنتوزا SCE تنها پس از اینکه سلول‌ها در معرض نور ماوراء بنفش قرار می‌گیرند، مشخص می شوند. مشخص نیست که چگونه SCE با افزایش شکستگی کروموزومی مشاهده شده در این بیماری‌ها مرتبط می‌باشد، اما تصور می‌شود که توضیح آن در برگیرندهٔ یکی از مراحل همانندسازی DNA باشد. همچنین قابل ذکر است که تعداد SCEها در سلول‌های طبیعی در تماس با برخی کارسینوژن‌های خاص و موتاژن‌های شیمیائی افزایش پیدا می‌کنند. به همین دلیل فراوانی SCEها در سلول‌ها در محیط کشت، پیشنهادکنندهٔ یک تست آزمایشگاهی (*in vitro*) سودمند، برای بررسی سرطان‌زائی و جهش‌زائی ترکیبات شیمیایی می‌باشد.



شکل ۲۷-۱۸: چند شکستگی و شکاف کروموزومی در یک گسترهٔ متافازی تهیه شده از یک کودک مبتلا به کم‌خونی فانکونی.

شاخص‌های آنالیز کروموزومی / ریزآرایه

CGH

از مفاهیم این فصل مشخص است که ناهنجاری‌های کروموزومی به‌صورت‌های بسیار متفاوتی مشاهده می‌شوند. در نتیجه در نظر گرفتن شاخص‌هائی برای آنالیزهای کروموزومی مناسب خواهد بود، که به‌طور روزافزون منظور استفاده از ریزآرایه CGH تحت تعدادی از عناوین مختلف است (کادر ۳-۱۸).

ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد

هر کودک مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد (multiple congentinal abnormalities) باید جهت مطالعات کروموزومی مورد بررسی قرار گیرد. این مسئله به چند دلیل اهمیت دارد:

۱ـ ایجاد یک تشخیص کروموزومی مانع از تحقیقات نامطلوب بیشتر خواهد شد.

۲ـ اطلاعات دربارهٔ پیش‌آگهی بیماری فراهم شده، که همراه با جزئیاتی در رابطه با گروه‌های حمایت کننده و پیشنهاد تماس با سایر خانواده‌ها می‌باشد.

۳ـ یک تشخیص کروموزومی باید مشاورهٔ دقیق محاسبه خطر ژنتیکی را تسهیل بخشد.

اگرچه گفتن این مورد به والدین که فرزندشان یک ناهنجاری کروموزومی دارد، ناراحت‌کننده است، اما آنها اغلب از اینکه توضیحی برای مشکل فرزندشان یافته‌اند، آسوده می‌شوند.

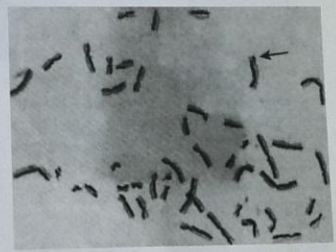
مشکلات یادگیری بی‌علت

ناهنجاری‌های کروموزومی حداقل عامل یک سوم از ۵۰٪ موارد

مشکلات یادگیری می‌باشند که به عوامل ژنتیکی نسبت داده می‌شوند. اگرچه اکثر کودکان مبتلا به یک ناهنجاری کروموزومی سایر علائم را نیز همانند تأخیر رشد و ناهنجاری‌های فیزیکی نیز نشان می‌دهند، اما همیشه این گونه نمی‌باشد. اگر سندرم X شکننده احتمال مورد نظر باشد، حائز اهمیت است که به آزمایشگاه سیتوژنتیک اطلاع داده شود تا شرایط صحیح کشت سلولی را به‌کار ببرند. اگرچه امروزه در اکثر مراکز، سندرم X شکننده بیشتر توسط روش‌های ملکولی تشخیص داده می‌شود تا آنالیز کروموزومی. اگر آزمایش تهیه کاریوتایپ استاندارد و آزمایش سندرم X شکننده منفی باشد، قابل اعتمادترین نتایج برپایه آزمایش ریزآرایه CGH خواهد بود.

ابهام جنسیتی

تولد کودکی با دستگاه تناسلی مبهم می‌بایست به عنوان یک مورد اورژانسی پزشکی تلقی شود نه تنها به خاطر نگرانی



شکل ۲۸ـ۱۸. آماده‌سازی کروموزومی، تبادلات کروماتیدهای خواهری را نشان می دهد (فلش).

کادر ۳ـ۱۸ شاخص‌های آنالیز کروموزومی

ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
عقب‌ماندگی ذهنی بی‌علت
ابهام جنسیتی یا ناهنجاری در تکوین جنسی
ناباروری
سقط مکرر
مرده‌زائی بی‌دلیل
بدخیمی‌ها و سندرم‌های شکستگی کروموزومی

والدینش، بلکه به دلیل اهمیت رد تشخیص هیپرپلازی مادرزادی آدرنال از دست دهندهٔ املاح، که کشنده می‌باشد. بیماری‌های تکوین جنسیتی در سال‌های بعدی زندگی، همراه با مشکلاتی مثل تأخیر در بلوغ، آمنوره اولیه یا ژنیکوماستی در مردان مشخص می‌شوند که شاخصی قوی برای آنالیزهای کروموزومی (به عنوان اولین مرحله بررسی) می‌باشند. این آزمایش می‌تواند تشخیصی برای سندرم ترنر (45,X) یا سندرم کلاین فلتر (47,XXY) فراهم کند. از طرف دیگر یک کاریوتایپ طبیعی، تحقیق در مورد سایر موارد مثل یک ناهنجاری اندوکرینی را نیز مطرح می‌کند.

ناباروری و سقط مکرر

ناباروری ناخواسته و بی‌دلیل به سرعت باید مورد مطالعات کروموزومی قرار گیرد، به‌ویژه اگر تحقیقات شواهدی از آزواسپرمی در مرد را نشان دهند. حداقل ۵٪ از چنین مردانی دارای سندرم کلاین فلتر می‌باشند. به ندرت یک نوآرائی پیچیده کروموزومی مثل یک جابه‌جائی می‌تواند چنین اختلال شدیدی را در میوز ایجاد کند، که موجب نقص کامل گامت‌زائی شود. حداقل ۱۵٪ کل حاملگی‌های شناخته شده به سقط خودبخودی ختم می‌شوند، که در ۵۰٪ موارد به دلیل ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشند. متأسفانه برخی از زوج‌ها سقط‌های مکرر را تجربه می‌کنند، که معمولاً بیش از سه سقط خودبخودی در نظر گرفته می‌شود. اغلب توضیحی برای آن یافت نمی‌شود و بسیاری از این زوج‌ها امیدوارند که حاملگی‌های موفق داشته باشند. به هر حال در ۳٪ تا ۶٪ موارد یکی از همسران دارای نوآرائی کروموزومی است که فرد را با تفکیک نادرست در میوز، مستعد عدم تعادل شدید می‌کند. در نتیجه اکنون ارائه آنالیز کروموزومی به چنین زوج‌هائی یک روش استاندارد می‌باشد.

مرده‌زائی یا مرگ نوزاد بدون علت

وجود تأخیر رشد و حداقل یک ناهنجاری مادرزادی در یک مرده‌زائی یا مرگ نوزادی شاخصی برای مطالعات کروموزومی براساس نمونه خون یا پوست جمع‌آوری شده از کودک قبل یا کمی پس از مرگ او می‌باشد. فیبروبلاست‌های پوستی چندین روز پس از مرگ زنده می‌مانند. ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول

۵٪ کل مرده‌زائی‌ها و مرگ‌های نوزادی می‌باشند و توجه داشته باشید که همهٔ این موارد دارای ناهنجاری‌های متعددی می‌باشند که بلافاصله یک عامل کروموزومی را پیشنهاد می‌کند.

سندرم‌های شکستگی کروموزومی و بدخیمی‌ها

انواع خاصی از لوسمی و بسیاری از تومورهای جامد (Solid) همانند رتینوبلاستوما و تومور ویلمز در ارتباط با ناهنجاری‌های کروموزومی خاص بوده، که دارای ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی می‌باشند. برای علائم بالینی پیشنهادکنندهٔ یک سندرم شکستگی کروموزومی مثلاً ترکیبی از حساسیت به نور و کوتاهی قد، می‌بایست مطالعات نقاط شکستگی کروموزومی مثل آنالیز تبادلات کروماتیدهای خواهری انجام شوند.

مطالعات بیشتر

De Grouchy J, Turleau C 1984 Clinical atlas of human chromosomes, 2nd ed. Chichester: John Wiley

A lavishly illustrated atlas of known chromosomal syndromes.

Donnai D, Karmiloff-Smith A 2000 Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 97:164-171

A review dealing with one microdeletion syndrome in detail and the efforts to understand how the phenotype can be explained by the molecular findings.

Gardner RJM, Sutherland GR 1996 Chromosome abnormalities and genetic counseling, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press

A useful updated guide to genetic counseling in families with a chromosome disorder.

Hagerman RJ, Silverman AC (eds) 1991 Fragile X syndrome. Diagnosis, treatment and research. Baltimore: Johns Hopkins University Press

A detailed account of the clinical and genetic aspects of the fragile X syndrome.

Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H 1992 Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 29:103-108

A review of the results of more than 14,000 prenatal diagnoses with estimates of the incidence of chromosome abnormalities in term infants.

Ratcliffe S 1999 Long term outcome of children of sex chromosome abnormalities. Arch Dis Child 80:192-195

A very useful and clear description of the cognitive and social outcomes of long-term follow-up studies of sex chromosome aneuploidies.

Schinzel A 1994 Human cytogenetics database. Oxford: Oxford University Press

A regularly updated computerized database of all known chromosome abnormalities. This is an invaluable aid to diagnosis and counseling.

نکات مهم

۱ـ ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول ۵۰٪ کل سقط‌های خودبخودی بوده و در ۱٪–۰/۵ کل نوزادان تازه متولد شده مشاهده می‌شوند.

۲ـ سندرم داون شایع‌ترین سندرم کروموزومی آتوزومی است و همراهی قوی‌ای بین افزایش میزان بروز آن و افزایش سن مادر وجود دارد. حدود ۹۵٪ موارد در اثر تریزومی ۲۱ ایجاد می‌شوند. مطالعات کروموزومی در همهٔ موارد ضروری است. بنابراین موارد نادر اما حائز اهمیت، به دلیل جابه‌جائی‌های روبرت سونین نامتعادل خانوادگی تعیین خواهند شد.

۳ـ امروزه تعداد فزاینده‌ای از سندرم‌های ریزحذفی کروموزومی شناخته می‌شوند. این بیماری‌ها به نقشه‌برداری ژنی کمک کرده و درک اساس مکانیسم‌های ژنتیکی مثل نشان‌گذاری را افزایش می‌دهند. ریزحذف‌های کروموزوم ۱۵ در هر دو مورد سندرم‌های پرادرویلی و آنجلمن یافت شده و به ترتیب با منشاء پدری و مادری می‌باشند.

۴ـ تریپلوئیدی یک یافته شایع در مواد باقیمانده از سقط‌های خودبخودی است اما در نوزادان زنده متولد شده نادر می‌باشد. برخی از کودکان دارای موزائیسم دیپلوئیدی / تریپلوئیدی مشکلات یادگیری و مناطقی فاقد رنگدانه نشان می‌دهند که به آن هیپوملانوزایتو می‌گویند.

۵ـ ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی شامل سندرم کلاین فلتر (47,XXY)، سندرم ترنر (45,X)، سندرم XYY (47,XYY) و سندرم X سه گانه (47,XXX) می‌باشند. در تمام این بیماری‌ها ضریب هوشی طبیعی یا فقط به طورخفیف کاهش یافته است. ناباروری در سندرم‌های کلاین فلتر و ترنر حتمی می‌باشد. باروری در سندرم‌های XYY و X سه گانه طبیعی است.

۶ـ سندرم X شکننده شایع‌ترین علت توارثی مشکلات یادگیری است. این بیماری با یک جایگاه شکننده بر روی بازوی بلند کروموزوم X مرتبط بوده و توارث وابسته به X تغییر یافته (modified) نشان می‌دهد. مردان مبتلا مشکلات یادگیری متوسط تا شدید دارند و زنان ناقل مشکلات یادگیری خفیف نشان می‌دهند. در سطح ملکولی افزایش یک تکرار سه نوکلئوتیدی CGG وجود دارد که می‌تواند به‌صورت جهش کامل یا پیش‌جهش باشد.

۷ـ بیماری‌های تمایز جنسیتی شامل هرمافرودیسم کاذب و حقیقی است. هرمافرودیسم حقیقی بسیار نادر است. هرمافرودیسم کاذب مردانه در شایع‌ترین حالت با عدم حساسیت به آندروژن، یک بیماری وابسته به X با اختلال در تشکیل گیرنده‌های آندروژنی، ایجاد می‌شود. شایع‌ترین عامل هرمافرودیسم کاذب زنانه هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است که جنین نرینه شده و با نارسائی آدرنال در چند روز اول پس از تولد غش می‌کند.

۸ـ سندرم‌های شکستگی کروموزومی، بیماری‌های آتوزوم مغلوب نادری می‌باشند که با افزایش شکستگی‌های کروموزومی در سلول‌های کشت شده و با افزایش استعداد ابتلاء به نئوپلازی‌ها مثل لوسمی و لنفوم مشخص می‌شوند. آنها به دلیل نقائص اساسی در تعمیر DNA ایجاد می‌شوند.

فصل ۱۹

بیماری‌های تک‌ژنی

تاکنون بیش از ۱۰,۰۰۰ صفت و بیماری تک‌ژنی تعیین شده‌اند. اکثر آنها به تنهائی نادر بوده، اما در کل بین ۱٪ تا ۲٪ جمعیت عمومی را در هر زمان مبتلا می‌کنند. مدیریت این بیماری‌ها در افراد مبتلا و در خانواده‌های آنها بزرگترین چالش ژنتیک پزشکی می‌باشد. به طیف وسیعی از بیماری‌های تک‌ژنی در سراسر این کتاب اشاره شده است. در این فصل برخی از بیماری‌های تک‌ژنی شایع‌تر و مهم‌تر شرح داده شده است، همچنین تعداد کمی از مواردی که مورد توجه ویژه پزشکان می‌باشند با تأکید بر نقائص ملکولی آنها توضیح داده شده‌اند. هریک از آنها نشان‌دهنده و بازگوکنندهٔ اصول مهم ژنتیکی بوده و در مورد بسیاری از آنها تعیین اساس موتاسیونی و محصول پروتئینی مربوطه، پیشرفت‌های عمده علمی را در دو دهه گذشته نشان می‌دهد.

بیماری هانتینگتون (Huntington Disease)

بیماری هانتینگتون (Huntingtion disease) (HD) به افتخار دکتر جورج هانتینگتون (George Huntington) که چندین فرد مبتلا در یک خانوادهٔ بزرگ آمریکای شمالی را در سال ۱۸۷۲ توصیف کرد، نامگذاری شده است. مقالهٔ او در مجله فیلادلفیا با عنوان (*Medical and Surgical Reporter*) یک توصیف شماتیکی از ناتوانی عصبی پیشرونده در بیماری HD ارائه می‌کرد که به عنوان یکی از ترسناک‌ترین و ناخوشایندترین بیماری‌های ارثی در انسان معروف شد. این بیماری با مرگ سلولی انتخابی و پیشروندهٔ آهسته در سیستم اعصاب مرکزی مشخص می‌شود و درمان یا بهبودی مؤثری برای آن وجود ندارد. شیوع آن در اکثر مناطق دنیا تقریباً ۱۰,۰۰۰ : ۱ است، اگرچه در برخی مناطق مثل تاسمانی و ناحیهٔ دریاچه ماراکایبوی ونزوئلا فراوانی بیشتری دارد. سن بروز بیماری بین ۳۰ و ۵۰ سالگی است، اما در حقیقت می‌تواند در هر سنی آغاز شود، از جمله یک شکل نادر با سن شروع در جوانی، که دارای علائم بالینی متفاوت می‌باشد. سن بروز متغیر حداقل تا حدی با کشف نقص ملکولی مربوطه شرح داده شده است.

علائم بالینی

الگوی معمول بیماری به‌صورت یک ناهنجاری حرکتی پیشروندهٔ کند و آسیب مزمن عملکرد ذهنی همراه با آشفتگی‌های روحی - روانی و در نهایت جنون مشخص می‌شود. طول مدت متوسط بیماری تقریباً ۱۵ تا ۲۰ سال است و حرکات پرشی غیرارادی (Chorea) شایع‌ترین ناهنجاری حرکتی می‌باشد. این حرکات کُره، شکلی از حرکات غیرارادی مثل اخم‌کردن در چهره، حرکات تکانشی صورت و اندام‌ها (دست و پا)، تا شدن بازوها و برخورد پاها بهم می‌باشند. همانطور که بیماری پیشرفت می‌کند، گام‌ها ناهماهنگ‌تر و گفتار نامشخص‌تر می‌شود. تغییرات ذهنی در مراحل اولیهٔ HD شامل آسیب به حافظه و ضعف در زمان تمرکز است. هیجان و حملات اضطرابی، تغییرات خلق و خو و افسردگی، رفتارهای خشونت‌آمیز، پارانویا، زودرنجی و حساسیت، افزایش میل جنسی و اعتیاد به الکل نیز می‌توانند مشاهده شوند. یک تخریب آهسته در عملکرد ذهنی وجود دارد که در نهایت منجر به ناتوانی کامل ذهنی و جنون می‌شود.

HD جوانان

بیش از ۵٪ موارد HD قبل از سن ۲۰ سالگی بروز می‌کنند و به جای حرکات تکانشی غیرارادی (Chorea)، انعطاف‌ناپذیری و سفتی همراه با کاهش حرکات ارادی و ناهماهنگی وجود دارد. کاهش در عملکرد تحصیلی نشان‌دهندهٔ سن بروز یک جنون پیشروندهٔ جدی است، که اغلب با حملات صرعی همراه می‌باشد. طول مدت متوسط بیماری ۱۰ تا ۱۵ سال است.

ژنتیک

به‌طور معمول گفته می‌شود که HD الگوی توارث آتوزوم غالب همراه با سن بروز متغیر، نفوذپذیری تقریباً کامل و میزان جهش خیلی کم، نشان می‌دهد. بعلاوه به این نکته اشاره شده است که

بیماری اغلب افزایش شدت (anticipation) نشان می‌دهد به‌طوری که سن بروز در نسل‌های بعدی در سن کمتری است به‌خصوص اگر بیماری توسط پدر منتقل شده باشد. کشف ژن HD در سال ۱۹۹۳ توضیحی برای برخی از این مشاهدات فراهم نمود.

نقشه‌برداری و جداسازی ژن HD

HD یکی از اولین بیماری‌هائی است که توسط آنالیز پیوستگی با استفاده از مارکرهای DNA پلی‌مورفیک در سال ۱۹۸۳ نقشه‌برداری شد. ژن بیماری در پیوستگی نزدیک با یک پروب شناخته شده به نام G8 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ قرار دارد، که مطالعات عمدتاً با جمع‌آوری نمونه‌های خونی از شجره‌نامه‌های بزرگ دارای بیش از ۱۰۰ فرد مبتلا که در نزدیکی سواحل دریاچه ماراکایبوی ونزوئلا زندگی می‌کنند، انجام شدند. این مطالعه علاوه بر این‌که برای اولین بار روشی را برای انجام تست پیشگویی‌کننده HD ابداع کرد، همچنین نشان داد که هموزیگوت‌های HD شدیدتر از هتروزیگوت‌ها مبتلا نمی‌شوند. این مورد برخلاف بسیاری از بیماری‌های آتوزوم غالب دیگر می‌باشد. هنگامی که ژن در سال ۱۹۹۳ جداسازی شد، مشخص گردید حاوی یک توالی تکراری بسیار پلی‌مورفیک CAG (پلی‌گلوتامینی) در ناحیهٔ 5' می‌باشد.

RNA پیک (mRNA) پروتئینی را به اندازهٔ تقریبی ۳۵۰kDa کد می‌کند که به نام هانتینگتین huntingtin (همچنین به نام IT15) شناخته می‌شود. هانتینگتین در بسیاری از سلول‌های متفاوت در کل سیستم اعصاب مرکزی و نیز سایر بافت‌ها بیان می‌شود، اگرچه عملکرد آن هنوز مشخص نیست.

جهش در HD

تقریباً همهٔ افراد مبتلا به HD دارای یک افزایش توالی تکرارهای (سه نوکلئوتیدی) پلی‌گلوتامینی CAG در ناحیهٔ 5' ژن HD می‌باشند. این مکانیسم جهش، اولین بار در انسان مشخص شد، برخلاف انواع دیگر جهش‌ها که برای اولین بار در سایر گونه‌ها مثل دروزوفیلا و موش گزارش شدند. در یک کار مشترک گروهی بین American College of Medical Genetics و American Society of Human Gentics پیشنهاد شد که ژن‌های HD را می‌توان براساس طول توالی‌های تکراری CAG به چهار دسته تقسیم کرد (جدول ۱ـ۱۹).

آلل‌های طبیعی

آلل‌های حاوی ۲۶ تکرار CAG یا کمتر، مرتبط با تظاهرات بیماری نبوده و در میوز پایدارند.

جدول ۱ـ۱۹ مقایسه جنبه‌های ژنتیکی بیماری هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک

	بیماری هانتینگتون	دیستروفی میوتونیک
توارث	آتوزوم غالب	آتوزوم غالب
موقعیت کروموزومی	4p16.3	19q13.3
تکرارهای سه نوکلئوتیدی	CAG در ناحیهٔ 5' ترجمه شده	CTG در ناحیهٔ 3' ترجمه نشده
اندازهٔ تکرارها	طبیعی ۲۶ ≤	طبیعی ۳۷ <
	جهش‌پذیر ۳۵-۲۷	
	نفوذ کاهش یافته ۳۹-۳۶	جهش کامل ۵۰ تا بیش از ۲۰۰۰
	کاملاً نفوذپذیر ۴۰ ≤	
محصول پروتئینی	هانتینگتین	پروتئین کیناز MD (DMPK)
شکل بیماری باسن بروز زودرس	جوانی ـ معمولاً از طرف پدر منتقل می‌شود	مادرزادی ـ معمولاً از طرف مادر منتقل می‌شود

آلل‌های جهش‌پذیر

آلل‌هائی با اندازهٔ ۲۷ تا ۳۵ تکرار CAG بیماری ایجاد نمی‌کنند، اما ممکن است ناپایداری میوزی را با پتانسیل افزایش یا کاهش تکرارها نشان دهند. بنابراین، این آلل‌های جهش‌پذیر مخزنی را برای جهش‌های جدید فراهم می‌کنند. وقتی به نظر برسد در یک فرد مبتلا جهش جدید مشاهده شده است، معمولاً مشخص می‌شود که پدر حامل یک آلل جهش‌پذیر بوده است. بعلاوه شواهدی وجود دارد که آلل‌های جهش‌پذیر که افزایش می‌یابند در ارتباط با یک هاپلوتیپ خاص می‌باشند، همانطور که توسط مارکرهای DNA مجاور و داخل ژنی مشخص شده است. این مورد به این نکته اشاره دارد که برخی هاپلوتیپ‌های معین جهش‌پذیرتر از بقیه موارد می‌باشند.

آلل‌هائی با نفوذ کاهش یافته

این دسته سوم شامل آلل‌هائی است که حاوی ۳۶ تا ۳۹ تکرار CAG می‌باشند. این تکرارها با بروز بیماری در سنین بالا و یا با فقدان کامل بیان بیماری (یا به عبارتی عدم نفوذپذیری) مرتبط می‌باشند.

آلل‌های بیماری‌زا

ژن‌های HD حاوی ۴۰ تکرار CAG یا بیشتر می‌باشند. این تکرارها قطعاً با بیماری مرتبطند، اگرچه گاهی ممکن است تا دهه‌های هفتم یا هشتم زندگی، بیماری بروز نکند. یک ارتباط مستقیم بین طول تکرارها و بیان بیماری وجود دارد. به‌طور متوسط سن بروز بیماری با تکرارهائی به اندازهٔ ۴۰، ۴۵ و ۵۰ به ترتیب در سال‌های ۵۷، ۳۷ و ۲۶ سالگی می‌باشد. اکثر بالغین مبتلا تکرارهائی با اندازهٔ بین ۳۶ تا ۵۰ تکرار دارند در حالی که در موارد جوانان اغلب، افزایش تکرارها بیشتر از ۵۵ تکرار می‌باشد.

اثر منشاء والدی در انتقال بیماری

خطر انتقال بیماری بدون توجه به اینکه والد مبتلا مرد باشد یا زن بر طبق الگوی توارث آتوزوم غالب ۵۰٪ است. با این حال به دلائلی نامعلوم ناپایداری میوزی در اسپرماتوژنز بیشتر از اووژنز است. این مورد در پدیدهٔ افزایش شدت بیماری (anticipation) منعکس می‌شود که عمدتاً آلل جهش یافته توسط پدر منتقل می‌گردد. جوانانی مبتلا به شکل انعطاف‌ناپذیر HD تقریباً همیشه آلل جهش یافته را از پدری مبتلا با شدت بیماری خفیف به ارث برده‌اند. از جمله دلائل آن، احتمال افزایش تکرارها به دلیل لغزندگی (Slippage) آنزیم DNA پلیمراز می‌باشد که به آسانی منعکس‌کنندهٔ تعداد میتوزهائی است که طی اسپرماتوژنز رخ می‌دهد. یک احتمال دیگر براساس این مشاهده است که هانتینگتین در اووسیت بیان می‌شود. بنابراین می‌تواند انتخابی علیه اووسیت‌های حاوی تکرارهای زیاد به دلیل ایجاد آپاپتوز ترجیحی، فراهم کند.

کاربردهای بالینی و چشم‌اندازهای آینده

آزمایشات ژنتیکی پیش‌بینی کننده بخشی از حرفه ژنتیک بالینی است، اما یک توافق جهانی وجود دارد که این آزمایشات تنها می‌بایست به عنوان بخشی از یک فرایند مشاورهٔ ژنتیکی دقیق، ارائه شوند. تجربیات تاکنون نشان داده‌اند که بیشتر زنان نسبت به مردان به دنبال این آزمایشات هستند و آشفتگی‌های روحی ـ روانی در افرادی که نتیجه آزمایش آنها مثبت بوده، کم می‌باشد. تا حدود ۶۰٪، نتیجه آزمایش کاندیدها منفی است (یا به عبارتی افرادی که خبر خوب دریافت کرده‌اند) و دلائل این انحراف از مقدار ۵۰٪ پیش‌بینی شده، مشخص نمی‌باشند.

تشخیص پیش از تولد برای زوجینی که این آزمایش مورد قبول آنهاست، امکان‌پذیر است، اگرچه سالانه تنها ۲۵ تست ژنتیکی مثل آن در انگلستان انجام می‌شود. مشخصاً موارد اخلاقی و احساسی قابل توجهی در رابطه با خاتمه دادن حاملگی‌ها وجود دارد، بیماری با تأخیر سن بروز همراه بوده و زوجین باید احتمال در دسترس‌بودن درمان مؤثر را در آینده در نظر داشته باشند. یک روش درمانی جالب براساس این مشاهدات است که تکرارهای بزرگ CAG موجب تجمع توده‌های داخل سلولی هانتینگتین شده، سپس توسط یک پروتئاز به نام کاسپاز (Caspase) شکسته شده و یک محصول سمّی ایجاد می‌شود، که باعث مرگ سلولی (آپاپتوز) می‌گردد. مهارکننده‌های کاسپاز اثرات سودمندی را در مدل‌های موشی HD نشان داده‌اند. روش درمانی دیگر تحت بررسی، انتقال

سلول عصبی جنینی به نواحی‌ای از مغز مثل هسته‌های خلقی (Caudate nucleus) و پوتامن (Putamen) است که در مراحل اولیه بیماری آتروفیک شده‌اند. این روش دارای ملاحظات اخلاقی است که برای برخی از زوجین ممکن است مشکل باشد.

دیستروفی میوتونیک

دیستروفی میوتونیک (MD) شایع‌ترین شکل دیستروفی عضلانی مشاهده شده در بالغین با میزان بروز کلی ۱/۸۰۰۰ است. این بیماری ویژگی‌های بسیار مشترکی با HD دارد (جدول ۱ـ۱۹). در هر دو توارث آتوزوم غالب همراه با افزایش شدت بیماری (anticipation) و شکل بیماری با سن بروز زودرس همراه با علائم بالینی متفاوت می‌باشد. با این حال، در MD دارای سن بروز زودرس تقریباً منحصراً توسط مادر منتقل شده و بیماری در زمان تولد مشاهده می‌شود. در مقابل HD جوانان معمولاً از طرف پدر منتقل شده و سن بروز بیماری در نوجوانی است.

علائم بالینی

برخلاف اکثر اشکال دیستروفی عضلانی، علائم بالینی در MD منحصراً به سیستم عصبی ـ ماهیچه‌ای محدود نمی‌باشد. افراد مبتلا به MD معمولاً در بزرگسالی دارای ضعف پیشروندهٔ آهسته و میوتونی می‌باشند. میوتونی به اسپاسم‌های عضلانی پیوسته، با زمان‌های طولانی جهت شل‌شدن آنها گفته می‌شود که می‌تواند به‌صورت تأخیر در رها کردن دست به هنگام دست‌دادن بروز کند. سایر علائم بالینی شامل کاتاراکت (آب‌مروارید) (شکل ۱ـ۱۹)، نقائص هدایت قلبی، اختلال در حرکات پریستالیک معده‌ای ـ روده‌ای (اختلال در بلع، یبوست، اسهال)، اسفنکترهای ضعیف، افزایش خطر ابتلاء به دیابت شیرین و سنگ‌های صفراوی، خواب‌آلودگی، ریزش موها در ناحیه پیشانی و آتروفی بیضه‌ای می‌باشند. سن بروز بسیار متغیر است و در خفیف‌ترین حالت آن معمولاً یک دورهٔ نسبتاً خوش‌خیم دارد. با این حال هر چه سن بروز زودتر باشد، بنابراین علائم بالینی شدیدتر و سیستم‌های بیشتری از بدن درگیر می‌باشند. در شکل مادرزادی آن کودکان مبتلا در زمان تولد هیپوتونی، پاچنبری و زجر تنفسی نشان می‌دهند که می‌تواند کشنده باشد (شکل ۱۹ـ۷). کودکانی که زنده می‌مانند فقدان حالت‌های چهره‌ای (چهره‌های میوپاتیک) همراه با تأخیر در تکوین حرکتی و مشکلات یادگیری را نشان می‌دهند (شکل ۲ـ۱۹). تشخیص MD براساس تخلیه‌های الکتریکی مشاهده شده در الکترومیوگرافی انجام می‌شده است، اما آنالیز جهش روشی مطمئن‌تر و مناسب‌تر (همراه با درد کمتری) می‌باشد.

شکل ۱ـ۱۹: کدورت انکساری عدسی‌های چشم در یک فرد فاقد علامت و مبتلا به دیستروفی میوتونیک.

شکل ۲ـ۱۹: مادر و کودکی مبتلا به دیستروفی میوتونیک. کودک دارای علائم مشخص میوپاتی چهره‌ای است و شکل مادرزادی آن را دارد. مادر فقط میوپاتی چهره‌ای خفیف دارد. تفاوت بارز بین نسل‌ها در شدت بیماری توضیح دهندهٔ پدیدهٔ افزایش شدت بیماری (anticipation) است.

ژنتیک

این بیماری از الگوی توارث آتوزوم غالب پیروی می‌کند و همراه با افزایش شدت بروز بیماری در نسل‌های متوالی است (یعنی پدیدهٔ anticipation). تصور می‌شد این پدیده افزایش شدت به دلیل انحراف در ارزیابی‌ها ایجاد شده، زیرا یک والد مبتلا با شکل خفیف‌تر که دارای یک فرزند به شدت مبتلاست، در مقایسه با سایر موارد، با احتمال بیشتری تشخیص داده خواهد شد. به هر حال مطالعات در دهه ۱۹۸۰ تأیید کردند که پدیدهٔ افزایش شدت (anticipation) یک پدیدهٔ حقیقی است.

نقشه‌برداری و جداسازی ژن MD

پیوستگی ژن MD با لکوس‌های گروه خونی لوتران (Lutheran) و ترشحی (Secretor) در سال ۱۹۷۱ مشخص شد و این لکوس بر روی کروموزوم ۱۹ در سال ۱۹۸۲ نقشه‌برداری گردید. ناحیه مربوطه با تلاش زیادی کلون شده و اساس جهش آن در سال ۱۹۹۲ معلوم شد که به دلیل ناپایداری توالی تکراری CTG در ناحیهٔ ۳ ترجمه نشدهٔ ژن یک پروتئین کیناز ـ پروتئین کیناز دیستروفی میوتونیک (DMPK) ـ ایجاد می‌شود.

ارتباط ژنوتیپ ـ فنوتیپ در دیستروفی میوتونیک

در افراد سالم، توالی CTG در ناحیهٔ ۳ ژن DMPK حاوی ۳۷ تکرار می‌باشد (جدول ۱ـ۱۹). افراد مبتلا، افزایش تکرارها تا حدود ۵۰ کپی از توالی CTG را نشان می‌دهند. ارتباط نزدیکی بین شدت بیماری و اندازهٔ افزایش تکرارها که می‌تواند به بیش از ۲۰۰۰ برسد، وجود دارد. موارد مادرزادی شدید بیشترین تعداد کپی‌های تکراری را نشان می‌دهند که تقریباً همیشه منحصراً از مادر به ارث رسیده است. بنابراین ناپایداری میوزی یا ردهٔ زایشی در زنان برای آلل‌های حاوی توالی‌های بزرگ، بیشتر است. به‌طور جالبی به‌نظر می‌رسد افزایش تعداد نسبتاً کمی از تکرارها در مردان شایع‌تر باشند و اکثر جهش‌های MD تصور می‌شود در ابتدا در میوز مردان رخ داده باشند. یک دلیل احتمالی برای این مشاهدات اینست که اسپرم بالغ تنها می‌تواند افزایش‌های کوچک را حمل کند، در حالی‌که تخمک می‌تواند افزایش‌های بیشتری را در خود جای دهد.

ویژگی گیج‌کنندهٔ دیگر MD، گزارش گزارش شده در مورد افراد سالم و هتروزیگوت است که با وجود داشتن آلل‌های MD در طیف اندازهٔ طبیعی، ترجیحاً آلل‌های بیش از ۱۹ تکرار را منتقل می‌کنند. این مثال محتمل راتش میوزی (meiotic drive)، میزان فراوانی بالای MD همراه با تأمین پیوستهٔ مخزن جهش‌های بالقوهٔ MD، را توضیح می‌دهد.

پروتئین کیناز MD

شاید تعجب‌برانگیز باشد که DMPK مستقیماً مسئول علائم ماهیچه‌ای نباشد ـ به طوری‌که موش‌های دارای بیان بیش از حد (Over-expression) و نیز بیان کمتر از حد طبیعی (under-expression) *Dmpk*، میوتونی و سایر علائم بالینی معمول MD را نشان ندادند. رونوشت‌های افزایش یافتهٔ DMPK در هسته سلول تجمع یافته و تصور می‌شود دارای اثر افزایش عملکرد (gain – of – function) باشد به‌طوری که اتصال آن به پروتئین‌های متصل شونده به (CUG – BP) CUG RNA مشخص شده است. نشان داده شده که CUG-BP اضافی با تعدادی از ژن‌های مرتبط با MD تداخل می‌کند. این مورد تعجبی ندارد زیرا تکرارهای CUG، در آنزیم‌های مختلف پیرایش شدهٔ متناوب ویژهٔ ماهیچه وجود دارند.

کاربردهای بالینی و چشم‌اندازهای آینده

آزمایشات ژنتیکی پیش از علائم و تشخیص پیش از تولد برای خانواده‌هائی ارائه می‌شود که برای آنها مناسب و مورد پذیرش‌شان باشد. این مسئله به خصوص برای زوجینی مناسب است که دارای یک کودک مبتلا به شکل مادرزادی شدید بوده و خطر عود مجدد نسبتاً بالا می‌باشد. همانند HD، آزمایشات پیش از علائم نباید بدون ارائه حمایت بلند مدت و مراقبت‌های پزشکی ارائه شوند و دربارهٔ مشکلات دستیابی به بیمه عمر و سلامت باید توضیح داده شود.

از جمله موارد مهم در مدیریت MD شامل نظارت منظم نقص‌های هدایت قلبی و تأمین اطلاعات دربارهٔ خطرات مربوط به بیهوشی عمومی است. روش‌های منطقی ژن درمانی نیاز به

درک بهتر مکانیسم افزایش توالی تکراری در ناحیهٔ ۳ ترجمه نشدهٔ ژن DMPK دارند، مکانیسم‌هائی که باعث چنین ناهنجاری‌های بالینی متغیر و متنوعی می‌شوند.

دیستروفی میوتونیک (MD) تیپ دو

برخی خانواده‌ها بروز متغیری از علائم مشابه MD را بدون افزایش توالی $_n$(CTG) ژن DMPK نشان می‌دهند و که با موقعیت کروموزومی 3q21 پیوستگی دارد. در ابتدا به عنوان **میوپاتی میوتونیک پروکسیمال (Proximal myotonic myopathy) (PROMM)** در نظر گرفته شده، که این موارد MD تیپ دو نامیده شدند تا از شکل شایع‌تر MD تیپ یک تشخیص داده شوند. نقص ملکولی، جهش افزایش یک توالی $_n$(CCTG) در اینترون یک ژنی به نام ZNF9 است و تصور می‌شود پروتئین آن به RNA متصل می‌شود. اکثر خانواده‌های نسل آلمانی مبتلا بوده و مطالعات هاپلوتیپ‌ها پیشنهادکنندهٔ یک جهش منفرد بنیانگذار حدود ۲۰۰ تا ۵۰۰ نسل قبل می‌باشد.

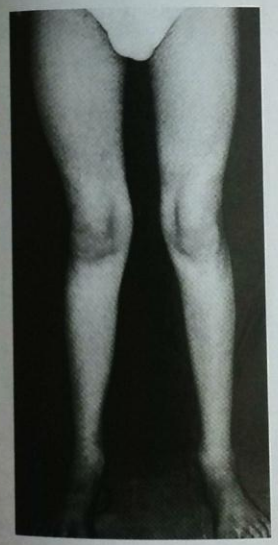
نوروپاتی حسی و حرکتی توارثی

نوروپاتی حسی و حرکتی ارثی (Hereditary motor and sensory Neuropathy) (HMSN) گروهی از بیماری‌های هتروژن از لحاظ ژنتیکی و بالینی را تشکیل می‌دهد که با تحلیل و ضعف عضلانی پیشرونده و آهستهٔ عضلات دیستال مشخص می‌شود. نام‌های دیگر این بیماری شامل **بیماری شارکوت ـ ماری ـ توث (Charcot – Marie - Tooth disease)** و **آتروفی عضلانی پرونئال (Peroneal muscular atrophy)** است. میزان بروز کلی آنها تقریباً ۱:۲۵۰۰ است.

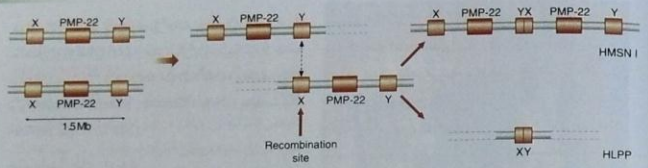
HMSN را می‌توان براساس نتایج مطالعات سرعت هدایت عصبی ـ حرکتی (Motor nerve conduction velocity) (MNCV) دسته‌بندی کرد. در HMSN تیپ یک، MNCV کاهش یافته و بیوپسی‌های بافت عصبی بیماران دمیلینه شدن قطعه‌ای را همراه با تغییرات هایپرتروفیک و ایجاد «بولب پیازی‌شکل» (onion bulb) را نشان می‌دهند. در HMSN تیپ دو، MNCV طبیعی بوده یا فقط به‌طور جزئی کاهش یافته و بیوپسی‌های بافت عصبی تخریب آکسونی را نشان می‌دهند.

علائم بالینی

در HMSN-I آتوزوم غالب ـ شایع‌ترین شکل آن ـ سن شروع بروز تحلیل و ضعف عضلانی پیشرونده و آهسته در اندام‌های تحتانی بین ۱۰ تا ۳۰ سالگی است که بعداً در اکثر بیماران در اندام‌های فوقانی نیز ادامه می‌یابد و با آتاکسی و لرزش همراه است. ظاهر اندام‌های تحتانی به یک «شیشه شامپاین معکوس» تشبیه شده است (شکل ۳ـ۱۹). با بالارفتن سن حرکت بسیار مشکل شده و قوس پاها از حالت طبیعی خارج می‌شود که به آن «Pes Cavus» می‌گویند. علی‌رغم این تغییرات عمده بسیاری از بیماران قدرت ماهیچه‌ای قابل قبولی داشته و به‌طور جدی معلول نمی‌شوند. سایر توانائی‌های فرد مثل بینائی، شنوائی و عملکرد ذهنی آسیب نمی‌بینند. اعصاب محیطی ضخیم شده و قابل لمس، گاهی تشخیص داده می‌شود. علائم بالینی سایر



شکل ۳ـ۱۹: اندام‌های تحتانی مردی مبتلا به نوروپاتی حسی و حرکتی توارثی (HMSN) که تحلیل شدید عضلات زیر زانو را نشان می‌دهد.



شکل ٤ـ۱۹: مکانیسم جفت‌شدن ناجور و نوترکیبی با کراسینگ‌اور نابرابر، منجر به تشکیل مضاعف‌سازی و حذف شده که باعث ایجاد بیماری‌های نوروپاتی حسی و حرکتی ارثی تیپ یک (HMSN-I) و نوروپاتی توارثی همراه با استعداد به فلج‌شدگی ناشی از فشار (HNPP) می‌شود. X و Y نمایانگر توالی‌های همولوگ مجاور ژن PMP22 می‌باشند.

اشکال HMSN مشابه بوده اما در سن بروز بیماری، میزان پیشرفت آن و وجود سایر درگیری‌های عصبی با هم تفاوت دارند. برای مثال در HMSN-II سن شروع بیماری معمولاً دیرتر از HMSN-I است و دورهٔ بیماری تا حدی ملایم‌تراست، به‌طوری که برخی از بیماران فاقد علامت می‌باشند. در مقابل HMSN-III که خیلی نادر است سن شروع بیماری در کودکی است و تأخیر شدیدی در کسب مهارت‌های حرکتی وجود دارد.

ژنتیک

HMSN می‌تواند الگوهای توارث آتوزوم غالب، آتوزوم مغلوب و وابسته به X را نشان دهد، اگرچه اشکال آتوزوم غالب آن تاکنون شایع‌تر بوده‌اند. بیش از ۷۰٪ موارد HMSN-I به دلیل مضاعف‌سازی یک توالی ۱/۵Mb DNA بر روی کروموزوم 17p ایجاد می‌شود که دربرگیرندهٔ ژن پروتئین میلین محیطی – ۲۲ (PMP22) است. محصول گلیکوپروتئینی در غشاء میلینی اعصاب محیطی وجود دارد که به توقف تقسیم سلول‌های شوان (Schwann) کمک می‌کند. بنابراین تصور می‌شود HMSN-I در انسان به دلیل اثر دُزاژ PMP-22 ایجاد شود هر چند جهش‌های نقطه‌ای نیز در برخی بیماران یافت شده‌اند. مضاعف‌سازی با جفت‌شدن ناجور و سپس نوترکیبی بین توالی‌های همولوگ مجاور ژن PMP-22 ایجاد می‌شود (شکل ۴ـ۱۹). این مورد معمولاً در گامت‌زائی مردان (برخلاف دیستروفی عضلانی دوشن که بیشتر در زنان رخ می‌دهد) اتفاق می‌افتد. محصول حذف متقابل این نوترکیبی نابرابر منجر به عدم کفایت هاپلوئیدی شده و یک بیماری نسبتاً خفیف به نام **نوروپاتی ارثی با استعداد به فلج‌شدگی ناشی از فشار (hereditary with liability to pressure palsies)** ایجاد می‌کند. آسیب‌های عصبی کوچک مثل فشار ناشی از نشستن بلندمدت در پروازهای با مسافت طولانی، موجب بی‌حسی و ضعف موضعی می‌شود. این مکانیسم نوترکیبی نابرابر در هموگلوبین‌ها لپور (Hb Lepore) و آنتی‌لپور (anti – Lepore) (شکل ۳ـ۱۰)، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و سندرم حذف 22q11 نیز رخ می‌دهد.

سایر اشکال نوروپاتی حسی و حرکتی ارثی

دومین لکوس HMSN-I بر روی کروموزوم ۱ یافت شد که به همین دلیل موارد مربوط به مضاعف‌سازی کروموزوم ۱۷ را به عنوان HMSN-Ia و موارد مربوط به کروموزوم ۱ را به عنوان HMSN-Ib در نظر می‌گیرند. HMSN-Ib در اثر جهش‌های ژن کدکنندهٔ پروتئین میلینی مهم دیگری به نام **پروتئین میلین صفر (myelin protein zero) (MPZ)** ایجاد می‌شود. این پروتئین به عنوان یک ملکول اتصال سلولی در متراکم‌سازی میلین در اعصاب محیطی نقش حیاتی ایفا می‌کند. شکل نادرتری از HMSN الگوی توارث وابسته به X نشان می‌دهد که مردان دارای علائم معمول HMSN-I بوده و زنان به صورت خفیفی (گاهی با ویژگی‌های HMSN-II) مبتلا می‌شوند. این مورد به دلیل جهش‌ها در ژن کدکنندهٔ یک پروتئین اتصالات باز (gap junction) به نام GJB1 (قبلاً به نام کانکسین ۳۲ شناخته می‌شد) ایجاد می‌شود. HMSN-II از لحاظ ژنتیکی هتروژن بوده و پیشرفت‌ها در زمینه آزمایش

جهش بالینی به‌طور قابل توجهی آهسته بوده است. با این حال تعدادی از ژن‌ها را اکنون می‌توان بررسی کرد از جمله میتوفیوزین ۲ (Mitofusin2) (MFN2) و پروتئین نوروفیلامنت، (Neurofilament protein) ، پپتیدسبک (Light peptide) (NEFL).

چشم‌اندازهای آینده

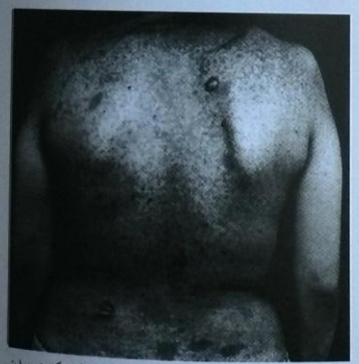
آزمایشات ژنتیکی در مورد HMSN، به طور قابل توجهی باعث پیشرفت دقت تشخیصی شده‌اند، گرچه هنوز مطالعات هدایت عصبی در ارزیابی بالینی جای خود را دارند، به‌خصوص وقتی که آزمایشات ژنتیکی نتیجه‌ای مثبت نداشته باشند. هنوز درمان مناسبی وجود ندارد اما در مورد HMSN-Ia در روش‌های ژن‌درمانی تلاش می‌شود تا کاهش دُز ژنی با «خاموش‌کردن ژن» (Switching off) یا «کاهش بیان ژن PMP-22» صورت گیرد.

نوروفیبروماتوز

مرجع‌های علائم بالینی نوروفیبروماتوز (Neurofibromatosis) (NF) اولین بار در متون پزشکی قرن هجدهم ظاهر شدند، اما از لحاظ تاریخی بیماری بیشتر در ارتباط با نام ون رکلینگ هاوزن (Von Reklinghausen) یک پاتولوژیست آلمانی می‌باشد که اصطلاح «**نوروفیبروما**» را در سال ۱۸۸۲ به کار برد. این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی در انسان است و زمانی که پیشنهاد شد «مرد فیلی» (Elephant Man) به این بیماری مبتلاست، دربین عموم شهرت بدی پیدا کرد. با این حال بسیاری هنوز فکر می‌کنند او بیماری بسیار نادرتری به نام **سندرم پروتئوس (Proteus Syndrome)** را داشته است. دو نوع اصلی نوروفیبروماتوز وجود دارند NF1 و NF2. هر دو بیماری، به خصوص NF1 را می‌توان جزء سندرم‌های سرطان خانوادگی (به فصل ۱۴ مراجعه شود) دسته‌بندی کرد، اما با جزئیات بیشتر در اینجا توضیح داده می‌شود. NF1 در زمان تولد میزان بروز تقریبی ۱:۳۰۰۰ داشته و NF2 تقریباً فراوانی ۱:۳۵،۰۰۰ و شیوعی در حدود ۱:۲۰۰،۰۰۰ دارد.

علائم بالینی

برجسته‌ترین ویژگی NF1 لزیون‌های کوچک رنگی در پوست به نام لکه‌های شیر ـ قهوه‌ای (Cafe- au- lait (CAL) و تـوده‌هـای گوشـتی کوچـک نـرم بـه نـام **نوروفیبروماتـا** (neurofibromata) است (شکل ۵ـ۱۹). لکه‌های CAL در ابتدا در کودکی ظاهر می‌شوند و تا زمان بلوغ اندازه و تعدادشان افزایش می‌یابد. وجود حداقل شش لکه CAL با قطر 5mm برای تأیید تشخیص در کودکی لازم است و کک و مک‌ها در ناحیه زیربغل و یا کشالهٔ ران می‌بایست دیده شوند. نوروفیبروماتا، تومورهای خوش‌خیمی می‌باشند که معمولاً در پوست در دورهٔ جوانی یا بزرگسالی زندگی، بروز می‌کنند و با افزایش سن تعداد آنها بیشتر می‌شود. سایر یافته‌های بالینی شامل ماکروسفالی نسبی (سر بزرگ) و ندول‌های لیش (Lisch Nodules) می‌باشند. این ندول‌ها، هامارتوماهای رنگی برآمدهٔ کوچک و بی‌ضرری در عنبیه می‌باشند (شکل ۶ـ۱۹). شایع‌ترین عارضه‌ای که در ۱/۳ موارد کودکی رخ می‌دهد، تأخیر تکوینی خفیف است که با اختلال در یادگیری غیرگفتاری مشخص می‌شود. در مورد بسیاری از آنها پیشرفت‌های عمده‌ای در طی سال‌های تحصیلی مشاهده شده است. اکثر افراد مبتلا به NF1 از یک زندگی طبیعی لذت می‌برند و بی‌جهت به دلیل بیماری‌شان ناراحت نمی‌شوند. به هر حال تعداد کمی از بیماران یک یا چند عارضه جدی مثل صرع، تومور در سیستم اعصاب مرکزی یا اسکولیوز را نشان می‌دهند.



شکل ۵ـ۱۹: بیماری مبتلا به نوروفیبروماتوز تیپ یک، که در بدن او کک و مک‌ها، لکه‌های شیر ـ قهوه‌ای (Café – au – lait) و چندین نوروفیبروماتا مشاهده می‌شود.

شکل ۶ـ۱۹: ندول‌های لیش مشاهده شده در نوروفیبروماتوز تیپ یک.

ژنتیک

NF1 دارای الگوی توارث آتوزوم غالب با نفوذپذیری ۱۰۰٪ تا سن پنج سالگی، می‌باشد. تأثیرات آن بسیار متغیر بوده و اعضاء مبتلا در یک خانواده ممکن است تفاوت چشمگیری در شدت بیماری نشان دهند. علائم در دوقلوهای تک‌زیگوتی (یکسان) مبتلا معمولاً بسیار مشابه می‌باشند، بنابراین شدت بیان متغیر در اعضاء یک خانواده با یک جهش یکسان، شاید به دلیل ژن‌های اصلاح‌کننده در سایر لکوس‌ها باشد. تقریباً ۵۰٪ موارد NF1 جهش‌های جدید می‌باشند که نرخ جهش تخمین زده شده برای آن حدود ۱ در هر ۱۰،۰۰۰ گامت است. این مقدار حدود ۱۰۰ برابر بیشتر از میزان متوسط جهش در هر نسل در هر لکوس در انسان می‌باشد. چند گزارش در مورد بیش از یک کودک مبتلا که از والدین سالم متولد شده‌اند، وجود دارد که به دلیل موزاییسم گنادی و معمولاً با منشاء پدری ایجاد شده‌اند. موزاییسم سوماتیکی در NF1 می‌تواند با بروز علائم محدود به بخش خاصی از بدن مشاهده شود، که به آن **NF قطعه‌ای** (Segmental NF) می‌گویند.

ژن نوروفیبروماتوز تیپ یک و محصول آن

ژن NF1 نوروفیبرومین (*neurofibromin*) با موفقیت در سال ۱۹۸۷ بر روی کروموزوم ۱۷ در نزدیک سانترومر نقشه‌برداری شد. جداسازی آن با تشخیص دو بیمار که هر دو دارای یک جابه‌جائی متعادل با نقاط شکستگی در 17q11.2 بودند، تسهیل گردید. یک کلون کاسمیدی حاوی هر دو نقطهٔ شکستگی و جابه‌جائی شناسائی شد و جستجوی رونوشت این ناحیه، چهار ژن را مشخص نمود که یکی از آنها نوروفیبرومین بود. نوروفیبرومین ژنی بزرگ است که بیش از ۳۵۰kb (کیلوباز) از DNA ژنومی را در برگرفته و دارای حداقل ۵۹ اگزون می‌باشد. مشخص شد سه ژن دیگر در این ناحیه درون یک اینترون منفرد در ژن نوروفیبرومین قرار دارند به‌طوری در جهت مخالف از رشته مکمل رونویسی می‌شوند.

پروتئین نوروفیبرومین کد شده توسط این ژن، تشابه ساختاری با پروتئین فعال‌کنندهٔ گوانوزین تری‌فسفاتاز (GAP) نشان می‌دهد که در پیام‌رسانی با کاهش فعالیت RAS، حائز اهمیت می‌باشد. جایگاه نوروفیبرومین در مسیر RAS-MAPK در شکل ۱۲ـ۱۶ نشان داده شده است، که بر ارتباط آن با سندرم نونان تأکید می‌شود. فقدان هتروزیگوسیتی برای مارکرهای کروموزوم ۱۷ در چندین تومور بدخیم و همچنین در تعداد کمی نوروفیبروماتا در بیماران مبتلا به NF1 مشاهده شده است. این مشاهدات نشان می‌دهند که ژن نوروفیبرومین به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند. مشخص شده که نوروفیبرومین حاوی یک دومن مرتبط با GAP (GRD) است که با محصول پروتوانکوژن RAS تعامل دارد. یک جایگاه ویرایش (editing) mRNA در ژن نوروفیبرومین وجود دارد و رونوشت ویرایش شده، یک پروتئین کوتاه شدهٔ GRD ایجاد می‌کند که عملکرد سرکوبگری تومور را غیرفعال می‌کند. طیف بیشتری از ویرایش‌ها در تومورهای بدخیم‌تر مشاهده می‌شوند.

سایر ژن‌ها مثل TP53 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ نیز در تکوین و پیشرفت تومورها در NF1 نقش دارند. در مقابل مشخص شده است که ژن نوروفیبرومین نیز در تکوین تومورهای اسپورادیکی که در ارتباط با NF نمی‌باشند مثل کارسینومای کولون، نوروبلاستوما و ملانومای بدخیم دخالت دارد. این مشاهدات تأیید می‌کنند که ژن نوروفیبرومین نقش مهمی در رشد سلولی و تمایز دارد.

ارتباط ژنوتیپ ـ فنوتیپ

بسیاری از جهش‌های متفاوت در ژن نوروفیبرومین شامل حذف‌ها، درج‌ها، مضاعف‌سازی‌ها و جایگزینی‌های نقطه‌ای تعیین شده‌اند.

اکثر این جهش‌ها منجر به کوتاه‌شدگی شدید پروتئین یا فقدان کامل بیان ژن می‌شوند. تاکنون شواهد کمی در رابطه با یک ارتباط مشخص ژنوتیپ ـ فنوتیپ پیدا شده است، البته به استثناء یک جهش خاص، (یک حذف در چارچوب ۳bp در اگزون ۱۷) که در موارد متفاوت و خانواده‌ها رخ داده است و افراد مبتلا نوروفیبروماتای پوستی را نشان ندادند. به‌طور کلی در NF1، تنوع بین خانوادگی خیلی زیادی مشاهده می‌شود، که پیشنهادکنندهٔ احتمال وجود ژن‌های اصلاح‌گر (modifier genes) می‌باشد. بیماران دارای حذف‌های بزرگ که تقریباً کل ژن نوروفیبرومین را شامل می‌شود به شدت مبتلا می‌گردند، به‌طوری که آسیب جدی در عملکرد ذهنی، عادات تا حدی شبه مارفان (مارفانوئیدی) و تعداد بیشتر از حد میانگین نورفیبروماتای پوستی را نشان می‌دهند.

نوروفیبروماتوز تیپ دو

در NF2 نیز لکه‌های CAL و **نوروفیبروماتا** neurofibromata ایجاد می‌شوند، اما این علائم شیوع کمتری نسبت به NF1 دارند. مشخص‌ترین ویژگی آن، تکوین تومورها در اوائل دوران بزرگسالی است، از جمله شامل عصب هشتم جمجمه‌ای ـ به نام وستیبولار شوآنوما **(Vestibular Schwannoma)** که به آن گاهی نوروما‌ی شنوایی (acoustic neuromas) هم می‌گویند. چندین تومور دیگر سیستم عصبی مرکزی نیز معمولاً ایجاد می‌شوند، اگرچه بیش از نیمی از آنها فاقد علامت باقی می‌مانند. شوآنوما‌ی محیطی و نخاعی آتوزوم غالب، بدون شوآنوما‌ی وستیبولار به عنوان یک مورد مشخص به نام **شوآنوماتوز (Schwannomatosis)** شناخته می‌شود. یک عارضهٔ چشمی مشاهده شده در NF2 و نه در NF1، کاتاراکت (آب‌مروارید) است که اغلب شایع، اما تحت بالینی (Subclinical) می‌باشد.

لکوس NF2 بر روی کروموزوم 22q، توسط آنالیز پیوستگی در سال ۱۹۸۷ نقشه‌برداری شد. ژن آن که **شوآنومین (Schwannomin)** نامیده می‌شود در سال ۱۹۹۳ کلون شد، که حدود ۱۱۰(kb) کیلوباز از DNA را با ۱۷ اگزون در برگرفته، و تصور می‌شود یک پروتئین اسکلت سلولی باشد که به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

کاربردهای بالینی و چشم‌اندازهای آینده

نقشه‌برداری ژن نوروفیبرومین امکان تشخیص پیش از علائم (presymptomatic diagnosis) و تشخیص پیش از تولد را معمولاً توسط آنالیز مستقیم جهش فراهم کرده است و اگر هیچ جهشی یافت نشود از آنالیز پیوستگی استفاده می‌شود. در عمل تعداد کمی از خانواده‌ها از این گزینه‌ها استفاده می‌کنند، که تا حدی به این دلیل است که NF1 به عنوان یک بیماری جدی تلقی نشده و همچنین آنالیز جهش به پیش‌بینی شدت بیماری کمکی نمی‌کند.

اکنون هیچ درمانی برای NF1 وجود ندارد. دارو درمانی با هدف افزایش فعالیت GAP نوروفیبرومین یا کاهش فعالیت RAS می‌تواند در غیاب یک روش ژن‌درمانی مؤثر، سودمند باشد. با این حال، مواجه شدن با این مسئله که ژن درمانی چگونه برای بافت‌های هدف متفاوت از جمله سیستم اعصاب مرکزی به کار گرفته شود، مشکل می‌باشد. علی‌رغم آن علاقهٔ زیادی در مورد مسیر کلی RAS-MAPK (شکل ۱۲ـ۱۶) به‌خصوص نقش آن در تشکیل تومور و اینکه داروها بتوانند به‌طور مؤثر فعالیت آن را تغییر دهند، وجود دارد.

سندرم مارفان

اولین بیمار توسط یک پزشک کودکان فرانسوی به نام برنارد مارفان (Bernard Marfan) در سال ۱۸۹۶ توصیف شد. احتمالاً بیماری مشابه اما نادری که اکنون به نام **سندرم بیل (Beal Syndrome)** یا **آراکنوداکتیلی انقباضی مادرزادی (Congenital contractual arachnodactyly)** شناخته می‌شود، بوده است. در حرفه پزشکی، یک پزشک اغلب تشخیص سندرم مارفان (MFS) را برای هر بیماری که قد بلند همراه با انگشتان و اندام‌های (دست و پا) بلند دارد، در نظر می‌گیرد. به هر حال واقع‌بین بودن در ارزیابی بالینی ضروری است زیرا تعدادی از بیماری‌ها علائم «شبه مارفان» یا «مارفانوئیدی» دارند و بسیاری از افراد بلند قد و لاغر کاملاً سالم می‌باشند. معیارهای تشخیصی دقیق به عنوان **معیارهای گنت (Gent criteria)** در نظر گرفته می‌شود که به‌طور کلی مورد استفادهٔ متخصصین ژنتیک قرار می‌گیرند (جدول ۲ـ۱۹).

جدول ۲ـ۱۹ **معیارهای اصلاح‌شدهٔ گنت (Gent) در تشخیص سندرم مارفان**

سیستم	معیار اصلی (Major)	معیارهای فرعی (Minor)
اسکلتی	وجود چهار تا از این معیارها لازم است: (Pectus Carinatum) سینه کبوتری یا سینه برآمده (Pectus excavatum) فرورفتگی سینه که به جراحی نیاز دارد کاهش نسبت بالاتنه به پائین‌تنه، نسبت طول به عرض بیش ۱/۰۵<، بیش تحرکی مچ و انگشتان دست نابجائی متوسط استخوان میانی غوزک (medial malleolus) برآمدگی رادیولوژیکی استابولوم (actabulae)	فرورفتگی سینه بیش‌تحرکی مفاصل انحنای زیاد کام همراه با تراکم دندان‌ها علائم چهره‌ای شامل شکاف پلکی رو به پائین
چشمی	نابجائی عدسی چشم	قرنیه صاف افزایش فاصله محوری کره‌های چشم عنبیه هیپوپلاستیک
قلبی ـ عروقی	اتساع آئورت صعودی پارگی آئورت صعودی	پرولاپس دریچه میترال اتساع یا پارگی آئورت شکمی یا سینه‌ای پائین‌رونده در سن کمتر از ۵۰ سالگی
ریوی	ندارد	پنوموتوراکس خودبخودی تاول‌های آپیکال (رأسی) (Apical blebs)
بافت پیوندی/ پوست		ندارد
سخت شامه	اتساع سخت شامه خاجی ـ کمری	ندارد
سابقه خانوادگی/ ژنتیکی	خویشاوندان درجه یک که دارای معیارها باشند. وجود جهش FBN1 یا هاپلوتیپ پرخطر در خانواده‌ای مبتلا به سندرم مارفان (MFS)	ندارد

علائم بالینی

MFS یک بیماری بافت پیوندی، به‌ویژه نقص در فیبریلین تیپ یک است که یک گلیکوپروتئین توسط ژن FBN1 کد می‌شود. در شکل کلاسیک افراد مبتلا در مقایسه با اعضاء سالم خانواده، قدبلند می‌باشند و نیز شل‌شدگی مفاصل، نسبت طول به عرض بدن بیشتر از ۱/۰۵ بوده، کاهش نسبت بالاتنه به پائین‌تنه، دفورمیتی قفسه سینه و اسکولیوز (شکل ۷ـ۱۹) در آنها مشاهده می‌شود. نقص بافت پیوندی موجب نابجائی عدسی چشم (درفتگی نسبی عدسی Lens subluxation) در بخشی از خانواده‌ها (اما نه در قدبلندها) و خیلی مهم‌تر اینکه باعث اتساع آئورت صعودی شده، که ممکن است موجب پارگی آن گردد. عارضه پارگی آئورتی به‌طور مشخصی تهدیدکنندهٔ زندگی است و به همین دلیل در تشخیص بیماری این نکته باید لحاظ گردد. اتساع آئورتی می‌تواند پیشرونده باشد اما می‌توان میزان تغییر را با استفاده از بلوکه‌کردن β— آدرنرژیک (β-adrenergic blockade) (در صورت تحمل) کاهش داد و امید بیشتری در مورد آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II وجود دارد (که ویژگی‌های مشابه مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتانسین را دارند). کارآزمائی‌های بالینی آنتاگونیست‌ها در دست انجام می‌باشند. در صورتی‌که قطر آئورت به ۵۰ تا ۵۵mm برسد، جراحی جایگزینی (replacement) می‌بایست انجام شود. حاملگی در

زنان مبتلا به MFS که تعدادی از آنها قبلاً اتساع آئورتی داشته‌اند، یک عامل خطر محسوب شده و پایش بیمار بسیار مهم می‌باشد.

تشخیص MFS نیاز به ارزیابی بالینی دقیق، اندازه‌گیری بدن به جهت یافتن شواهدی از عدم تناسب، اکوکاردیوگرافی، معاینات چشم و در برخی موارد مشکوک تصویربرداری مغناطیسی رزونانس (MRI) کمر برای بررسی اتساع سخت‌شامه، دارد (جدول ۲-۱۹). شاخص متاکارپوفالنژیال (بندانگشتی ــ متاکارپ metacarpophalangeal) یک اندازه‌گیری رادیولوژیکی از نسبت طول استخوان‌های دست می‌باشد که در معیارهای اصلاح شده لحاظ نشده است. اگر سابقه خانوادگی وجود نداشته باشد، تشخیص مثبت وقتی صورت می‌گیرد که بیمار حداقل دو معیار اصلی به همراه درگیری سوم در سیستم بافتی دیگری را نشان دهد. در مورد فردی که یک خویشاوند نزدیک قطعاً مبتلا دارد، کافی است که یک معیار اصلی را به همراه درگیری دوم در سیستم بافتی دیگر داشته باشد.

ژنتیک

MFS از الگوی توارث آئوزوم غالب پیروی می‌کند و اکثر موارد در ارتباط با ژن بزرگ *FBN1* می‌باشند. این ژن بر روی کروموزوم 15q21 با ۶۵ اگزون می‌باشد، که حدود ۲۰۰kb را در برگرفته و حاوی پنج دومن مشخص است. بزرگترین دومن حدود ۷۵٪ از ژن را شامل می‌شود و دارای حدود ۴۶ تکرار فاکتور رشد اپیدرمی است. یافتن موتاسیون‌های عامل بیماری در افراد مبتلا در ابتدا بسیار مشکل بود، اما صدها مورد اکنون گزارش شده‌اند. اکثر این جهش‌ها بدمعنی (missense) بوده و دارای اثر منفی غالب (dominant – negative) می‌باشند که موجب می‌شوند مقدار فیبریلین، کمتر از ۳۵٪ مورد انتظار در ماتریکس خارج سلولی باشد.

جهش‌ها گاهی در فنوتیپ‌های مرتبط نیز یافت می‌شوند مثل سندرم مارفان (MFS) نوزادی، نابه‌جائی عدسی چشم خانوادگی، سندرم شرینتزن ـ گلدبرگ (Shrintzen – Goldberg) و فنوتیپ MASS (مخفف : پرولاپس دریچه میترال، میوپی (نزدیک‌بینی)، اتساع مرزی آئورتی، یافته‌های اسکلتی و پوستی غیراختصاصی است).

سندرم لویز ـ دیتز (Loeys – Dietz Syndrome)

آنوریسم آئورتی خانوادگی محدود به سندرم مارفان (MFS) نبوده و در یک بیماری جدید و مجزا نیز شرح داده شده است. این بیماری نیز از الگوی توارث آئوزوم غالب پیروی کرده و آنوریسم می‌تواند شدید بوده و قبل از اتساع آئورتی اصلی رخ دهد. یافته‌های دیگر شامل شکاف کام یا زبان کوچک دوشاخه (bifid uvula)، کرانیوسینوستوز (بسته‌شدن زودرس استخوان‌های جمجمه، Craniosynostosis)، عقب‌ماندگی ذهنی و پیچ‌خوردگی کلی سرخرگ‌ها همراه با ایجاد آنوریسم در جای دیگری از سیستم گردش خون می‌باشند. برخی افراد علائمی مشابه سندرم مارفان دارند، اما به‌طور کامل تمام معیارهای تشخیصی پذیرفته شدهٔ گنت (Gent) را نشان نمی‌دهند. این بیماری اکنون **سندرم لویز ـ دیتز (Loeys – Dietz Syndrome)** نامیده می‌شود و ژن آن از طریق روش ژن کاندید، تعیین شده است. مشخص شده است که پیام‌رسانی فاکتور رشد ترانسفورم کننده (TGF) در تکوین رگ‌ها و جمجمه ـ صورت در مدل‌های موشی حائز اهمیت می‌باشد. بنابراین به همین دلیل لویز (Loeys) و همکارانش ژن گیرندهٔ ۲ مسیر TGF ـβ (*TGFBR2*) را در یک سری از خانواده‌ها توالی‌یابی کردند. جهش‌های هتروزیگوت در اکثر افراد یافت شده و در سایر موارد جهش‌های بدمعنی در ژن مرتبط دیگر *TGFBR1* مشخص شدند.

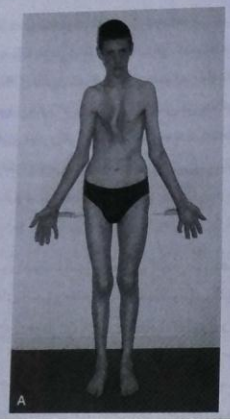
آراکنوداکتیلی انقباضی مادرزادی (Congenital Contractual Arachnodactyly)

به نام **سندرم بیل (Beal Syndrome)** نیز شناخته می‌شود، این بیماری احتمالاً همان بیماری‌ای است که اولین بار توسط مارفان در سال ۱۸۹۶ شرح داده شد. بسیاری از علائم آن با سندرم مارفان (MFS) همپوشانی دارد، اما اتساع آئورتی و پیامدهای مصیب‌بار آن کمتر مشاهده می‌شود. افراد مبتلا دارای انقباض مادرزادی انگشتان بوده، چروکیدگی لاله گوش و گاهی اسکولیوز مشخص می‌باشند. این بیماری به دلیل **فیبریلین تیپ دو** جهش یافته است و از لحاظ سازماندهی ساختاری

مشابه فیبریلین ـ ۱ (تیپ یک) بوده و بر روی کروموزوم 5q23 نقشه‌برداری شده است.

فیبروز کیستی

فیبروز کیستی (Cystic fibrosis) (CF) اولین بار به عنوان یک بیماری در سال ۱۹۳۶ شناسائی شد و در گذشته به نام **موکوویسیدوز (Mucoviscidosis)** نامیده می‌شد، زیرا تجمع ترشحات موکوسی ضخیم موجب انسداد مجاری تنفسی و عفونت‌های ثانویه می‌گردد. اگرچه آنتی‌بیوتیک‌ها و فیزیوتراپی در افزایش متوسط امید به زندگی کودکان مبتلا به CF از کمتر از ۵ سال در سال ۱۹۵۵ به حداقل ۳۰ سال، بسیار مؤثر بوده‌اند. اما هنوز CF دلیل اصلی بیماری‌های مزمن و مرگ در کودکی و اوائل دوران بزرگسالی است. CF یکی از شایع‌ترین بیماری‌های آئوزوم مغلوب در جمعیت‌های اروپای غربی بوده که میزان بروز بیماری در آنها $\frac{1}{2000}$ تا $\frac{1}{3000}$ می‌باشد. میزان بروز به‌طور جزئی در جمعیت‌های اروپای جنوبی و شرقی کمتر بوده و در جوامع آمریکائی‌های آفریقائی ($\frac{1}{15000}$) و آمریکائی‌های آسیائی ($\frac{1}{31000}$) است، که میزان بروز بسیار کمتر می‌باشد.



شکل ۷-۱۹: **A**. یک نوجوان مبتلا به سندرم مارفان، دستان بلند نامتناسب (آراکنوداکتیلی) و یک نمونهٔ شدید از دفورمیتی استخوان قفسه سینه را نشان می‌دهد. او همچنین یک ریشه آئورت اتساع یافته دارد. **B**. بیش تحرکی مفاصل در مچ دست یک زن مبتلا به سندرم مارفان. این حالت ممکن است در سایر بیماری‌های شل‌شدگی مفاصل مثل سندرم اهلرز ـ دانلوس (Ehlers – Danlos Syndrome) نیز دیده شود.

علائم بالینی

اندام‌هائی که بیشتر از بقیه در بیماری CF درگیر می‌شود، ریه‌ها و پانکراس می‌باشند. بیماری ریوی مزمن با عفونت‌های مکرر در نهایت منجر به تغییرات فیبروتیک در ریه‌ها همراه با نارسائی قلبی ثانویه شده، بیماری‌ای که به عنوان **قلب ریوی (Corpulmonale)** شناخته می‌شود. وقتی این عارضه ایجاد شود تنها امید برای بقاء بلند مدت در پیوند قلب ـ ریه موفقیت‌آمیز است.

در ۸۵٪ افراد مبتلا به CF عملکرد پانکراس دچار آسیب می‌شود، که همراه با کاهش ترشح آنزیم‌ها در اثر انسداد مجاری پانکراس توسط ترشحات غلیظ، می‌باشد. این نقص موجب نارسائی در جذب غذا همراه با افزایش میزان چربی در مدفوع شده، اما به‌طور رضایتمندانه‌ای با مکمل‌های خوراکی آنزیم‌های پانکراس درمان می‌شود.

سایر علائم شایع در CF شامل پولیپ‌های بینی، پرولاپس رکتال، سیروز و دیابت شیرین است. در حدود ۱۰٪ کودکان مبتلا به CF در دوران نوزادی (چند روز پس از تولد) انسداد رودهٔ کوچک را به‌صورت مکونیوم غلیظ نشان می‌دهند که به آن **مکونیوم ایلئوس**

(meconinum ileus) گفته می‌شود. تقریباً همهٔ مردان مبتلا به CF به دلیل فقدان مادرزادی دو طرفه وازدفران (CBAVD) نابارورند. برخی از مردان دارای CBAVD گاهی جهش‌های نادری در ژن CF نشان می‌دهند و در واقع هیچ علائم دیگری از CF را بروز نمی‌دهند. سایر علائم نادر شامل پانکراتیت مزمن، برونشکتازی منتشر و آسپرژیلوزیس آلرژیک برونشی - ریوی می‌باشند.

ژنتیک

CF الگوی توارث آتوزوم مغلوب نشان می‌دهد. سایر بیماری‌های آتوزوم مغلوب مثل هموکروماتوز که موجب افزایش بار (سربار) آهن بافتی می‌شود، فراوانی ناقلین بیشتری دارند. اما CF تاکنون جدی‌ترین ناهنجاری آتوزوم مغلوب در کودکان جمعیت اروپای غربی بوده است. دلائل احتمالی این میزان بروز بالا، شامل نرخ جهش بالا، رانش میوزی و برتری هتروزیگوتی است. دلیل آخر احتمالاً با افزایش مقاومت هتروزیگوت‌ها به اسهال ترشح‌کنندهٔ کلرید القاء شده توسط باکتری‌ها صورت می‌گیرد. اما نمی‌تواند توضیح دهد چرا CF در برخی نواحی گرمسیری جائی که بیماری‌های اسهالی شایعند، نادر می‌باشد.

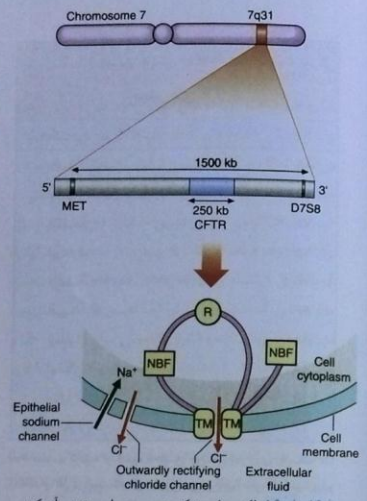
نقشه‌یابی و جداسازی ژن فیبروزکیستی

نقشه‌یابی و جداسازی ژن CF نقطه عطف مشهوری در تاریخچه ژنتیک ملکولی انسانی است و به راحتی می‌توان فراموش کرد که چنین تحقیقاتی ۲۵ سال پیش چقدر مشکل و وقت‌گیر بوده‌اند. لکوس CF در سال ۱۹۸۵ بر روی کروموزوم 7q31 نقشه‌برداری شد که توسط پیوستگی آن با ژن یک آنزیم پلی‌مورفیک به نام **پاراآکساناز (Paraoxanase)** انجام گردید. کمی پس از آن، دو لکوس مارکر DNA پلی‌مورفیک به نام‌های MET و D7S8 مشخص شد که مارکرهای مجاور (flanking markers) با پیوستگی نزدیک با ژن CF می‌باشند. ناحیهٔ بین این مارکرها برای یافتن جزائر CpG یا HTF به دقت بررسی شدند، که می‌دانیم جزائر CpG در نزدیکی انتهای '5 بسیاری از ژن‌ها وجود دارند. این بررسی‌ها منجر به تعیین چندین مارکر جدید DNA شد و مشخص گردید که در پیوستگی نزدیک با لکوس CF و با فراوانی نوترکیبی کمتر از ۱٪ قرار دارند. این لکوس‌ها در عدم تعادل پیوستگی (linkage disequilibrium) با لکوس CF بوده و یکی از جهش‌های CF در ۸۴٪ موارد با یک هاپلوتیپ خاص همراهی دارد و با این مفهوم سازگار است که یک جهش منفرد اولیه مسئول بخش زیادی از کل ژن‌های CF می‌باشد. تعیین لکوس‌های بسیار پیوسته با لکوس CF موقعیت آن را در ناحیه‌ای حدود ۵۰۰kb محدود کرد. ژن CF در نهایت در سال ۱۹۸۹ توسط دو گروه از دانشمندان در آمریکای شمالی با ترکیبی از چندین روش از جمله پرش کروموزومی (Chromosome Jumping)، نقشه‌برداری فیزیکی، جداسازی توالی‌های اگزونی و آنالیز جهش، کلون شد. این ژن به عنوان ژن تنظیم‌گر هدایت داخل غشائی CF (CFTR) نامگذاری شد که ناحیه‌ای از ژنوم را به‌طول حدود ۲۵۰kb در برگرفته و دارای ۲۷ اگزون می‌باشد.

پروتئین تنظیم‌گر هدایت داخل غشائی فیبروزکیستی

ساختار ژن CFTR با محصول پروتئینی آن که دارای ۱۴۸۰ اسیدآمینه با وزن ملکولی ۱۶۸kDa است، مطابقت دارد. تصور می‌شود این پروتئین شامل دو دومن داخل غشائی (TM) متصل‌کنندهٔ آن به غشاء سلولی، دو تاخوردگی متصل شونده به نوکلئوتید (NBF) که به ATP متصل می‌شوند و یک دومن تنظیمی (R) که توسط پروتئین کیناز A فسفریله می‌شود، می‌باشد (شکل ۸- ۱۹).

نقشه اولیه پروتئین CFTR اینست که به عنوان یک کانال کلرید عمل می‌کند. فعال‌سازی دومن تنظیم‌گر توسط فسفریلاسیون، پس از اتصال ATP به دومن NBF موجب بازشدن کانال تنظیم‌کنندهٔ کلرید در سمت خارج شده و با بستن کانال سدیم اپیتلیالی یک اثر منفی بر جذب سدیم داخلی سلولی اعمال می‌کند. تأثیر کلی آن کاهش سطح کلرید سدیم داخل سلولی است که کیفیت ترشحات موکوس سلولی را بهبود می‌بخشد.



شکل ۸-۱۹: لکوس فیبروز کیستی و محصول پروتئینی آن که بر کانال‌های سدیم اپیتلیالی مجاور هم و بر کانال‌های کلرید تنظیم‌شونده در سمت خارج تأثیر می‌گذارد. R : دومن تنظیمی، NBF : تاخوردگی متصل شونده به نوکلئوتید، TM : دومن داخل غشائی.

جهش‌ها در ژن تنظیم‌گر هدایت داخل غشائی فیبروز کیستی

اولین جهش تعیین‌شده در CFTR یک حذف سه نوکلئوتیدی مجاور هم در موقعیت کدون ۵۰۸ بود که منجر به حذف اسیدآمینه فنیل آلانین از پروتئین می‌شد. این جهش اکنون به‌صورت Phe 508del (قبلاً به صورت deltaF508 نشان داده می‌شد) شناخته می‌شود که مسئول تقریباً ۷۰٪ کل جهش‌های CFTR است که بیشترین میزان بروز (۸۸٪) در دانمارک می‌باشد (جدول ۳-۱۹). جهش را می‌توان به سادگی توسط PCR با استفاده از پرایمرهائی که مجاور کدون ۵۰۸ می‌باشند، مشخص کرد (شکل ۹-۱۹).

بیش از ۱۵۰۰ جهش دیگر در ژن CFTR تعیین شده‌اند. این جهش‌ها شامل جهش‌های بدمعنی، تغییر چارچوب، جایگاه پیرایش، بی‌معنی و حذف می‌باشند. اکثر آنها بسیار نادر بوده، اگرچه تعداد کمی مسئول بخش کوچک اما مهمی از جهش‌های یک جمعیت خاص می‌باشند. برای مثال جهش‌های G542X و G551D به ترتیب مسئول ۱۲٪ و ۳٪ کل جهش‌های CF در یهودیان اشکنازی و جمعیت‌های سفیدپوستان آمریکای شمالی می‌باشند. کیت‌های تجاری براساس Multiplex PCR توسعه یافته‌اند که با آن می‌توان تقریباً ۹۰٪ کل حاملین را تشخیص داد. با استفاده از این روش می‌توان خطر حامل‌بودن یک فرد سالم از یک جامعه با خطر جمعیتی $\frac{1}{۲۵}$ را به کمتر از $\frac{1}{۲۰۰}$ رساند.

ارتباط ژنوتیپ ـ فنوتیپ

جهش‌های CFTR می‌توانند بر عملکرد محصول پروتئینی به روش‌های زیر اثر بگذارند:

۱ـ موجب کاهش نسبی یا فقدان کامل سنتز آن شوند ـ مثل G542X و IVS8-6 (5T)

۲ـ جلوگیری از رسیدن آن به غشاء اپیتلیالی ـ مثل Phe 508del

۳ـ وقتی به موقعیت نهائی خود می‌رسد موجب عملکرد نادرست آن می‌شود ـ مثل G551D و R117H

اثر کلی این جهش‌ها کاهش فعالیت عملکردی پروتئین طبیعی CFTR است. فنوتیپ بالینی به محدودهٔ کاهش فعالیت پروتئین طبیعی CFTR مرتبط می‌باشد. سطح فعالیت کمتر از ۳٪ در ارتباط با «CF کلاسیک شدید» است که گاهی به عنوان **PI Type** در نظر گرفته می‌شود. زیرا همراه با ناکفایتی پانکراسی (Pancreatic insufficiency) است. سطح فعالیت بین ۳٪ و ۸٪ یک شکل نامعمول خفیف‌تر از CF ایجاد می‌کند که در آن بیماری تنفسی وجود دارد اما عملکرد پانکراسی نسبتاً طبیعی است. این حالت به عنوان شکل (Pancreatic sufficiency) PS (با کفایتی پانکراس) **(PS form)** در نظر گرفته می‌شود. در نهایت، سطح فعالیت بین ۸٪ و ۱۲٪ خفیف‌ترین فنوتیپ CF را ایجاد می‌کند که تنها ناهنجاری بالینی در آن CBAVD در مردان است.

ارتباط بین ژنوتیپ و فنوتیپ پیچیده است. هموزیگوت‌های دارای جهش Phe508del تقریباً همیشه همانند

هتروزیگوت‌های مرکب (Compound Heterozygotes) دارای جهش‌های Phe 508del، G551D یا G542X بوده، مبتلا به CF کلاسیک شدید می‌باشند. وضعیت ترکیب‌های ممکن برای هتروزیگوت‌های مرکب خیلی مشکل‌تر قابل پیش‌بینی می‌باشد. پیچیدگی بین آلل‌های CFTR توسط واریانت IVS8-6 PolyT شرح داده شده است. این مورد حاوی یک قطعه پلی‌تیمیدینی در اینترون ۸ است که بر بازدهی پیرایش اگزون ۹ تأثیر گذاشته و منجر به کاهش سنتز پروتئین CFTR طبیعی می‌شود. سه واریانت شامل 5T، 7T و 9T شناسائی شده‌اند. واریانت 9T با فعالیت طبیعی مرتبط می‌باشد، اما آلل 5T موجب کاهش تعداد رونوشت‌های حاوی اگزون ۹ می‌شود. واریانت 5T دارای فراوانی جمعیتی حدود ۵٪ است، اما بیشتر در بیماران دارای CBAVD (۵۰٪-۴۰٪) یا در برونشکتازی‌های منتشر شده (۳۰٪) می‌باشد.

جدول ۳ـ۱۹ میزان جهش Phe 508del نسبت به کل جهش‌های CF

کشور	٪
دانمارک	۸۸
هلند	۷۹
انگلستان	۷۸
ایرلند	۷۵
فرانسه	۷۵
آمریکا	۶۶
آلمان	۶۵
لهستان	۵۵
ایتالیا	۵۰
ترکیه	۳۰

اطلاعات برگرفته از گروه تحقیق اروپائی بر روی ژنتیک CF (EWGCFG) است که طیف توزیع جهش‌های اصلی CF در اروپا و نیز هاپلوتیپ‌های مرتبط با آن را نشان می‌دهد.

به‌طور جالبی نشان داده شده است که تعداد ملکول‌های تیمیدین بر اثرات ناشی از جهش دیگر R117H، نیز تأثیر می‌گذارد. وقتی R117H در موقعیت سیس (Cis) با 5T (یا به عبارتی در همان آلل باشد)، در صورتی که جهش دیگر CF بر روی آلل دیگر وجود داشته باشد، موجب شکل PS (باکفایتی پانکراسی) بیماری CF می‌شود، با این حال در هتروزیگوت‌های مرکب (مثلاً R117H/ Phe 508del) وقتی R117H در حالت سیس (Cis) با 7T باشد، می‌تواند موجب فنوتیپ خفیف‌تر بیماری در طیفی از CBAVD تا PS CF شود. فنوتیپ خفیف‌تر احتمالاً به دلیل سطح بیشتر پروتئین R117H با طول کامل اما با فعالیت کم ایجاد می‌شود. افزایش تعداد جهش‌های CFTR و متغیر بودن فنوتیپ‌های مربوطه منجر شده تا برخی از محققین طیفی از «بیماری CF» را مطرح کنند و ممکن است برچسب بیماری CF را برای بیمارانی با علائم خفیف‌تر نامناسب بدانند.

شکل ۹ـ۱۹: نتایج واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) جهت تکثیر قطعات DNA، ۹۵bp و ۹۸bp پیرامون جایگاه جهش Phe 508del در ژن CFTR در کودکی مبتلا به فیبروز کیستی و والدین او. کودک (II_2) برای جهش Phe 508del هموزیگوت است. والدین او I_1 و I_2 هتروزیگوتند و برادر او (II_1) برای آلل طبیعی هموزیگوت می‌باشد. هتروزیگوت‌ها به آسانی با وجود باندهای هترودابلکس تشکیل شده بین محصولات ۹۵bp و ۹۸bp و الکتروفورز آنها بر روی ژل غیردناتوره‌کننده تعیین می‌شوند.

کاربردهای بالینی و چشم‌اندازهای آینده

قبل از نقشه‌برداری از لکوس CF و سپس جداسازی CFTR، امکان تعیین ناقلین یا تشخیص پیش از تولد قابل اطمینان وجود نداشت. اکنون والدین یک کودک مبتلا تقریباً در همهٔ موارد می‌توانند از گزینهٔ تشخیص پیش از تولد توسط آنالیز مستقیم جهش استفاده نمایند. به‌طور مشابهی یک یا هر دو جهش در کودک مبتلا اکنون امکان تعیین حاملین را در خویشاوندان نزدیک خانواده فراهم می‌کند. در بسیاری از مناطق دنیا، ارائهٔ **غربالگری آبشاری (Cascade screening)** برای همهٔ خانواده‌هایی که یک جهش در آنها تعیین شده، یک روش استاندارد می‌باشد. غربالگری جمعیتی برای حاملین CF و غربالگری نوزادان در مورد هموزیگوت‌های CF به‌طور گسترده‌ای به کار رفته‌اند.

CF یکی از اولین کاندیدهای ژن درمانی، به دلیل در دسترس بودن اندام‌های هدف اصلی (یا به عبارتی ریه‌ها) می‌باشد. مطالعات انتقال ژن با استفاده از آدنوویروس‌ها و DNA مکمل (CFTR (cDNA ـ کمپلکس‌های لیپوزومی منجر به بازگشت ترشح کلرید در موش‌های ترانسژنیک CF شده‌اند. چندین کارآزمائی بالینی در گروه‌های کوچکی از بیماران داوطلب مبتلا به CF در دست انجام می‌باشند. اگرچه شواهد آزمایشگاهی از بیان CFTR در بیماران درمان شده وجود دارد، اما به‌طور کلی موقتی است. مشکلاتی در ارتباط با کارآیی ضعیف وکتور و واکنش‌های التهابی (به‌خصوص وقتی از آدنوویروس‌ها به عنوان وکتور استفاده شود)، وجود دارد. علی‌رغم این مشکلات ابتدائی، خوش‌بینی محتاطانه‌ای وجود دارد که ژن‌درمانی مؤثر CF در نهایت انجام خواهد شد.

کاردیومیوپاتی‌ها و آریتمی‌های ارثی قلب

در حدود ۴٪ مرگ‌های قلبی ناگهانی در سنین ۱۶ تا ۶۴ سالگی بدون هیچ دلیل مشخصی رخ داده و برای خانواده ضربه عظیمی می‌باشند. در انگلستان این مورد حدود ۲۰۰ مرگ در سال را شامل می‌شود. بنابراین قابل درک است که وقتی این حالت‌ها خانوادگی بوده و بزرگسالان جوان را مبتلا می‌کند، نگرانی زیادی وجود داشته باشد. در چند سال گذشته اصطلاح **سندرم مرگ ناگهانی بالغین (SADS) (Sudden adult death syndrome)** به کار رفته است، اما سایر اصطلاحات مثل **مرگ قلبی ناگهانی (SCD) (Sudden Cardiac death)** و **بیماری قلبی ارثی (ICC) (Inherited cardiac condition)** نیز به‌کار می‌رود. این گروه‌ها از بیماری‌ها شامل **سندرم‌های QT بلند (LQT)، سندرم بروگادا (Brugada)، تاکی‌کاردی بطنی پلی‌مورفیک کاتکول آمینرژیک (القاءشده با استرس) (CPVT) و کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک (ARVC)** می‌باشند. سندرم بروگادا و LQTS ، **کانالوپاتی‌های یونی** پتاسیم و سدیم می‌باشند. CPVT و ARVC با کاردیومیوپاتی‌های توارثی همپوشانی دارند و برخی موارد به دلیل نقایص ملکولی اثرگذار بر کانال کلسیم ایجاد می‌شوند. در ARVC اغلب شواهد پاتولوژیکی میوکارد هایپرتروفیک یا اتساع یافته وجود دارد.

آریتمی‌های ارثی

علائم بالینی

وقتی مرگ ناگهانی و بی‌دلیل رخ می‌دهد، یک بازنگری دقیق از یافته‌های پس از مرگ (post-mortem)، بررسی سابقهٔ متوفی و خانواده‌اش صورت می‌گیرد. اکثر افرادی که می‌میرند مردان جوان هستند و مرگ هنگام خواب یا در زمانی که فعالیتی ندارند، رخ می‌دهد. در بخشی از موارد به‌خصوص در مورد LQT1 مرگ هنگام شناکردن اتفاق می‌افتد. استرس‌های احساسی می‌توانند به‌خصوص در LQT2 یک عامل آغازی باشند و حملات قلبی بیشتری در مورد LQT2 و LQT3 در خواب رخ می‌دهند. ممکن است بررسی‌های دقیق یک سابقهٔ قبلی حملات سنکوپ (Syncope)، تپش قلب (palpitation)، ناراحتی در قفسه سینه و اختلال در تنفس (dyspnea) را نشان دهند و این علائم می‌بایست در خویشاوندان در معرض خطر بررسی شوند. اگر متوفی یک الکتروکاردیوگرام ۱۲ـ اشتقاقی (Lead ـ 12) داشته، ممکن است در برگیرندهٔ شواهد مهمی باشد. با این حال یک ECG طبیعی در حدود ۳۰٪ موارد تأیید شدهٔ LQTSها وجود دارد و احتمالاً در نسبت بیشتری از موارد سندرم بروگادا مشاهده می‌شود.

در LQTS کـه بـه عنـوان **سـندرم رامـانو ـ وارد (Ramano – Ward Syndrome)** نیز شـناخته مـی‌شـود، در یافته‌های ECG اغلب فواصل QT خارج از محدودهٔ طبیعی قرار داشته و زمانی که ضربان قلب بیشتر می‌شود، به‌صورت بلند (Long) باقی می‌ماند. این بیماری‌ها برطبق ژن‌هـای دخیـل در آنها دسته‌بندی می‌شوند (جدول ۴ـ۱۹). توارث آنها غالباً آتـوزوم غالب است اما یک شکل مغلوب نادر وجـود دارد کـه همـراه بـا ناشنوائی حسی ـ عصبی است و به نام سندرم جـرول و لانـگ ـ نیلسـن **(Jervell and Lange- Nielsen Syndrome)** شناخته می‌شود. تغییرات ECG ممکـن اسـت در سـنین جـوانی مشخص شوند و حملات قلبی در حدود ۵۰٪ موارد تـا سـن ۱۰ سالگی و در حدود ۹۰٪ موارد تا سن ۲۰ سـالگی رخ مـی‌دهنـد. اولین حمله قلبـی در مـوارد LQT2 و LQT3 دیرتـر مـی‌باشـد. آزمایشات پیش‌بینی کنندهٔ ژنتیکی در صورت امکان، برای تعیین افراد در معرض خطر در خانواده‌هـای مبـتلا سـودمند بـوده و در ارتبـاط بـا بتابلاکرهـای پیشـگیری‌کننـده –β (Prophylactic Blockade) می‌توان تصمیم‌گیری کرد. بتابلاکرها بـه‌خصـوص در مورد LQT1 مفیدند، اما تـا حـد کمتـری در مـوارد LQT2 و LQT3 اثربخش می‌باشند. در واقـع امکـان دارد بتابلاکرهـا در LQT3 مضر نیز باشند.

سندرم بروگادا از الگوی توارث آتوزوم غالب پیروی کـرده و اولین بار در سال ۱۹۹۲ شرح داده شد. حملات قلبـی بـا مسـتعد شدن فرد به تـاکی‌کـاردی بطنـی ایـدیوپاتیک (VT) مشـخص می‌شوند و ممکن است افزایش غیرطبیعی مـوج (ST- Wave) ST در اشتقاق‌های راست سینه، منجر بـه انسـداد نـاقص دسـته انشعاب سـمت راسـت (incomplete bundle branch block) شود. در اعضاء خـانواده در معـرض خطـر دارای ECG طبیعـی، ناهنجاری‌های مشخص را معمولاً می‌توان با تجـویز بلاکرهـای بالقوه کانال سدیم مثل فلسایِنید (Flecainide) آشکار نمود. این بیماری در آسیائی‌های جنوب شرقی نسبتاً شایع است و با شـیوع بیشتر در مردان با نسبت ۸:۱ مشاهده شده و متوسط سنی شروع حمـلات آریتمـی در ۴۰ سـالگی مـی‌باشـد. درمـان قطعـی آن دفیبریلاتور قابل کاشت است و تمرینات ورزشی یک عامل خطر ویژه نمـی‌باشـند. جهـش‌هـای ژن SCN5A در حـدود ۲۰٪ از بیمـاران دارای سـندرم بروگـادا و همچنـین مـواردی از LQT3 یافت شده‌اند (جدول ۴ـ۱۹ را مشاهده کنید).

ARVC که عمدتاً از الگوی توارث غالب پیروی مـی‌کنند با آتروفی موضعی یا منتشر و جذب چربـی در میوکـارد بطـن راست مشخص می‌شود. این بیماری می‌تواند منجر به VT و مرگ قلبی ناگهانی در جوانان به‌خصوص ورزشکارانی با قلب‌های ظاهراً سـالم شود. نتایج ECG، وارونگی موج T پـره‌کوردیـال راسـت (قسـمت جلوی قلب) و طویل‌شدن کمپلکس QRS را نشان مـی‌دهنـد. بـه نظر می‌رسد ARVC هتروژنیتی ژنتیکی زیاد نشـان دهـد (جـدول ۴- ۱۹). در این بیماری‌ها پنج ژن تعیین شده‌اند کـه یکـی از آنهـا بـه نـام پلاکـو گلـوبین (plakoglobin) در شـکل مغلـوب نـادر بیمـاری، کـه در جزیـرهٔ Naxos یافـت شـده، دخالـت دارد. ژن RYR2 که در ارتباط ARVC2 می‌باشد، در تـاکی‌کـاردی بطنـی پلـی‌مورفیـک کاتکولامینرژیـک (Catecholaminergic polymorphic ventricular – tachycardia) (CPVT) (که به نام **Coumel's VT** نیز شناخته می‌شود)، جهـش یافتـه اسـت. مبتلایان به CPVT حملات سنکوپی در کودکی و یـا نوجـوانی، تاکی‌کاردی بطنـی القـاء شـده بـا اسـترس و تکرارپـذیر، بـدون فواصل QT طویـل شـده را نشـان مـی‌دهنـد و قلـب از لحـاظ ساختاری طبیعی می‌باشد.

ژنتیک

این بیماری‌ها از لحاظ ژنتیکی هتروژن می‌باشند. تقریبـاً همـهٔ موارد از الگوی تـوارث آتـوزوم غالـب پیـروی کـرده، ژن‌هـا و لکوس‌های مربوطه در جدول ۴ـ۱۹ خلاصه شـده‌انـد. بـه هـر حـال در برخـی از مـوارد شـواهدی در مـورد تـوارث دو آللـی (biallelic) وجود دارد ـ به عبـارتی دیگـر در بیمـاران وجـود جهش‌ها در دو لکوس متفاوت بـرای بـروز علائـم و تغییـرات ECG ضروری می‌باشند. این مـورد مشـکلات عمـده‌ای را در ارتباط با استراتژی‌های آزمایشات ژنتیکـی، تفسـیر آزمایشـات جهش و سودمندی آزمایشات ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده براساس یافته‌های یک لکوس، ایجاد خواهد کرد. همین مشکل ممکـن است در ارتباط با برخی موارد کاردیومیوپاتی نیز وجـود داشـته باشد.

کاردیومیوپاتی‌های توارثی

کاردیومیوپاتی اتسـاعی (Dilated cardiomyopathies) بـا اتساع قلبی و کاهش عملکرد سیستولی مشخص مـی‌شـود. دلائـل آن شامل میوکاردیت (التهاب عضله قلـب)، بیمـاری عـروق کرونـر، بیماری‌های متابولیسمی و توکسین‌ها می‌باشند. اگـر ایـن مـوارد در نظر گرفته نشوند، شیوع کاردیومیوپاتی اتسـاعی ایـدیوپاتیک حـدود ۳۵ تا ۴۰ در هر ۱۰۰،۰۰۰ مورد بـوده و مـوارد خـانوادگی در حـدود ۲۵٪ می‌باشند. همانند آریتمی‌های قلبی تـوارثی، از لحـاظ ژنتیکـی هتروژن بوده، اما تقریباً همیشه از الگوی توارث آتوزوم غالب پیروی می‌کنند. همچنین بسیار متغیرند و درون یک خانواده، اعضـاء مبـتلا ممکن است علائم را در کودکی و سایرین در اواخر بزرگسالی نشان دهند. حداقل ۱۰ لکوس متفاوت در خـانواده‌هـای مختلـف مطالعـه شده، نقشه‌برداری شده‌اند. یکی از موارد بـه دلیـل جهـش‌هـای ژن *LMNA* (که لامین A/C را کد مـی‌کنـد) ایجـاد شـده، بـه اثـرات پلیوتروپیک آن توجه کنید. به‌طوری که کاردیومیوپاتی اتساعی یکی از این اثرات بوده و اغلب ایزوله می‌باشد.

کاردیومیوپـاتی هیپرتروفیـک (Hypertrophic - cardiomyopathy) از لحاظ ژنتیکی به‌طور مشابهی هتـروژن است اما قسمت زیادی از آنهـا از الگـوی تـوارث آتـوزوم غالـب پیروی مـی‌کننـد. ایـن گـروه از بیمـاری‌هـا شـامل هیپرتروفـی دیواره‌ای نامتقارن، تنگی تحت آئورتی هیپرتروفیک و هیپرتروفی بطنی می‌باشند. به نظر می‌رسد شایع‌ترین ژن منفرد دخیل در ایـن بیمـاری‌هـا ژن کدکننـدهٔ زنجیـرهٔ سـنگین β ـ میـوزین قلبـی (MYH7) بر روی کروموزوم 14q باشـد، امـا مجـدداً حـداقل ۸ لکوس دیگر نقشه‌برداری شده‌اند که پروتئین‌های متفـاوت عضـله قلبی را کد می‌کنند. مـرگ ناگهـانی، بـه‌خصـوص در ورزشـکاران جوان، می‌تواند رخ دهد. به‌طور قابل توجهی کاردیومیوپاتی به دلیل جهش‌های ژن کدکننـدهٔ ایزوفـرم T تروپـونین قلبـی (*TNNT2*)

جدول ۴ـ۱۹ آریتمی‌های قلبی توارثی

آریتمی	سن شروع بیماری	آغازگر بیماری	ژن	لکوس
LQT1 (Romano-Ward)	۹۰٪ تا ۲۰ سالگی	تمرینات ورزشی (شنا)	KCNQ1	11p15
LQT2	اوائل دوران بزرگسالی	استرس / خواب	KCNH2 (HERG)	7q35
LQT3	اوائل دوران بزرگسالی	استرس / خواب	SCN5A	3p21
LQT4	بزرگسالی		Ankyrin- B	4q25
LQT5	کودکی		KCNE1	21q22
LQT6	بزرگسالی		KCNE2	21q22
LQT7 (Andersen syndrome)	بزرگسالی		KCNJ2	17q23
Brugada syndrome	بزرگسالی		SCN5A	3p21
CPVT	کودکی / نوجوانی	استرس	RYR2	1q42
ARVC1	کودکی / نوجوانی		TGFB3	14q23
ARVC2	کودکی / نوجوانی		RYR2	1q42
ARVC3,4,5,6,7	کودکی / نوجوانی			14q12, 2q32, 10p14,10q22
ARVC8	کودکی / نوجوانی		Desmoplakin	6p24
ARVC9	کودکی / نوجوانی		PKP2- plakophilin-2	12p11
Naxos disease (autosomal recessive)	کودکی		JUP- plakoglobin	17q21

واقع بر کروموزوم 1q32 ایجاد می‌شود. این ایزوفرم در ماهیچه اسکلتی بیان نمی‌شود، اما وقتی جهش می‌یابد یک هیپوتروفی خفیف و گاهی تحت بالینی ایجاد می‌کند. متأسفانه، میزان بروز بالائی از مرگ‌های ناگهانی وجود دارد.

اکنون آزمایشات ژنتیکی همراه با خدمات بالینی در دسترس می‌باشند اما هتروژنیتی گستردهٔ ژنتیکی به این معناست که احتمال یافتن جهش‌ها کم می‌باشد. پس از آنکه در فرد شاخص (index)، تشخیص صورت گرفت، یک شرح حال دقیق خانوادگی تهیه شده و تحقیقات بایستی براساس ECG و اکوکاردیوگرام انجام گردند. غربالگری ممکن است تا زمان بزرگسالی نیاز باشد. در بین موارد مبتلا به کاردیومیوپاتی که به آسانی با یک آزمایش بیوشیمیائی تشخیص داده می‌شوند، بیماری وابسته به X فابری (Fabry) است که در مورد آن جایگزینی آنزیم در دسترس می‌باشد (جدول ۱ـ۲۳ را ببینید).

آتروفی عضلانی و نخاعی

آتروفی عضلانی نخاعی (Spinal muscular atrophy = SMA) واژه‌ای است که برای توضیح یک گروه از بیماری‌های هتروژن از لحاظ بالینی و ژنتیکی به کار می‌رود و این گروه از بیماری‌ها از شایع‌ترین علل ژنتیکی مرگ در دوران کودکی هستند. مشخصه اصلی بیماری، تحلیل سلول‌های شاخی قدامی (anterior horn cells) نخاع است که منجر به ایجاد ضعف پیشرونده عضلانی و نهایتاً مرگ می‌شود.

سه شکل رایج SMA در خردسالان مجموعاً دارای میزان بروز ۱ در ۱۰۰۰۰ بوده و فراوانی حاملین ۱ در ۵۰ می‌باشد. در بین آنها SMA نوع I رایج‌ترین و شدیدترین نوع است. اگرچه در این بحث فقط سه نوع از بیماری‌های این گروه بحث می‌شود، اما در حال حاضر مشخص شده که طیف بیماری پیوسته (Continum) می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

آتروفی عضلانی و نخاعی نوع I (بیماری وردینگ ـ هافمن [Werding- Hoffman])

این نوع SMA در هنگام تولد و یا در شش ماهه اول پس از تولد وجود دارد و در آن هیپوتونی شدید و فقدان حرکات خودبخودی دیده می‌شود. گاهی اوقات مادر متوجه کاهش قدرت و فراوانی حرکات جنین در داخل رحم می‌شود. این کودکان دارای توانایی ذهنی طبیعی بوده و در اثر ضعف ماهیچه‌ای شدید که بر روی عملکردهای تنفسی و بلع اثر می‌گذارد، در دو سال اول زندگی فوت می‌کنند. تشخیص به‌وسیلهٔ الکترومیوگرافی (electromyography) تأیید شده و هیچ وسیلهٔ مؤثری برای درمان و یا حتی به تأخیر انداختن سرعت پیشرفت بیماری وجود ندارد.

آتروفی عضلانی و نخاعی نوع II

این نوع خفیف‌تر از نوع I بوده و سنّ شروع بیماری بین ۶ تا ۱۸ ماهگی است. همانند نوع I ضعف ماهیچه‌ای و هیپوتونی جزء مشخصه‌های اصلی بیماری هستند. این کودکان می‌توانند بدون کمک گرفتن بنشینند، ولی هرگز نمی‌توانند به‌طور مستقل حرکت کنند. سرعت پیشرفت بیماری آهسته بوده و اکثر کودکان مبتلا فقط تا اوایل بلوغ زنده می‌مانند.

آتروفی عضلانی و نخاعی نوع III (بیماری گاگلبرگ – ولندر [Kugelberg- Welander])

این نوع خفیف SMA کودکان و نوجوانان بعد از ۱۸ ماهگی ظاهر می‌شود و تمام بیماران قادرند بدون کمک راه بروند. ضعف ماهیچه‌ای پیشرونده آهسته، باعث می‌شود بسیاری از افراد مبتلا در اوایل بلوغ از صندلی چرخدار استفاده کنند. بقای بلندمدت می‌تواند تحت تأثیر عواملی همانند عفونت‌های تنفسی مکرر و بروز اسکولیوز که در اثر ضعف عضلات نخاعی ایجاد می‌شود، قرار گیرد.

ژنتیک

هر سه نوع SMA با سن شروع در کودکی، توارث اتوزومی مغلوب نشان می‌دهند. چندین شکل نادرتر SMA نیز گزارش شده است و اشکال SMA با سن شروع در بزرگسالی ممکن است دارای توارث اتوزومی غالب باشند. SMA نوع I عموماً

درجه بالایی از همبستگی درون خانوادگی نشان می‌دهد، یعنی افراد مبتلا در یک خانوادهٔ تقریباً علائم بالینی یکسانی دارند. تنوع علائم در درون خانواده، در خانواده‌های مبتلا به SMA نوع II و III کاملاً مشهود است. در همهٔ انواع SMAها با سن شروع در کودکی، ژن دخیل SMN1 است.

نقشه‌برداری و تعیین ژن آتروفی عضلانی و نخاعی

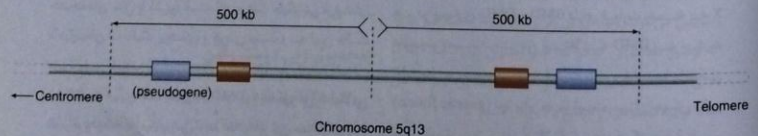
در هر سه شکل SMA مربوط به کودکان، لکوس مورد نظر در سال ۱۹۹۰ با استفاده از آنالیز پیوستگی بر روی ناحیه کروموزومی 5q نقشه‌برداری شد. نقشه‌یابی با جزئیات بیشتر یک ناحیه (kb) ۱۰۰۰ کیلوبازی را مشخص کرد که دربرگیرندهٔ یک قطعه ۵۰۰ کیلوبازی مضاعف معکوس بود (شکل ۱۰ـ۱۹). از ویژگی‌های این ناحیه ناپایداری زیاد، چندین مضاعف‌سازی DNA و تعداد نسبتاً زیادی ژن‌های کاذب است.

در ناحیه کاندید دو ژن متفاوت وجود داشت که بروز بالای حذف‌شدگی را در SMA نشان می‌دهند: ژن‌های *SMN* و *NAIP* که هر دو دارای دو نسخه تقریباً یکسان هستند. امروزه به ژن‌های SMN، ژن‌های SMN1 و SMN2 گفته می‌شود (ژن کاذب SMN1، تقریباً دارای همولوژی ۹۹٪ با ژن عملکردی است). در ۹۵ تا ۹۸٪ موارد، در همهٔ بیماران مبتلا به SMA با شروع بیماری در خردسالی ژن SMN1 در اگزون‌های ۷ـ۸ حذف هموزیگوت نشان می‌دهد. در ۱ تا ۲٪ بیماران SMA با شروع بیماری در خردسالی که حذف اگزون‌های ۷ـ۸ را در یکی از آلل‌های خود ندارند، جهش نقطه‌ای شناسایی شده است. تعداد نسخه‌های SMN2 که به صورت پشت سر هم و با آرایش سیس بر روی هر کروموزوم قرار گرفته‌اند، بین صفر تا پنج نسخه است. این ژن رونوشت مشابهی با SMN1 تولید می‌کند، اما برای جبران کامل آن کافی نیست. با این وجود حضور کپی‌های SMN2 باعث تعدیل فنوتیپ و ایجاد شکل خفیف‌تری از بیماری می‌شود.

ژن دیگر که وجودش از همان ابتدا مشخص شده بود، ژن NAIP است که پروتئین مهار کننده آپاپتوز عصبی (neuronal apoptosis- inhibitory protein) را تولید می‌کند و در ۴۵٪ افراد با SMA نوع I و ۲۰٪ افراد مبتلا به SMA نوع II و III حذف نشان می‌دهد. هر چند براساس اهداف ژنتیک ملکولی بالینی، دیگر این حذف‌ها مرتبط در نظر گرفته نمی‌شوند.

کاربردهای بالینی و چشم‌اندازهای آینده

SMN1 همیشه در SMA جهش پیدا می‌کند و در اکثر موارد این جهش از نوع حذف در اگزون‌های ۷ـ۸ بوده و در بقیهٔ موارد به علت جهش نقطه‌ای در این ژن است. بنابراین تست‌های تشخیصی بسیار مطمئن می‌باشند و در صورت درخواست والدین (با فرض این که هر دو حامل بیماری باشند)، تشخیص پیش از تولد یک گزینه است. تشخیص حاملین بر مبنای تعیین تعداد نسخه‌های ژن *SMN1* دارای اگزون ۷ در یک فرد انجام می‌شود. با این حال تفسیر داده‌های حاصل ممکن است مشکل باشد زیرا در برخی از حاملین تعداد نسخه‌های ژن *SMN1* طبیعی است، که علت حضور دو نسخه از ژن *SMN1* با آرایش سیس بر روی یک کروموزوم و یا جهش نقطه‌ای در ژن *SMN1* می‌باشد. در حدود ۴٪ جمعیت عادی، دارای دو نسخه از ژن *SMN1* بر روی یک کروموزوم منفرد هستند. علاوه بر این ۲٪ افراد مبتلا به SMA دارای جهش از نو (*de novo*) هستند، به این معنا که فقط یکی از والدین آنها حامل جهش است. به دلیل این مشکلات، آزمایش تعیین حاملین SMA، باید به‌صورت مشاورهٔ ژنتیک رسمی و تخصصی ارائه شود.



شکل ۱۰ـ۱۹: مضاعف‌سازی معکوس ژن‌های NAIP و SMN. زمانی که هر دو نسخه (آلل) ژن SMN1 جهش پیدا کنند بیماری SMA ایجاد می‌شود (توارث آتوزومی مغلوب): در ۹۵ تا ۹۸٪ موارد حذف در اگزون ۷ـ۸ و در بقیه موارد جهش نقطه‌ای علت ایجاد بیماری است. neuronal apoptosis- inhibitory protein : NAIP ؛ Survival motor neuron : SMN.

دیستروفی عضلانی دوشن

دیستروفی عضلانی دوشن (Duchenne muscular dystrophy - DMD) = شایع‌ترین و وخیم‌ترین نوع دیستروفی ماهیچه‌ای است. نام بیماری به نام یک متخصص اعصاب فرانسوی (Guillaume Duchenne) که یک مورد از بیماری را در سال ۱۸۶۱ گزارش کرد، نامگذاری شده است. یک بیماری مشابه اما خفیف‌تر، دیستروفی عضلانی بکر (Becker muscular dystrophy = BMD) است که به علت جهش در ژن یکسانی ایجاد می‌شود. میزان بروز DMD و BMD به ترتیب حدود ۱ در ۳۵۰۰ و ۱ در ۲۰۰۰۰ مرد است. تلاش‌های فراوانی در حال حاضر در جریان هستند، تا روش‌های جدیدی برای درمان بیماری ابداع کنند.

ویژگی‌های بالینی

پسرهای مبتلا به DMD معمولاً در سن ۳ تا ۵ سالگی دارای ضعف ماهیچه‌ای پیشرونده شده که پیشروی آن آهسته بوده و منجر به ایجاد حرکات بدنی ناهماهنگ، عدم توانایی برای دویدن با سرعت بالا و وجود مشکلاتی در برخاستن از روی زمین می‌شود. بلند شدن از روی زمین معمولاً از طریق کشیدن و بالابردن ساق‌ها و ران‌های پا به سمت بالا حاصل می‌شود، که به این نحوه برخاستن از زمین علامت گاور (Gower's sign) می‌گویند. اکثر پسران مبتلا به دلیل ضعف شدید عضلات پروکسیمال ساق پا تا سن ۱۱ سالگی به صندلی چرخدار نیاز پیدا می‌کنند. تخریب ماهیچه‌ای بیشتر، منجر به انحنای رو به جلوی بیش از حد کمر (lumber lordosis) گرفتگی مفاصل و نقایص قلبی ـ تنفسی می‌شود که بدون اقدامات حمایتی و تهاجمی، میانگین سنّ در زمان مرگ ۱۸ سالگی است.

در معاینات پسران مبتلا به DMD افزایش اندازه ماهیچه‌های ساق پا مشهود است، که به علت جایگزینی فیبرهای ماهیچه‌ای با بافت پیوندی و چربی است و به این حالت هیپرتروفی کاذب (pseudohypertrophy) می‌گویند (شکل ۱۱ـ۱۹). به همین علت گاهی به DMD، **دیستروفی عضلانی هیپرتروفیک کاذب** نیز می‌گویند. علاوه بر این حدود یک سوم پسران مبتلا به DMD اختلال جزئی تا متوسط در توانایی‌های ذهنی نشان می‌دهند، به‌طوری که متوسط IQ آنها ۸۳ است.

شکل ۱۱ـ۱۹: قسمت پائینی پای یک فرد بالغ مبتلا به دیستروفی عضلانی بکر که در آن تحلیل بخش پروکسیمال و هیپرتروفی کاذب ساق پا مشهود است.

نمای بالینی BMD نیز بسیار شبیه DMD است، با این تفاوت که فرآیند بیماری دارای دورهٔ تهاجمی کمتری بوده و سن متوسط شروع بیماری ۱۱ سال است و بسیاری از مبتلایان تا سنین بزرگسالی به خوبی قادر به حرکت هستند. امید به زندگی در کل فقط به‌طور مختصری کاهش می‌یابد. تعداد کمی از بیماران با جهش‌های اثبات شده در ژن DMD/BMD، حتی در دهه پنجم و ششم زندگی خود فاقد علائم بالینی می‌باشند.

ژنتیک

هر دو بیماری DMD و BMD دارای توارث وابسته به X مغلوب هستند. مردان مبتلا به DMD به ندرت تولید مثل می‌کنند و بنابراین قدرت بقاء و تولیدمثل ژنتیکی (genetic fitness) آنها برابر صفر است، میزان جهش برابر است با میزان بروز مردان مبتلا تقسیم بر سه، که به‌طور تقریبی ۱:۱۰,۰۰۰ تخمین زده می‌شود و یکی از بالاترین نرخ‌های ایجاد جهش‌های شناخته شده در انسان می‌باشد.

شناسایی ژن مربوط به DMD

شناسایی ژن مربوط به DMD ـ ژن دیستروفین (dystrophin) ـ در زمان خود یک دستاورد علمی بزرگ بود، زیرا از استراتژی کلون‌سازی موضعی به طور موفقیت‌آمیزی استفاده شد. نشانهٔ اولیه در مورد جایگاه DMD توسط گزارشی که در آن چند ژن مبتلا به DMD، دارای جابه‌جایی متعادل X ـ اتوزوم بودند فراهم شد که کروموزوم X در جابه‌جایی در جایگاه Xp21 دچار شکستگی شده بود. در این زنان، در سلول‌هایی که در آنها کروموزوم X دخیل در جابه‌جائی (derivative) به‌طور تصادفی غیرفعال می‌شد، به دلیل غیرفعال‌شدن قطعهٔ آتوزومی (که طی جابه‌جایی به کروموزوم X منتقل شده بود) دیگر بقاء نداشتند (شکل ۱۶ـ ۷). در نتیجه سلول‌هایی که در آنها کروموزوم X طبیعی به طور تصادفی غیرفعال شده بود احتمال زنده ماندشان بیشتر بود. در نتیجه کروموزوم مشتق شده از X ـ اتوزوم در اکثر رده‌های سلولی فعال بوده و اگر نقطه شکست به یک ژن مهم که در این مثال دیستروفین است آسیب وارد کرده باشد، این زن به بیماری مورد نظر مبتلا خواهد شد.

شواهد بیشتر در نقشه‌برداری از ژن دیستروفین در پسران مبتلایی به‌دست آمد که دارای یک ریزحذف آشکار در Xp21 بودند و در مرحله بعدی جداسازی ژن، شناسایی یک توالی حفظ شده در کتابخانه cDNA ماهیچه بود، که نشان داده شد که این توالی دربرگیرندهٔ اگزون‌های ژن می‌باشد. این مرحله از کار در سال ۱۹۸۷ به پایان رسید.

ژن دیستروفین از بُعد ملکولی ژن بزرگی است که ۷۹ اگزون داشته و DNA ژنومی آن ۲/۳ میلیون جفت باز طول دارد، اگرچه فقط ۱۴ کیلوباز از آن به یک mRNA بالغ رونویسی می‌شود. رونویسی در مغز و ماهیچه‌ها انجام می‌شود که توضیح دهندهٔ این است که چرا پسران مبتلا به DMD دارای مشکلات یادگیری هستند و اندازه بزرگ ژن نیز ممکن است توجیه‌کننده میزان جهش بالای آن باشد.

جهش‌های ژن دیستروفین

حذف‌ها تقریباً در هر اندازه و در هر مکانی از ژن دیستروفین می‌توانند رخ دهند که دو سوم جهش‌های دیستروفین را شامل شده و منحصراً در میوز مادری به دلیل کراسینگ‌اور نابرابر رخ می‌دهند. معدودی از مردان مبتلا که دارای مضاعف‌سازی (duplication) بودند، نیز گزارش شده‌اند. نقاط داغ جهش‌های حذفی در ۲۰ اگزون اول و در حوالی اگزون‌های ۴۵ تا ۵۳ می باشند. یکی از این نقاط داغ حذف در اینترون ۷ است که حاوی تجمعی از توالی‌های DNA تکراری شبه ترانسپوزونی بوده و می‌تواند جفت‌شدن غیرصحیح را در میوز تسهیل کرده، که طی کراسینگ‌اور در آن نقطه باعث تولید محصولات دارای حذف و مضاعف‌شدن می‌شود.

جهش حذف در مبتلایان DMD معمولاً سبب می‌شود که قالب خواندن (reading frame) در ترجمه مختل شود. اما حذف‌هایی که در مردان مبتلا به BMD دیده می‌شود، معمولاً باعث تغییر در قالب خواندن نمی‌شود (یعنی جهش در چارچوب [in frame] هستند). این بدان معنی است که توالی آمینواسیدی محصول پروتئینی در پایین دست بخش دارای حذف‌شدگی سالم بوده و به همین دلیل است که در مبتلایان به BMD فنوتیپ خفیف‌تر است. جهش‌ها در یک سوم دیگر پسران مبتلا به DMD شامل ایجاد کدون خاتمه، جهش‌های تغییر چارچوب، تغییر توالی‌های پیرایش و جهش‌های پروموتور هستند. اکثر این جهش‌ها منجر به کدون پایان زودهنگام در پروتئین شده و منجر به تولید اندک پروتئین و یا عدم تولید آن می‌شود. برخلاف حذف‌ها، جهش‌های نقطه‌ای در ژن دیستروفین اغلب در میوز پدری ایجاد شده و به احتمال قوی علت ایجاد آنها اشتباه در همانندسازی DNA است. در حال حاضر امکان توالی‌یابی کامل ژن دیستروفین وجود دارد که باعث ایجاد تغییرات اساسی در روش‌های تشخیص مبتلایان و حاملین شده است.

محصول ژنی دیستروفین

پروتئین ۴۲۷ کیلو دالتونی دیستروفین برای اتصال اکتین درون سلولی به لامینین (laminin) خارج سلولی در اطراف غشای سلول ماهیچه‌ای تجمع پیدا می‌کند. عدم حضور دیستروفین، مانند آنچه که در DMD دیده می‌شود باعث تحلیل تدریجی

سلول‌های ماهیچه‌ای می‌شود. حضور دیستروفین را در نمونه‌های بیوپسی ماهیچه می‌توان به‌وسیله ایمنوفلئورسانس ارزیابی کرد. سطوح کمتر از ۳ درصد قابل تشخیص است. در نمونه‌های بیوپسی ماهیچه‌ای از مردان مبتلا به BMD، دیستروفین ناهنجاری‌های کیفی نشان می‌دهد تا نقایص آشکار کمّی.

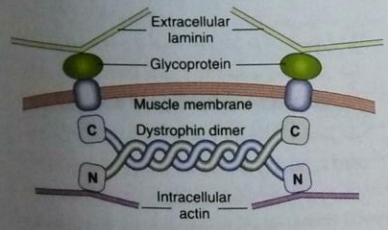
دیستروفین از طریق دومن انتهای کربوکسیل خود به کمپلکس گلیکوپروتئینی در غشای سلول ماهیچه‌ای متصل می‌شود (شکل ۱۲-۱۹). این کمپلکس گلیکوپروتئینی شامل چندین زیرواحد است که ناهنجاری‌های مربوط به آنها سبب ایجاد دیگر نقایص ماهیچه‌ای ژنتیکی نادر، از جمله انواع مختلف دیستروفی عضلانی لیمب گردل (limb girdle muscular dystrophy) و دیستروفی عضلانی مادرزادی می‌شود.

تشخیص حاملین

قبل از ابداع آنالیز DNA، تشخیص حاملین بر مبنای ترکیبی از اطلاعات شجره‌نامه و آزمایش کراتین کیناز (CK) سرمی انجام می‌شد. سطح CK در پسران مبتلا به DMD افزایش شدید دارد و در حدود دو سوم حاملین نیز اندکی افزایش سطح کراتین کیناز سرمی را نشان می‌دهند (به شکل ۱-۲۰ مراجعه کنید). امروزه سنجش سطح CK فقط گاهی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا تست‌های DNA به‌طور روزافزونی دقیق‌تر می‌شوند. در بعضی از مواقع در شرایطی که DNA فرد مذکر مبتلا در دسترس نباشد و ممکن است DNA فرد مذکر سالم در خانواده در دسترس باشد، مطالعات پیوستگی هنوز می‌تواند مفید واقع شوند؛ هر یک از شرایط باید به‌طور مجزا ارزیابی شوند. به دلیل وجود نرخ نوترکیبی بالا در حدود ۱۲٪، در طول ژن DMD، زمانی که در تشخیص از روش آنالیز پیوستگی استفاده می‌شود باید دقت‌های لازم را به عمل آورد.

چشم‌اندازهای درمانی

در حال حاضر هیچ درمانی برای DMD و BMD وجود ندارد، اگرچه فیزیوتراپی برای حفظ تحرک و جلوگیری از انقباض عضلانی و گرفتگی مفاصل سودمند است. ژن درمانی تنها امید واقع‌گرایانه را در کوتاه‌مدت و بلندمدت پیشنهاد می‌کند چندین روش ژن درمانی در موش‌هایی که به‌طور طبیعی و یا به‌صورت ترانسژنیک دارای دیستروفی عضلانی و فاقد پروتئین دیستروفین بودند، امتحان شده‌اند. این روش‌ها شامل تزریق مستقیم DNA نوترکیب، تزریق میوبلاست‌ها و ترانسفکشن وکتورهای رتروویروسی و آدنوویروسی حامل مینی‌ژن دیستروفین (که حاوی توالی‌هایی است که دومن‌های مهم عملکردی را کد می‌کند) می‌باشند. روش دیگر تکنولوژی آنتی‌سنس برای جلوگیری از فعالیت توالی تشدید کننده پیرایش اگزونی (exon splicing enhancer sequence) و تولید پروتئینی با حذف‌های در چارچوب که دارای مقداری عملکرد است (یعنی ایجاد فنوتیپ BMD به جای فنوتیپ DMD) می‌باشد. موش‌های مبتلا به دیستروفی عضلانی فاقد دیستروفین وقتی که به طریقی بیان یک پروتئین جبران‌کننده ثانوی مانند یوتروفین (Utrophin) در آنها فعال شد، ترمیم ماهیچه‌ای خودبه‌خودی را نشان دادند. این پروتئین معادل دیستروفین بوده و در جنین بیان می‌شود و دارای درجه بالای همولوژی با دیستروفین است. موش‌های تغییر یافته توسط مهندسی ژنتیک که در هر دو پروتئین یوروتروفین و دیستروفین دارای جهش بودند، دچار دیستروفی عضلانی از نوع DMD شدند. اگر ژن یوتروفین را بتوان به طریقی در آنها (همانند موش‌های فاقد دیستروفین) فعال کرد، ممکن است بتوان اثرات درمانی را در آنها مشاهده کرد.



شکل ۱۲-۱۹: ساختار احتمالی ملکولی پروتئین دیستروفین که به‌صورت یک دایمر ترسیم شده است و اکتین داخل سلولی را به لامینین خارج سلولی متصل می‌کند.

هموفیلی

هموفیلی (hemophilia) به دو شکل است: A و B. *هموفیلی A* رایج‌ترین ناهنجاری ارثی شدید انعقاد خون است که میزان بروز آن ۱ در هر ۵۰۰۰ پسر است. این بیماری به علت کمبود فاکتور VIII (که به همراه فاکتور IX نقش اساسی در مسیر داخلی فعال‌سازی پروترومبین به ترومبین ایفا می‌کند) ایجاد می‌شود. سپس ترومبین فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند. فیبرین یک چارچوب ساختاری را برای لخته‌شدن خون فراهم می‌کند. در تالمود (Talmud) [مجموعه قوانین مدنی و شرعی یهودیان] به وجود هموفیلی و اینکه مردان بسیار بیشتر از زنان به این بیماری مبتلا می‌شوند اشاره شده است و این بیماری توسط مقامات یهودی حدود ۲۰۰۰ سال پیش شناخته شده بود. به همین دلیل آنها پسران خواهران مادرانی که دارای پسری مبتلا به این بیماری بودند را از ختنه‌شدن (Circumcise) معاف می‌کردند. ملکه ویکتوریا حامل این بیماری بود. علاوه بر اینکه او پسری مبتلا به نام لئوپولد داشت، بیماری را از طریق دو دخترش به اکثر خانواده‌های سلطنتی اروپا نیز منتقل کرد (شکل ۱۳-۱۹).

هموفیلی B که تقریباً ۱ در ۴۰۰۰۰ مرد را مبتلا می‌سازد، به علت کمبود فاکتور IX ایجاد می‌شود. به این ناهنجاری، **بیماری کریسمس** (Christmas) نیز می‌گویند و به هموفیلی A نیز گاهی اوقات، هموفیلی کلاسیک، می‌گویند.

ویژگی‌های بالینی

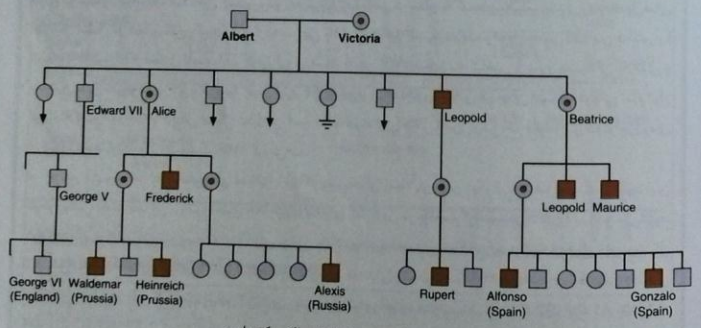
ویژگی‌های بالینی در هر دو نوع هموفیلی مشابه بوده و از یک خونریزی ملایم ناشی از یک آسیب جدی گرفته تا خونریزی خودبه‌خودی به درون ماهیچه‌ها و مفاصل را شامل می‌شود. شدت بیماری ارتباط نزدیکی با کاهش فعالیت فاکتور VIII و IX دارد. فعالیت کمتر از ۱٪ معمولاً با تمایل به خونریزی شدید در لحظه تولد و بعد از آن مرتبط است. خونریزی به درون مفاصل باعث تورم و درد شدید می‌شود و اگر این خونریزی مکرراً رخ دهد، باعث آرتروپاتی (بیماری مفصلی) همراه با ناتوانی شدید می‌شود (شکل ۱۴-۱۹). افراد مبتلای یک خانواده معمولاً دارای شدت بیماری یکسانی هستند.

ژنتیک

هر دو نوع هموفیلی توارث وابسته به X مغلوب از خود نشان می‌دهند. جایگاه ژنی هر دو در کنار یکدیگر نزدیک انتهای دیستال Xq است.

هموفیلی A

فاکتور VIII شامل ۲۶ اگزون بوده و (kb) ۱۸۶ کیلوباز طول دارد که از آن یک رونوشت mRNA بالغ ۹ کیلوبازی تولید می‌شود. حذف‌ها ۵٪ همه موارد را شامل شده و معمولاً سبب از بین رفتن کامل بیان فاکتور VIII می‌شود. علاوه بر این



شکل ۱۳-۱۹: شجره‌نامه‌ای که نشان‌دهنده توزیع هموفیلی در بین نسل‌های ملکه ویکتوریاست.

شکل ۱۴ـ۱۹: قسمت پایینی پای یک مرد مبتلا به هموفیلی که بیانگر اثر خونریزی مکرر به درون زانوهاست.

صدها جهش از نوع تغییر چارچوب، جهش‌های بی‌معنی (nonsense) و بدمعنی (missense) در کنار درج‌ها (insertions) و یک وارونگی فلیپ (flip inversion) جهش جدیدی که اولین بار در سال ۱۹۹۳ گزارش شد، نیز در این ژن شناسایی شده‌اند. وارونگی‌ها ۵۰٪ کل موارد شدید هموفیلی را که در آن فعالیت فاکتور VIII کمتر از یک درصد است، شامل می‌شود. وارونگی‌ها در اثر نوترکیبی بین یک ژن کوچک که A نامیده می‌شود و در درون اینترون ۲۲ فاکتور VIII واقع شده و نسخه دیگر ژن A که در بالادست و در نزدیکی تلومر واقع شده، ایجاد می‌شود (شکل ۱۵ـ۱۹). این وارونگی ژن فاکتور VIII را از هم گسیخته و منجر به سطح فعالیت بسیار پایین فاکتور VIII می‌شود. تست ژنتیکی ساده بوده، اما برای تشخیص جهش‌های متعدد دیگر ممکن تعیین توالی مستقیم ژن لازم باشد.

بیماری وُن ویلبرند

بیشتر بدانیم ۱ـ۱۹

اختلال ارثی در عملکرد یک کمپلکس گلیکوپروتئینی چند زیرواحدی (موسوم به فاکتور وُن ویلبرند یا vWF) در پلاسمای خون، پلاکت‌ها و بافت پیوندی تحت اندوتلیال رگ‌های خونی منجر به ایجاد یک گروه هتروژن از بیماری‌های مربوط به عدم انعقاد خون تحت عنوان بیماری وُن ویلبرند (Von Willebrand) یا سندرم وُن ویلبرند ـ جارگنز می‌شوند. فاکتور وُن ویلبرند دارای دو عملکرد بیولوژیک است: این گلیکوپروتئین به گیرنده اختصاصی در سطح پلاکت‌ها و بافت پیوندی زیر سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود و نقش یک پل (اتصال‌دهنده) بین پلاکت و نواحی آسیب‌دیده یک رگ را ایفاء می‌کند. این فاکتور با اتصال به فاکتور VIII انعقادی باعث پایدار کردن آن می‌شود. نقص vWF منجر به کاهش و عدم چسبندگی پلاکتی و همچنین نقص ثانویه فاکتور VIII می‌شود. نقص ارثی vWF رایج‌ترین ناهنجاری انعقادی در مردان است که فراوانی تمام انواع این اختلالات ۱ در ۲۵۰ و فراوانی اشکال شدید آن ۱ در ۸۰۰۰ است. این اختلال اولین بار در یک خانواده بزرگ در جزیره‌ای در فنلاند توسط اریک وُن ویلبرند در ۱۹۲۶ گزارش شد.

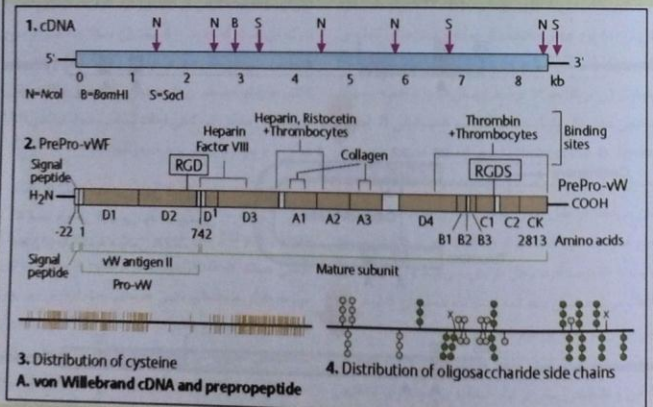
فاکتور وُن ویلبرند توسط سلول‌های اندوتلیال، مگاکاریوسیت‌ها و احتمالاً در برخی دیگر از بافت‌ها تولید می‌شود. این گلیکوپروتئین توسط یک ژن بزرگ (با طول ۱۷۸ کیلوباز)، دارای ۵۲ اگزون در موقعیت کروموزومی 12pter ساخته می‌شود. mRNA بالغ ۸۷۰۰ نوکلئوتیدی ساخته شده دارای چندین جایگاه محدود شونده پلی‌مورفیک است (پیک‌ان‌های قرمز، شکل A1). این رونوشت یک پره پروتئین ۲۸۱۳ اسیدآمینه‌ای می‌سازد که دارای یک توالی نشانهٔ ۲۲ اسیدآمینه‌ای و ۵ دومن تکراری عملکردی شامل A، D و CK است (شکل A2). این دومن‌ها از انتهای آمینو به ترتیب شامل D1، D2، D3، A1، A2، A3، D4، B1، B2، B3، C1، C2 و CK هستند. یک توالی ۷۴۱ اسیدآمینه‌ای واقع در D1 و D2 معادل آنتی‌ژن II وُن‌ویلبرند

(vWantigen II) است. مناطق مختلف دارای نواحی اتصال به فاکتور VIII، هپارین، کلاژن، پلاکت‌ها و ترومبین هستند. یک توالی ۴ اسیدآمینه‌ای موسوم به RGDS (شامل Arg-Gly-Asp) در انتهای C واقع شده و به عنوان جایگاه اتصال vWF عمل می‌کند. فاکتور vW حاوی ۸/۳ درصد سیستئین است (۳۳۴ سیستئین از ۲۸۱۳ اسیدآمینه) است که بیشتر در انتهای آمینو و کربوکسیل متمرکز شده‌اند، در حالی که سه دومن A دارای سیستئین اندکی می‌باشند (شکل A3). پس از انجام تغییرات پس از ترجمه، vWF پلاسمایی بالغ دارای ۱۲ زنجیره اولیگوساکاریدی است که ۱۹ درصد وزن نسبی ملکول vWF را شامل می‌شود (شکل A4).

توالی سیگنالی پره پروتئین پس از ترجمه بر روی شبکهٔ اندوپلاسمی زبر، بازیابی شده و پروپروتئین ایجاد می‌شود. دو پروتئین با اتصال از انتهای کربوکسیل به یکدیگر با ایجاد پیوند دی‌سولفیدی، یک دایمر ایجاد می‌کنند. این دایمرها واحدهای تکراری یا پروتومرهای یک vWF بالغ خواهند بود. پروپروتئین دایمریزه شده vWF به دستگاه گلژی منتقل شده و در آنجا آنتی‌ژن پروپروتئین vWF بازیابی می‌شود. vWF بالغ و آنتی‌ژن II (vWag II) در وزیکول‌هایی موسوم به اجسام ویبل ـ پالاد (weibel-palade) در زیر غشای سلول‌های اپیتلیال ذخیره می‌شوند (شکل B).

vWF به طریقه ذیل در مسیر داخلی هموستاز (انعقاد خون) شرکت می‌کند. vWF به عنوان یک حامل پروتئینی برای فاکتور VIII عمل می‌کند. این حامل با اتصال به گیرنده پلاکتی GpIb در مکان‌های آسیب اندوتلیال، پلی را بین بافت پیوندی تحت اندوتلیال رگ و پلاکت ایجاد می‌کند.

در بیماری وُن ویلبرند انعقاد خون صورت می‌گیرد، اما زمان انعقاد طولانی‌تر است. خونریزی به جای رخ دادن در مفاصل عمدتاً در بافت‌های موکوسی ـ پوستی اتفاق می‌افتد. بیماری شامل چند زیر نوع است. در نوع I و III نقص کمّی وجود داشته و در نوع II نقص کیفی است. نوع I که شامل زیرنوع‌های IA و IB است، شایع‌ترین شکل بیماری می‌باشد (۷۰٪ بیماران را شامل می‌شود).



شکل A: (۱) cDNA، (۲) پره پرو پروتئین vWF و (۳) توزیع اسیدآمینه سیستئین در vWF و (۴) توزیع زنجیرهای اولیگوساکاریدی vWF که ۱۹ درصد وزن نسبی گلیکوپروتئین vWF را شامل می‌شوند.

در هموفیلی A نیز مانند DMD جهش‌های نقطه‌ای در سلول‌های رده زاینده مرد اتفاق می‌افتد، در حالی که جهش‌های حذفی عمدتاً در زنان رخ می‌دهد. جهش وارونگی فلیپ در سلول‌های زایشی در مردان ۱۰ برابر بیشتر از سلول‌های زایشی زنان رخ می‌دهد احتمالاً به این دلیل که Xq در میوز مردان طی نوترکیبی همولوگ جفت نمی‌شود و بنابراین فرصت بیشتری برای نوترکیبی درون کروموزومی با مکانیسم حلقه‌شدن انتهای دیستال بازوی بزرگ را دارد (به شکل ۱۵- ۱۹ مراجعه کنید).

سطح فاکتور VIII در زنان حامل حدود نصف افراد سالم است و ممکن است باعث تمایل آنها به خونریزی شود. سابق بر این تشخیص حاملین بر مبنای نسبت فعالیت انعقادی فاکتور VIII به سطح آنتی‌ژن فاکتور VIII انجام می‌شد، مانند آزمایش سنجش CK در بیماران DMD، اما این آزمایش همیشه تمایزدهنده نیست و امروزه آنالیز مستقیم جهش مرسوم شده است. گاهی اوقات برای تعیین وضعیت حاملین آنالیز پیوستگی انجام می‌گیرد.

هموفیلی B

ژن فاکتور IX شامل ۸ اگزون بوده و (kb) ۳۴۰ کیلوباز طول دارد. بیش از ۸۰۰ نوع جهش مختلف از جمله جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌ها و اضافه‌شدن‌ها تا به حال گزارش شده است، اما آنالیز ۲/۲ کیلوباز از ژن می‌تواند ۹۶ درصد جهش‌ها را در همه بیماران تشخیص دهد. یک واریانت نادر که به **هموفیلی B لیدن** (hemophilia B leyden) مشهور است، خصوصیت بسیار نامعمول بیان وابسته به سن (age-dependent expression) نشان می‌دهد. در طول دوران کودکی بیماری بسیار شدید بوده و سطح فعالیت فاکتور IX کمتر از ۱٪ است. پس از بلوغ این سطح فعالیت تا ۵۰ درصد افراد نرمال افزایش می‌یابد و بیماری بدون علامت می‌شود. نشان داده شده است که هموفیلی B لیدن به دلیل جهش در ناحیه پروموتر ایجاد می‌شود.

امروزه به ندرت تعیین سطح فعالیت فاکتور IX در تشخیص حاملین و تشخیص پیش از تولد استفاده می‌شود، برای تشخیص هر دو حالت با اطمینان بسیار بالا از آنالیز مستقیم جهش‌ها استفاده می‌شود.

درمان

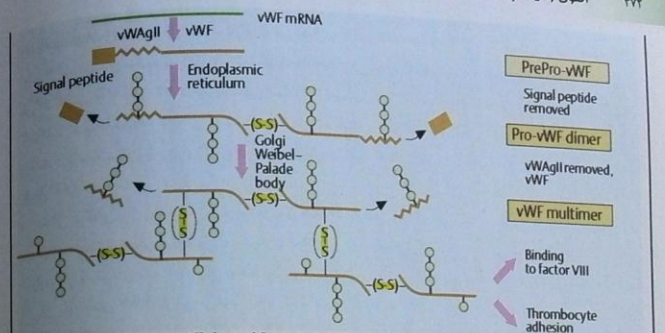
جایگزینی پروتئین

برای مدت زمان طولانی در هر دو نوع هموفیلی از فاکتورهای IX و VIII مشتق از پلاسما، جهت درمان استفاده می‌شد. فاکتور VIII موجود در فراکشن رسوب داده شده با سرما (Cryoprecipitate) مربوط به پلاسمای تغلیظ شده، به‌طور گسترده‌ای برای درمان جایگزینی (replacement therapy) استفاده می‌شد. به دلیل اینکه نیمه عمر پروتئین ۸ ساعت است، بنابراین در حین جراحی و آسیب‌های جدی نیاز به تزریق مکرر آنها وجود دارد.

دو عیب جدی در بکارگیری این روش مشخص شد. اول اینکه فرآیند خالص‌سازی در آماده‌سازی با رسوب سرمایی مانع انتقال عفونت‌های ویروسی همچون هپاتیت B و HIV نمی‌شود و نتیجه نامطلوب و اجتناب‌ناپذیر آن ابتلاء بسیاری از مردان مبتلا به هموفیلی به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) بود. در یک عمل مناسب، خالص‌سازی بهتر و فرآیندهای غربال‌گری مؤثری توسعه پیدا کردند. همچنین در سال ۱۹۹۴ فاکتور VIII نوترکیب با قیمت گزافی در دسترس قرار گرفت. دومین عیب بزرگ این است که حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به هر دو نوع هموفیلی آنتی‌بادی‌های مهاری تولید می‌کنند که با شناسایی فاکتور مربوطه، سیستم آن را به عنوان یک عامل بیگانه تلقی می‌کند. این مشکل نیز گاهی اوقات با استفاده از فاکتور VIII خوکی و یا سرکوب ایمنی برطرف می‌شود.

ژن درمانی

هموفیلی A و B از این جهت نامزدهای ایده‌آلی برای ژن درمانی هستند که یک افزایش اندک در سطح پلاسمایی فاکتور مربوطه دارای مزیت‌های بالینی عمده‌ای است. آزمایش بر روی حیوانات مدل (موش و سگ) در مورد فاکتور VIII با استفاده از سیستم‌های آدنوویروسی کاهش شدت بیماری هموفیلی A را نشان داده است. تأثیرات آن برای چند ماه ادامه داشت. نتایج مشابه‌ای در مورد تزریق وکتورهای ویروسی مرتبط با آدنو (adeno-associated virus)، بیان‌کننده فاکتور IX به درون

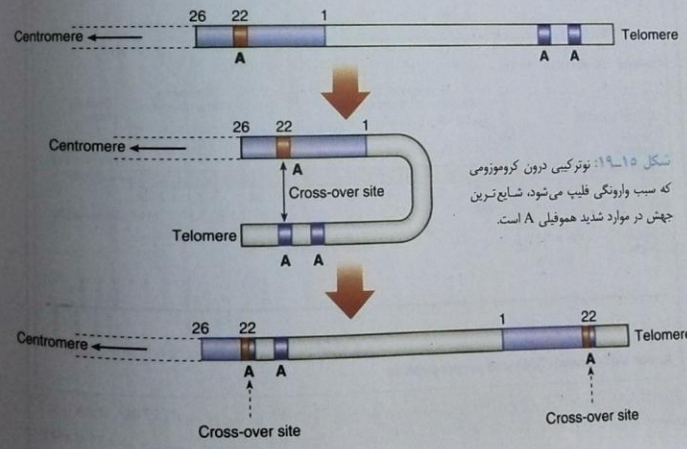


شکل B: نحوه بیوسنتز vWF در مسیر ترشحی سلول‌های مربوطه که مراحل ساخت در شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی انجام گرفته و پروتومرهای بالغ و آنتی‌ژن II فاکتور vW (vWAgII) در وزیکول‌های موسوم به اجسام ویبل ـ پالاد ذخیره می‌شوند.

منبع

Passarge E. **Color Atlas of Genetics**, (3th ed.). Thieme, 2006.

Dudek RW. **BRS Genetics**, Lippincott Williams & Wilkins 2009



شکل ۱۵ـ۱۹: نوترکیبی درون کروموزومی که سبب وارونگی فلیپ می‌شود، شایع‌ترین جهش در موارد شدید هموفیلی A است.

ماهیچهٔ اسکلتی سگ و موش جهت درمان هموفیلی B به دست آمده‌اند.

نتایج اولیه از آزمایشات مشابه در انسان در مبتلایان با بیماری شدید امیدوارکننده بوده و شواهدی از تبدیل حالت شدید بیماری به شکل ملایم‌تر آن وجود داشته است. با این حال، سطح فعالیت افزایش یافتهٔ مختصر فاکتورها به مدت طولانی ادامه‌دار نبوده و اثرات جانبی موقتی همچون تب و کاهش پلاکت (ترومبوسیتوپنی) به دلیل وجود مقدار زیادی آدنوویروس دیده شده است؛ این حالات باعث توقف کارآزمایی (trail) شد. علاوه بر درمان‌های در شرایط بدن موجود زنده (*in vivo*)، تلاش‌هایی هم برای استفاده از سیستم (*ex vivo*) صورت گرفته است. سیستم‌های غیرویروسی و رتروویروسی با موفقیت نسبی در موش‌های مدل به کار گرفته شده‌اند، همچنین استفاده از فیبروبلاست‌های اُتولوگ انسانی نیز باعث افزایش موقتی سطح فاکتور VIII به مدت یک سال، بدون اثرات جانبی شدند. علی‌رغم برخی شکست‌ها، هموفیلی همچنان هدف اصلی ژن درمانی است.

مطالعات بیشتر

Biros I, Forrest S 1999 Spinal muscular atrophy: untangling the knot? J Med Genet 36:1-8

A contemporary account of current understanding of the genetic basis of childhood spinal muscular atrophy.

Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ 2003 Haemophilias A and B. Lancet 361:1801-1809

An excellent recent review.

Brown T, Schwind EL 1999 Update and review: cystic fibrosis. J Genet Counseling 8:137-162

A useful review of recent genetic developments in cystic fibrosis.

Collinge J 1997 Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE). Hum Mol Genet 6:1699-1705

A clear account of human prion diseases and their known causes with particular reference to BSE.

De Paepe A, Devereux RB, Hennekam RCM, et al 1996 Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 62:417-426

Essential reading for those required to make a diagnosis of Marfan syndrome.

Emery AEH 1993 Duchenne muscular dystrophy, 2nd edn. Oxford, UK: Oxford University Press

A detailed monograph reviewing the history, clinical features and genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy.

Harper PS 1996 Huntington's disease, 2nd ed. London: WB Saunders

A comprehensive review of the clinical and genetic aspects of Huntington disease.

Harper PS: Myotonic Dystrophy, 3rd ed. WB Saunders, London, 2001.

A comprehensive review of the clinical and genetic aspects of myotonic dystrophy.

Huson SM, Hughes RA C (eds) 1994 The neurofibromatoses. London: Chapman & Hall,

A very thorough description of the different types of neurofibromatosis. Includes a chapter on the 'Elephant Man'.

Karpati G, Pari G, Molnar MJ 1999 Molecular therapy for genetic muscle diseases-status 1999. Clin Genet 55:1-8

An optimistic review of possible approaches to gene therapy for inherited muscle disorders such as Duchenne muscular dystrophy.

Kay MA, Manno CS, Ragni MV, et al 2000 Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AV vector. Nature Genet 24:257-261

Report of provisional encouraging results of gene therapy in patients with hemophilia B.

Lakich D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Gitschier J 1993 Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. Nature Genet 5:236-241

The first report showing how the common 'flip' inversion is generated.

نکات مهم

۱ـ بیماری هانتینگتون یک بیماری آتوزومی غالب است که مشخصهٔ اصلی آن حرکات کُره مانند و جنون پیشرونده است. جایگاه بیماری بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ نقشه‌برداری شده و اساس جهش در آن شامل افزایش توالی تکراری سه‌نوکلئوتیدی CAG است. ناپایداری میوزی در مردان نسبت به زنان بیشتر بوده و احتمالاً توضیح‌دهنده این مطلب است که شکل شدید و با سن شروع در جوانی این بیماری تقریباً همیشه از پدران مبتلای دارای فنوتیپ خفیف‌تر منتقل می‌شود.

۲ـ دیستروفی میوتونیک دارای توارث آتوزومی غالب است و مشخصهٔ اصلی آن ضعف پیشرونده با سرعت آهسته و میوتونی است. لکوس بیماری در کروموزوم 19q قرار گرفته و جهش در آن شامل گسترش توالی تکراری سه‌نوکلئوتیدی CTG ناپایدار است. پهنهٔ گسترش میوزی در زنان بیشتر بوده و می‌تواند دلیلی بر توارث فرم شدید مادرزادی بیماری، منحصراً از طرف مادر باشد.

۳ـ نوروپاتی حسی و حرکتی ارثی (HMSN) شامل چند بیماری هتروژن از لحاظ ژنتیکی و بالینی است که ویژگی‌های اصلی آنها ضعف و تحلیل پیشرونده ماهیچه‌های دیستال است. فرم شایع‌تر بیماری، HMSN-1a به دلیل مضاعف‌سازی ژن PMP22 موجود بر روی کروموزوم 17p است که پروتئینی را در غشای میلینی اعصاب محیطی کد می‌کند. محصول متقابل گه در اثر حذف به دلیل کراسینگ‌اور نابرابر ایجاد می‌شود یک بیماری خفیف‌تر موسوم به فلج‌های مستعد فشار ارثی (hereditary liability to pressure palsies) است.

۴ـ نوروفیبروماتوز نوع I (NF1) دارای توارث آتوزومی غالب، نفوذ کامل و بیان متغیر است. ژن NF1 واقع بر کروموزوم 17q است و پروتئین نوروفیبرومین را کد می‌کند. ژن NF1 به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور عمل می‌کند که باعث غیرفعال کردن مسیر میتوژنیک در مسیر انتقال پیام وابسته به Ras می‌شود.

۵ـ فیبروزکیستی (CF) دارای توارث آتوزومی مغلوب است و علائم اصلی آن شامل عفونت‌های مکرر سینه و جذب ناقص غذا است. لکوس CF بر روی کروموزوم ۷ قرار گرفته و در آن ناحیه ژن CFTR کدکنندهٔ پروتئین گیرنده‌ای درون غشایی CF می‌باشد. این پروتئین به عنوان کانال کلر عمل کرده و با کنترل سطح کلرید سدیم درون سلولی در حقیقت بر ویسکوزیتهٔ ترشحات موکوسی تأثیر می‌گذارد.

۶ـ فرم کودکی آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) دارای ویژگی‌هایی همچون هیپوتونی و ضعف پیشروندهٔ ماهیچه‌ای است. نحوه توارث به صورت آتوزومی مغلوب بوده و لکوس بیماری بر روی کروموزوم 5q13 نقشه‌برداری شده است. این ناحیه شدیداً ناپایدار بوده و در آن ناحیه تقریباً در همه بیماران مضاعف‌سازی یک قطعه ۵۰۰ کیلوبازی حاوی ژن SMN و نیز یک حذف ژنی مشخص مشاهده می‌شود.

۷ـ دیستروفی عضلانی دوشن با توارث وابسته به X مغلوب است که افراد حامل همگی سالم هستند. لکوس DMD بر روی کروموزوم Xp21 واقع شده و بزرگترین ژن شناخته شده در انسان است. محصول این ژن، دیستروفین بوده که اکتین درون سلولی را به لامینین خارج سلولی متصل می‌کند. شایع‌ترین مکانیسم‌های جهش، حذف‌های مختل کننده چارچوب خواندن (ترجمه) هستند. جهش‌های حذفی که باعث حفظ چارچوب خواندن می‌شوند سبب فرم خفیف‌تر، یعنی دیستروفی عضلانی بکر می‌گردند.

۸ـ هموفیلی A شدیدترین ناهنجاری ارثی مربوط به انعقاد خون در انسان است. این بیماری توارث وابسته به X مغلوب نشان داده و علت ایجاد آن نقص در فاکتور VIII است. شایع‌ترین نوع جهش که باعث ایجاد شکل شدید هموفیلی A می‌شود وارونگی فلیپ است که باعث از هم گسیختگی ژن فاکتور VIII از ناحیهٔ اینترون ۲۲ می‌شود. درمان با مکانیسم جایگزینی بسیار مؤثر بوده و نتایج ژن درمانی در مدل‌های حیوانی امیدوارکننده بوده‌اند و به زودی در انسان‌ها امکان‌پذیر خواهند شد.

فصل ۲۰

غربالگری بیماری‌های ژنتیکی

بیماری‌های ژنتیکی به‌طور جدی بر افراد مبتلا و خانواده‌های آنها اثر می‌گذارند و زوجینی که تمایل دارند فرزند داشته باشند، احتمال دارد فرزندشان مبتلا به یک بیماری ژنتیکی (با بروز ناگهانی) باشد. روش‌ها و ایده‌های ما در رابطه با غربالگری منعکس‌کنندهٔ اثرات متفاوتی است که این دو مورد می‌توانند داشته باشند. اول آنکه، غربالگری برای افراد و زوج‌هائی که به دلیل سابقهٔ خانوادگی مثبت در معرض خطر عمده یا بالائی می‌باشند، وجود دارد. گاهی به آن **غربالگری خانوادگی یا هدف‌گیری شده (Targeted or family screening)** می‌گویند. این روش شامل **غربالگری هتروزیگوت‌ها** یا **ناقلین** و همچنین آزمایش تشخیص پیش از علائم (presymptomatic testing) می‌باشد. دوم اینکه غربالگری در جمعیت عمومی انجام شود، که در معرض خطر کمی می‌باشند ـ گاهی به آن **ژنتیک جامعه (community genetics)** می‌گویند. غربالگری جمعیتی شامل ارائه آزمایشات ژنتیکی به‌طور یکسان به تمام افراد مورد نظر در یک جمعیت مشخص می‌باشد. هدف اولیه آن افزایش خودمختاری فردی است که افراد را قادر می‌سازد درک بهتری از خطرات ژنتیکی و گزینه‌های تولید مثلی‌شان داشته باشند. هدف ثانویه آن جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی و تسکین ناراحتی‌های ناشی از آنها است.

غربالگری افراد در معرض خطر بالا

در اینجا بر طیف بسیار گستردهٔ بیماری‌های ژنتیکی عمومی تمرکز می‌کنیم، برخلاف غربالگری در زمینه ژنتیک سرطان است که در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفت. غربالگری پیش از تولد با جزئیات بیشتر در فصل بعد آورده شده است. اگر به آسانی می‌توانستیم ناقلین بیماری‌های آتوزوم مغلوب و وابسته به X مغلوب و نیز افراد هتروزیگوت را در رابطه با بیماری‌های آتوزوم غالب که کاهش نفوذپذیری یا تأخیر سن بروز را نشان می‌دهند، تشخیص دهیم، آنگاه تاحد زیادی شک و تردید ما در زمان تأمین اطلاعات در مشاورهٔ ژنتیک از بین می‌رفت. به‌طور جالبی آنالیز جهش در ژن‌های عامل این بیماری‌ها، کار را ساده‌تر کرده است. در مواردی که امکان انجام این آنالیز وجود ندارد، حال چه به دلیل در دسترس‌نبودن آزمایش ژنتیکی یا عدم تشخیص آسان پاتولوژی ملکولی در ژن شناخته شده‌ای که با بیماری مورد نظر همراهی دارد، از تعدادی از استراتژی‌ها و انواع آنالیزهای دیگر جهت تشخیص ناقلین بیماری‌های وابسته به X مغلوب و آتوزوم مغلوب و نیز تشخیص پیش از علائم هتروزیگوت‌ها در بیماری‌های آتوزوم غالب استفاده می‌شود.

آزمایش تشخیص حاملین برای بیماری‌های آتوزوم مغلوب و وابسته به X مغلوب

در تعدادی از بیماری‌های آتوزوم مغلوب مثل ناهنجاری‌های مادرزادی متابولیسمی (مثل بیماری تای‌ساکس) و هموگلوبینوپاتی‌ها (مثل بیماری کم‌خونی داسی‌شکل) ناقلین را می‌توان با اطمینان بالائی با استفاده از تکنیک‌های بیوشیمیائی و هماتولوژیکی که در آنها نیاز به آنالیز DNA ضروری نیست، تعیین کرد. در سایر بیماری‌های تک‌ژنی امکان تشخیص یا تأیید وضعیت ناقلی به روش‌های بیوشیمیائی، تنها در بخشی از ناقلین ممکن می‌باشد. برای مثال مطالعهٔ انعقاد خون غیرطبیعی خفیف در زنی که در خطر حامل بودن برای بیماری هموفیلی می‌باشد. بخش عمده‌ای از ناقلین اجباری هموفیلی دارای انعقاد خون طبیعی‌اند. بنابراین یک نتیجهٔ مثبت، اینکه زنی در معرض خطر ناقل‌بودن است را رد نمی‌کند. چندین روش ممکن وجود دارند که با آنها می‌توان ناقلین یک بیماری ژنتیکی را تشخیص داد.

تظاهرات بالینی در ناقلین

اغلب ناقلین در مورد بیماری‌های خاص می‌توانند علائم بالینی خفیفی از بیماری را نشان دهند (جدول ۱ـ۲۰)، به‌خصوص در مورد برخی از بیماری‌های وابسته به X. این علائم معمولاً

به‌قدری خفیف می‌باشند که تنها با معاینات دقیق بالینی مشخص خواهند شد. چنین تظاهراتی، حتی در کمترین مقدار به‌طور اشتباه‌ناپذیری پاتولوژیکی می‌باشند برای مثال الگوی موزائیکی آلبینیسم چشمی وابسته به X. متأسفانه در اکثر بیماری‌های وابسته به X مغلوب و آنوزوم مغلوب هیچ علائمی در ناقلین وجود نداشته یا با واریاسیون (تغییرات) مشاهده شده در جمعیت عمومی همپوشانی دارند. مثالی در مورد آن، زنان ناقل هموفیلی‌اند که به آسانی دچار کبودی می‌شود ـ این حالت یک علامت قابل اطمینان برای تشخیص وضعیت ناقلی نمی‌باشد چرا که این مورد در بخش عمده‌ای از جمعیت عمومی به دلائل مختلف نیز دیده می‌شود. در آدرنو لوکودیستروفی بخشی از زنان ناقل، علائم نورولوژیکی (عصبی) را گاهی با تأخیر در سال‌های بعدی زندگی نشان می‌دهند، که در آن سن ممکن است به آسانی به جای مشکلات پیری در نظر گرفته شوند. بنابراین تظاهرات بالینی در تشخیص حاملین تنها زمانی که به‌طور اشتباه‌ناپذیری پاتولوژیکی باشند، سودمندند. البته در مورد اکثر بیماری‌های تک‌ژنی بیشتر یک استثناء است تا یک اصل.

ناهنجاری‌های بیوشیمیائی در ناقلین

تاکنون اکثر روش‌های مهم تعیین وضعیت حاملی برای بیماری‌های آنوزوم مغلوب و وابسته به X مغلوب، با نشان دادن ناهنجاری‌های بیوشیمیائی قابل تشخیص در ناقلین در برخی از بیماری‌های خاص ، انجام گرفته‌اند. در برخی بیماری‌ها، ناهنجاری بیوشیمیائی مشاهده شده، محصول مستقیم یک ژن بوده و تأیید وضعیت ناقلی را می‌توان آزمایش کرد. برای مثال در ناقلین بیماری تای ــ ساکس گسترهٔ فعالیت آنزیم (هگزوآمینیداز)، حد واسط سطوح یافت‌شده در افراد طبیعی و بیمار می‌باشد.

جدول ۱ـ۲۰ ناهنجاری‌های بالینی و بیوشیمیائی بکار رفته در تعیین حاملین بیماری‌های وابسته به X

بیماری	ناهنجاری
بالینی	
آلبینیسم چشمی	الگوی رنگدانه‌ای موزائیکی شبکیه
رتینیت پیگمنتوزا	رنگبندی موزائیکی شبکیه، یافته‌های الکتورتینوگرافی غیر طبیعی
دیسپلازی اکتودرمی آنیدروتیک (Anhidrotic ectodermal dysplasia)	تعداد منافذ عرق کاهش یافته، ناهنجاری‌های دندانی
سندرم لوی (Lowe Syndrome)	کدورت عدسی چشم
سندرم آلپورت (Alport Syndrome)	هماچوری (خونریزی)
بیوشیمیائی	
هموفیلی A	کاهش فعالیت فاکتور VIII، نسبت آنتی‌ژنی
هموفیلی B	سطوح کاهش یافته فاکتور IX
نقص G6PD	کاهش فعالیت G6PD اریتروسیتی
فیبروبلاست‌های سندرم لش نیهان	کاهش فعالیت هیپوگزانتین ـ گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز در پوست
سندرم هانتر	کاهش فعالیت سولفو ایدورونات سولفاتاز در فیبروبلاست‌های پوست
راشیتیسم مقاوم به ویتامین D	کاهش سطح فسفات سرم
دیستروفی عضلانی دوشن	افزایش سطح کراتین کیناز سرم
دیستروفی عضلانی بکر	افزایش سطح کراتین کیناز سرم
بیماری فابری	کاهش فعالیت α- گالاکتوزیداز در فولیکول‌های ریشه مو

G6PD : گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز

به هر حال در بسیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی متابولیسمی، سطوح فعالیت آنزیمی در ناقلین، با طیف فعالیت‌های آنزیمی افراد طبیعی، همپوشانی دارند. بنابراین نمی‌توان با اطمینان ناقلین هتروزیگوت را از هموزیگوت‌های طبیعی تشخیص داد.

آزمایش تعیین ناقلین در مورد بیماری تای‌ساکس (Tay-Sachs) در بسیاری از جوامع یهودیان مذهبی که در خطر بسیار زیادی برای بروز بیماری می‌باشند، پیشرفت داشته است. به دلیل اعتراضات مذهبی به خاتمه دادن به حاملگی‌ها، آزمایش تشخیص حاملین ممکن است در انتخاب همسران ضروری باشند. زوجی که قصد ازدواج دارند، ابتدا واعظ یهودی را می‌بینند. علاوه بر دریافت نصایح مذهبی آنها، آزمایشات تشخیص حاملین در مورد بیماری تای ـ ساکس را هم انجام می‌دهند. اگر ثابت شود هر دو آنها ناقل باشند، نامزدی اعلام شده، لغو می‌گردد و می‌توانند شریک دیگری انتخاب نمایند. اگر فقط یکی از آنها ناقل باشد، نامزدی ادامه می‌یابد، اگرچه واعظ یهودی فاش نمی‌کند که کدامیک از آنها ناقل بوده است. اگرچه می‌توان از چنین استراتژی‌هائی برای جلوگیری از بیماری‌های ژنتیکی در جوامعی که در آنها ازدواج‌های خویشاوندی (درون‌آمیزی، inbreeding) معمول بوده و همچنین بیماری‌های **خصوصی (Private)** آنها که به صورت بیوشیمیائی یا توسط ژنتیک ملکولی به‌خوبی مشخص شده‌اند، استفاده کرد، اما در عمل این موارد بسیار نادر می‌باشند.

در بسیاری از بیماری‌های تک‌ژنی، ناهنجاری بیوشیمیائی به‌کار رفته در تشخیص بیماری در افراد مبتلا، نتیجهٔ مستقیم عملکرد محصول ژنی نبوده و پیامد یک فرآیند ثانویه یا فرودست (downstream) می‌باشد. چنین ناهنجاری‌هائی از عملکرد اولیه ژن، فاصله داشته و در نتیجه با احتمال کمتری در تعیین حاملین سودمند خواهند بود.

برای مثال در دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) افزایش نفوذپذیری غشاء ماهیچه‌ای وجود داشته که منجر به آزاد شدن آنزیم‌های ماهیچه‌ای به داخل خون می‌شود. افزایش زیاد سطح کراتین کیناز (CK) سرمی اغلب تشخیص DMD را در یک پسر مبتلا که علائم بیماری را نشان می‌دهد، تأیید می‌کند.

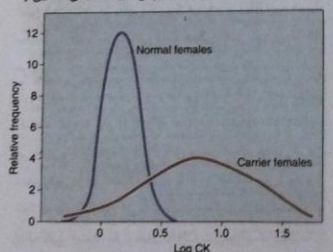
ناقلین زن اجباری بیماری DMD، به‌طور متوسط سطوح CK سرمی افزایش یافته‌ای نسبت به زنان جمعیت عمومی دارند (شکل ۱ـ۲۰). با این حال یک همپوشانی مهم (substantial) در مقادیر CK بین زنان طبیعی و زنان ناقل اجباری وجود دارد. در غیر این صورت می‌توانستیم از این اطلاعات به همراه اطلاعات خطر در شجره‌نامه استفاده کنیم و با استفاده از نتایج مارکرهای DNA پیوسته احتمال ناقل بودن یک زن را برای این بیماری محاسبه نمائیم.

مشکل دیگری در آزمایش تشخیص حاملین در رابطه با بیماری‌های وابسته به X مغلوب وجود دارد. غیرفعال‌سازی تصادفی کروموزوم X در زنان به این معناست که اغلب نمی‌توان اکثر زنان ناقل بیماری‌های وابسته به X را با اطمینان توسط روش‌های بیوشیمیائی تشخیص داد. مورد استثناء بررسی کلون‌های منفرد، جهت جستجوی شواهدی از دو جمعیت سلولی می‌باشد. همانطور که در لنفوسیت‌های خون محیطی زنان ناقل برخی از نقص‌های ایمنی وابسته به X انجام شده است. در بخش‌های بالینی این مورد به عنوان **«مطالعات غیرفعال‌سازی X»** در نظر گرفته می‌شوند.

پیوستگی بین لکوس بیماری و یک مارکر پلی‌مورفیک

مارکرهای پلی‌مورفیک DNA

ظهور تکنولوژی DNA نوترکیب، روش‌های تشخیص حاملین را



شکل ۱ـ۲۰: سطوح کراتین کیناز (CK) در زنان ناقل اجباری دیستروفی عضلانی دوشن و زنان جمعیت عمومی.

متحول ساخت. امروزه به ندرت پلی‌مورفیسم‌های گروه‌های خونی و بیوشیمیائی قدیمی در تشخیص حاملین نقش دارند، زیرا تعداد آنها کم بوده و به اندازه کافی برای آنکه ارزش بالینی عملی داشته باشند، اطلاع‌دهنده (informative) نمی‌باشند. تعداد زیاد واریانت‌های توالی‌های DNA متفاوت در ژنوم انسان به این معناست که اگر تعداد خانواده‌های کافی در دسترس باشند، پیوستگی هر بیماری با یک مارکر پلی‌مورفیک DNA ممکن می‌باشد، به شرطی که بیماری از لحاظ ژنتیکی هتروژن نباشد (هتروژنی لکوسی را در قسمت بعد مطالعه کنید). پس از آنکه پیوستگی مشخص شد، اطلاعات را می‌توان برای خانواده‌های کوچکتر بکار برد. مشخص‌شدن پیوستگی بین یک واریانت توالی DNA و یک لکوس بیماری، می‌تواند نیاز به تعیین یک نقص بیوشیمیائی یا مارکر پروتئینی و نیز ضرورت بیان آن در یک بافت خاص را، برطرف سازد. بعلاوه استفاده از مارکرها در سطح DNA، بر مشکلاتی که در تشخیص حاملین به‌دلیل غیرفعال‌سازی X در زنان در معرض خطر بیماری‌های وابسته به X ایجاد می‌شدند، فائق آمده است.

مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته، اغلب در تشخیص وضعیت ناقلی در زنان خانواده‌هائی که در آنها بیماری DMD مشاهده شده، به کار رفته‌اند. امروزه توالی‌یابی مستقیم ژن با احتمال بیشتری به کار می‌رود. مثالی در شکل ۲ـ۲۰ نشان داده شده است، فرد III_3 می‌خواهد بداند که آیا ناقل است و بنابراین در معرض خطر داشتن پسرانی مبتلا به DMD می‌باشد یا خیر. آنالیز شجره‌نامه، مشخص کرد که مادر او (III_4) به همراه خاله‌اش (II_1) و مادربزرگش (I_2)، همگی ناقلین اجباری DMD می‌باشند. این خانواده برای یک تکرار دی‌نوکلئوتیدی (CA) پلی‌مورفیک در مجاورت و نزدیکی ناحیهٔ 5´ ژن دیستروفین (شناخته شده به نام Dys5´ II)، اطلاع دهنده (informative) می‌باشند و با استفاده از PCR قابل بررسی است. جهش در ژن دیستروفین در این خانواده همراه با آلل ۱ تفکیک می‌شود و از آنجا که فرد III_3 این آلل را از مادرش به ارث برده، احتمالاً او یک ناقل است. مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته را می‌توان برای تشخیص پیش از تولد جهت پیش‌بینی اینکه آیا یک جنین پسر احتمالاً به DMD مبتلاست یا خیر، بکار برد.

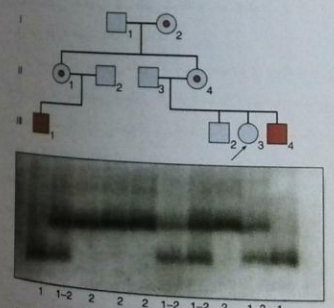
حتی بدون آنکه جهش خاصی در ژن دیستروفی در پسران مبتلا، از قبل مشخص شده باشد.

مشکلات بالقوهٔ استفاده از مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته

تعدادی از مشکلات بالقوه را در ارتباط با استفاده از مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته، باید در نظر داشته باشیم:

نوترکیبی

اولین مشکل بالقوه، احتمال وقوع نوترکیبی بین مارکر DNA پلی‌مورفیک و لکوس بیماری‌ای است که مشخص شده با آن پیوستگی دارد. خطر نوترکیبی را می‌توان در اکثر موارد به حداقل رساند که با استفاده از مارکرهای ***دو طرف*** لکوس بیماری به نام **مارکرهای مجاور (flanking markers)** انجام می‌شود در برخی مثال‌ها مثلاً در لکوس دیستروفین، یک نقطه داغ برای نوترکیبی وجود دارد. حتی با وجود مارکرهای داخل ژنی (intragenic) یا بسیار مجاور (Closely flanking) یک احتمال حداقل، حدود ۱۲٪ برای وقوع نوترکیبی در هر میوز یک ژن، وجود دارد. عدم اطمینان ایجاد شده توسط این احتمال می‌بایست در جمع‌بندی نتایج مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته با خطرات شجره‌نامه و نیز نتایج آزمایشات CK در مورد زنان در معرض خطر حامل بودن برای بیماری DMD، در نظر گرفته شود.



شکل ۲ـ۲۰. خانواده‌ای با بیماری دیستروفی عضلانی دوشن که تفکیک تکرار CA را در 5´ ژن دیستروفین (با عنوان Dys 5´ II) نشان می‌دهد.

در دسترس بودن نمونه

استفاده از مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته به این معناست که نمونه‌های اعضاء مناسب خانواده مورد نیاز است و بنابراین همکاری آنها ضروری می‌باشد. این مسئله می‌تواند با مشکل مواجه شود که وابسته به روابط بین افراد خانواده بوده و نیاز به محرمانه نگه‌داشتن اطلاعات وجود دارد. بعلاوه خانواده‌ها (و پزشکان آنها) در مورد بیماری‌های ژنتیکی که موجب مرگ زودهنگام می‌شوند مثلاً بیماری آتوزوم مغلوب آتروفی عضلانی ـ نخاعی تیپ یک (بیماری وردینگ ـ هافمن)، می‌بایست بینش تهیه و ذخیرهٔ DNA از افراد مبتلا را داشته باشند. در مورد DMD این مورد ناممعمول نیست که پسر مبتلا به DMD، در زمانی که خواهرش در جستجوی فهمیدن وضعیت ناقلی‌اش می‌باشد، فوت شده است. اگر ساختار خانوادگی مناسب باشد (به این معنا که یک یا چند پسر سالم در شجره‌نامه باشند)، اغلب امکان بازسازی (reconstruct) آلل‌های احتمالی مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته، در مردان مبتلا (که فوت شده‌اند) وجود دارد. با این حال، این مسئله می‌تواند بر تخمین خطر در شجره‌نامه‌ها تأثیر بگذارد، زیرا فاز مارکر (phase of merker) در مردان مبتلا با قطعیت مشخص نشده است.

تغییرات پلی‌مورفیکی (Polymorphic Variation)

مشکل دیگری که در استفاده از مارکرهای DNA پیوسته به وجود می‌آید، اینست که آیا خانواده‌ای دارای تغییرات (واریانت‌های) ضروری در یک مارکر پیوسته می‌باشد یا خیر. این مورد اصطلاحاً به عنوان «اطلاع‌دهنده بودن» **«informative»** شناخته می‌شود. این مشکل بسیار نادر است زیرا تعداد زیادی از واریانت‌های توالی DNA متفاوت در ژنوم انسان برای مثال توالی‌های تکراری پشت سر هم، مثل تکرارهای دی‌نوکلئوتیدی CA و پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در دسترس می‌باشند. این مورد با وجود روش‌های آنالیز جهش‌های خاص که اکنون برای تعداد زیادی از بیماری‌های تک‌ژنی در دسترس می‌باشند، کمتر مشکل‌ساز است.

هتروژنی لکوسی

مارکرهای DNA پلی‌مورفیک بسیار قابل اطمینان خواهند بود، اگر بیماری مورد نظر توسط جهش‌های یک ژن منفرد در کل ژنوم ایجاد شده باشد. به‌عنوان مثال در بیماری کلیه پلی‌کیستیک نوزادی که یک بیماری آتوزوم مغلوب است، هیچ شواهدی مبنی بر وجود لکوس‌های دیگری به غیر از کروموزوم 6p21 (ژن PKHD1 کد کنندهٔ فیبروسیستین (fibrocystin)) وجود ندارند. در اکثر موارد یک بیماری کشنده در اوائل دوران پس از تولد بوده و پاتولوژی آن مشخص می‌باشد. برای زوجهای دارای یک فرزند مبتلا که تشخیص با قطعیت برایش انجام گرفته و DNA او در دسترس می‌باشد، می‌توان از مارکرهای DNA پیوسته برای تشخیص پیش از تولد در حاملگی‌های بعدی استفاده کرد، به شرط آنکه مارکرها اطلاع‌دهنده (informative) باشند. این مورد در رابطه با ناشنوائی حسی عصبی، رتینیت پیگمنتوزا، دیستروفی عضلانی لیمب – گردل (limb – girdle muscular dystrophy)، سندرم باردت ـ بیدل و بسیاری از بیماری‌های دیگر که دارای **هتروژنی لکوسی** زیادی می‌باشند، صدق می‌کند. معمولاً استفاده از مارکرهای DNA پلی‌مورفیک در بیماری‌هائی مثل اینها به دلیل احتمال بالای نتایج مثبت کاذب، کاربردی نمی‌باشد.

تشخیص پیش از علائم بیماری‌های آتوزوم غالب

بسیاری از بیماری‌های تک‌ژنی آتوزوم غالب یا دارای تأخیر سن بروز بوده یا کاهش نفوذپذیری را نشان می‌دهند. نتایج معاینات بالینی، بررسی‌های متخصصین، مطالعات بیوشیمیائی و مطالعات DNA خانوادگی می‌توانند وضعیت ژنتیکی فرد در معرض خطر را قبل از شروع علائم یا نشانه‌ها، مشخص نمایند. این مورد تحت عنوان **آزمایشات تشخیص پیش از علائم** یا **پیش‌بینی‌کننده** شناخته می‌شود.

معاینات بالینی

در تعدادی از بیماری‌های توارثی غالب، روش‌های بالینی ساده را می‌توان برای تشخیص پیش از علائم (با در نظر گرفتن اثرات

پلیوتروپیک یک ژن به‌کار برد. برای مثال افراد مبتلا به نوروفیبروماتوز تیپ یک (NF1) می‌توانند طیفی از علائم بالینی را نشان دهند. معاینه یک خویشاوند به ظاهر سالم شخصی مبتلا به NF1 که هیچ مشکل پزشکی نداشته است نامعمول نبوده و فقط برای بررسی وجود و تعدادکافی لکه‌های شیر - قهوه‌ای (Cafe - au - lait) و یا نوروفیبروموای پوستی، جهت تأیید ابتلا او به بیماری انجام می‌گردد. به هر حال NF1 یک مثال نسبتاً نادر از یک بیماری توارثی غالب است که در حقیقت تا سن ۵ یا ۶ سالگی همراه با علائم خارجی قابل مشاهده، ۱۰۰٪ نفوذپذیر می‌باشد. در ارتباط با بسیاری از بیماری‌های دیگر معاینات بالینی کمتر سودمند خواهد بود.

در توبروز اسکلروزیس (TSC) تعدادی از سیستم‌های بدن ممکن است درگیر بوده و تظاهرات خارجی مثل راش‌های آنژیوکراتومای صورت (فصل ۷، شکل ۵ـ۷ را ببینید) ممکن است، مشاهده نشوند. به‌طور مشابهی وجود حملات صرعی و مشکلات یادگیری اجتناب‌ناپذیر نمی‌باشند. در بیماری کلیه پلی‌کیستیک آنوزوم غالب که بسیار متغیر می‌باشد و گاهی دارای تأخیر سن بروز باشد، ممکن است در معاینات معمول به بیماری شک نشود و فشار خون در حدود مرزی باشد، به‌طوری که آنقدر بالا نباشد که به عامل بیماری پی ببرند. تشخیص بیماری در سندرم مارفان به دلیل علائم متغیر و همپوشانی با سایر بیماری‌های بیش تحرکی مفاصل، ممکن است خیلی مشکل باشد. حتی در صورتی که معیارهای تشخیصی خیلی دقیقی از بیماری فراهم شده باشد.

بررسی‌های متخصصین

در بیماری‌هائی که ارزیابی بالینی همراه با شک یا ابهام است، بررسی‌های ویژه‌ای از سیستم‌های مربوطه بدن می‌تواند وضعیت را مشخص ساخته و تشخیص پیش از علائم را فراهم نماید. در تصویربرداری TSC، مطالعات مغز با استفاده از توموگرافی کامپیوتری جهت بررسی کلسیفیه شدن داخل جمجمه‌ای (شکل ۳ـ۲۰) کم و بیش متداول بوده، همچنین اولترا سونوگرافی کلیوی جهت تعیین کیست‌هائی به نام **آنژیومیولیپوماتا angiomyolipoma (ta)** (شکل ۴ـ۲۰) انجام می‌شود.

شکل ۳ـ۲۰: کلسیفیه شدن داخل جمجمه (فلش‌ها) در یک فرد فاقد علائم مبتلا به توبروز اسکلروزیس

شکل ٤ـ۲۰: اولتراسونوگرام کلیوی یک فرد فاقد علامت دارای توبروز اسکلروزیس که اکوژنیسیتی غیرطبیعی به دلیل آنژیومیولیپوماتا (فلش‌ها) را نشان می‌دهد.

استفاده از این آزمایشات غیرتهاجمی در خویشاوندان فرد مبتلا به TSC اغلب می‌تواند شواهد بیماری را در افراد فاقد علامت تعیین نماید. به‌طور مشابهی ارزیابی سندرم مارفان شامل معاینات چشم شواهدی برای نابه‌جائی عدسی،

اکوکاردیوگرافی برای اندازه‌گیری قطر ریشه آئورت و گاهی تصویربرداری مغناطیسی رزونانس (MRI) ناحیه خاجی ستون فقرات جهت بررسی اتساع سخت شامه می‌باشد ـ که همگی این علائم به عنوان معیارهای اصلی در این بیماری به حساب می‌آیند.

به هر حال، حائز اهمیت است که اشاره شود، نبود این یافته‌ها در تحقیقات بالینی یا تخصصی همیشه تشخیص را رد نمی‌کند، اگرچه احتمال اینکه فردی ژن را به ارث برده باشد کاهش می‌دهد. اگر فراوانی‌های نسبی یافته‌های مثبت در افراد مبتلا و در افرادی از جمعیت عمومی شناخته شده باشند، محاسبهٔ احتمال نسبی باقیمانده (residual) به ارث بردن ژن، ممکن می‌باشد. از این اطلاعات می‌توان به همراه سایر اطلاعات مثل میزان خطر در شجره‌نامه، در مشاورهٔ ژنتیک استفاده کرد.

آزمایشات بیوشیمیائی

در مورد تعدادی از بیماری‌های آتوزوم غالب، آزمایشات بیوشیمیائی می‌توانند تعیین کنند آیا فرد در معرض خطر، ژن را به ارث برده است یا خیر. مثال‌های آن شامل بررسی سطح کلسترول سرم در مورد افراد در معرض خطر هایپرکلسترولمیای خانوادگی است که امروزه ساده‌تر از آزمایشات ژنتیکی بوده و نیز بررسی مناسب پورفیرین‌های ادراری یا نقص آنزیمی خاص در موارد پورفیری‌های غالب متغیر، می‌باشند.

مارکرهای DNA پیوسته

مارکرهای پلی‌مورفیک DNA پیوسته را می‌توان در تشخیص پیش از علائم بیماری‌های توارثی غالب به‌کار برد، اما اصول و مشکلات بحث شده در قسمت‌های قبلی، در اینجا نیز به‌کار می‌روند. یک مشکل شایع در بیماری‌های توارثی غالب در رابطه با اطلاع‌دهنده بودن (informativity) است، زیرا اغلب فرد اصلی فوت شده یا به دلائل دیگری در دسترس نمی‌باشد. علی‌رغم این مشکل، دسترسی به مارکرهای DNA پیوسته در آزمایشات تشخیص پیش از علائم یا پیش‌بینی کننده در تعدادی از بیماری‌های ارثی تک‌ژنی با الگوی توارثی آتوزوم غالب، مورد استفادهٔ گسترده قرار گرفته است. با این حال به‌طور فزاینده‌ای آنالیز مستقیم جهش ممکن بوده و جایگزین استفاده از مارکرهای پیوسته ـ برای مثال در بیماری هانتیکتون HD شده‌است. در مورد بیماری‌های NF1، TSC و سندرم مارفان آنالیز جهش گران‌قیمت بوده و نیاز به دقت بیشتری دارد، زیرا هیچ تضمینی وجود ندارد که موتاسیون عامل بیماری مشخص شود، حتی زمانی که در مورد تشخیص، اطمینان کامل وجود دارد. استفاده هوشمندانه از مارکرهای DNA پیوسته می‌تواند بسیار سودمند باشد. کادر ۱ـ۲۰ فهرست برخی از بیماری‌های شایع‌تر، که در آنها آنالیز DNA به‌طور منظم جهت ارائه تشخیص پیش از علائم به‌کار می‌رود، آمده است. البته تعداد بسیار بیشتری از این بیماری‌ها علاوه بر کادر ۱ـ ۲۰ وجود دارند.

ملاحظات اخلاقی در تشخیص حاملین و آزمایشات پیش‌بینی کننده

از لحاظ پزشکی اغلب فوایدی در مورد توانائی تعیین وضعیت حاملی یک فرد در معرض خطر یک بیماری آتوزوم مغلوب یا وابسته به X مغلوب، وجود دارد. به‌خصوص در ارتباط با زوجی که بتوانند یک انتخاب آگاهانه برای بچه‌دار شدن داشته باشند. به هر حال، در برخی افراد و زوج‌ها دانستن اینکه خطر قابل توجهی برای داشتن فرزند مبتلا دارند، ممکن است انتخاب‌ها و گزینه‌های بیشتری در اختیار آنها قرار دهد. امکان ارائه خطر و آگاهی از تشخیص پیش از تولد، وجود داشته و ممکن است یک احساس گناه در ارتباط با هر تصمیمی که گرفته شود، ایجاد کند ـ اینکه صاحب فرزند شوند با این آگاهی که ممکن است بیمار باشد یا از آزمایشات تشخیص پیش از تولد و امکان خاتمه حاملگی استفاده کنند. گزینهٔ خاتمه حاملگی مشکل می‌باشد به‌خصوص وقتی که تشخیص بیماری مورد نظر با قطعیت (به دلیل متغیر بودن (variability) و یا کاهش نفوذپذیری) اعلام نشده باشد یا امیدی برای درمان آن در آینده وجود داشته باشد، که بتواند به کودک کمک کند.

کادر ۱-۲۰ بیماری‌های آتوزوم غالب که تأخیر سن بروز یا کاهش نفوذپذیری نشان می‌دهند و در مورد آنها مارکرهای DNA پیوسته یا آنالیزهای جهش خاص می‌توانند برای ارائه تشخیص پیش از علائم به‌کار روند

سرطان پستان
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
نوروپاتی حسی و حرکتی توارثی تیپ یک (HMSN1)
سرطان کولون غیر پولیپوز توارثی
بیماری هانتینگتون
آریتمی قلبی ارثی
سندرم مارفان
نوروفیبروماتوز تیپ یک
نوروفیبروماتوز تیپ دو
توبروز اسکلروزیس
بیماری ون ـ هیپل لیندائو

به‌طور معمول و به دلیل بروز این نوع مشکلات توصیه می‌شود که اطلاعات توسط افراد درون خانواده‌ها منتقل شود تا توسط متخصصین. به‌طور کلی این روش به‌خوبی عمل می‌کند اما امکان دارد مشکلات حرفه‌ای ایجاد شوند، اگر اعضاء خانواده از ارتباط با یکدیگر امتناع کنند، به‌خصوص زمانی که بیماری مورد نظر میزان بروز بالایی داشته و با خطر بالایی همراه باشد، به‌ویژه در مورد بیماریهای وابسته به X.

در افراد در معرض خطر بیماری‌های آتوزوم غالب با تأخیر سن بروز، که بسیاری از آنها دارای علائم نورولوژیکی (عصبی) می‌باشند، در برخی موارد تشخیص پیش از علائم سودمند است. برای مثال در افراد در معرض خطر آدنوماتوز پولیپوز توارثی، کولونوسکوپی در جستجوی پولیپ‌های روده‌ای به صورت یک روش غربالگری منظم برای افرادی که در مطالعات ملکولی نشان داده شده در معرض خطر بالای ایجاد سرطان‌های کولون می‌باشند، می‌تواند ارائه شود. در مقابل افرادی که مشخص شده هیچ جهشی را در ژن APC به ارث نبرده‌اند، نیازی به غربالگری ندارند.

در مقابل برای افراد در معرض خطر بیماری HD که هنوز درمان مؤثری برای تأخیر سن بروز یا پیشرفت بیماری پیدا نشده است، مزیت آزمایشات پیش‌بینی کننده هنوز مشخص نمی‌باشد. این مورد در رابطه با شکل خانوادگی بیماری آلزایمر، بیماری نورون حرکتی، CADASIL (آرتریوپاتی [هر نوع بیماری شریان‌ها] آتوزومال غالب همراه با آنفارکتوس‌های تحت قشری و لکوآنسفالوپاتی)

[CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with Subcortical infarcts and leuko encephalopathy]

و آتاکسی مغزی نخاعی نیز مشاهده می‌شود. اگر چه مسئله انتخاب اغلب در مشاورهٔ ژنتیک افرادی که در معرض خطر بیماری‌های توارثی می‌باشند، دارای بیشترین اهمیت می‌باشد، باید به خاطر داشته باشیم که آزمایشات تشخیص پیش از علائم یا پیش‌بینی کننده تا زمانی می‌توانند ادامه یابند که افراد آگاهانه و با رضایت و به دور از هر گونه اجبار عوامل خارجی، آزمایشات را انجام دهند. گاهی امکان دارد کارمندان، شرکت‌های بیمه عمر و جامعه به‌طور کلی به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم بر روی افرادی که در معرض خطر بالا می‌باشند، برای انجام آزمایشات اعمال فشار نمایند. در حقیقت مثال‌هائی وجود دارند که افراد در معرض خطر HD تنها براساس سابقهٔ خانوادگی، مورد رفتارهای تبعیض‌آمیز در مواردی مثل استخدام و دریافت بیمهٔ بیشتر قرار گرفته‌اند. کسب این اطلاع برای افرادی که می‌خواهند به زندگی خود ادامه دهند می‌تواند رنج‌آور و ناامیدکننده باشد، اما زمانی که اطلاعات کسب شد و فرد آگاهی یافت دیگر نمی‌توان آن آگاهی را حذف کرد.

مشکل عمده‌ای که می‌تواند توسط آزمایشات پیش‌بینی کننده برای بیماری‌های با تأخیر سن بروز پیش بیاید اینست که می‌تواند از لحاظ تئوری برای کودکان و اقلیت‌های اجتماعی نیز استفاده شوند. این موارد می‌تواند بسیار جنجال‌برانگیز باشند. گاهی والدین بحث می‌کنند که آنها حق دارند بدانند کودک یا کودکان آنها مبتلا می‌باشند یا خیر. به هر حال این مسئله در هر صورت با اصل بسیار ایده‌آل حفظ خودمختاری فردی، تناقض دارد. بنابراین معمولاً آزمایشات تشخیص پیش از علائم برای کودکان انجام نمی‌شود، مگر آنکه یک مداخله زودهنگام پزشکی یا برنامه

غربالگری برای بیماری مورد نظر سودمند باشد. غربالگری قطعاً برای تعدادی از بیماری‌های سرطان خانوادگی صدق می‌کند، اما همچنین می‌تواند برای سندرم مارفان و بیماری کلیه پلی‌کیستیک آتوزوم غالب و چند بیماری دیگر مفید واقع شود. مسئلهٔ آزمایشات ژنتیکی برای کودکان با جزئیات بیشتر در فصل ۲۴ آمده است.

غربالگری جمعیت

یکی از تعاریف غربالگری جمعیت به شرح ذیل است: «استفاده سازماندهی شده از یک تست یا تحقیق، برای شناسایی افراد در معرض خطر قابل توجهٔ یک بیماری خاص، تا امکان انجام تحقیقات بیشتر یا درمان را برای افرادی که به‌واسطه علائم بیماری به دنبال کمک‌های پزشکی نیستند، فراهم کند». غربال‌گری تازه متولدین برای فنیل کتونوری نمونه‌ای از یک برنامه غربالگری خوب می‌باشد که به مدت ۴۰ سال است که اجرا می‌شود. همچنین غربالگری هیپوتیروئیدیسم مادرزادی که مدت زیادی از انجام آن نمی‌گذرد. در انگلستان از ۱۹۹۶ غربال‌گری جمعیتی تحت نظارت کمیته ملی غربالگری (UK National- Screening Committee) انجام می‌شود که دولت را در این زمینه یاری می‌کند. در سال ۲۰۰۲ با همکاری آنها مرکز برنامه‌ریزی ملی (National Programme Centre) تأسیس شد. برنامه‌های غربالگری آنها در سطح ملّی در کادر ۲-۲۰ فهرست شده است. اجرای یک برنامه غربالگری یک فعالیت اجرایی عظیم است که نیاز به منابع مالی، متخصصین، تکنولوژی و راه‌اندازی مکانیسم‌های عملی برای ارائه برنامه و پایش نتایج و کسب اطمینان از کیفیت آن وجود دارد.

شاخص‌های یک برنامه غربالگری

این شاخص‌ها را می‌توان تحت عناوینی از جمله بیماری، آزمایش و جنبه‌های عملی برنامه، مورد توجه قرار داد (کادر ۳-۲۰). همین شاخص‌ها را می‌توان به‌طور مساوی برای غربال‌گری پیش از تولد نیز به کار برد که در فصل بعد بحث شده است.

بیماری

برای اینکه اختصاص منابع و تلاش‌های کاربردی برای غربالگری، توجیه منطقی داشته باشد، بیماری باید به قدر کافی شایع بوده و دارای اثرات جدی‌ای باشد که بتوان از آنها پیشگیری کرد و یا آنها را کاهش داد. مثالی در این مورد شامل درمان اولیه موارد فنیل کتونوری است که در تازه متولدین تشخیص داده می‌شود و یا پیشنهاد خاتمهٔ حاملگی در مورد ناهنجاری‌هایی است که نمی‌توان آنها را به‌طور مؤثر درمان کرد و یا بیماری‌زایی جدی و یا مرگ و میر در ارتباط هستند.

آزمایش

آزمایش باید دقیق و قابل اطمینان بوده و دارای **حساسیت** (Sensitivity) و **اختصاصیت** (Specificity) بالا باشد. حساسیت به نسبتی از موارد تشخیص داده شده اشاره دارد. میزان حساسیت را می‌توان با تعیین نسبت نتایج منفی کاذب تعیین کرد (یعنی چند مورد تشخیص داده نشده‌اند). بنابراین، اگر تستی فقط ۷۰ نفر از ۱۰۰ مورد را شناسایی کند، آن تست دارای

کادر ۲-۲۰ برنامه‌های فعلی غربال‌گری در سطح ملّی در انگلستان

قبل از تولد
سندرم داون
بیماری کم‌خونی داسی‌شکل
تالاسمی

ناهنجاری‌های ساختمانی (آنومالی‌های جنینی که در هفته ۲۰ـ۱۸ حاملگی می‌توان آنها را اسکن کرد)

تازه متولدین
فنیل کتونوری (PKU)
هیپوتیروئیدیسم مادرزادی
بیماری کم‌خونی داسی‌شکل
تالاسمی
فیبروز کیستی
نقص استیل کوآ دهیدروژناز زنجیره متوسط (MCADD)
نقایص شنوایی

بزرگسالان
سرطان پستان
سرطان سرویکس
نقایص شبکیه دیابتیک که تهدیدکنندهٔ بینایی است.

کادر ۳ـ۲۰ شاخص‌های یک برنامه غربالگری

بیماری
بروز بالا در جمعیت مورد نظر
دارای اثرات جدی بر سلامتی
قابل درمان و قابل پیشگیری

آزمایش
غیرتهاجمی بوده و به آسانی قابل انجام باشد
دقیق و مطمئن (حساسیت و اختصاصیت)
ارزان

برنامه
در دسترس بودن به‌طور گسترده و عادلانه
شرکت افراد به‌صورت داوطلبانه
قابل پذیرش برای جمعیت مورد نظر باشد
اطلاعات کامل و مشاوره ارائه شود

حساسیت ۷۰٪ است. اختصاصیت به این نکته اشاره دارد که یک تست تا چه حدی می‌تواند تعداد افراد واقعاً مبتلا را شناسایی کند. اگر نتایج تست افراد غیرمبتلا مثبت شود، به این موارد مثبت کاذب (False positive) گفته می‌شود. بنابراین اگر ۱۰ نفر از ۱۰۰ فرد غیرمبتلا دارای نتایج مثبت کاذب باشند، تست دارای اختصاصیت ۹۰٪ است. جدول ۲ـ۲۰ این مطلب را با شرح بیشتری بیان می‌کند. یکی از موارد بسیار جالب، *مقدار پیش‌گویانه مثبت* (Positive predictive ralue)، یک تست غربالگری است که نسبت نتایج مثبتی که واقعاً مثبت هستند، را نشان می‌دهد. این مورد در جدول ۳ـ۲۰ نشان داده شده است.

برنامه

برنامهٔ غربالگری باید به شیوه‌ای عادلانه و منصفانه ارائه شود و به‌طور گسترده در دسترس عموم باشد. همچنین برنامه باید از لحاظ اخلاقی مورد پذیرش اکثر افراد جامعه هدف باشد. شرکت در برنامه‌های غربالگری پیش از تولد باید کاملاً داوطلبانه باشد، اما در غربالگری پیش از تولد در مورد بیماری‌هایی که درمان اولیه در جلوگیری از بیماری‌زایی، اساسی و مؤثر است اصول اخلاقی پیچیده‌تر خواهد بود. در این شرایط اصول خیرخواهانه (beneficence) و بی‌ضرر بودن (non- maleficence) را باید مورد توجه قرار دارد. در این موارد، باید هر دو مورد ارائه اطلاعات به‌صورت قابل فهم و مشاوره، به سادگی در دسترس باشند.

اغلب بیان می‌شود که هزینه‌های برنامه‌های غربالگری باید منطقی و مقرون به صرفه باشند. این به معنای آن نیست که باید پس‌انداز بالقوه‌ای از کاهش تعداد افراد مبتلایی که به درمان نیازمندند حاصل شود و با هزینه غربالگری برابری کند و یا از آن بیش‌تر باشد. اگرچه این استدلال خوشایند اقتصاددانان سلامت است که باید بودجه برنامه غربالگری را تأمین کنند. منطقی است که یادآوری شود در آنالیزهای هزینه ـ سود باید عوامل ناملموس مثل هزینه‌های عاطفی و رنج‌های انسانی اشخاص مبتلا و افرادی که به این بیماران کمک می‌کنند، نیز در نظر گرفته شوند.

جدول ۲ـ۲۰ حساسیت و اختصاصیت

	وضعیت بیماری: مبتلا	وضعیت بیماری: سالم
نتایج آزمایش غربالگری		
مثبت	a (مثبت حقیقی)	b (مثبت کاذب)
منفی	c (منفی کاذب)	d (منفی حقیقی)
حساسیت:	نسبت موارد مثبت حقیقی = $\frac{a}{(a+c)}$	
اختصاصیت:	نسبت موارد منفی حقیقی = $\frac{d}{(d+b)}$	

جدول ۳ـ۲۰ در این سناریوی فرضی یک تست غربالگری برای هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) انجام شده است و نتایج به شرح زیر می‌باشد.

	حضور CAH		عدم حضور CAH	
	مثبت	منفی	مثبت	منفی
	۹۶	۴	۴۹۸۰	۵۱۰۱۰۰
ارزش پیش‌بینی کنندهٔ مثبت	$\frac{96}{(96+4980)} = ٪۲$			
حساسیت:	$\frac{96}{(96+4)} = ٪۹۶$			
اختصاصیت:	$\frac{5101100}{(5101100+4980)} = ٪۹۹$			

بیشتر بدانیم ۱ـ۲۰

تشخیص ژنتیکی نقص α1- آنتی تریپسین

نقص ارثی α1 آنتی تریپسین (α1-AT) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های آتوزومی مغلوب در میان سفیدپوستان بوده و نرخ شیوع آن تقریباً ۱ به ۲۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰۰ است. پروتئین α1-AT عمدتاً در کبد سنتز شده و یک مهارکننده سرین پروتئاز است. همانطور که از اسمش برمی‌آید، این پروتئین باید به تریپسین متصل شود. اما α1-AT به محکمی به آنزیم الاستاز نوتروفیلی (neutrophil elastase) اتصال می‌یابد. این پروتئاز به وسیله نوتروفیل‌ها (نوعی لکوسیت‌ها) در پاسخ به عفونت و مواد حساسیت‌زا تولید می‌شود. این مهارکننده در بخش پایینی مجاری تنفسی با اتصال به الاستاز نوتروفیلی آن را مهار کرده و مانع تجزیه جداره‌های آلوئولی ریه‌ها به‌وسیله این آنزیم می‌شود.

افرادی که سطح فعالیت α1-AT در بدنشان فقط ۱۰ تا ۱۵٪ سطح فعالیت این مهارکننده در افراد طبیعی است دچار آسیب جدی ریوی خواهند شد و معمولاً در دهه سه، چهار یا پنج زندگی‌شان به آمفیزم (emphysema) ریوی دچار خواهند شد. علاوه بر این حداقل ۱۰درصد این افراد دچار سیروز کبدی نیز می‌شوند که علت آن تجمع واریانت معیوب α1-AT درکبد است. نقص α1-AT در ایالات متحده علت ۲۰درصد موارد سیروز کبدی غیر الکلی است. سیگاری‌های با نقص α1-AT نسبت به غیر سیگاری‌های مبتلا به نقص در این مهارکننده زودتر دچار آمفیزم می‌شوند، زیرا دود سیگار باعث التهاب بافت ریه و افزایش ترشح الاستاز نوتروفیلی می‌شود. همچنین دود سیگار باعث مهارα1-AT شده و در کل باعث مهار کمتر الاستاز می‌شود. مطالعه‌ای نشان داد که میانگین سنی مرگ در غیر سیگاری‌های دارای نقص α1-AT حدود ۶۲ سال بوده، در حالی که این میزان برای سیگاری‌های دارای نقص α1-AT در حد۴۰ سال است. ترکیبی از دود سیگار (یک فاکتور محیطی) و جهش α1-AT (یک فاکتور ژنتیکی) باعث ایجاد بیماری وخیم‌تر نسبت به حالتی می‌شود که فقط یکی از دو فاکتور به تنهایی وجود دارد و بنابراین این حالت یکی از مثال‌های تعامل ژن ـ محیط است و در حیطه بررسی علم **اکوژنتیک**(Ecogenetics) قرار می‌گیرد.آزمایش برای تشخیص نقص α1-AT معمولاً توسط الکتروفورز پروتئین انجام می‌شود که ارزان بوده و به طور گسترده در دسترس است. آزمایش DNA با شناسایی ژن کد کننده α1-AT موسوم به SERPINA1 امکان‌پذیر گشته است. بیش از ۱۰۰ جهش در این ژن شناسایی شده است، اما فقط یکی از این جهش‌ها بد معنی (missense) است و آلل Z را تولید می‌کند. این آلل شایع رایج بوده و از لحاظ بالینی حائز اهمیت است. ۹۵٪ افراد مبتلا به نقص α1-AT نسبت به این آلل

همو‌زیگوت هستند (ZZ) . دو مطالعه گسترده نشان داد که اگر فردی ژنوتیپ ZZ داشته باشد در صورت کشیدن سیگار به احتمال ۹۰٪ دچار آمفیزم ریوی می‌شود و در صورت عدم مصرف سیگار این احتمال ابتلا به ۷۰٪ کاهش می‌یابد.از آنجا که اکثر افراد مبتلا دارای یک نوع جهش هستند، به‌طور پربازده‌ای با استفاده از پروب‌های ASO (Allele specific oligonucleotide) می‌توان اکثر افراد را شناسایی کرد. جهش دوم که آلل S را تولید می‌کند شیوع کمتری دارد، اما بیماری شدیدتری را ایجاد می‌کند. این آلل را نیز با روش هیبریدسازی پروب در ASO می‌توان تشخیص داد. روش ASO روشی سریع و حساس (حساسیت بالای ۹۵٪) برای تشخیص جهش‌های مسبب بیماری‌های مهم ژنتیکی است.

منبع

Jorde BL, Carey JC, Bamshad MJ, **Medical Genetics** (4ed.), Mosby, 2010

غربالگری تازه متولدین

برنامهٔ غربالگری تازه متولدین به‌صورت بسیار گسترده در مورد فنیل کتونوری، گالاکتوزمی و هیپوتیروئیدیسم ارائه شده است. در همه موارد ذکر شده درمان زود هنگام می‌تواند به‌طور چشمگیری از بروز مشکلات یادگیری جلوگیری کند. اخیراً به این گروه مواردی همچون هموگلوبینوپاتی‌ها، فیبروز کیستی، نقص اسیل کوآ دهیدروژناز زنجیره متوسط نیز اضافه شده است. البته در این موارد اطلاع از بیماری و مداخله زودهنگام اهمیت دارد، اما مزایای آن بسیار کمتر است. غربالگری سایر بیماری‌ها به‌طور انتخابی در مراکز مختلف انجام می‌گیرد (جدول ۴ـ۲۰). به‌طور مثال در ایالات متحده در تمام ۵۰ ایالت به‌صورت یک وظیفه قانونی باید غربالگری سه بیماری ذکر شده (فنیل کتونوری، گالاکتوزومی و هیپوتیروئیدیسم) به همهٔ تازه متولدین ارائه شود. در برخی از ایالات (ویرجینیای غربی، مونتانا، داکوتای جنوبی) غربالگری محدود به همین سه بیماری ذکر شده‌است، اما در برخی از ایالات غربالگری برای بیش از ۳۰ بیماری انجام می‌شود (کارولینای شمالی، اُرگان). در انگلستان توجه‌ها به بیماری‌های دیگری مثل بیماری پمپه، بیماری ادرار شربت افرا، تیروزینمی، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، اسیدمی ایزوالریک، اسیدوری گلوتاریک تیپ I و هموسیستینوری معطوف شده است.

در مورد اکثر این بیماری‌ها، منطق غربالگری ممانعت از بیماری‌زایی است و در اکثر کشورها (انجام غربالگری در مورد آنها) یا اجباری بوده و یا با رضایت و همکاری همگانی انجام می‌شود.

در مقابل هلند، فرآیند رضایتمندی آشکارتری را پذیرفته است و غربالگری در این کشور اکیداً توصیه می‌شود. اهمیت التزام به اصول غربالگری در مورد بیماری‌هایی که نیاز به درمان زودهنگام دارند به‌وسیله تجربهٔ سوئدی‌ها در غربال‌گری تازه متولدین در مورد نقص آلفا ـ ۱ ـ آنتی‌تریپسین نشان داده شده است. در این بیماری عوارض دوران نوزادی در ده درصد موارد رخ می‌دهد و اکثر موارد، بیماری در دوران بزرگسالی بروز می‌کند و پیام اصلی در تشخیص این بیماری اجتناب از کشیدن سیگار است. بین سال‌های ۱۹۷۲ تا ۱۹۷۴ دویست هزار نوزاد غربال شده و مطالعات پیگیری نشان داد که وقتی اطلاعات مربوطه به والدینی که فرزندشان در معرض یک بیماری جدی تهدید کننده حیات بود منتقل شد، آشفتگی قابل توجهی در آنها ایجاد کرد از آنجا که دیستروفی عضلانی دوشن فاقد هیچ نوع مداخله زودهنگام درمانی است، این ناهنجاری از شاخص‌های یک بیماری مناسب برای غربالگری، پیروی نمی‌کند. در این مورد والدین (یا مادر) قبل از اینکه بخواهند فرزند دیگری داشته باشند، مورد مشاوره قرار می‌گیرند و در خانواده‌های پرجمعیت‌تر ممکن است شناسایی افراد مؤنث (در سنّ تولید مثل) امکان‌پذیر باشد.

فنیل کتونوری

در سال ۱۹۶۹ پس از آنکه مشخص شد رژیم غذایی حاوی فنیل آلانین اندک می‌تواند از ناتوانی یادگیری شدیدی که قبلاً مشخصهٔ این بیماری بود جلوگیری کند، وزارت بهداشت انگلستان غربالگری بیوشیمیایی مرسوم فنیل کتونوری را برای تازه متولدین توصیه کرد.

تست غربال‌گری که گاهی به آن **تست گوتری** (Guthrie test) می‌گویند، بر روی نمونهٔ کوچکی از خون حاصل از پاشنه نوزاد ۷ روزه انجام می‌شود. نتایج غیرطبیعی آزمایش، به‌وسیله آنالیز سطوح فنیل آلانین نمونهٔ خون گرفته شده از رگ، مورد بررسی بیشتر قرار می‌گیرد. یک رژیم غذایی حاوی فنیل آلانین اندک در جلوگیری از ابتلا به مشکلات یادگیری بسیار مؤثر بوده و با وجود آنکه این رژیم غذایی خوشایند ذائقه افراد نیست، اکثر کودکان مبتلا را تا سنین جوانی ترغیب به پایبندی به این رژیم غذایی می‌کنند. از آنجا که غلظت بالای فنیل آلانین برای رشد مغز سمّی است، یک زن حاملهٔ مبتلا به فنیل کتونوری نیز قبل و در حین بارداری باید به رژیم غذایی با فنیل آلانین اندک پایبند باشد.

جدول ۴ـ۲۰ بیماری‌هایی که غربالگری نوزادی در مورد آنها امکان‌پذیر است

ناهنجاری	آزمایش / روش
به‌طور گسترده انجام می‌پذیرد	
فنیل کتونوری	تست گوتری[a] یا آزمایش فلومتری خودکار
هیپوتیروئیدیسم مادرزادی	هورمون تحریک‌کننده تیروئید و تیروکسین
دیگر اختلالات مادرزادی	
نقص بیوتینیداز	سنجش آنزیمی خاص
گالاکتوزمی	آزمایش گوتری تغییر یافته
هموسیستینوری	آزمایش گوتری تغییر یافته
بیماری ادرار شربت افرا	آزمایش گوتری تغییر یافته
تیروزینمی	آزمایش گوتری تغییر یافته
سایر موارد	
هیپرپلازی مادرزادی آدرنال	آزمایش ۱۷ـ هیدروکسی پروژسترون
فیبروزکیستی	تریپین فعال از لحاظ ایمنی؛ آنالیز DNA
دیستروفی عضلانی دوشن	کراتین کیناز
بیماری کم‌خونی داسی‌شکل	الکتروفورز هموگلوبین

a : تست‌گوتری بر مبنای معکوس‌شدن مهار رشد باکتریایی به‌وسیله غلظت بالای فنیل آلانین است.

گالاکتوزومی

گالاکتوزومی کلاسیک که حدوداً ۱ در ۵۰۰۰۰ نوزاد تازه متولد شده را مبتلا می‌کند، دارای علائمی همچون استفراغ، سستی و اختلال متابولیکی شدید در ۲ تا ۳ هفته اول زندگی است. غربال‌گری تازه متولدین بر مبنای تست گوتری تغییر یافته انجام می‌شود. افراد دارای نتایج مشکوک مورد آزمایش آنزیمی اختصاصی، برای تأیید نتایج اولیه قرار می‌گیرند. ایجاد محدودیت‌های تغذیه‌ای مناسب می‌تواند مانع ایجاد عوارض جدّی همچون آب مروارید، اختلالات کبدی و مشکلات یادگیری شود.

هیپوتیروئیدیسم مادرزادی

غربالگری هیپوتیروئیدیسم مادرزادی (Congenital-hypothyroidism) اولین بار در سال ۱۹۷۴ در ایالات متحدهٔ آمریکا ارائه شد و هم‌اکنون در اکثر کشورهای در حال توسعه انجام می‌گیرد. آزمایش بر مبنای سنجش **تیروکسین** یا **هورمون تحریک‌کنندهٔ تیروئیدی** است. این بیماری از این جهت مناسب غربالگری است که نسبتاً شایع بوده، میزان بروز تقریبی ۱ در ۴۰۰۰ نفر دارد و درمان با جایگزینی تیروکسین در سرتاسر زندگی فرد و با ممانعت از مشکلات شدید تکوینی مرتبط با کرتینیسم (Cretinism) مؤثرمی‌باشد. رایج‌ترین علت هیپوتیروئیدیسم مادرزادی فقدان غدهٔ تیروئید است، تا اینکه نقص مادرزادی در متابولیسم وجود داشته باشد. کمبود مادرزادی غدهٔ تیروئید ناشی از عوامل ژنتیکی نیست، اما در موارد نادری این کمبود جزئی از یک سندرم است.

فیبروز کیستی

غربالگری تازه متولدین در مورد فیبروزکیستی در چندین کشور که دارای جمعیتی متشکل از درصد قابل توجهی از افراد با منشاء اروپای شمالی می‌باشند، ارائه شده است. غربالگری بر مبنای تشخیص سطح افزایش یافته **تریپسین فعال از لحاظ ایمنی** (immunoreactive trypsin) در خون است که در نتیجه بسته‌شدن مجرای پانکراس جنین ایجاد می‌شود. آنالیز DNA نیز به عنوان تست مکمل انجام می‌شود. منطق این غربالگری بر این مبناست که درمان زودهنگام با فیزیوتراپی و

آنتی‌بیوتیک‌ها باعث بهبود پیش‌آگهی بلندمدت می‌شود. نتایج اولیه نویدبخش است، اما تأیید نهایی مزایای طولانی مدت آن هنوز صورت نگرفته است. ارائه این غربالگری در انگلستان در سال ۲۰۰۶ در دستور کار قرار گرفت.

بیماری کم‌خونی داسی‌شکل و تالاسمی

غربالگری تازه متولدین با استفاده از **الکتروفورز هموگلوبین** در بسیاری از کشورهای دارای نسبت قابل توجهی از افراد با منشاء آفریقایی ـ کارائیبی، انجام می‌شود. همانند فیبروزکیستی، امید بر این است که پیشگیری اولیه باعث کاهش بیماری‌زایی و مرگ و میر و بهبود چشم‌انداز طولانی مدّت خواهد شد. در مورد بیماری کم‌خونی داسی‌شکل درمان با استفاده از پنی‌سیلین خوراکی برای کاهش خطر ابتلا به عفونت‌های پنوموکوکی (که در نتیجه نقص ایمنی ایجاد شده در اثر انفارکتوس طحال به وجود می‌آید) صورت می‌گیرد. حتی در کشورهای غربی که دارای تجهیزات پزشکی مناسبی هستند؛ درصد قابل توجهی از هموزیگوت‌های سلول داسی شکل، که حدود ۱۵٪ را تشکیل می‌دهند در نتیجهٔ ابتلا به عفونت، در اوایل کودکی فوت می‌کنند. در مورد تالاسمی، تشخیص اولیه امکان بهینه‌کردن انتقال خون و درمان شلاته‌کنندهٔ آهن را در مراحل اولیه فراهم می‌کند. در انگلستان در سال ۲۰۰۵ غربالگری نوزادان در مورد هر دوی این هموگلوبینوپاتی‌ها به اجرا گذاشته شد و غربالگری پیش از تولد مادر و در صورت لزوم پدر در برخی از مناطق دارای خطر بالا در دست انجام است. در مناطق با خطر پایین، ترجیحاً غربالگری پیش از تولد در مورد زوجین با خطر بالا، پس از تکمیل پرسشنامه‌های مربوط به نژاد افراد انجام می‌گیرد.

غربالگری حاملین در جمعیت

غربالگری گسترده برای تشخیص حاملین بیماری‌های آتوزومی مغلوب با میزان بروز بالا، اولین بار در مورد هموگلوبینوپاتی‌ها انجام شد (به فصل ۱۰ مراجعه شود) و سپس چندین بیماری دیگر نیز مورد غربالگری حاملین قرار گرفتند (جدول ۵ـ۲۰). منطق این برنامه‌های غربالگری این است که حاملین پس از تشخیص می‌توانند مورد مشاورهٔ ژنتیک قرار گرفته و به آنها یادآوری می‌شود که خطر داشتن فرزندی مبتلا از والدین حامل، ۱ در ۴ خواهد بود. مثالی در این مورد بیماری تای‌ـ ساکس در جمعیت یهودیان ارتودوکس است که قبلاً در مورد آن بحث شده است (صفحات)، البته این مورد به عنوان غربالگری جمعیتی در نظر گرفته نمی‌شود.

تجربیات حاصل از غربالگری حاملین در مورد دو هموگلوبینوپاتی رایج تالاسمی و کم‌خونی داسی‌شکل بیانگر موفقیت و شکستی است که می‌تواند در نتیجهٔ برنامه‌های غربالگری با طراحی خوب و یا ضعیف بدست آید.

تالاسمی

آلفا و بتا تالاسمی در نتیجهٔ سنتز غیرطبیعی زنجیره‌های گلوبینی به دلیل جهش در ژن‌های α و β گلوبین و یا ناحیه پروموتری مربوطه ایجاد می‌شوند. هر دو بیماری توارث اتوزومی مغلوب از خود نشان می‌دهند و در برخی از نقاط دنیا مخصوصاً در آسیای جنوب شرقی (در مورد آلفا تالاسمی)، قبرس، نواحی مدیترانه‌ای، ایتالیا و شبه قاره هند (در مورد بتاتالاسمی) شایع هستند.

در قبرس در سال ۱۹۷۴ میزان بروز بتاتالاسمی ۱ در ۲۵۰ تولد زنده بود (بطوری‌که فراوانی حاملین ۱ در ۸ بود). پس از عرضه برنامهٔ جامع غربالگری برای تعیین وضعیت حاملین در جوانان که با حمایت کلیسای ارتودوکس یونان صورت گرفت، بروز بیماری در بین کودکان در طی ده سال ۹۵٪ کاهش یافت. برنامه‌های مشابهی در ایتالیا و یونان، باعث کاهش بروز بیماری تا بیش از ۵۰٪ شد.

اگر در مورد نتایج این برنامه‌های غربالگری بر مبنای کاهش تولد کودکان مبتلا قضاوت شود، آنگاه این برنامه‌ها بسیار موفقیت‌آمیز بوده‌اند و دلیل آن عمدتاً تلاش‌های کارکنان با انگیزه‌ای بوده است که با جمعیتی آگاه که انتخاب کردند فرزند مبتلایی به‌دنیا نیاورند، تعامل داشته‌اند.

کم‌خونی داسی‌شکل

برخلاف پاسخ قبرسی‌ها به غربالگری بتاتالاسمی، تلاش‌های اولیه برای ارائه برنامه‌ای برای تشخیص حاملین کم‌خونی داسی شکل در جمعیت سیاهان آمریکای شمالی، ناامیدکننده بودند. جزوه‌های اطلاعاتی، مردم را در مورد حالت حامل‌بودن در

بیماری سلول داسی‌شکل که به آن صفت داسی‌شکل می‌گویند و معمولاً بی‌ضرر است و نیز حالت بیماری هموزیگوت که یک بیماری جدی است، به اشتباه می‌انداخت. چندین ایالت در آمریکا قوانینی را تصویب کردند که براساس آن غربالگری کم‌خونی داسی‌شکل در سیاهان اجباری بوده و حاملین توسط شرکت‌های بیمه و کارفرمایان مورد تبعیض قرار می‌گرفتند. جای تعجب نبود که انتقادات عمومی بر علیه این تصمیم افزایش یافت و منجر به توقف برنامهٔ غربالگری و اصلاح قانونی شد که به‌طور نادرستی درک شده بود.

این تجربه بر اهمیت اطمینان از شرکت داوطلبانه و ارائه اطلاعات کافی و مناسب و نیز ارائه مشاوره تأکید می‌کند. مطالعات بعدی در ایالات متحده و کوبا نشان داد که مردم با منشاء آفریقایی ـ کارائیبی کاملاً پذیرای برنامه‌های غربالگری غیرآمرانه با طراحی مناسب می‌باشند.

فیبروزکیستی

کشف اینکه جهش / حذف Phe 508del (که قبلاً به آن ΔF508 یا deltaF508 می‌گفتند) فراوانی بالایی را در هتروزیگوتهای فیبروزکیستی نشان می‌دهد، منجر به پیشنهاد اجرای برنامهٔ غربالگری برای تشخیص حاملین در جمعیت شد. در جمعیت سفیدپوستان انگلستان، فراوانی حاملین فیبروزکیستی ۱ در ۲۵ بوده و جهش Phe508del حدود ۷۵ تا ۸۰٪ موارد هتروزیگوت‌ها را در بر می‌گیرد. علاوه بر این ۱۰ تا ۱۵٪ بقیهٔ حاملین نیز به راحتی و با هزینه اندک توسط روش آنالیز multiplex PCR قابل بررسی می‌باشند.

مطالعات اولیه در مورد تمایل افراد به تشخیص حاملین فیبروز کیستی نتایج کاملاً متنوعی را نشان داد. دعوت‌نامه‌های کتبی و غیررسمی منجر به جذب پاسخی ضعیف، در حد مشارکت ۱۰٪ از افراد شدند، در حالی که تماس با خود شخص در اوایل حاملگی چه از طریق پزشک عمومی و یا توسط کلینیک پیش باروری منجر به جذب بیش از ۸۰٪ افراد شد. مطالعاتی نیز برای بررسی نگرش افراد خاص همچون فارغ‌التحصیلان مدارس و زنان در اوایل حاملگی نسبت به غربالگری فیبروزکیستی صورت گرفته است.

دو شیوه برای غربالگری زنان باردار مدّ نظر بوده است. شیوه اول که به آن *دومرحله‌ای* (two – step) گفته می‌شود شامل آزمایش بر روی مادران باردار در کلینیک‌های پیش‌باروری است. در مورد افرادی که نتیجه آزمایشات در مورد یک جهش شایع مثبت شده است (که ٪۸۵ همه حاملین فیبروزکیستی را شامل می‌شود)، از نتیجه تست باخبر شده و در مرحله دوم از همسران این افراد برای انجام آزمایش دعوت به عمل آورده می‌شود. اگر هر دو نفر حامل تشخیص داده شدند، تشخیص پیش از تولد به آنها پیشنهاد داده می‌شود. مزیت این روش این است که همه حاملین از نتایج آزمایش باخبر شده و مطالعات گسترده خانوادگی به‌صورت **غربالگری آبشاری** (cascade screening)، نیز می‌تواند آغاز شود. عیب این روش آن است که اگر نتایج آزمایش پدر طبیعی باشد، مادر آشفتگی غیرضروری و قابل توجهی را تجربه می‌کند که حتماً نیاز به مشاوره و حمایت دارد.

شیوهٔ دوم به **غربال‌گری زوجین** (couple screening) معروف است. این روش شامل انجام آزمایش به‌طور همزمان در مورد هر دو نفر و افشای نتایج تست در صورت حامل بودن هر

جدول ۵ـ۲۰ بیماری‌های آتوزومی مغلوب که مناسب غربالگری حاملین در جمعیت هستند

بیماری	گروه یا جمعیت نژادی	آزمایش
آلفا ـ تالاسمی	چین و آسیای شرقی	هیانگین هموگلوبین گلبول قرمز* و الکتروفورز هموگلوبین
بتا ـ تالاسمی	شبه قاره قند و سرزمین‌های مدیترانه‌ای	هیانگین هموگلوبین گلبول قرمز* و الکتروفورز هموگلوبین
بیماری سلول داسی شکل	آفریقائی ـ کارائیبی‌ها	تست داسی و الکتروفورز هموگلوبین
فیبروزکیستی	سفیدپوستان اروپای غربی	آنالیز جهش‌های شایع
بیماری تای ـ ساکس	یهودیان اشکنازی	هگزوز آمینیداز A

* (Mean corpuscular hemoglobin) = MCH

دو نفر است. اگرچه در این روش تنش کمتری ایجاد می‌شود، ولی امکان پیشنهاد تست به دیگر اعضای خانواده فرد حامل وقتی که فقط یکی از افراد حامل است از بین می‌رود. نتایج مطالعات اولیه نشان داد که هر دو روش «دو مرحله‌ای» و «غربال‌گری زوجین» به‌طور مساوی مورد پذیرش زنان باردار بوده و میزان جذب افراد برای انجام غربالگری تقریباً ۷۰٪ است. هر چند در انگلستان هیچ برنامهٔ غربالگری برای فیبروزکیستی که در دسترس همگان باشد، وجود ندارد.

جنبه‌های مثبت و منفی غربالگری جمعیتی

غربالگری جمعیتی با طراحی مناسب، انتخاب آگاهانه را تقویت کرده و احتمال کاهش قابل توجه بروز بیماری‌های ژنتیکی وخیم را افزایش می‌دهد. این مزیت‌های بالقوه را باید با معایب بالقوه‌ای که از پیگیری مشتاقانه برنامهٔ غربالگری با طراحی ضعیف و قضاوت نادرست حاصل می‌شود، مقایسه کرد (کادر ۴-۲۰). در تجربیاتی که تا به امروز از گروه‌های نسبتاً کوچک و آگاه همچون قبرسی‌های یونان و یهودیان اشکنازی آمریکا حاصل شده است، مشخص شده که غربالگری گروه‌های قومیتی به خوبی مورد استقبال قرار می‌گیرند و زمانی که این غربالگری به جمعیت‌های بزرگتر پیشنهاد می‌شود، نتایج قطعیت کمتری دارند.

یک مطالعه پیگیری‌کننده (follow up) ۳ ساله بر روی حدود ۷۵۰ فردی که نتایج غربالگری، آنها را حامل تشخیص داده بود، مشخص کرد که نتایج مثبت (در مورد حامل‌بودن) منجر به تنش شدید نمی‌شوند، اگرچه برخی از حاملین درک نسبتاً ضعیفی از سلامتی خود داشتند. یک نتیجهٔ نگران‌کننده این بود که تقریباً ۵۰٪ افراد مورد آزمایش نمی‌توانستند نتایج تست را به‌یاد آورده و یا آنها را تفسیر کنند. این موضوع بر اهمیت مشاوره پس از انجام تست و تهیهٔ اطلاعات دقیق که به راحتی قابل پردازش و فهم باشند، تأکید دارد.

ثبت ژنتیکی

مراکز محلی ژنتیک، کار **ثبت ژنتیکی** (genetic register) خانواده‌ها و افرادی که مبتلا بوده و یا در خطر ابتلا به یک ناهنجاری ژنتیکی جدی هستند، را برعهده دارند. تفاوت اصلی

کادر ۴-۲۰ مزایا و معایب بالقوهٔ غربالگری ژنتیکی

مزایا

انتخاب آگاهانه

افزایش درک

درمان در صورت در دسترس بودن

کاهش تولد هموزیگوت‌های مبتلا

معایب و مضرّات

اصرار بر شرکت در غربالگری عامل سوءظن و بی‌اعتمادی

ایجاد بدنامی اجتماعی برای حاملین (اجتماعی، بیمه و اشتغال)

تنش و نگرانی نامناسب در حاملین

اطمینان نامناسب در صورتی که آزمایش حساسیت ۱۰۰ درصد نداشته باشد

آن با پرونده‌های پزشکی دیجیتالی مرسوم، داشتن امکانات در برقراری ارتباط با خویشاوندان بیولوژیک فرد است که برخی از آنها مبتلا به بیماری بوده، برخی سالم و برخی در معرض خطر هستند. این توانایی امکان مدیریت، حمایت و آگاهی‌بخشی به خانواده (کادر ۵-۲۰)، مرور برنامه‌های غربالگری و پیشنهاد انجام تست ژنتیکی به صورت مناسب و به موقع را فراهم می‌کند. ایده‌آل است که بیماران بدانند اطلاعات آنها بدین شیوه نگهداری می‌شود و مراکز ژنتیک مسئول حفظ امنیت و محرمانه‌بودن اطلاعات هستند. برخلاف سایر پرونده‌های

کادر ۵-۲۰ نقش‌های مراکز ثبت ژنتیک

- حفظ فرآیند تعامل دو طرفه غیررسمی بین خانواده و مراکز ژنتیک
- ارائه پیشنهاد تشخیص حاملین به افراد مرتبط خانواده با رسیدن آنها به سن بزرگسالی
- هماهنگی برای تشخیص پیش از علائم و پیش از تولد در صورت درخواست
- هماهنگی مدیریت روشهای تخصصی متعدد در مورد بیماران مبتلا به بیماری‌های ارثی شایع همچون سندرم‌های ارثی سرطان
- کسب اطمینان از کاربرد مؤثر فن‌آوری‌ها و درمان‌های جدید
- تهیه و تدارک منبع اطلاعاتی طولانی‌مدت و حمایت

کادر ۶-۲۰ بیماری‌های مناسب ثبت ژنتیکی

اتوزومی غالب
بیماری کلیه پلی‌کیستی با شروع در بزرگسالی
کاردیومیوپاتی‌ها
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
سرطان‌های شایع ارثی - پستان، تخمدان، کلورکتال
بیماری هانتینگتون
آریتمی قلبی ارثی
سندرم مارفان
نئوپلازی اندوکرین چند گانه تیپ ۱ و ۲
دیستروفی میوتونیک
نوروفیبروماتوز تیپ ۱ و ۲
رتینوبلاستوما
توبروز اسکلروزیس
سندرم ون هیپل - لیندائو
اتوزومی مغلوب
هیپرپلازی مادرزادی آدرنال
فیبروز کیستی
بیماری سلول داسی شکل
آتروفی عضلانی نخاعی
تالاسمی
وابسته به X
دیستروفی عضلانی دوشن/ بکر
سندرم X شکننده
هموفیلی
رتینیت پیگمنتوزا
کروموزومی
حذف‌ها/ اضافه‌ها
وارونگی‌ها
جابه‌جایی‌ها

پزشکی، متخصصان ژنتیک از تخریب چنین پرونده‌هایی پس از مرگ بیمار شدیداً خودداری می‌کنند، زیرا اطلاعات مربوط به آن ممکن است دارای اهمیت حیاتی برای نسل‌های آینده باشد.

ثبت ژنتیکی مخصوصاً برای بیماری‌های نسبتاً شایع با عوارض بالقوه جدی که دارای خطر بالایی برای دیگر افراد خانواده‌اند و عوارض آنها قابل درمان یا پیشگیری می‌باشند، دارای اهمیت است. ثبت ژنتیکی در مورد بیماری‌هایی که دارای سن شروع دیررس بوده و یا در مورد بیماری‌هایی که در آن حاملین غیرمبتلا می‌تواند در خطر بالای داشتن فرزندان مبتلا باشند، اهمیت دارد.

مراکز ثبت با طراحی خوب، می‌توانند هماهنگی روشهای تخصصی متعدد را برای مدیریت خانواده‌های با سندرم‌های ارثی مستعدکننده به سرطان، را تسهیل کنند. این کار اغلب شامل تفسیر تحقیقات ملکولی و سازماندهی ملاقات‌های بیمارستانی و غربالگری است (به جدول ۹-۱۴ مراجعه کنید). این مورد بخش مهمی از مراقبت‌های بهداشتی بیمار است و ضرورت وجود مراکز ثبت، با افزایش بیشتر اطلاعات بهداشتی ژنتیکی در آینده مشخص‌تر می‌شود.

مطالعات بیشتر

Axworthy D, Brock DJH, Bobrow M, Marteau TM 1996 Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. Lancet 1996; 347:1443-1446

A review of the impact of carrier testing for cystic fibrosis on over 700 individuals.

Baily MA, Murray TH (eds) 2009 Ethics and newborn genetic screening: new technologies, new challenges. Baltimore: Johns Hopkins University Press

A multi-author volume with a focus on the health economics of newborn screening and distributive justice.

Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds) 1992 Prenatal diagnosis and screening. Edinburgh: Churchill Livingstone

A huge multiauthor textbook with excellent chapters on all aspects of genetic screening.

Cunningham GC, Tompkinson DG 1999 Cost and effectiveness of the California triple marker prenatal screening program. Genet Med 1:199-206

A detailed review of the impact of triple test screening over a 10-year period in California. The report of a working party on genetic screening on the associated ethical and societal issues.

Harper PS 2004 Practical genetic counselling, 6th ed. London: Arnold

As the title suggests, a practical book that serves as a good starting point in almost every aspect of genetic counseling, including carrier testing.

Marteau T, Richards M (eds) 1996 The troubled helix. Cambridge: Cambridge University Press

Perspectives on the social and psychological implications of genetic testing and screening.

Modell B, Modell M 1992 Towards a healthy baby. Oxford: Oxford University Press

A clearly written and easily understood guide to genetic counseling and community genetics.

Nuffield Council on Bioethics 1993 Genetic screening: ethical issues. London: Nuffield Council on Bioethics

Pauli R, Motulsky AG 1981 Risk counselling in autosomal dominant disorders with undetermined penetrance. J Med Genet 18:340-343

A paper that considers the problem of counseling for autosomal dominant disorders with reduced penetrance.

Pembrey ME, Davies KE, Winter RM, et al 1984 Clinical use of DNA markers linked to the gene for Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child 59:208-216

A useful discussion of how DNA markers can be used for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy.

نکات مهم

۱ـ در تعیین وضعیت حاملین بیماری‌های آتوزومی مغلوب و وابسته به X، اگر با آزمایش مستقیم ژن امکان‌پذیر نباشد، می‌توان با معاینات بالینی دقیق (با جستجوی ویژگی‌های جزئی و اختصاصی)، با تحقیقات بالینی تخصصی، تست‌های بیوشیمیایی و مطالعات خانوادگی با استفاده از مارکرهای پلی‌مورفیک پیوسته DNA، بررسی‌ها را انجام داد.

۲ـ اصول ارزیابی و تحقیقات مشابه در تست‌های پیشگویی‌کننده و تست‌های پیش از علائم برای افرادی که درمعرض خطر بیماری‌های آتوزومی غالب با نفوذ کاهش یافته و یا سن شروع دیررس هستند، کاربرد دارند.

۳ـ از لحاظ اخلاقی و عملی نیاز است تا به مزایا و معایب تست‌های پیش‌گویی‌کننده و پیش از علائم توجه ویژه‌ای شود.

۴ـ غربالگری جمعیتی شامل پیشنهاد تست ژنتیکی به همه اعضای یک جمعیت خاص با هدف ممانعت از بروز بیماری در زمان آینده و ایجاد انتخاب‌های شخصی آگاهانه می‌باشد.

۵ـ شرکت در برنامهٔ غربالگری باید داوطلبانه باشد و هر برنامه‌ای باید به‌طورگسترده در دسترس بوده، دسترسی به آن منصفانه باشد. همچنین مورد پذیرش جمعیت هدف باشد و با اطلاعات کامل و مشاوره حمایت شود.

۶ـ غربال‌گری پیش از تولد برای نقایص لولهٔ عصبی و سندرم داون با استفاده از ترکیبی از اولتراسونوگرافی جنین و آزمایش سنجش بیوشیمیایی سرم مادر در دسترس است که می‌تواند منجر به ارائه آمنیوسنتز و کاریوتایپ جنین شود.

۷ـ غربالگری تازه متولدین به‌طور گسترده برای فنیل کتونوری، گالاکتوزمی، هیپوتیروئیدیسم مادرزادی، فیبروز کیستی و بیماری‌های دیگر در جمعیت‌های خاص در دسترس می‌باشند.

۸ـ برنامه‌های غربالگری جمعیت برای تشخیص حاملین بتاتالاسمی منجر به کاهش قابل توجه بروز تولدهای هموزیگوت مبتلا شده است. این حالت الگویی را برای ارائه غربالگری سایر بیماری‌های همراه با بیماری‌زایی طولانی‌مدت و جدی، فراهم کرده است.

۹ـ مراکز ثبت ژنتیکی با سازماندهی خوب، راهی مؤثر برای حفظ تماس‌های دو طرفه بین مراکز ژنتیک و خانواده‌های مبتلا به یک بیماری توارثی را فراهم می‌آورند.

ژنتیک تولیدمثل و آزمایشات تشخیص پیش از تولد

هر چه گزینه‌های انتخابی بیشتر باشند، انتخاب مشکل‌تر می‌شود.

(ABBE D'ALLAINVAL)

تا این اواخر، زوج‌های در معرض خطر بالای داشتن فرزند بیمار مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی می‌بایست بین خطر بچه‌دارشدن و یا در نظر گرفتن سایر گزینه‌های تولیدمثلی همانند قرص‌های ضدبارداری در بلندمدت، عقیم‌سازی و خاتمه حاملگی، یک گزینه را انتخاب نمایند. سایر گزینه‌ها شامل فرزندخواندگی، پرورش طولانی‌مدت فرزندان و استفاده از منی اهدائی (donor insemination) (DI) می‌باشند.

طی سه دهه گذشته تشخیص پیش از تولد ـ به معنای توانائی تشخیص ناهنجاری‌ها در یک کودک متولد نشده ـ به طور گسترده‌ای به کار رفته است. اگرچه ممکن است برای زوجی که به دنبال تشخیص پیش از تولد می‌باشند، به دلیل احتمال خاتمه حاملگی، مشکل باشد. تشخیص پیش از تولد یک انتخاب است که بسیاری از زوجین در خطر داشتن فرزندی مبتلا به یک بیماری ژنتیکی جدی یا نقص در زمان تولد، آن را برمی‌گزینند.

موارد اخلاقی پیرامون تشخیص پیش از تولد و خاتمه انتخابی حاملگی، در هر دو مورد پیچیده و احساسی می‌باشند. در این فصل بر روی جنبه‌های کاربردی آزمایش و تشخیص پیش از تولد تمرکز می‌کنیم، که غربالگری پیش از تولد همانند برخی جنبه‌های ژنتیک تولیدمثلی بررسی می‌شود.

تکنیک‌های به‌کار رفته در تشخیص پیش از تولد

چندین تکنیک وجود دارند که برای تشخیص پیش از تولد بیماریهای توارثی و ناهنجاری‌های ساختاری به‌کار می‌روند (جدول ۱ـ۲۱).

آمنیوسنتز

آمنیوسنتز شامل آسپیراسیون ۱۰ تا ۲۰ml مایع آمنیوتیک از طریق دیوارهٔ شکمی و تحت هدایت اولتراسونوگرافی می‌باشد (شکل ۱ـ۲۱). این آزمایش معمولاً حدود هفته ۱۶ حاملگی انجام می‌شود. نمونه سانتریفیوژ شده، تا یک رسوب از سلول‌ها و مایع روئی حاصل شود. از مایع برای تشخیص پیش از تولد نقائص لوله عصبی با بررسی میزان αـ فیتوپروتئین استفاده می‌شود. رسوب سلولی در محیط کشت حاوی سرم جنین گوساله (FBS) (که محرک رشد است)، مجدداً به‌صورت سوسپانسیون درمی‌آید. اکثر این سلول‌ها در مایع آمنیوتیک، از آمنیون، پوست جنین و اپیتلیوم مجاری ادراری جدا شده‌اند، که اکثر آنها زنده نبوده اما بخش کوچکی از آنها رشد خواهند کرد. پس از تقریباً ۱۴ روز معمولاً تعداد کافی از سلول‌ها برای آنالیزهای کروموزومی و DNA وجود دارند، اگرچه یک دورهٔ طولانی‌تر ممکن است برای انجام آزمایشات بیوشیمیایی لازم باشد تا سلول‌ها به تعداد کافی برسند. به‌صورت روزافزونی تکنیک‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)، آنالیز حساس و مستقیم DNA را بدون نیاز به کشت فراهم نموده‌اند.

زمانی که یک زوج آمنیوسنتز را در نظر می‌گیرند، باید به آنها اطلاع داده شود که این روش با ۰/۵٪ تا ۱٪ خطر سقط همراه است و اگر این نتایج غیرطبیعی باشند آنها ممکن است با احتمال خاتمه حاملگی رنج‌آور در سه ماهه دوم حاملگی، مواجه شوند.

کارآزمائی‌های بالینی آمنیوسنتز در زمان زودتر حاملگی، در هفته‌های ۱۲ تا ۱۴ حاملگی منجر به به‌دست آوردن موفقیت‌آمیز نتایج و به همان اندازه خطر سقط بیشتر گردید. با این حال نگرانی‌ها در مورد کاهش مایع آمنیوتیک در این مرحله اولیهٔ حاملگی مطرح شده و آمنیوسنتزهای زودهنگام (زودتر) به‌طور گسترده‌ای انجام نمی‌شوند. اگرچه دارای مزیت به‌دست آوردن نتایج در مراحل اولیه حاملگی است، اما اگر جنین مبتلا تشخیص داده شود، ممکن است خاتمه حاملگی در سه ماهه دوم نیاز باشد.

جدول ۱ـ۲۱ تکنیک‌های استاندارد به‌کار رفته در تشخیص پیش از تولد

تکنیک	زمان مناسب (هفته حاملگی)	بیماری‌های تشخیص داده شده
غیرتهاجمی		
غربالگری سرم مادری	۱۶	نقایص لوله عصبی
ـ α فیتو پروتئین	۱۶	سندرم داون
ـ تست سه‌گانه	۱۸	ناهنجاری‌های ساختاری (مثل سیستم اعصاب مرکزی، قلب، کلیه‌ها و اندام‌ها)
ـ اولتراسوند		
تهاجمی		
آمنیوسنتز	۱۶	نقایص لوله عصبی
ـ مایع		ناهنجاری‌های کروموزومی، بیماری‌های متابولیسمی، نقص‌های ملکولی
ـ سلول‌ها	۱۲ـ۱۰	ناهنجاری‌های کروموزومی، بیماری‌های متابولیسمی، نقص‌های ملکولی
نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی		
فتوسکوپی		
خون (کوردوسنتز)		نقص‌های کروموزومی، بیماری‌های هماتولوژیکی، عفونت‌های مادرزادی
کبد		بیماری‌های متابولیسمی (مثل نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز)
پوست		بیماری‌های توارثی پوست (مثل اپیدرمولیز بولوزا)

نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی

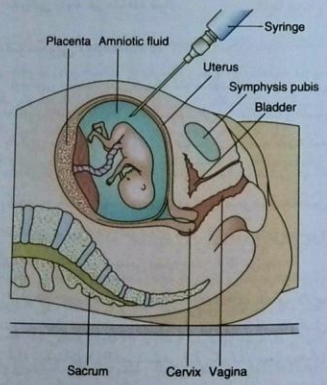
برخلاف آمنیوسنتز، نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) در ابتدا در چین گسترش یافت و امکان انجام آزمایشات تشخیص پیش از تولد را طی سه ماهه اول حاملگی فراهم کرد. این روش معمولاً در هفته‌های ۱۱ تا ۱۲ حاملگی تحت هدایت اولتراسونوگرافی از طریق گردن رحم (transcervical) یا به‌طور معمول‌تر آسپیراسیون داخل شکمی بافت پرزهای کوریونی (CV)، انجام می‌شود (شکل ۲ـ۲۱). این بافت منشاء جنینی داشته، که از لایه سلولی خارجی بلاستوسیست (یا به عبارتی تروفوبلاست) مشتق شده است. دسیدوای مادری که به‌طور طبیعی در نمونه بیوپسی وجود دارد می‌بایست قبل از آنالیز نمونه، از آن جدا شود. اصطلاح **بیوپسی جفتی (Placetal biopsy)** زمانی به کار می‌رود، که این روش در مراحل دیرتری در حاملگی انجام شود.

آنالیز کروموزومی بر روی بافت پرزهای کوریونی (CV) به‌صورت مستقیم یا بررسی گستره‌های متافازی سلول‌های فعال در حال تقسیم یا پس از کشت، انجام می‌شود. آنالیزهای کروموزومی مستقیم از بافت CV معمولاً یک نتیجه ابتدائی طی ۲۴ ساعت فراهم می‌کند. امروزه روش سریع و مستقیم هیبریدسازی پروب فلئورسنت درجا (FISH) یا تکنیک آنالیز DNA توسط تکثیر پروب چندگانه وابسته به لیگاسیون (MLPA) برای بررسی آنیوپلوئیدی‌های شایع قبل از تهیه کاریوتایپ استاندارد و پس از کشت بافت پرزهای کوریونی، به کار می‌روند. با این روش‌ها ممکن است سایر ناهنجاری‌های کروموزومی و نوآرائی‌های متعادل نیز مشخص شوند. در مورد بیماری‌های تک‌ژنی، بافت پرزهای کوریونی معمولاً به مقدار کافی جمع‌آوری شده، تا تشخیص پیش از تولد توسط آزمایش سریع بیوشیمیائی یا آنالیز DNA یا استفاده از بافت CV کشت داده نشده، قابل انجام باشند.

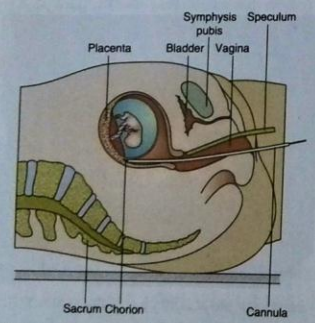
مزیت عمدهٔ نمونه‌برداری پرزهای کوریونی (CVS) این است که امکان تشخیص را در سه ماهه اول حاملگی فراهم می‌کند، اگرچه دارای این نقطه ضعف نیز می‌باشد که حتی ماهرترین افراد در نمونه‌برداری با ۱٪ تا ۲٪ خطر سقط مواجه می‌باشند. همچنین شواهدی وجود دارد که این تکنیک اگر قبل از هفته‌های ۹ تا ۱۰ حاملگی انجام شود، موجب ناهنجاری‌های اندامی (دست و پا) در رویان می‌شود، به همین دلیل قبل از هفته ۱۱ حاملگی انجام نمی‌گردد.

اولتراسونوگرافی

اولتراسونوگرافی وسیله‌ای ارزشمند در تشخیص پیش از تولد می‌باشد. این روش نه تنها برای شاخص‌های زایمان مثل موضع‌گیری جفتی و تشخیص چندقلوئی به‌کار می‌رود، بلکه برای تشخیص پیش از تولد ناهنجاری‌های ساختاری که با نقائص ملکولی، بیوشیمیائی یا کروموزومی شناخته شده‌ای مرتبط نمی‌باشند، نیز کاربرد دارد. اولتراسونوگرافی به‌ویژه به این دلیل ارزشمند است که غیرتهاجمی بوده و هیچ خطری جنین یا مادر را تهدید نمی‌کند. با این حال این روش نیاز به تجهیزات گران‌قیمت و یک اپراتور ماهر و باتجربه دارد. برای مثال بررسی پلی‌داکتیلی به‌عنوان یک ویژگی تشخیصی در سندرم‌های با ناهنجاری‌های چندگانه از جمله یک سندرم با اندام‌های کوتاه و پلی‌داکتیلی آتوزوم مغلوب است، که با هیپوپلازی شدید ریوی همراه بوده و همیشه کشنده می‌باشد (شکل ۳ـ۲۱). به‌طور مشابهی یک اسکن می‌تواند نشان دهد که جنین فک‌کوچکی دارد که ممکن است با شکاف کام خلقی و سایر ناهنجاری‌های جدی دیگر در چندین سندرم تک‌ژنی مرتبط باشد (شکل ۴ـ۲۱). تا چند سال پیش، اولتراسونوگرافی با جزئیات و دقیق در مورد ناهنجاری‌های ساختاری تنها به زوجینی پیشنهاد می‌شد که قبلاً یک کودک مبتلا به یک ناهنجاری یا سندرم ژنتیکی داشته و هیچ مارکر ملکولی، بیوشیمیایی یا کروموزومی برای آن مشخص نشده بود. به هر حال، به‌طور روزافزونی اسکن دقیق ناهنجاری جنینی «Fetal anomaly»، به طور معمول به تمام زنان حامله پیرامون هفته ۱۸ حاملگی جهت بررسی ناهنجاری‌های ساختاری مثل نقایص لولهٔ عصبی یا ناهنجاری‌های قلبی، ارائه می‌شود. این تکنیک همچنین می‌تواند ویژگی‌هائی را مشخص کند که وجود یک ناهنجاری کروموزومی را نشان می‌دهند. در صورت وجود جنین یافته‌هائی، آمنیوسنتز یا بیوپسی جنین جهت آنالیز کروموزومی قطعی، توصیه می‌شود. در آینده اسکن جنینی دارای چشم‌اندازهائی در تصویربرداری سه بعدی و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی می‌باشد که به‌طور گسترده‌تر و معمول‌تر به‌کار گرفته خواهد شد.



شکل ۱ـ۲۱: تصویر شماتیکی تکنیک آمنیوسنتز



شکل ۲ـ۲۱: تصویر شماتیکی تکنیک نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی از طریق گردن رحم

شکل ۳ـ۲۱: تصویر اولتراسونوگرافی، یک مقطع عرضی از دست کودکی دارای پلی‌داکتیلی را نشان می‌دهد.

اگرچه این روش متخصص را قادر می‌سازد تا کودک متولد نشده را با دقت خیلی بیشتری بررسی کند، اما همچنین مشکلات بیشتری برای متخصصین دیسمورفولوژی ایجاد می‌کند، که انتظار می‌رود بیماری‌های جدی را براساس ویژگی‌های بسیار جزئی تشخیص دهند.

عدم شفافیت گردنی (Nuchal Translucency)

بعلاوه مشاهدهٔ افزایش عدم شفافیت گردنی (NT) در جنینی که

شکل ٤ـ۲۱: برش طولی تصویر اولتراسونوگرافی سر و قسمت فوقانی سینهٔ جنینی که میکروگناتی (کوچکی غیرمعمول فک‌ها) (فلش) را نشان می‌دهد.

شکل ۵ـ۲۱: ضخیم‌شدن ناحیهٔ گردنی ـ تجمع مایعات در پشت گردن. هر چه ضخامت بیشتر باشد، احتمال وجود ناهنجاری کروموزومی (مثل سندرم داون) و یا ناهنجاری قلبی افزایش می‌یابد. این یافته‌ها موجب اسکن قلبی جنینی با جزئیات دقیق‌تر و معمولاً کاریوتایپ جنینی در ادامه می‌شوند.

بعداً با سندرم داون متولد می‌شود باعث شد تا اندازه‌گیری ضخامت پشت‌گردنی (شکل ۵ـ۲۱) در سه ماهه اول و دوم حاملگی به عنوان بخشی از غربال‌گری سندرم داون ارائه شود. در حقیقت، یافته‌های این روش اختصاصی نبوده و ممکن است در ناهنجاری‌های کروموزومی متفاوتی همانند بیماری قلبی مادرزادی ایزوله، نیز مشاهده شود.

فتوسکوپی (Fetoscopy)

فتوسکوپی مشاهدهٔ جنین با یک اندوسکوپ است. این روش به‌طور روزافزونی با روش اولتراسونوگرافی با جزئیات و دقیق جایگزین می‌گردد، اگرچه گاهی از فتوسکوپی در سه ماهه دوم حاملگی برای تشخیص ناهنجاری‌های ساختاری جزئی جهت رسیدن به یک تشخیص جدی و مهم استفاده می‌شود. همچنین فتوسکوپی برای گرفتن نمونه‌های بافتی از جنین برای بررسی و تشخیص پیش از تولد چندین بیماری نادر به‌کار می‌رود.

از جمله این ناهنجاری‌های نادر، بیماری‌های پوستی توارثی مثل اپیدرمولیز بولوزا (epidermolysis bullosa) است و قبل از آنکه آزمایشات DNA در دسترس قرار بگیرند، بیماری‌های متابولیسمی که در آنها آنزیم مورد نظر تنها در بافت‌ها و

اندام‌های خاصی مثل کبد (از جمله نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز) بیان می‌شود، با این روش بررسی می‌شدند.

متأسفانه فتوسکوپی با ۳٪ تا ۵٪ خطر سقط همراه می‌باشد. وجود این خطر نسبتاً بالا و نیز افزایش حساسیت اولتراسونوگرافی و در دسترس بودن مارکرهای DNA پیوسته یا آنالیز جهش‌های خاص، به این معناست که فتوسکوپی به‌ندرت و فقط در مراکز بسیار تخصصی تشخیص پیش از تولد به‌کار می‌رود.

کوردوسنتز

اگرچه فتوسکوپی را می‌توان برای گرفتن نمونه کوچکی از خون جنینی از عروق بندناف در روشی به نام کوردوسنتز به‌کار برد، پیشرفت‌ها در اولتراسونوگرافی امکان مشاهدهٔ عروق بند ناف را فراهم کرده و از طریق زیرپوستی و از ناحیه شکم نمونه‌برداری از خون جنین انجام می‌شود. نمونه‌برداری از خون جنین به‌طور معمول در بررسی ایزو ـ ایمونیزاسیون رزوس (rhesus iso-immunization) استفاده شده و می‌تواند در تهیه نمونه برای آنالیزهای کروموزومی جهت حل مشکلات مربوط به موزاییسم‌های کروموزومی ممکن در پرزهای کوریونی (CV) یا نمونه‌های آمنیوسنتز، به‌کار رود.

رادیوگرافی

اسکلت جنین را می‌توان توسط رادیوگرافی از هفته ۱۰ حاملگی به بعد مشاهده کرد و این تکنیک در گذشته برای تشخیص دیسپلازی‌های اسکلتی توارثی به‌کار می‌رفته است. امروزه به دلیل خطر رادیوگرافی برای جنین و در دسترس بودن گستردهٔ اولتراسونوگرافی با جزئیات دقیق، این روش تنها گاهی استفاده می‌شود.

غربالگری پیش از تولد

تاریخچه غربالگری پیش از تولد (یا قبل از تولد)، در حقیقت همراه با یافته‌های اوائل دهه ۱۹۷۰و در ارتباط بین افزایش میزان αـ فیتوپروتئین سرم مادری (AFP) و نقایص لوله عصبی (NTDs) آغاز شد. تخمین میزان سطوح AFP، به تدریج وارد بخش خدمات بالینی شد و پیشرفت عمدهٔ بعدی اولتراسونوگرافی بود که در دهه ۱۹۸۰ با تعیین مارکرهای بیوشیمیائی سرم مادری در مورد سندرم داون ادامه یافت. این موارد با جزئیات بیشتر در بخش بعدی بحث می‌شوند. در مکان‌هائی که میزان بروز یک بیماری ژنتیکی بالا است، مثل تالاسمی در جزیرهٔ قبرس، غربال‌گری قبل از تولد (همانطور که در فصل ۲۰ بحث شد) به اجرا درآمد. با این حال پیشرفت‌های بیشتر ژنتیک ملکولی نسبت به آزمایش‌های بیوشیمیائی، به این معناست که طیف غربالگرهای قبل از تولد پیوسته در حال متحول شدن می‌باشد.

آزمایش‌ها برای فیبروزکیستی و سندرم X شکننده در UK در دسترس می‌باشد، به‌خصوص برای افرادی که تمایل دارند به‌صورت خصوصی هزینه آزمایش‌ها را پرداخت نمایند. برای مثال در اسرائیل یک طیف گسترده از بیماری‌های نسبتاً نادر [براساس اینکه در برخی گروه‌های خاص جمعیتی شایع‌ترند و در ابتدا با تعداد معدودی درون‌زادی (یا خالص‌سازی inbreeding) ایزوله شده‌اند و بنابراین برخی جهش‌های خاص در آنها شیوع بیشتری دارند]، غربالگری می‌گردند. علاوه بر بیماری تای ـ ساکس (Tay – sachs) (آزمایش ناقلین در این مورد بیوشیمیائی است، به فصل ۲۰ مراجعه شود)، دیس‌اتونومی خانوادگی (familial dysautonomia)، بیماری کاناوان (Canavan disease)، سندرم بلوم، آتاکسی تلانژکتازی (در یهودیان آفریقای شمالی)، دیستروفی عضلانی لیمب گردل (limb- girdle muscular dystrophy) (در یهودیان لیبیائی) و سندرم کاستف (Costeff Syndrome) (در یهودیان عراقی) از جمله بیماری‌هائی می‌باشند که برای آنها غربالگری در دسترس است. انجام آزمایشات بدون هزینه نبوده اما سطح جذب در این غربالگری‌ها بالا است و برخی جوامع راه طولانی‌ای را باید طی کنند تا بتوانند از تولد کودکان مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی جدی جلوگیری نمایند. همزمان که بیشتر آزمایشات DNA به‌صورت خودکار، سریع و کم‌هزینه‌تر می‌شوند، از طرف برخی بخش‌ها فشار برای غربالگری بیشتر بیماری‌ها (حتی مواردی‌که به تنهائی خیلی نادرند)، افزایش می‌یابد. این شکل قبلاً در مورد استفادهٔ بالقوهٔ ریزآرایه -CGH در تشخیص پیش از تولد، نیز ایجاد شده بود. اگر استفاده از ریزآرایه به‌صورت روزمره و معمول درب‌یاید، ممکن است مشکل بیشتری در تفسیر نتایج واریانت‌های

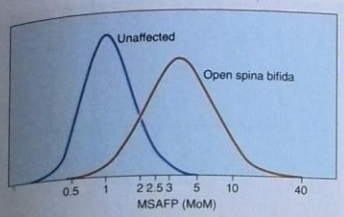
تعداد کپی منحصر به فرد یا نادر پیش بیاید. مشکلات اخلاقی آن با جزئیات بیشتر و کامل‌تر در فصل ۲۴ بحث شده‌اند.

غربالگری سرم مادر

سیاست دولت انگلستان از سال ۲۰۰۱ این بود که غربالگری پیش از تولد سندرم داون، برای همهٔ زنان در دسترس باشد، اگرچه این موضوع در اواخر دهه ۱۹۸۰ مطرح شده بود. در جائی که غربالگری یک روش استاندارد است، غربالگری سرم مادری برای NTD و سندرم داون با استفاده از نمونه خون مادر در هفته ۱۶ حاملگی پیشنهاد می‌شود. در این غربالگری بیش از ۷۵٪ کل موارد NTD (نقایص لوله عصبی) باز و ۶۰٪ تا ۷۰٪ همهٔ موارد سندرم داون تشخیص داده می‌شوند.

نقائص لوله عصبی

در سال ۱۹۷۲ مشخص شد که بسیاری از حاملگی‌هائی که در آنها کودکان دارای NTD باز می‌باشند را می‌توان در هفته ۱۶ حاملگی توسط بررسی AFP در سرم مادری تعیین کرد. AFP (آلفافیتوپروتئین) در جنین، معادل آلبومین بزرگسالان می‌باشد و پروتئین اصلی در خون جنین می‌باشد. اگر جنین دارای یک NTD باز باشد، سطح AFP هم در مایع آمنیوتیک و هم در سرم مادری در نتیجهٔ نشت از نقص باز (لوله عصبی)، افزایش می‌یابد. موارد NTD باز، تمام معیارهای بیماری‌های وخیم مثل آنسفالی (anencephaly) را دارد که قطعاً کشنده است و ۸۰٪ تا ۹۰٪ از کودکانی که با یک ضایعه باز خاجی ـ کمری زنده می‌مانند، به شدت دچار معلولیت می‌باشند. متأسفانه غربالگری AFP سرم مادری برای NTD هیچکدام از موارد یعنی اختصاصیت ۱۰۰٪ و حساسیت ۱۰۰٪ را ندارد. منحنی‌های سطوح AFP سرم مادری در حاملگی‌های طبیعی و مبتلا همپوشانی دارند (شکل ۶-۲۱)، بنابراین در عمل یک سطح با مقدار معین (cut-off) اختیاری ارائه می‌شود، که در مقادیر کمتر از آن عملی صورت نگیرد. این مقدار معمولاً صدک ۹۵ یا مضرب میانه ۲/۵ (MOM) است، زیرا در حدود ۷۵٪ موارد اسپینابیفیدای باز غربالگری شده، تشخیص داده می‌شوند به زنان حاملهای که نتایج‌شان بالاتر از سطح با مقدار معین اختیاری است، اولتراسونوگرافی با جزئیات دقیق توصیه می‌شود، که معمولاً برای تشخیص NTDها کافی می‌باشد. در



شکل ۶-۲۱: سطوح α- فیتوپروتئین (AFP) سرم مادری در هفته ۱۶ حاملگی که با مقیاس لگاریتمی به‌صورت مضرب‌هائی از میانه‌ها (MOM) رسم شده‌اند. به زنانی که مقادیری در حدود یا بالاتر از مضرب میانه ۲/۵ دارند، تحقیقات بیشتری توصیه می‌شود.

واقع اولتراسونوگرافی، کم و بیش با غربال‌گری سرم مادری به عنوان وسیله‌ای برای تشخیص NTDها جایگزین شده است. آنسفالی همیشه یک نقص جدی در جمجمه را نشان می‌دهد (شکل ۷-۲۱) و یک میلومننگوسل باز تقریباً همیشه همراه با فتق (herniation) تونسل‌های مخچه‌ای از طریق فورامن مگنوم (سوراخ بزرگی که در بخش قدامی ـ تحتانی استخوان پس‌سری است) می‌باشد. این حالت نیمکره‌های مخچه‌ای را دفورمه می‌کند، که سپس یک ظاهر خمیده تحت عنوان «علامت موزی» (banana sign) ایجاد می‌کند، پیشانی نیز بدشکل شده و شکلی پیدا می‌کند که به آن علامت لیموئی (lemon sign) می‌گویند (شکل ۸-۲۱).انسفالوسل خلفی به سهولت به‌صورت یک کیسه (sac) در ناحیه پس‌سری مشاهده می‌شود (شکل ۹-۲۱) و در صورت مشاهده، همیشه موجب ادامه تحقیقات در مورد سایر ناهنجاری می‌شود که ممکن است به تشخیص یک بیماری قابل شناسائی مثل سندرم مکل ــ گروبر (Meckel- Gruber syndrome) کمک نماید.

افزایش غلظت AFP سرم مادری برای NTD باز اختصاصی نمی‌باشد (کادر ۱-۲۱). سایر علل این افزایش می‌تواند شامل حاملگی در معرض خطر سقط، حاملگی دوقلوئی و یک ناهنجاری جنینی مثل برآمدگی ناف (exomphalos) که در آن محتویات شکمی از طریق ناف به سمت بیرون برآمده شده است، باشند.

شکل ۷-۲۱: آنسفالی (فلش). جمجمه‌ای وجود نداشته و این شکل از نقص لولهٔ عصبی با بقاء سازگار نمی‌باشد.

کادر ۱-۲۱ دلائل افزایش سطح AFP سرم مادری

آنسفالی
اسپینا بیفیدای باز
تعیین اشتباه سن حاملگی
خونریزی داخل رحمی جنین
حاملگی در معرض خطر سقط
حاملگی‌های چندقلوئی
سندرم نفروتیک مادرزادی
نقائص دیواره شکمی

شکل ۸-۲۱: علامت موزی (banana sign)، نشان‌دهندهٔ بدشکلی نیمکره‌های مخچه (cerebllar) است که به‌صورت یک ساختار خمیده (فلش مستقیم) می‌باشد. پیشانی نیز دچار بدشکلی شده که اصطلاحاً به آن علامت لیموئی (lemon sign) می‌گویند (فلش نقطه‌چین).

شکل ۹-۲۱: انسفالوسل خلفی (فلش)، شکل نادرتری از نقص لولهٔ عصبی. این مورد ممکن است یک یافتهٔ ایزوله باشد یا همراه با پلی‌داکتیلی و تغییرات کیستیک کلیوی در سندرم مکل ـ گروبر مشاهده شود.

در نتیجهٔ این ارائه غربالگری‌ها، کاهش قابل توجهی در میزان بروز NTDهای باز در کودکان زنده به دنیا آمده و مرده‌زائی‌ها، ایجاد شده است. سایر عوامل دخیل، پیشرفت‌های کلی در رژیم‌های غذائی و تجویز اسیدفولیک و مکمل‌ها در دورهٔ قبل از بارداری می‌باشند. در انگلستان و Wales میزان بروز ترکیبی آنسفالی و اسپینابیفیدا در کودکان زنده به دنیا آمده و مرده‌زائی‌ها از $\frac{۱}{۲۵۰}$ در سال ۱۹۷۲ به $\frac{۱}{۶۲۵۰}$ در سال ۱۹۹۳ کاهش یافته است.

سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی

آزمایش سه‌گانه

تأیید یک ناهنجاری کروموزومی در کودکی که به دنیا نیامده، نیاز به مطالعات ملکولی و سیتوژنتیکی مواد به دست آمده از یک روش تهاجمی مثل CVS یا آمنیوسنتز، دارد. با این حال ناهنجاری‌های کروموزومی و به‌خصوص سندرم داون را می‌توان در حاملگی‌ها با توجه به عوامل خطری مثل سن مادری یا سطوح سه مارکر بیوشیمیائی در سرم مادر غربالگری کرد (جدول ۲-۲۱).

روش غربالگری مارکرهای بیوشیمیائی در سرم مادر براساس این کشف می‌باشد که در هفته ۱۶ حاملگی، AFP سرم مادری و سطح استریول غیرکونژوگه در حاملگی‌های سندرم داون نسبت به حاملگی‌های طبیعی کمتر بوده، در حالی که

سطح گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG) در سرم مادری معمولاً افزایش می‌یابد. هیچکدام از این پارامترها تمایز کاملی را نشان نمی‌دهند، اما همراه با هم روشی برای تصحیح خطر پیشین مرتبط با سن مادر را فراهم می‌کنند، تا یک احتمال کلی از اینکه چقدر احتمال دارد کودک به دنیا نیامده مبتلا باشد را، ارائه نمایند. زمانی که این احتمالی کلی از $\frac{1}{250}$ بیشتر شود، آزمایشات تهاجمی به شکل آمنیوسنتز یا بیوپسی جفتی توصیه می‌شوند.

با استفاده از سن به عنوان تنها پارامتر غربالگری، اگر همه زنان باردار بالای ۳۵ سال آنالیز کروموزومی را برگزینند، تقریباً ۳۵٪ کل حاملگی‌های سندرم داون تشخیص داده خواهند شد (جدول ۳ـ۲۱). اگر سه مارکر بیوشیمیائی هم اضافه شوند (که اصطلاحاً به آن آزمایش سه گانه (triple test) می‌گویند)، ۶۰٪ کل حاملگی‌های سندرم داون تشخیص داده می‌شود در صورتی که خطر $\frac{1}{250}$ یا بیشتر به عنوان مقدار معین (Cut-off) برای آزمایش آمنیوسنتز باشد. همچنین این روش منجر به تشخیص حدوداً ۵۰٪ کل موارد تریزومی ۱۸ می‌شود. در تریزومی ۱۸ همهٔ پارامترهای بیوشیمیائی از جمله hCG کمتر از حد طبیعی می‌باشند.

اخیراً نشان داده شده که مارکر بیوشیمیائی دیگری به نام اینهیبین A (inhibin A) نیز در سرم مادری در حاملگی‌های سندرم داون افزایش می‌یابد. اگر این مارکر چهارم به عنوان بخشی از یک آزمایش غربالگری چهارگانه سرم به‌کار رود، آنگاه نسبتی از حاملگی‌های سندرم داون که تشخیص داده می‌شوند به ۶۰٪ تا ۷۵٪ افزایش یافته و به ۵٪ از مادرانی که بیشترین خطر را دارند، آمنیوسنتز توصیه می‌شود.

نتایج منتشر شده در کالیفرنیا، نشانه‌های سودمندی را از نتایج برنامه‌های غربالگری آزمایش‌های سه‌گانه پیش از تولد، فراهم نموده‌اند. در یک جمعیت ۳۲ میلیونی به همهٔ زنان باردار، آزمایش سه گانه ارائه شد. این آزمایش توسط ۶۷٪ کل زنان واجد شرایط پذیرفته شد، که منجر به تشخیص ۴۱٪ از کل موارد سندرم داون گردید. این مقادیر مشابه مقادیر مشاهده شده در سایر مطالعات است و اختلاف بین آنچه در تئوری امکان‌پذیر است (یا به عبارتی میزان تشخیص ۶۰٪) و آنچه در عمل اتفاق می‌افتد را شرح می‌دهد.

اولتراسونوگرافی

به تمام زنان باردار به‌طور معمول یک وقت اسکن، حدود هفته ۱۲ حاملگی ارائه می‌شود. در پیرامون این زمان یک ارتباط قوی بین ناهنجاری‌های کروموزومی و تجمع غیرطبیعی مایعات در پشت گردن کودک ـ اصطلاحاً افزایش عدم شفافیت‌گردنی (NT) ـ وجود دارد (شکل ۵ـ۲۱). این مورد برای سندرم داون و سایر سندرم‌های تریزومی آتوزومی (تریزومی ۱۸، تریزومی ۱۳)، سندرم ترنر و تریپلوئیدی‌ها همانند طیف وسیعی از سایر ناهنجاری‌های جنینی و سندرم‌های نادر، کاربرد دارد. خطر سندرم داون با مقادیر مطلق NT همانند سن مادری، همبستگی نشان می‌دهد (شکل ۱۰ـ۲۱)، اما از آنجا که NT نیز با افزایش سن بارداری افزایش می‌یابد، اکنون معمول‌تر است که خطر با مقادیر درصدی (صدک) برای هر سن بارداری، ارائه شود. در یک مطالعه برای مثال ۸۰٪ از جنین‌های سندرم داون دارای NT بالاتر از صدک ۹۵ می‌باشند با ادغام اطلاعات براساس سن مادر با نتایج حاصل از اندازه‌گیری ضخامت NT جنینی و نیز سایر مارکرهای سرم مادری می‌توان بیش از ۸۰٪ جنین‌های دارای تریزومی ۲۱ (در صورتی که آزمایش‌های تهاجمی به ۵٪ از زنان باردار با بیشترین خطر توصیه شوند) را تشخیص داد (جدول ۳ـ۲۱). برخی کودکان مبتلا به سندرم داون دارای انسداد دئودنال بوده که ممکن است «علامت حباب دوگانه» را در اولتراسونوگرافی از شکم جنین نشان دهند (شکل ۱۱ـ۲۱).

جدول ۲ـ۲۱ فاکتورهای خطر مادری برای سندرم داون

	MOM*
سن بالای مادر (۳۵ سالگی و بالاتر)	
سرم مادری	
α- فیتوپروتئین	(۰/۷۵)
استریول غیرکونژوگه	(۰/۷۳)
گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG)	(۲/۰۵)
اینهیبین A	(۲/۱۰)

* مقادیر داخل پرانتز به مقادیر میانگین در حاملگی‌های مبتلا اشاره دارد که به‌صورت مضرب‌های میانه‌ها (MOM) در حاملگی‌های طبیعی بیان شده‌اند.

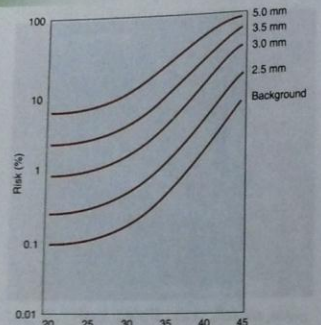
جدول ۳ـ۲۱ میزان تشخیص با استفاده از استراتژی‌های مختلف غربالگری سندرم داون

روش غربالگری	درصد کل حاملگی‌های آزمایش شده	درصد کل موارد سندرم داون تشخیص داده شده
سن مادر به تنهائی		
۴۰ سال و بیشتر	۱/۵	۱۵
۳۵ سال و بیشتر	۷	۳۵
سن + AFP	۵	۳۴
سن + μE3 + AFP + hCG	۵	۶۱
سن + μE3 + AFP + Inhibin A + hCG	۵	۷۵
NT به تنهائی	۵	۶۱
NT + سن	۵	۶۹
NT + AFP + hCG + سن	۵	۷۳
NT + hCG + AFP + سن	۵	۸۶

AFP : آلفافیتوپروتئین، μE3 : استریول غیرکونژوگه، hCG: گنادوتروپین کوریونی انسانی، NT : عدم شفافیت گردنی.

در بسیاری از مراکز، ارائه یک اسکن با جزئیات و دقیق «ناهنجاری‌های جنینی» به تمام زنان باردار در هفته ۱۸ حاملگی، روشی استاندارد می‌باشد. اگرچه نمی‌توان مستقیماً ناهنجاری‌های کروموزومی را تشخیص داد.

تشخیص یک ناهنجاری مثل اگزومفالوس (فتق نافی) (شکل ۱۲ـ۲۱) یا پاچنبری (شکل ۱۳ـ۲۱) (جدول ۴ـ۲۱)، نشان‌دهندهٔ ناهنجاری‌های کروموزومی است. یک ناهنجاری کروموزومی در ۵۰٪ جنین‌های دارای اگزومفالوس (فتق نافی) در هفته ۱۸ حاملگی و پاچنبری یک ویژگی بسیار مشخص (اگرچه اختصاصی نمی‌باشد) در کودکان مبتلا به تریزومی ۱۸ است که همیشه عقب‌ماندگی رشد دارند. استفاده از سایر مارکرهای غیرقطعی **(Soft markers)** اولتراسونوگرافی در تعیین ناهنجاری‌های کروموزومی در حاملگی‌ها در بخش بعدی بحث شده است.



شکل ۱۰ـ۲۱: خطر تریزومی ۲۱ (سندرم داون) در ارتباط با سن مادر، در مقادیر مطلق متفاوت عدم شفافیت گردنی (NT) در هفته ۱۲ حاملگی.

شاخص‌های تشخیص پیش از تولد

شاخص‌های متعددی برای ارائه تشخیص پیش از تولد وجود دارند به‌طور ایده‌آل، زوج‌های در خطر بالای داشتن فرزندی با یک ناهنجاری می‌بایست قبل از آنکه اقدام به بارداری نمایند، شناسائی و مورد ارزیابی قرار بگیرند. بنابراین آنها بدون عجله مشاوره دریافت می‌کنند و در ارتباط با انتخاب‌شان تصمیم می‌گیرند. جوامع خاصی از یهودیان مذهبی در رابطه با بیماری

شکل ۱۱ـ۲۱: علامت حباب دوگانه پیشنهادکنندهٔ انسداد دئودنال است که گاهی با سندرم داون همراهی دارد.

شکل ۱۲ـ۲۱: اولتراسونوگرافی در هفته ۱۸ حاملگی، اگزومفالوس (فتق نافی) را نشان می‌دهد.

تای ـ ساکس (همانطور که در فصل ۲۰ بحث شد) به‌خوبی سازماندهی شده‌اند. روش نه چندان رضایت‌بخش دیگر این است که زوجین در اوائل بارداری شناسائی شوند، بنابراین هنوز فرصت در نظر گرفتن گزینه‌های تشخیص پیش از تولد را خواهند داشت. متأسفانه بسیاری از زوج‌های در خطر افزایش یافته (به‌دلیل سابقهٔ خانوادگی‌شان یا سابقه تولیدمثلی قبلی‌شان) هنوز هم تا اواسط حاملگی، (زمانی که ممکن است برای به‌عهده گرفتن اکثر موارد تست‌های آزمایشگاهی و بالینی در تشخیص پیش از تولد دیر باشد)، ارجاع داده نمی‌شوند.

افزایش سن مادری

این مورد مهمترین شاخص برای ارائه تشخیص پیش از تولد می‌باشد. یک ارتباط کاملاً شناخته‌شده‌ای بین افزایش سن مادر و افزایش خطر داشتن فرزندی مبتلا به سندرم داون (جدول ۱۸ـ۴) و سایر سندرم‌های تریزومی آنوزومی وجود دارد. هیچ معیار استانداردی برای تعیین اینکه در چه سنی باید به مادر گزینهٔ روش تشخیص پیش از تولد تهاجمی جهت آنالیز کروموزوم جنینی توصیه شود، وجود ندارد. اکثر مراکز به‌طور معمول آمنیوسنتز یا CVS را برای زنان ۳۷ ساله و بیشتر توصیه می‌کنند و ارائه این روش اغلب به زنان ۳۵ سال به بالا مورد بحث قرار می‌گیرد. مقادیر خطر با سن مادر در زمان پیش‌بینی شدهٔ زایمان، مرتبط می‌باشند. مقادیر خطر برای سندرم داون در زمان CVS، آمنیوسنتز و زایمان متفاوت است (شکل ۱ـ۱۸ را ببینید)، زیرا نسبتی از حاملگی‌های تریزومی ۲۱ به‌طور خودبخودی طی سه ماهه اول و دوم بارداری سقط می‌شوند. به‌طور جالبی علی‌رغم تلاش‌های زیاد برای غربالگری سندرم داون، یک افزایش جزئی در تعداد تولدهای زنده در انگلستان از سال ۲۰۰۰ وجود دارد، که در ادامهٔ یک کاهش ثابت در ارائه گسترده غربالگری در سال ۱۹۸۹ (ثبت ملی سیتوژنتیکی سندرم داون)، ایجاد شده است. به هر حال تعداد تشخیص‌های قبل از تولد و خاتمه حاملگی‌های سندرم داون طی این دوره افزایش یافته است. هر دو این مشاهدات به سن کمی بالاتر زنانی که اکنون صاحب فرزند شده‌اند و افزایش تمایل بزرگ‌کردن کودکانی با این بیماری‌ها، نسبت داده می‌شوند.

کودک قبلی دارای ناهنجاری کروموزومی می‌باشد

اگرچه مقادیر متفاوت خطر عود مجدد وجود دارند، برای زوجی که قبلاً کودکی مبتلا به سندرم داون به دلیل عدم تفکیک صحیح

جدول ۴ـ۲۱ یافته‌های اولتراسونوگرافی پیش از تولد پیشنهادکنندهٔ یک ناهنجاری کروموزومی

ویژگی	ناهنجاری کروموزومی
نقائص قلبی (به‌خصوص کانال مشترک دهلیزی ـ بطنی)	تریزومی ۱۳، ۱۸، ۲۱
انگشتان مشت شده بر روی همدیگر	تریزومی ۱۸
هیگروما کیستی یا هیدروپس جنینی	تریزومی ۱۳، ۱۸، ۲۱
انسداد دئودنال	سندرم ترنر (45، X)، تریزومی ۲۱
اگزومفالوس (فتق نافی)	تریزومی ۱۳، ۱۸
پاچنبری	تریزومی ۱۸

کروموزومی (non-disjunction) یا جابه‌جائی نامتعادل روبرت سونین از نو (*de novo*) داشته‌اند، خطر در حاملگی‌های بعدی معمولاً خطر سن مادری، به اضافهٔ تقریباً ۱٪ اعلام می‌شود و اگر یکی از والدین حامل یک نوآرائی کروموزومی متعادل مثل یک جابه‌جائی کروموزومی یا یک وارونگی پری‌سانتریک باشد که منجر به تولد کودک قبلی با مشکلات جدی به دلیل ناهنجاری‌های کروموزومی نامتعادل شده است، خطر عود مجدد احتمالاً بین ۱٪ تا ۲٪ و ۱۵٪ تا ۲۰٪ می‌باشد. میزان خطر دقیق به ماهیت نوآرائی والدی و قطعات ویژه کروموزوم‌ها بستگی خواهد داشت.

سابقهٔ خانوادگی از یک ناهنجاری کروموزومی

زوج‌ها ممکن است به دلیل سابقهٔ خانوادگی یک ناهنجاری کروموزومی (در شایع‌ترین حالت سندرم داون)، جهت تشخیص پیش از تولد ارجاع داده شوند. در مورد اکثر زوج‌ها معمولاً افزایش خطری در مقایسه با جمعیت عمومی وجود ندارد، زیر اکثر موارد تریزومی ۲۱ و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی بیشتر در نتیجهٔ عدم تفکیک صحیح کروموزوم‌ها ایجاد می‌شوند تا در اثر جابه‌جائی‌های خانوادگی یا سایر نوآرائی‌ها. به هر حال، هر بیمار می‌بایست به دقت ارزیابی شود، که با تأیید ماهیت ناهنجاری کروموزومی در کودکان مبتلا و اگر امکان آن وجود نداشت، توسط آنالیز فوری کروموزومی خون والد مربوطه در خطر، صورت می‌گیرد. نتایج آنالیزهای کروموزومی والدی معمولاً طی ۳ تا ۴ روز آماده می‌شوند، اگر طبیعی باشند آنگاه یک روش تشخیص قبل از تولد تهاجمی مناسب نمی‌باشد، زیرا خطر آن بیشتر از جمعیت عمومی نخواهد بود.

سابقهٔ خانوادگی از یک بیماری تک‌ژنی

اگر والدین مورد نظر قبلاً کودکی مبتلا داشته‌اند یا اگر یکی از والدین مبتلا باشد یا دارای سابقهٔ خانوادگی مثبت برای بیماری‌های تک‌ژنی باشد که خطر انتقال بالائی برای فرزندان داشته باشد، آنگاه گزینه تشخیص پیش از تولد می‌بایست با آنها در میان گذاشته شود. تشخیص پیش از تولد برای تعداد زیاد و روزافزونی از بیماری‌های تک‌ژنی توسط روش‌های بیوشیمیائی یا آنالیز DNA در دسترس می‌باشد.

سابقهٔ خانوادگی نقائص لولهٔ عصبی

ارزیابی دقیق شجره‌نامه برای تعیین خطر در هر حاملگی ضروری می‌باشد. مقادیر خطر را می‌توان براساس داده‌های تجربی به‌دست آورد. در موارد پرخطر آزمایشات اولتراسونوگرافی جنین، احتمالاً به همراه بررسی AFP سرم مادری، ارائه می‌شود. به هر حال حتی با تجهیزات خوب و متخصصین اولتراسونوگرافی، NTDهای کوچک و بسته ممکن است تشخیص داده نشوند. خوشبختانه، انواع ذکر شدهٔ NTD معمولاً با مشکلات جدی‌ای که در NTDهای باز و بزرگ مشاهده می‌شوند، همراه نمی‌باشند.

سابقهٔ خانوادگی سایر ناهنجاری‌های ساختاری مادرزادی

همانند موارد NTD، ارزیابی شجره‌نامه خانوادگی، باید امکان محاسبهٔ خطر را از نتایج مطالعات تجربی فراهم کند. اگر خطر در یک حاملگی افزایش یافته باشد، آزمایشات اولتراسونوگرافی با جزئیات زیاد، را جهت بررسی ناهنجاری‌های ساختاری ویژه می‌توان حدود هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ حاملگی توصیه کرد. اولتراسونوگرافی سه ماهه دوم، اکثر بدشکلی‌های جمجمه‌ای، قلبی، کلیوی و اندام‌ها (دست و پا) را مشخص خواهد کرد. بعضی از زوج‌ها اسکن اولتراسونوگرافی با جزئیات زیاد را درخواست می‌کنند، نه تنها به دلیل اینکه می‌خواهند گزینهٔ خاتمه حاملگی را دنبال کنند بلکه می‌خواهند در صورتی‌که فرزندشان مبتلا باشد، خودشان را آماده کنند.

سابقهٔ خانوادگی مشکلات یادگیری تشخیص داده نشده

سناریوی شایع ارجاع فوری یک زوج باردار برای تشخیص پیش از تولد در مواردی مشاهده می‌شود، که کودک یا خویشاوند نزدیکی با یک مشکل یادگیری تشخیص داده نشده، همراه یا بدون ویژگی‌های دیسمورفیک داشته‌اند. در حالی که در گذشته تهیه کاریوتایپ استاندارد و آزمایش سندرم X شکننده انجام می‌شد، امروزه برای متخصصین ژنتیک استفاده از جدیدترین تکنیک، ریزآرایه -CGH ضروری می‌باشد. البته این آزمایش

ابتدا باید برای کودک یا فرد مبتلا انجام شود و ارائه یک گزارش فوری (۲ هفته‌ای) برای آزمایشگاه‌ها یک مشکل است.

ناهنجاری‌های تعیین شده در حاملگی‌ها

ارائه گسترده روش‌های غربالگری تشخیص پیش از تولد همانند آزمایش‌های سه‌گانه و اسکن ناهنجاری‌های جنینی به این معناست که بسیاری از زوج‌ها به‌طور غیرمنتظرانه‌ای با عدم قطعیت‌های تشخیصی طی حاملگی مواجه می‌شوند، که تنها با روش‌های تهاجمی مثل آمنیوسنتز یا CVS، قابل حل می‌باشد. سایر عوامل مثل رشد ضعیف جنینی نیز می‌تواند شاخصی برای آنالیز کروموزومی قبل از تولد باشند، به‌طوری که تأیید یک ناهنجاری کروموزومی جدی و کشنده مثل تریزومی ۱۸ یا تریپلوئیدی می‌تواند بر مدیریت بعدی حاملگی و روش زایمان تأثیر بگذارد.

سایر عوامل پرخطر

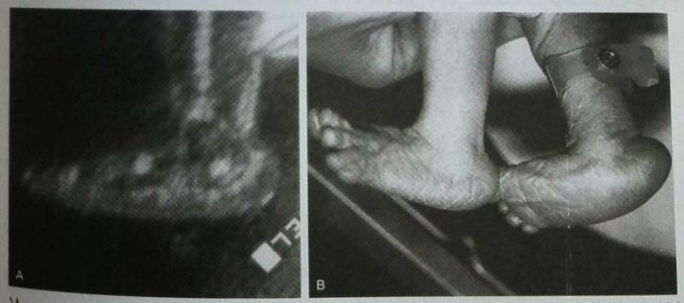
این عوامل شامل ازدواج خویشاوندی (هم‌خونی) والدین، سابقه بارداری ضعیف و برخی بیماری‌های مادری می‌باشند. ازدواج خویشاوندی والدین، خطر اینکه کودکی یک بیماری توارثی یا ناهنجاری مادرزادی داشته باشد، را افزایش می‌دهد. در نتیجه اگر والدین نگران باشند، مناسب است که به آنها اولتراسونوگرافی با جزئیات زیاد توصیه شود، تا یک ناهنجاری ساختاری وخیم مستثنی گردد. همچنین ارائه آزمایش به زوجین برای بررسی وضعیت ناقلی فیبروز کیستی و آتروفی عضلانی ـ نخاعی و احتمالاً سایر بیماری‌ها به مسائل اخلاقی بستگی دارد. سابقهٔ بارداری ضعیف مثل سقط‌های مکرر یا مرده‌زائی‌های قبلی بی‌دلیل می‌تواند نشان‌دهندهٔ افزایش خطر مشکلات در حاملگی‌های بعدی و نیاز به بررسی‌های اولتراسونوگرافی با جزئیات زیاد، باشد. سابقهٔ سه سقط بی‌دلیل و بیشتر می‌بایست توسط مطالعات کروموزوم‌های والدی بررسی شوند تا احتمال وجود یک نوآرائی کروموزومی مثل یک جابه‌جائی یا واژگونی کروموزومی رد شود. بیماری‌های مادری مثل دیابت شیرین کنترل نشده یا صرع درمان شده با داروهای ضد تشنج مثل والپروئات سدیم می‌توانند شاخصی برای اولتراسونوگرافی با جزئیات زیاد باشند. هر دو این عوامل، افزایش خطر ناهنجاری‌های ساختاری را در یک جنین منعکس می‌کنند.

مشکلات خاص در تشخیص پیش از تولد

اهمیت نتیجهٔ یک آزمایش تشخیص پیش از تولد معمولاً واضح است، اما شرایطی ایجاد می‌شود که باعث ایجاد مشکلات جدی در تفسیر نتیجه می‌شوند. وقتی که آزمایش تشخیصی ناموفق باشد و یا نتایج غیرقابل انتظاری حاصل شده باشند نیز مشکلات به وجود می‌آیند.

عدم موفقیت در کسب نمونه و یا در کشت موفق نمونه

مهم است به هر زن‌بارداری که با استفاده از یکی از روش‌های



شکل ۱۳-۲۱. A، اولتراسونوگرام در هفته ۱۸ حاملگی یک حالت پاچنبری را در جنین نشان می‌دهد که بعداً مشخص شد دارای تریزومی ۱۸ است. **B**، تصویری از پای نوزادی مبتلا به تریزومی ۱۸.

تهاجمی از او نمونه‌برداری می‌شود، هشدار داده شود، گاهی ممکن است نمونه مناسبی بدست نیاید و یا سلول‌های به‌دست آمده را نتوان به‌خوبی در محیط کشت وادار به رشد کرد. خوشبختانه خطر هر یک از این وقایع کمتر از ۱٪ است.

یک نتیجه کروموزومی مبهم

در حدود یک درصد موارد CVS، شواهد واضحی از موزاییسم کروموزومی نشان می‌دهند، که به عبارتی حضور دو یا چند رده سلولی با ترکیب کروموزومی مختلف می‌باشد. این حالت به چند دلیل ایجاد می‌شود:

۱ـ نمونه با سلول‌های مادری آلوده شده است. این حالت در مواقعی بیشتر دیده می‌شود که از سلول‌های کشت داده شده، به جای نمونه‌های گرفته شده مستقیم، استفاده شود.

۲ـ موزاییسم مصنوعی و کاذب در کشت *سلول* (Culture artifact) می‌باشد. معمولاً برای حل سریع این مشکل چند کشت سلول به طور همزمان ایجاد می‌شود. اگر موزاییسم فقط در یک کشت سلول وجود داشت، بنابراین احتمالاً یک حالت مصنوعی و کاذب بوده و منعکس کنندهٔ کاریوتایپ جنینی نیست.

۳ـ موزاییسم محدود به بخشی از جفت بوده و به آن *موزاییسم* محدود به جفت (Confined placental mosaicism) می‌گویند. این موزاییسم در نتیجه اشتباه در میتوز در حین تشکیل و تکوین تروفوبلاست‌ها ایجاد شده و هیچ عارضه‌ای را برای جنین ایجاد نمی‌کند.

۴ـ موزاییسم جنینی حقیقی وجود دارد.

در اکثر آزمایشگاه‌ها مرسوم است که برای انجام آمنیوسنتز، نمونهٔ گرفته شده را به صورت دو یا سه کشت مجزا تکثیر می‌دهند. اگر فقط یک سلول غیرطبیعی در یک کشت شناسایی شد، فرض بر این خواهد بود که این یک حالت مصنوعی و کاذب در کشت است و به آن **موزاییسم سطح ۱** (level 1 mosaicism) یا **موزاییسم کاذب** می‌گویند. اگر موزاییسم در دو یا چند سلول در بیش از دو یا چند کشت سلول وجود داشته باشد، این حالت به عنوان **موزاییسم حقیقی** یا **موزاییسم سطح ۳** معروف است. مشکل‌ترین حالت برای تفسیر وقتی است که موزاییک در دو یا چند سلول موجود در یک محیط کشت مشاهده شود و به آن **موزاییسم سطح ۲** می‌گویند. این حالت به احتمال زیاد حالت مصنوعی و کاذب در کشت بوده، اما به احتمال بیش از بیست درصد این موزاییسم می‌تواند واقعی باشد و بیانگر موزاییسم جنینی باشد.

برای رفع ابهامات مربوط به موزاییسم کروموزومی در بافت CV کشت داده شده، ضروری است که در زمان مناسب آمنیوسنتز انجام دهیم. اگر نتایج کروموزومی طبیعی به‌دست آمد، معمولاً نتیجه‌گیری می‌شود که نتایج اولیه بازتابی از کاریوتایپ جنینی نبوده است.

ارائه مشاوره به زوجین در چنین وضعیتی ممکن است بسیار دشوار باشد. اگر موزاییسم حقیقی تأیید شود، اغلب غیرممکن است که بتوان عواقب فنوتیپی آن را بر روی جنین مشخص کرد. برای رفع مضل یافته‌های مبهم می‌توان با استفاده از نمونه‌برداری از خون جنین و آنالیز سریع کاریوتایپ آن عمل کرد. اما این روش، اطلاعات بسیار محدودی را در رابطه با فنوتیپ ارائه می‌دهد. صرف نظر از اینکه انتخاب والدین چه باشد، در زمان زایمان لازم است نمونه‌هایی را (از خون، پوست یا جفت) کودک تهیه کرده و آنها را برای تأیید یا رد یافته‌های پیش از تولد آنالیز کنیم. حال چه والدین قبلاً تصمیم به خاتمه حاملگی گرفته باشند و یا بخواهند تا زمان تولد فرزندشان صبر نمایند.

یک نتیجهٔ کروموزومی غیرمنتظره

سه نوع نتیجهٔ کروموزومی غیرمنتظره ممکن است، حاصل شوند که معمولاً هر یک از آنها نیاز به یک مشاورهٔ ژنتیکی تخصصی مفصّل دارد.

یک ناهنجاری کروموزومی عددی متفاوت

هرچند بیشتر روش‌های تشخیصی پیش از تولد، مانند CVS و آمنیوسنتز به دلیل خطر افزایش یافتهٔ تریزومی ۲۱ به دلیل سنّ بارداری مادر و یا در نتیجه افزایش خطر به دلیل نتایج غربال‌گری NT یا تست سه‌گانه انجام می‌شود، گاهی ممکن است به ناهنجاری‌های کروموزومی دیگری به غیر از تریزومی ۲۱ برخورد کنیم، از جملهٔ آنها می‌توان به تریزومی‌های آتوزومی

(۱۳ یا ۱۸) یا آنیوپلوئیدی‌های کروموزوم‌های جنسی (45,X ، 47,XXX ، 47,XXY ، 47,XYY) اشاره کرد. موارد مرتبط با یک بارداری مبتلا به تریزومی آتوزومی به‌طور کاملاً منطقی روشن است، اما در مورد آنیوپلوئیدی‌های کروموزوم‌های جنسی ابهاماتی وجود دارد. به‌طور ایده‌آل قبل از انجام تست به همه زنانی که تحت آمنیوسنتز قرار می‌گیرند باید در مورد وجود چنین احتمالاتی هشدار داد، اما در عمل این کار به ندرت انجام می‌شود. وقتی که تشخیص‌هایی همچون سندرم ترنر (45,X) و سندرم کلاین‌فلتر (47,XXY) حاصل می‌شود، ضروری است که جزئیات مفصل و کاملی از ماهیت و عواقب تشخیص به والدین ارائه شود. وقتی مشاورهٔ ژنتیکی بی‌طرفانه و آگاهی‌دهنده به زوجین ارائه شود، در کمتر از ۵۰٪ موارد تصمیم به خاتمه حاملگی یک جنین مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزوم جنسی می‌گیرند.

یک بازآرایی‌های ساختاری کروموزومی

دومین موقعیت مشکل، کشف یک بازآرایی کروموزومی متعادل آشکار مانند واژگونی و جابه‌جایی در جنین است. اگر آنالیز کروموزومی والدین نشان دهد که یکی از والدین دارای بازآرایی کروموزومی ساختاری است، می‌توان به آنها اطمینان داد که بعید است این حالت منجر به ایجاد مشکلی در جنین شود اما اگر ناهنجاری کروموزومی متعادل به‌صورت از نو *(de novo)* در جنین ایجاد شده باشد به احتمال ۵ تا ۱۰٪ جنین دارای مشکلات فیزیکی است و یا بعدها تأخیر رشد نشان می‌دهد. ایجاد این حالت احتمالاً بازتابی از وجود یک عدم تعادل کروموزومی ظریف است که نمی‌توان آن را با تکنیک‌های مرسوم سیتوژنتیک تشخیص داد، اما اگر ریزآرایهٔ ـ CGH در دسترس باشد می‌توان این حالت را بررسی کرد. همچنین این امکان وجود دارد که آسیب ژنی مهمی در یک یا هر دو نقطهٔ بازآرایی رخ داده باشد و توسط ریزآرایه قابل تشخیص نباشد. تعجب‌برانگیز نیست که والدین در چنین حالت‌هایی با مشکلات بزرگی در تصمیم‌گیری مواجه می‌شوند. اگر نتایج اولتراسونوگرافی با جزئیات زیاد طبیعی باشد می‌تواند تا حدی و نه به‌طور کامل اطمینان بخش باشد. پس از آن در صورتی که این بازآرایی در یکی از والدین وجود داشته باشد تحقیق بر روی دیگر اعضای خانواده والد مبتلا نیز باید صورت گیرد.

وجود یک کروموزوم مارکر

سومین موقعیت مشکل، وجود یک کروموزوم اضافی کوچک به نام کروموزوم مارکر است، که ماهیت این قطعه کروموزومی کوچک با تکنیک‌های سیتوژنتیکی مرسوم قابل تشخیص نیست. اگر چنین قطعه‌ای در یکی از والدین نیز وجود داشته باشد، بعید به نظر می‌رسد که بتواند برای چنین مشکل‌ساز باشد. برعکس اگر یک یافته از نو *(de novo)* باشد، به احتمال ۱۵٪ باعث ایجاد جنینی با فنوتیپ غیرطبیعی خواهد شد. اگر کروموزوم مارکر حاوی قطعات ماهواره باشد و یا عمدتاً هتروکروماتینه باشد خطر ایجاد فنوتیپ غیرطبیعی در آن بسیار کمتر از حالتی است که آن کروموزوم مارکر از یوکروماتین تشکیل شده باشد. با استفاده از FISH می‌توان در اکثر موارد منشاء کروموزوم مارکر را به طور اختصاصی تعیین کرد و بنابراین می‌توان اطلاعات دقیق‌تری را در مورد پیش‌آگهی ارائه کرد. رایج‌ترین ناهنجاری منفرد در این زمینه کروموزوم مارکر ۱۵ می‌باشد.

مارکرهای اولتراسونوگرافی «غیرقطعی»

اولتراسونوگرافی‌های پیچیده‌تر منجر به شناسائی آنومالی‌های جزئی‌ای در جنین شده است که اهمیت آنها همیشه مشخص نیست. مثلاً گاهی اوقات کیست‌های شبکه مویرگی (Choroid plexus) در بطن‌های مغزی در حالت تکوین در سه ماهه دوم قابل رؤیت است (شکل ۱۴ـ۲۱). در ابتدا تصور می‌شد که این کیست‌ها همیشه با حالت تریزومی ۱۸ در جنین مرتبط هستند، اما در حقیقت بیشتر در جنین‌های طبیعی دیده می‌شوند. هر چند اگر خیلی بزرگ باشند و به‌طور خودبخودی ناپدید نشوند، می‌توانند مشخصهٔ یک ناهنجاری کروموزومی باشند.

افزایش میزان انعکاس امواج اولتراسونیک یا اکوژنیسیته (echogenicity) رودهٔ جنین (شکل ۱۵ـ۲۱) با فیبروز کیستی و ایجاد حالت انسداد رودهٔ کوچک به‌وسیله مادهٔ لزج سبزرنگ (ایلئوس مکونیوم meconiumileus) [که مشخصه فیبروزکیستی است] در ارتباط است. مطالعات اولیه پیشنهاد می‌کردند که وجود این مشخصه می‌تواند خطر ده‌درصدی برای ابتلاء به فیبروز کیستی داشته باشند. اما امروزه مشخص شده

شکل ۱۴ـ۲۱: اولتراسونوگرام از مغز یک جنین که در آن کیست‌های دوطرفه شبکه مویرگی بطن‌های مغز، قابل مشاهده است.

شکل ۱۵ـ۲۱: روده با افزایش انعکاس امواج اولتراسونوگرافی. نواحی‌ای از روده که سیگنال‌های بیش از حدی را نشان می‌دهد (فلش). این حالت گاهی نشانه انسداد رودهٔ کوچک به‌وسیله ماده سبز لزج (ایلئوس مکونیوم: meconium ileus) است که در فیبروز کیستی دیده می‌شود.

است که این خطر بیشتر از ۱ تا ۲٪ نیست. یافته‌های اولتراسونوگرافی جدید از این نوع، اغلب مارکرهای غیر قطعی (soft markers) نامیده می‌شوند و تفسیر این یافته‌ها باید با احتیاط و برای تمایز وارياسیون‌های طبیعی از انواع غیرطبیعی انجام شود.

خاتمه حاملگی

وجود یک ناهنجاری جدی در جنین، در اکثر کشورهای توسعه یافته یک شاخص قانونی پذیرفته شده برای خاتمهٔ حاملگی (Termination of Pregnancy) TOP می‌باشد ولی به این معنا نیست که گرفتن این تصمیم برای زوج‌ها آسان است. ضروری است به همهٔ زوج‌هائی که مورد هر نوع آزمایش تشخیص پیش از تولد چه به‌صورت تهاجمی یا غیرتهاجمی قرار می‌گیرند، قبل از انجام آزمایش مربوطه در مورد جنبه‌های عملی خاتمه حاملگی (TOP) توضیح داده شود. این اطلاعات شامل توضیح عملی اینست که خاتمه حاملگی در سه ماهه اول تحت بیهوشی عمومی و به‌وسیله جراحی امکان‌پذیر است. در حالی که خاتمه حاملگی در سه ماهه دوم، مشابه تجربه‌کردن زایمان و درد ناشی از آن می‌باشد.

تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD)

در مورد بسیاری از زوج‌ها پذیرفتن آزمایش تشخیص پیش از تولدی که با احتمال خاتمه حاملگی همراه می‌باشد، بسیار مشکل است. در مورد برخی از این زوج‌ها تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (Preimplantation Genetic Diagnosis : PGD) به عنوان یک گزینهٔ قابل پذیرش است. دومین گروه بزرگ انتخاب‌کنندهٔ PGD، کسانی هستند که مبتلا به باروری ضعیف (Subfertility) یا ناباروری بوده و امیدوارند که با ترکیبی از تکنولوژی‌های تولیدمثلی کمک‌شده و تست‌های ژنتیکی بر روی رویان اولیه، صاحب فرزند شوند. در این روش به زنان به منظور تحریک تخمک‌گذاری زیاد (hyperovulation) هورمون داده می‌شود و تحت هدایت اولتراسونوگرافی و در شرایط مصرف داروی مسکن، اووسیت‌ها از طریق رحم جمع‌آوری می‌شوند. اسپرم‌های متحرک گرفته شده از یک نمونهٔ مایع منی در یک محیط کشت به اووسیت‌ها اضافه می‌شوند (به این روش *لقاح در شیشه* [in vitro fertilization = IVF] گفته می‌شود و همان روشی است که برای درمان ناباروری استفاده می‌شود) و تحت شرایط انکوباسیون به اووسیت‌ها اجازه باروری داده می‌شود. لقاح با استفاده از *تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم* (intracytoplasmic sperm injection) یا ICSI برای اجتناب از حضور اسپرم‌های اضافی نیز امکان‌پذیر است. آنالیز ژنتیکی بر روی

DNA حاصل از یک سلول منفرد (بلاستومر) متعلق به جنین اولیه (بلاستوسیت) در مرحله ۸ سلولی در روز سوم انجام می‌شود.

در مرحله هشت سلولی یک و گاهی دو سلول برای آنالیز از جنین اولیه، بیوپسی می‌شود. صرف‌نظر از نوع آنالیز ژنتیکی که قرار است انجام گیرد، امکان انجام آن بر روی مواد ژنومی برگرفته از یک سلول منفرد ضروری می‌باشد. از میان رویان‌های بررسی شده، دو رویان سالم و غیرمبتلا را دوباره به درون رحم مادر انتقال می‌دهند. در یک حاملگی موفق لانه گزینی باید رخ دهد و این یک مانع بزرگ است - زیرا درصد موفقیت در هر بار آزمایش حتی در بهترین مراکز ۲۵ تا ۳۰٪ می‌باشد. یک روش مشابه دیگر برداشت اولین و اغلب دومین گویچهٔ قطبی از اووسیت لقاح نیافته، در زیر زونا پلوسیدا است. آنالیز بسیار سریع، ۶ ساعت پس از برداشتن اولین گویچهٔ قطبی به دلیل تخریب سریع آن ضروری است. آنالیز گویچه‌های قطبی یک روش غیرمستقیم تعیین ژنوتیپ است، زیرا جسم قطبی اولیه و اووسیت هر دو در حین تقسیم میوز I از هم تفکیک شده و بنابراین حاوی اعضای مختلفی از هر یک از جفت کروموزوم‌های هومولوگ هستند.

در انگلستان، مراکز برای انجام PGD باید مجوز داشته باشند و این مجوز توسط مرجع باروری انسانی و جنین‌شناسی (Human Fertilization and Embryolog Authority = HFEA) صادر می‌شود، اگرچه این سازمان در حال انحلال است. از نظر آماری تأثیر PGD تا به حال اندک بوده، ولی یک طیف وسیع و در حال افزایشی از بیماری‌های ژنتیکی تا به امروز با این روش مورد آزمایش قرار گرفته‌اند (جدول ۵-۲۱). رایج‌ترین موارد استفاده از آن برای بیماری‌های تک‌ژنی، فیبروزکیستی، دیستروفی میوتونیک، بیماری هانتینگتون، بتاتالاسمی، آتروفی عضلانی - نخاعی و سندرم X شکننده بوده است. روش شناسایی آلل‌های طبیعی و غیرطبیعی در این روش در صورت مناسب بودن آنالیز پیوستگی DNA، روش PCR است. انتخاب جنسیت در مورد بیماری‌های وابسته به X جدی در شرایطی که آنالیز تک‌ژنی امکان‌پذیر نیست، انجام می‌گیرد. اما بزرگ‌ترین گروه ارجاع داده شده به PGD، ناهنجاری کروموزومی و به‌طور خاص جابه‌جایی‌های دوطرفه و روبرتسونی است. آنالیز ژنتیکی در این موارد با استفاده از تکنولوژی FISH انجام می‌گیرد و به دلیل طبیعت منحصر به فرد بسیاری از جابه‌جایی‌ها باید قبل از درمان برای زوجین انجام گیرد.

در سال‌های اخیر، PGD علاوه بر اینکه در انتخاب جنین‌های غیرمبتلایی که در معرض بیماریهای ژنتیکی می‌باشند، کاربرد دارد. برای ایجاد یک فرد سازگار از لحاظ آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) نیز به‌کار می‌رود. به‌طوری که فرزند جدید می‌تواند به عنوان یک دهنده مغز استخوان برای خواهر یا برادر مبتلای بزرگتر خود، برای مثال برای کم‌خونی فانکونی مورد استفاده قرار گیرد. بحث‌های اخلاقی پیرامون این خواهر یا برادر به اصطلاح منجی (savior sibling)، با جزئیات بیشتری در فصل ۲۴ بحث خواهد شد.

یک پیشرفت دیگر با استفاده از روش ریز دستکاری (micro-manipulation) توجهات بسیاری را به خود معطوف کرده است. برای رفع مشکل بیماری ژنتیکی حاصل از جهش در ژنوم میتوکندریایی، هستهٔ اووسیت حاصل از مادر ژنتیکی (که دارای جهش میتوکندریایی است) را بازیابی کرده و به درون اووسیت اهدایی که هستهٔ آن حذف شده است، منتقل می‌کنیم. این تکنولوژی، جایگزینی هستهٔ سلولی (cell nuclear replacement technology) است که مشابه آزمایشات به‌کار رفته در کلون‌سازی تولید مثلی حیوانات است (گوسفند دالی). لقاح مربوطه منجر به ایجاد جنینی خواهد شد که دارای سه والد ژنتیکی است. این روش همچنین به‌طور بسیار محدود در موقعیت‌های دیگر همچون وقتی که اووسیت‌ها دارای کیفیت پایینی هستند، به‌کار رفته است.

روش‌های کمک‌باروری و کاربردهای آن در مورد بیماری‌های ژنتیکی

لقاح در شیشه (لقاح در شرایط خارج رحمی)

چندین هزار کودک در سرتاسر جهان در طول ۳۰ سال گذشته از زمان اجرای موفقیت‌آمیز *(in vitro Fertilization)* IVF با

جدول ۵-۲۱ برخی از بیماری‌هایی که در مورد آنها تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی انجام شده و یا در دسترس است

نحوهٔ توارث	بیماری
آتوزوم غالب	شارکوت - ماری توث
	آدنوماتوز پولیپوز خانوادگی
	بیماری هانتینگتون
	سندرم مارفان
	دیستروفی میوتونیک
	نوروفیبروماتوز
	استئوژنز ایمپرفکتا
	توبروز اسکلروزیس
آتوزوم مغلوب	بتا تالاسمی
	فیبروز کیستی
	اپیدرمولایزز بلوزا
	بیماری گوشه
	بیماری کم‌خونی داسی‌شکل
	بیماری تای - ساکس
	آتروفی عضلانی - نخاعی
وابسته به X	سندرم آلپورت
	دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)
	سندرم هانتر
	سندرم کندی (kennedy)
	سندرم X شکننده
وابسته به X - در این مورد فقط تعیین جنسیت انجام می‌شود	DMD
	نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز
	اینکانتی‌نتا پیگمنتی
	بیماری‌های جدی دیگر
میتوکندریایی	MELAS*
کروموزومی	جابه‌جایی روبرتسونی
	جابه‌جایی دوطرفه
	غربالگری آنیوپلوئیدی‌ها
	وارونگی‌ها، حذف‌شدگی‌ها

* MELAS : (M) : میوپاتی میتوکندریایی، (E) = انسفالوپاتی، (LA) = اسیدوز لاکتیک، (S) = حملات سکته

کمک این روش متولد شده‌اند. مهم‌ترین دلیل استفاده از این روش، ضعف باروری (Subfertility) بوده است که از هر هفت زوج یکی را درگیر می‌کند. در برخی از کشورهای غربی ۱ تا ۳٪ همهٔ تولدها در نتیجه استفاده از تکنولوژی کمک باروری (assisted reproductive technology = ART) می‌باشند بنابراین گروه کودکانی که با این شیوه باروری متولد شده‌اند بسیار زیاد بوده و شواهدی در حال جمع‌آوری است که بیان می‌دارد خطر نقایص تولد در مقایسه با جمعیت عمومی که به شیوه طبیعی باروری ایجاد شده‌اند ۳۰ تا ۴۰٪ افزایش می‌یابد و در حدود ۵۰٪ کودکان احتمالاً کوچک‌تر از سن حاملگی (Small for gestational age = SGA) هستند. مخصوصاً افزایش مختصری در بیماری‌های اپی‌ژنتیکی به دلیل نقش‌گذاری ژنومی معیوب در مورد سندرم‌هایی همچون بکویت ــ ویدمن، آنجلمن و سندرم هیومتیلاسیون مشاهده شده است، اگرچه مکانیسم‌های ایجاد آن هنوز نامشخص است. در موارد مطالعه شده، فقدان نقش‌گذاری (Loss of imprinting = LOI) در لوکس *KCNQ1OT1* (مراجعه به شکل ۲۷-۷) در مورد سندرم بکویت - ویدمن و در لوکس SNRPN (مراجعه به شکل ۲۳-۷) در مورد سندرم آنجلمن مشاهده شده است. هیچ تفاوت نقش‌گذاری آشکاری، افزایش کودکان کوچکتر از سن حاملگی (SGA) متولد شده با روش ICSI را توجیه نمی‌کند.

وقایع اپی‌ژنتیکی حوالی زمان لقاح و لانه‌گزینی برای تکوین طبیعی حیاتی هستند. اگر یک افزایش خطر معین در این بیماری‌ها در اثر نقش‌گذاری ناقص بعد از استفاده از روش‌های کمک باروری (ARTs) وجود داشته باشد، این افزایش ممکن است تا حدی به کشت طولانی‌تر رویان (که در کلینیک‌های ناباروری تبدیل به روش مرسومی شده است) بستگی داشته باشد. در حال حاضر مرسوم است که به‌جای انتقال جنین در مرحلهٔ تسهیم (Cleavage- stage embryo)، بیشتر بلاستوسیست‌ها برای لانه‌گزینی به رحم منتقل می‌شوند، در نتیجه امکان انتخاب جنین‌هایی سالم‌تر را فراهم می‌کند. با این حال، مطالعات بر روی حیوانات مدل نشان داده است که کشت در شیشه (in vitro culture) بر روی مقدار نقش‌گذاری، بیان ژن و بنابراین پتانسیل تکوین طبیعی تأثیر می‌گذارد.

تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم

همانطور که اشاره شد این روش به عنوان بخشی از IVF است که در روش PGD به‌کار می‌رود، هر چند مهم‌ترین دلایل تزریق مستقیم اسپرم به درون تخمک، کم‌باروری مردان به دلیل تعداد کم اسپرم، تحرک ضعیف اسپرم، ریخت‌شناسی غیرطبیعی اسپرم و یا مسدود شدن مکانیکی مسیر اسپرم در طول وازدفران است. ناهنجاری‌های کروموزومی یا نوآرایی‌های کروموزومی در حدود ۵٪ از مردانی که روش ICSI برای آنها مناسب است و در ۱۰ تا ۱۲٪ مردان مبتلا به آزواسپرمی یا الیگواسپرمی شدید، مشاهده می‌شود. مثال‌هایی از چنین ناهنجاری‌های کروموزومی شامل جابه‌جایی ۱۳:۱۴ و حذف‌های کروموزوم Y است. کاریوتایپ را باید در مردان مبتلا به آزواسپرمی یا الیگواسپرمی شدید، بررسی کرد و نیز با استفاده از تکنیک‌های ملکولی در جستجوی حذف‌های تحت میکروسکوپی کروموزوم Y بود. درصد عمده‌ای از مردان مبتلا به انسداد مکانیکی به دلیل فقدان دو طرفهٔ مادرزادی وازدفران (Congenital bilateral absence of- the vas deferens = CBAVD)، دارای جهش‌های فیبروز کیستی هستند. ICSI برای مردان مبتلا به CBAVD و نیز برای مبتلایان به سندرم کلاین‌فلتر نوید بخش بوده است. از این افراد با روش آسپیراسیون از بیضه‌ها، نمونه اسپرم گرفته می‌شود. برخی از ناهنجاری‌های کروموزومی در مردان ممکن است دارای توارث‌پذیری باشد، بویژه ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی و قطعاً افزایش مختصری در میزان ناهنجاری‌های کروموزومی در فرزندان(۱/۶٪) وجود خواهد داشت.

اهدای منی

یکی از روش‌های کمک باروری برای درمان ناباروری مردان، یا اجتناب از خطر یک بیماری ژنتیکی، *اهدای منی* (donor insemination = DI) می‌باشد که از دهۀ ۱۹۵۰ تا به حال مورد استفاده قرار گرفته است. اما آگاهی از مسایل ژنتیک پزشکی اخیراً در فرآیند اهدای منی لحاظ می‌شود. پیگیری مواردی از فرزندانی که به‌وسیلهٔ DI متولد شده بودند، بعدها آشکار ساخت که در مواردی دارای بیماری‌های کروموزومی متعادل یا غیرمتعادل بوده و در مواردی هم افراد، مبتلا به فیبروز کیستی شده‌اند (که بیانگر این است که فرد دهنده اسپرم حامل فیبروزکیستی بوده است). غربالگری افراد اهدا کنندهٔ اسپرم برای جهش‌های فیبروزکیستی و نوآرایی‌های کروموزومی در حال حاضر تبدیل به یک روش مرسوم شده است. این روش در سال ۲۰۰۰ توسط انجمن آندرولوژی (Andrology) بریتانیا توصیه شده است. در هلند، اسپرم‌های مردی که دارای بیماری تحلیل عصبی با بروز دیررس بود (یکی از اشکال آتاکسی مغزی ـ نخاعی) برای ایجاد ۱۸ کودک به‌کار گرفته شد و بنابراین بیانگر این است که همهٔ کودکان متولد شده دارای خطر ۵۰ درصدی ابتلا به این بیماری هستند. این اتفاق منجر به تصویب قانونی شد که به موجب آن اسپرم یک اهداکننده نمی‌تواند بیش از ده بار مورد استفاده قرار گیرد، در حالی‌که تا پیش از تجربهٔ ذکر شده، اسپرم‌ها تا ۲۵ بار می‌توانستند مورد استفاده قرار گیرند در انگلستان مردان بالای ۴۰ سال نمی‌توانند اهدا کننده اسپرم باشند، زیرا به دلیل سنّ بالای پدر، خطرکم اما در حال افزایشی در مورد ایجاد جهش‌های ردهٔ زایندهٔ جدید وجود دارد.

البته غربالگری همه جهش‌ها در اهداکننده امکان‌پذیر نبوده، اما این موارد بر تضاد بالقوهٔ موجود بین درمان ناباروری (یا بیماری ژنتیکی) به‌وسیله DI و نگرانی در مورد رفاه کودکان متولد شده، تأکید می‌کنند. همچنین بحث‌هایی در حال حاضر در مورد اینکه تا چه حدّی می‌توان به کودکان DI می‌توان اجازه داد که در مورد پدر ژنتیکی خود اطلاعاتی را کسب کنند در جریان است و قوانین در سرتاسر جهان در این مورد متغیر است.

به‌طور طبیعی همهٔ این موارد به شیوه‌ای یکسان در مورد زنانی که امیدوارند اهداکنندهٔ تخمک باشند، کاربرد دارد.

کادر ۲ـ۲۱ درمان‌های کمک باروری که نیاز به اخذ مجوز از سازمان باروری انسان و جنین‌شناسی دارند

- لقاح در شیشه
- تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم
- تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی
- اهدای اسپرم
- اهدای تخمک
- اهدای جنین
- رحم جانشین (Surrogacy)

روش‌های کمک باروری و قانون

در ایالات متحده هیچ قانون فدرالی در مورد کنترل انجام روشهای کمک باروری وجود ندارد، به‌استثناء اینکه نتایج IVF و ICSI باید گزارش شوند. در انگلستان قوانین محکمی بر این کار نظارت می‌کنند. این نظارت توسط HFEA بر مبنای قانون باروری در انسان و جنین‌شناسی مصوب ۱۹۹۰ انجام می‌گیرد. HFEA مجوزها و بازرسی‌های مراکز ثبت شده را به وزیر بهداشت گزارش می‌کند. مجوزهای مختلفی صادر شده که در درمان (کادر ۲ـ۲۱)، ذخیره (گامت‌ها و جنین‌ها) و تحقیقات (بر روی جنین‌های انسانی در شیشه) به‌کار گرفته می‌شوند. دفاتر ثبت مربوط به فرآیندهای درمانی، کودکان متولد شده به‌وسیله IVF و استفاده از گامت‌های اهدایی باید حفظ شوند. تحقیقات مجاز تحت این مجوزها شامل درمان ناباروری، افزایش دانش مربوط نقایص تولد، سقط، انجام آزمایش ژنتیکی بر روی رویان، تکوین جنین اولیه و درمان بالقوهٔ بیماری‌های وخیم هستند. در زمان نگارش این مطالب هنوز مشخص نیست که وقتی HFEA منحل شود، مکانیسم‌های نظارتی چگونه خواهند بود.

روش‌های غیرتهاجمی تشخیص پیش از تولد

در آغاز قرن نوزدهم کشف شد که سلول‌های جنینی وارد گردش خون مادر می‌شوند، اما وجود DNA آزاد شده *از سلول* (Cell free DNA) با منشاء جنینی (مشتق از جفت) در پلاسمای خون مادران باردار تا سال ۱۹۹۷ مشخص نشد. در حال حاضر از این یافته در حرفه بالینی، برای تعیین جنسیت جنین با تشخیص DNA مربوط به کروموزوم Y و ژن Rhesus D جنینی در هفته ۶ تا ۷ حاملگی استفاده می‌شود. تشخیص زودهنگام جنسیت جنین در حاملگی‌های در خطر یک بیماری وابسته به X مغلوب و همچنین در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال مفید است (به بخش بعدی مراجعه کنید). مشکل آنالیز DNA آزاد شده از سلول جنینی جداسازی آن است، زیرا ۹۵٪ آن را DNA آزاد شده از سلول با منشاء مادری تشکیل می‌دهد. عدم حضور DNA مربوط به کروموزوم Y ممکن است دلیلی بر مؤنث‌بودن جنین باشد و یا ممکن است به علت کم‌بودن مقدار DNA جنینی باشد. این مشکل را می‌توان با استفاده از real – time PCR به منظور بررسی کمّی مقدار DNA جینی یا DNA کل پلاسما برطرف کرد.

در حال حاضر تلاش فراوانی بر غنی‌سازی سلول‌های جنینی موجود در خون مادر متمرکز شده است که امکان آنالیز ژنوم خالص جنینی را به دلیل هسته‌دار بودن گلبول قرمز جنین فراهم می‌سازد. با این حال، در هر میلی‌لیتر از خون مادر فقط یک سلول جنینی وجود دارد و در نتیجه به خاطر نایاب‌بودن سلول‌های جنین در پلاسما تکنیک‌های فعلی دارای محدودیت هستند. از نظر تئوری اگر با بازدهی مؤثر بتوان تمام سلول‌ها را جمع‌آوری کرد، با استفاده از روش FISH و سایر تکنیک‌هایی که نسبت آلل‌ها را می‌سنجند، می‌توان آنیوپلوئیدی‌های جنینی را تشخیص داد. پیشرفت‌ها بسیار سریع انجام شده و روش‌های غیرتهاجمی احتمالاً در آیندهٔ نزدیک تبدیل به یک واقعیت می‌شوند، بنابراین درک ما از تشخیص پیش از تولد را تغییر خواهند داد.

درمان پیش از تولد

در این فصل بر روی تشخیص پیش از تولد و غربالگری ناهنجاری‌هایی که با تشخیص آنها می‌توان گزینه خاتمهٔ حاملگی را انتخاب کرد و همچنین بر روی روش‌هایی که برای ممانعت از بیماری‌های ژنتیکی طراحی شده‌اند، بحث شده است. هر چند در حال حاضر اینها تنها گزینه‌های موجود بوده، خوش‌بینی محتاطانه‌ای وجود دارد که تشخیص پیش از تولد در آینده حداقل برای برخی از بیماری‌ها منجر به درمان مؤثر احتمالی در رحم خواهد شد.

یک مدل احتمالی درمان پیش از تولد موفق، در مورد بیماری آتوزومی مغلوب هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) است. نوزادان مؤنث مبتلا دارای دستگاه تناسلی با ظاهری مذکر می‌باشند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد در درصدی از موارد اگر مادر از هفته ۴ تا ۵ حاملگی به بعد مقادیر بسیار اندکی از یک استروئید بسیار قوی موسوم به دگزامتازون را مصرف کند، می‌تواند از مذکرشدن دستگاه تناسلی جنین جلوگیری کند. تشخیص پیش از تولد اختصاصی CAH از طریق آنالیز DNA

بر روی بافت CV انجام می‌گیرد. اگر این آزمایش ثابت کند که جنین مؤنث و مبتلاست، مادر به مصرف مقادیر اندک دگزامتازون در طول حاملگی ادامه می‌دهد. این استروئید باعث سرکوب محور غده فوق کلیه ـ هیپوفیز شده و مانع مذکرشدن جنین مؤنث می‌شود. اگر جنین پسر باشد، چه مبتلا و چه غیرمبتلا، مادر می‌تواند مصرف دگزامتازون را متوقف کرده و حاملگی بدون هیچ حادثه‌ای پیش خواهد رفت.

درمان جنین مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید (SCID) نیز گزارش شده است. تحمل ایمنولوژیک (immunological tolerance) جنین به آنتی‌ژن‌های خارجی وارد شده به رحم به معنای آن است که سلول‌های بنیادی پیوند زده شده به عنوان خودی، شناخته شده‌اند و نتایج طولانی‌مدت خوبی حاصل خواهد شد.

در صورتی‌که اثبات شود ژن درمانی مطمئن و مؤثر می‌باشد، مقاومت ایمنولوژیکی جنین شروع جنین درمان‌هایی را قبل از تولد آسان‌تر می‌کند. این روش دارای مزیت دیگری همچون کاهش مدت زمانی است که در آن آسیب برگشت‌ناپذیر می‌تواند در اندام‌هایی مثل سیستم عصبی مرکزی رخ دهد، که در بیماری‌های تحلیل عصبی پیشرونده تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

مطالعات بیشتر

Abramsky L, Chapple J (eds) 2003 Prenatal diagnosis: the human side. Cheltenham, UK: Nelson Thornes

Dealing with the legal, emotional, and ethical issues, this nevertheless contains a lot of medical information in a very readable format with interesting case studies.

Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson Smith MA (eds) 1992 Prenatal diagnosis and screening. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone

A comprehensive multiauthor textbook covering all aspects of prenatal diagnosis.

Drife JO, Donnai D (eds) 1991 Antenatal diagnosis of fetal abnormalities. London, UK: Springer

The proceedings of a workshop on the practical aspects of prenatal diagnosis.

European Society for Human Reproduction and Embryology PGD Steering Committee 2002 ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). Hum Reprod 17:233-246

An up-to-date appraisal of the use of PGD.

Lilford RJ (ed) 1990 Prenatal diagnosis and prognosis. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann

Provides useful information on recurrence risks for Down syndrome, the prognosis for abnormalities detected by ultrasonography, and decision analysis.

Stranc LC, Evans JA, Hamerton JL 1997 Chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis. Lancet 349:711-714

A good review of the practical and ethical aspects of the two main prenatal invasive diagnostic techniques.

Whittle MJ, Connor JM (eds) 1989 Prenatal diagnosis in obstetric practice. Oxford, UK: Blackwell

Describes prenatal diagnostic techniques and the types of abnormalities identified.

نکات مهم

۱ـ تشخیص پیش از تولد می‌تواند به‌وسیله روش‌های غیرتهاجمی مثل غربالگری آلفافیتوپروتئین در مورد نقایص لوله عصبی، تست سه‌گانه و غربالگری لایهٔ پشت گردن در مورد سندرم داون، اولتراسونوگرافی برای ناهنجاری‌های ساختاری و در آینده به‌وسیلهٔ آنالیز DNA جنین موجود در گردش خون مادر انجام شود.

۲ـ تشخیص پیش از تولد ناهنجاری‌های تک‌ژنی و کروموزومی معمولاً به یک روش تهاجمی مثل آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی نیاز دارد که از طریق آن بتوان نمونه جنینی را برای آنالیز کسب کرد.

۳ـ روش‌های تهاجمی تشخیص پیش از تولد دارای خطر کمی برای سقط هستند (مثلاً آمنیوسنتز ۰/۵ تا یک درصد، نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی ۱ تا ۲٪ ، کوردوسنتز ۱ تا ۲٪ و فتوسکوپی ۳ تا ۵٪ افزایش خطر سقط دارند).

۴ـ مهم‌ترین دلیل انجام تشخیص پیش از تولد سن بالای مادر است، دلایل دیگر وجود سابقه خانوادگی یک ناهنجاری ساختاری تک‌ژنی، کروموزومی و یا خطر افزایش یافته حاصل از نتایج آزمایش غربالگری است.

۵ـ اگرچه اهمیت اکثر یافته‌های مربوط به تشخیص پیش از تولد واضح است، موقعیت‌هایی نیز ممکن است ایجاد شوند که در آنها تأثیر بر روی جنین نامشخص می‌باشد. در چنین مواقعی باید به والدین مشاورهٔ تخصصی ژنتیکی پیشنهاد شود.

فصل ۲۲

محاسبهٔ خطر

هنگامی که قوانین ریاضی به حقایق نسبت به داده می‌شوند قطعی نیستند. و وقتی قطعی می‌باشند به حقایق نسبت داده نمی‌شوند.

(Albert Einstein)

یکی از مهم‌ترین جنبه‌های مشاوره ژنتیک محاسبه خطر است، این خطر اغلب **خطر عود مجدد** (recurrence risk) نامیده می‌شود. تخمین خطر عود مجدد غالباً نیاز به لحاظ کردن موارد زیر دارد:

۱ـ تشخیص و تعیین نحوهٔ توارث

۲ـ تجزیه و تحلیل شجره‌نامه خانوادگی

۳ـ نتایج آزمایشات که می‌تواند شامل مطالعات پیوستگی یا استفاده از مارکرهای DNA باشد، اما ممکن است همچنین اطلاعات بالینی حاصل از یک تحقیق استاندارد را در برگیرد.

گاهی اوقات ارائه میزان خطر ممکن است کاملاً ساده باشد، اما گاهی تعداد زیادی از عوامل پیچیده‌کننده نیز در این بین وجود داشته باشند که باعث شود محاسبه بسیار مشکل شود. برای مثال مادر پسری که مبتلا به یک بیماری وابسته به X مغلوب بوده و این فرد تنها مورد بیمار آن خانواده است، می‌خواهد بداند که احتمال خطر عود مجدد در فرزند بعدی‌اش به چه میزان است. این یک سؤال ساده است، اما راه حل آن همچنان که در این فصل مشخص می‌شود می‌تواند بسیار مشکل باشد.

قبل از این که به مباحث این فصل بپردازیم ضروری است که مشخص کنیم که منظور ما از **احتمال**(probability) چیست و راه‌های مختلف بیان آن را با یکدیگر مرور کنیم. احتمال یک نتیجه می‌تواند به صورت عدد بیان شود و یا به عبارت درست‌تر **نسبت** (proportion) دفعاتی که آن نتیجه در بین یک سری بزرگ از نتایج رخ می‌دهد است. مرسوم است که احتمال را به صورت نسبتی از یک بیان کنند، بنابراین احتمال صفر دلالت بر این دارد که یک نتیجه هرگز مشاهده نمی شود. در حالی‌که احتمال یک یعنی این که نتیجه مورد نظر همیشه مشاهده می‌شود. بر این اساس احتمال ۲۵٪ بیانگر این است که نتیجه یا رخداد مورد نظر در ۲۵ درصد موارد و یا یک بار در هر ۴ بار تکرار می‌شود و احتمال این که رخداد مورد نظر اتفاق نیفتد برابربا ۷۵٪ که به صورت شانس ۳ از ۴ یا ۷۵٪ نیز می‌تواند بیان شود. همچنین این احتمال را می‌توان به صورت شانس (odds) ۳ به ۱ در مقابل شانس ۱ به ۳ برای اینکه نتیجه مورد نظرمشاهده شود بیان کرد. در این فصل تا حد امکان از کسر استفاده می‌شود که فهم آن در مقایسه با نسبت۱ که به صورت اعشار بیان می‌شود آسان‌تر است.

تئوری احتمال

برای محاسبه خطر (ریسک) ژنتیکی، داشتن درک پایه‌ای از تئوری احتمال ضروری است. در این فصل تئوری احتمال تا اندازه‌ای که مرتبط با مهارت لازم برای مشاوره ژنتیک باشد بحث خواهد شد.

قوانین جمع و ضرب

زمانی که احتمال دو واقعه مختلف مدنظر قرار می‌گیرد ضروری است که روشن شود که آیا این دو واقعه مانع‌الجمع (mutually exclusive) بوده و یا مستقل از یکدیگر هستند. اگر این وقایع مانع‌الجمع باشد بنابراین احتمال اینکه این واقعه و یا آن واقعه اتفاق بیفتد برابر جمع احتمال رخداد هر یک به تنهایی است. این حالت به **قانون جمع** (law of addition) نیز مشهور است.

ولی اگر دو یا چند واقعه یا رخداد مستقل ازیکدیگر باشند، احتمال اینکه هردو واقعه رخ دهد برابر **حاصل ضرب** (product) احتمال هر یک به تنهایی است، این حالت به **قانون ضرب** (law of multiplication) مشهور است.

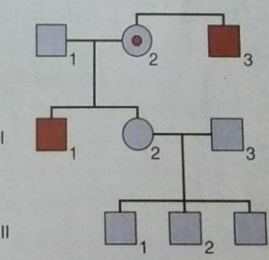
به عنوان مثال ساده‌ای از این قوانین، والدینی را در نظر بگیرید که برای اولین بارداری آماده می‌شوند، احتمال اینکه فرزند آنها دختر یا پسر باشد برابر یک است، یعنی $\frac{۱}{۲} + \frac{۱}{۲}$. اگر با توجه به نتایج سونوگرافی مشخص شد که مادر حامل دوقلوی

ناهمسانی است، احتمال اینکه هم عضو اول و هم عضو دوم پسرباشند برابر با $\frac{1}{4}$ است، یعنی $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$.

تئوری بیز

تئوری بیز (Bayes theorem) که اولین بار توسط توماس بیز فقید (۱۷۰۲ـ۱۷۶۱) ابداع شد، پس از مرگش در سال ۱۷۶۳ منتشر شد و به طور گسترده در مشاورهٔ ژنتیک استفاده می‌شود. به طور کلی این تئوری روش ارزشمندی را برای تعیین احتمال کلی یک واقعه یا رویداد همانند وضعیت حاملین پدید می‌آورد که با در نظر گرفتن احتمالات پیشین یا اولیه (مثلاً حالت حامل بودن یا غیر حامل بودن) و سپس تغییر و شرطی کردن (conditioning) این احتمالات با دخیل کردن اطلاعاتی همچون نتایج آزمایشات یا اطلاعات شجره‌نامه، احتمال تغییر یافته و منطبق‌تر بر واقعیت را ارائه می‌دهد. این تئوری احتمال رخ دادن واقعه‌ای را با احتمال رخ ندادن آن ترکیب می‌کند. این تئوری برای مدت زمان طولانی مورد استفاده قرار نگرفت، اما اخیراً مشتاقانه توسط متخصصین ژنتیک استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر، زیبایی، سادگی و مفید بودن این تئوری در سایر زمینه‌ها، مانند کار حقوقی، محاسبات و تحلیل‌های آماری شناخته شده است، به طوری که واقعاً در چنین مواردی توسعه یافته است.

احتمال اولیه هر واقعه را ***احتمال پیشین*** (prior probability) می‌گویند و بر مبنای **اطلاعات پیشین** (anterior information) محاسبه شده است. مشاهداتی که



شکل ۱-۲۲ : در شجره‌نامه‌ای با توارث وابسته به X مغلوب، وقتی که احتمال حامل بودن فرد II_2 محاسبه می‌شود، ضروری است که در نظر داشته باشیم که او ۳ پسر سالم دارد.

احتمال پیشین را تغییر می‌دهند امکان تعیین ***احتمالات شرطی*** (conditional probability) را فراهم می‌کنند. در مشاورهٔ ژنتیک این مشاهدات شامل تعداد فرزندان و نتایج آزمایشات است. به این شرایط، **اطلاعات پسین** (Posterior information) گفته می‌شود. احتمال حاصل برای هر واقعه یا رخداد را ***احتمال ترکیبی*** (joint probability) می‌گویند. احتمال نهایی برای هر رخداد به ***احتمال نسبی*** (relative probability) یا ***احتمال پسین*** (posterior probability) مشهور است و با تقسیم احتمال ترکیبی برای آن واقعه بر جمع همه احتمالات ترکیبی محاسبه می‌شود.

مفهوم ذکر شده در بالا مفهوم پیچیده‌ای است! برای اینکه آن را کمی قابل فهم‌تر کنیم شجره‌نامه‌ای را با دو مرد در نظر بگیریم. I_3 و II_1، مردانی هستند که هر دو مبتلا به یک ناهنجاری مغلوب وابسته به X هستند (شکل۱ـ۲۲) فرد، II_2، خواهر یکی از این مردان می‌خواهد بداند که احتمال حامل بودن او چقدر است. مادر او، I_2 ، به دلیل اینکه یک پسر مبتلا و یک برادر مبتلا دارد باید حامل باشد (او یک **حامل اجباری** [obligate carrier] است). بنابراین احتمال پیشین حامل بودن II_2 برابر $\frac{1}{2}$ است. به‌طور مشابه احتمال پیشین حامل نبودن II_2 برابر $\frac{1}{2}$ است.

این حقیقت که II_2 در حال حاضر دارای ۳ پسر سالم است باید مورد توجه قرار گیرد، زیرا این حالت به‌طور مشهودی وضعیت حامل بودن مادر را نامحتمل‌تر می‌کند. تئوری بیز راهی برای محاسبه این حدس ارائه می‌دهد. این سه پسر سالم اطلاعات پسین را فراهم می‌آورند. احتمال شرطی که فرد II_2 در صورت ناقل بودن، سه پسر سالم داشته باشد برابر است با $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ که همان $\frac{1}{8}$ می‌باشد. این مقادیر به این دلیل ضرب شده‌اند که آنها وقایع مستقل از هم هستند که در آن سلامتی یک پسر تحت تأثیر سلامت برادرش (یا برادرانش) قرار نمی‌گیرد. احتمال شرطی در مورد داشتن سه پسر سالم بر اساس اینکه فرد II_2 حامل نباشد برابر یک است.

جدول ۱-۲۲ محاسبات بیزین در مورد فرد II_2 در شکل ۱-۲۲

احتمال	فرد II_2 حامل باشد	فرد II_2 حامل نباشد
پیشین (Prior)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
شرطی *(Conditional)*		
سه پسر سالم	$(\frac{1}{2})^3 = \frac{1}{8}$	$(1)^3 = 1$
ترکیبی (joint)	$\frac{1}{16}$	$(\frac{1}{16}) = \frac{1}{2}$
بیان به صورت احتمال (Expressed asodd)	۱ به ۸	
پسین (posterior)	$\frac{1}{9}$	$\frac{8}{9}$

حال این اطلاعات را می‌توان وارد محاسبات بیزین کرد (جدول۱-۲۲). از این جدول احتمال پسین (posterior probability) در مورد حامل بودن II_2 به مقدار $\frac{\frac{1}{16}}{\frac{1}{2}+\frac{1}{16}}$ یا $\frac{1}{9}$ کاهش می‌یابد. به طور مشابه‌ای احتمال نهایی در مورد حامل نبودن II_2 به $\frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}+\frac{1}{16}}$ یا $\frac{8}{9}$ کاهش می‌یابد.

شیوه دیگر کسب این نتایج، در نظر گرفتن احتمال حامل بودن فرد II_2 در مقابل حالتی است که II_2 حامل نیست که برابر است با $\frac{1}{16}$ به $\frac{1}{8}$ (یعنی ۱ به ۸ که برابر ۱ در ۹ است). بنابراین با در نظر گرفتن این حقیقت که فرد II_2 دارای سه پسر سالم است ما قادر به کاهش خطر حامل بودن از حالت ۱ در ۲ به حالت ۱ در ۹ خواهیم بود.

شاید تا به حال استفاده از تئوری بیز برای شما کمی واضح‌تر شده باشد. سعی کنید به خاطر آورید که اصول پایه شامل ترسیم یک جدول است که نشان دهندهٔ همهٔ احتمالات است (به طور مثال حالت حامل بودن یا حامل نبودن). سپس محاسبهٔ میزان خطر زمینه (پیشین) برای هر دو احتمال (حالت) انجام می‌شود و در مرحلهٔ بعد شانس (احتمال شرطی) اینکه یک اتفاق مشاهده شده (یعنی کودکان سالم) رخ دهد [اگر هر یک از دو احتمال (حالت) صحیح باشد] را باید محاسبه کرد. در مرحلهٔ بعد احتمال ترکیبی (joint) برای هر پیشامد محاسبه می‌شود و در نهایت ارزیابی هر یک از احتمالات ترکیبی به منظور محاسبه احتمال (پسین) دقیق برای هر یک از حالت‌های اولیه انجام می‌شود. اگر مطالب ذکر شده هنوز گیج کننده است، برای روشن‌شدن بیشتر به مثال‌های بعدی مراجعه کنید.

توارث آتوزومی غالب

در مورد شخصی که مبتلا به بیماری آتوزومی غالب است، خطر داشتن کودکی که ژن جهش یافتهٔ او را به ارث ببرد ۱ در ۲ است. شخص مبتلا بیماری را از یکی از والدین خود به ارث برده‌است و یا بیماری در او در اثر یک جهش جدید ایجاد شده است. بنابراین محاسبه و ارائه میزان خطر در مورد بیماری‌هایی که توارث آتوزومی غالب دارند در مواقعی که پیشینه خانوادگی بیماری واضح بوده و بیماری دارای نفوذ کامل است و روش‌های قابل اتکا برای تشخیص هتروزیگوت‌ها وجود دارد، آسان است. هرچند اگر نفوذ ناکامل باشد محاسبه خطر پیچیده‌تر می‌شود. برای نشان دادن اینکه واقعاً چه نوع مشکلاتی می‌تواند بروز کند دو مثال در اینجا ذکر می‌شود.

نفوذ ناکامل

وقتی که یک بیماری حالت *نفوذ کاهش یافته (ناکامل)* (reduced penetrance)نشان می‌دهد، در این حالت اشخاصی در خانواده وجود دارند که بر طبق آنالیز شجره‌نامه باید هتروزیگوت اجباری (obligate) بوده و دارای ژن غیرطبیعی باشند، اما مطلقاً تظاهرات بیماری را نشان نمی‌دهند.

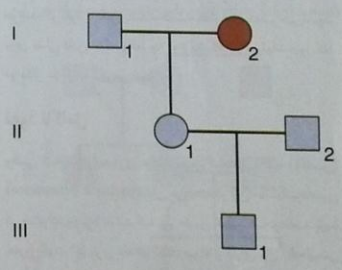
مثلاً شخصی که کاملاً غیر مبتلا است، اما دارای یک والد و یک فرزند با بیماری آتوزومی غالب یکسانی است، مثالی از عدم نفوذپذیری (non-penetrance) است. نفوذپذیری

معمولاً به صورت درصد (مثلاً ۸۰٪) و یا به صورت نسبتی از یک (مثلاً ۰/۸) بیان می‌شود. این به معنای آن است که ۸۰٪ همه هتروزیگوت‌ها به طریق مشابه ای بیماری را نشان می‌دهند.

در مورد بیماری‌هایی که نفوذپذیری کاهش یافته نشان می‌دهند، خطر داشتن کودکی مبتلا برابر $\frac{1}{2}$ (احتمال این که کودک آلل بیماری را به ارث ببرد) ضرب در P (نسبت هتروزیگوت‌هایی که واقعاً مبتلا هستند) است. بنابراین مثلاً در مورد رتینوبلاستومای ارثی که یک تومور چشم در جنین است و توارث آتوزومی غالب نشان می‌دهد، در برخی از خانواده‌ها دارای نفوذپذیری P = ۰/۸ است، خطر ابتلای کودک متولد شده از یک والد مبتلا برابر ۰/۸ × $\frac{1}{2}$ و یا ۰/۴ است.

در مورد وضعیت کودکی که سالم بوده، اما والدینش دارای یک بیماری آتوزومی غالب با نفوذ کاهش یافته هستند محاسبه تعین خطر مشکل‌تر است (شکل ۲-۲۲). فرض کنیم نفوذپذیری (P) برابر ۰/۸ است. محاسبه خطر مربوط به مبتلا بودن فرد III_1 را می‌توان از دو طریق محاسبه کرد، روش اول دارای منطقی ساده است و روش دوم از تئوری بیز بهره می‌برد.

۱ـ تصور کنید که I_2 دارای ۱۰ فرزند است. به‌طور متوسط ۵ فرزند او ژن بیماری را به ارث خواهند برد، اما چون P



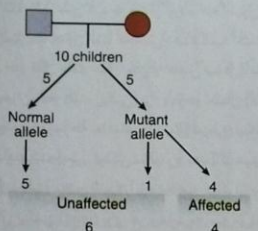
شکل ۲-۲۲: فرد I_2 دارای یک بیماری آتوزومی مغلوب است و این بیماری نفوذ کاهش یافته نشان می‌دهد. در مورد احتمال بیمار بودن فرد III_1 باید احتمال این که مادر کودک (فرد II_1) هتروزیگوت فاقد نفوذ باشد را در نظر گرفت.

برابر ۰/۸ است تنها ۴ فرزند او مبتلا خواهند بود (شکل ۳-۲۲). بنابراین ۶ نفر از ۱۰ کودک سالم هستند که یکی از آنها جهش یافته و پنج نفر دیگر دارای آلل طبیعی هستند. چون II_1 غیر مبتلا است بنابراین به احتمال ۱ در ۶ او هتروزیگوت است، در نتیجه احتمال این که فرد III_3 هم ژن بیماری را به ارث برده و هم مبتلا شود برابر $P \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{6}$ است که مساوی می‌شود با $\frac{1}{15}$، در صورتی که P برابر با ۰/۸ باشد.

۲ـ حال فرد II_1 را در شکل ۲-۲۲ در نظر بگیرید. احتمال پیشین هتروزیگوت بودن او برابر $\frac{1}{2}$ است. به طور مشابه‌ای احتمال پیشین هتروزیگوت نبودن او برابر $\frac{1}{2}$ است. حال می‌توان جدول بیزین را برای تعیین اینکه چطور احتمالات قبلی به وسیله این حقیقت که II_2 مبتلا نمی باشد تغییر می‌کند، ترسیم کرد (جدول ۲-۲۲).

جدول ۲-۲۲ محاسبه بیزین برای فرد II_1 در شکل ۲-۲۲

احتمال	II_2 هتروزیگوت باشد	II_2 هتروزیگوت نباشد
پیشین	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
شرطی		
مبتلا نباشد	1-P	1
ترکیبی	$\frac{1}{2}$ (1-P)	$\frac{1}{2}$



شکل ۳-۲۲: ژنوتیپ و فنوتیپ قابل انتظار در ۱۰ کودک متولد شده از یک فرد با بیماری آتوزومی غالب، با نفوذپذیری ۰/۸.

احتمال در مورد II_2 که هتروزیگوت است برابر است با

$$\frac{\frac{1}{2}(1-p)}{\left[\frac{1}{2}(1-p)+\frac{1}{2}\right]}$$

که به {1-P/2- P} کاهش می‌یابد

بنابراین خطر مربوط به III_1 دربارهٔ هر دو مورد توارث یک آلل جهش یافته و ابتلا به بیماری برابر است با

$p \times \frac{1}{2} \times$ {1- P/2- P} است که به $\frac{(p-p^2)}{(4-2P)}$ کاهش می‌یابد.

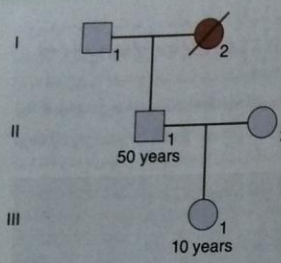
اگر P مساوی ۰/۸ باشد، این عبارت برابر با $\frac{1}{15}$ یا ۰/۰۶۷ می‌شود.

با جایگزینی مقادیر مختلف P در عبارت بالا می‌توان نشان داد که خطر حداکثر برای ابتلا فرد III_1 برابر ۰/۰۸۶ یا تقریباً $\frac{1}{12}$ است که وقتی P برابر ۰/۶ باشد، حاصل می‌شود. این مقدار خطر حداکثر را می‌توان در مشاوره با افراد در معرض خطر بیماری‌های آتوزومی با شروع دیر هنگام و یا نفوذ کاهش یافته و افرادی که دارای والدین غیر مبتلا و مادر/ پدربزرگ مبتلا هستند، مورد استفاده قرار داد.

تأخیر در سن بروز

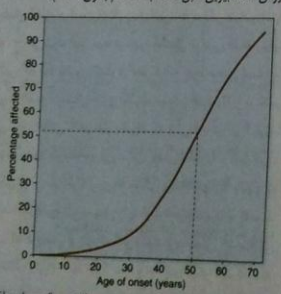
بسیاری از بیماری‌های آتوزومی غالب تا سن بزرگسالی تظاهر پیدا نمی‌کنند. افراد سالم در خانواده‌هایی که در آنها بیماری وجود دارد، اغلب می‌خواهند بدانند که آیا خود آنها دچار بیماری می‌شوند و آیا آن را به فرزندان خود منتقل می‌کنند. خطر مربوط به این افراد به طریق ذیل محاسبه می‌شود.

فردی را در نظر بگیرید که در اثر بیماری هانتینگتون که به طور قطعی در او تشخیص داده شده بود فوت کرده است (شکل۴-۲۲). این بیماری یک ناهنجاری با سنِ بروز دیررس است. پسر فرد I_2 در سن ۵۰ سالگی کاملاً سالم است و می‌خواهد بداند که آیا دختر ۱۰ سالهٔ او، III_1، بعدها به بیماری هانتینگتون مبتلا می‌شود. در این بیماری اولین علائم معمولاً در سن ۳۰ تا ۶۰ سالگی ظهور می‌کند و تقریباً ۵۰ درصد همهٔ هتروزیگوت‌ها علائم بیماری را تا سن ۵۰ سالگی نشان می‌دهند (شکل۵-۲۲).



شکل ۴-۲۲: فرد I_2 مبتلا به یک بیماری آتوزومال غالب است که این بیماری تأخیر سن بروز نشان می‌دهد. در زمان محاسبهٔ احتمال بیمار شدن فرد III_1 ضروری است که احتمال هتروزیگوت‌بودن فرد II_1 (که هنوز علائم بالینی را نشان نمی‌دهد) تعیین کنیم.

برای پاسخ به سؤال مربوط به میزان خطر فرد III_1 ابتدا ضروری است که خطر II_1 را محاسبه کنیم (اگر فرد III_1 در مورد خطر ابتلای خود به بیماری پرسش کند، پدر او ممکن است عنوان مشاورهٔ گیرندهٔ کاذب [dummy consultand] اطلاق گردد). احتمال این که فرد II_2 ژن را به ارث برده باشد، باتوجه به این که او هیچ یک از علائم بیماری را نشان نمی‌دهد، باروش ساده بیزین قابل محاسبه است (جدول۳-۲۲).



شکل ۵-۲۲: نموداری که سن بروز علائم بالینی را در افراد هتروزیگوت مبتلا به بیماری هانتینگتون نشان می‌دهد. تقریباً ۵۰٪ افراد علائم یا نشانه‌های بالینی را تا سن ۵۰ سالگی نشان می‌دهند.

احتمال پسین هتروزیگوت بودن فرد II_2 برابر $\frac{\frac{1}{4}}{(\frac{1}{4}+\frac{1}{2})}$ است که مساوی $\frac{1}{3}$ می‌شود. بنابراین احتمال اولیه (پیشین) در مورد به ارث بردن بیماری فرد III_3 برابر $\frac{1}{3}\times\frac{1}{2}$ یا $\frac{1}{6}$ است.

جدول ۳-۲۲ محاسبه بیزین در مورد شخص II_1 در شکل ۴-۲۲

احتمال	فرد II2 هتروزیگوت باشد	II2 هتروزیگوت نباشد
پیشین	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
شرطی		
در سن ۵۰ سالگی سالم باشد	$\frac{1}{2}$	۱
ترکیبی	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$

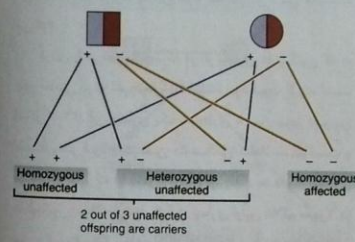
در مورد میزان خطر نهایی هتروزیگوت بودن فرد II_2 تمایل زیادی مبنی بر محاسبه به‌صورت $\frac{1}{2}\times\frac{1}{2}$ وجود دارد، یعنی احتمال پیشین به ارث بردن ژن جهش یافته ضرب در احتمال اینکه فرد هتروزیگوت در سن ۵۰ سالگی سالم باشد که $\frac{1}{4}$ می‌شود. این عدد در مورد احتمال ترکیبی فقط برای حالتی که فرد هتروزیگوت در نظر گرفته شود صحیح است، اما این محاسبه احتمال هتروزیگوت نبودن فرد II_2 را در نظر نمی‌گیرد. حالتی را در نظر بگیرید که درآن فرد دارای ۴ فرزند است. به‌طور متوسط دو فرزند آلل جهش یافته را به ارث برده و یکی از آن دو نفر تا سن ۵۰ سالگی مبتلا خواهد شد و دو فرزند دیگر هیچ ژن معیوبی را به ارث نخواهند برد. با گذشت زمان که فرزندان او بزرگ می‌شوند و به سن ۵۰ سالگی می‌رسند، یکی از آنها مبتلا شده و سه تای دیگر سالم خواهند بود. بنابراین، به‌طور متوسط یک سوم فرزندان ۵۰ ساله فرد I_2، هتروزیگوت بوده البته میزان خطر $\frac{1}{3}$ است و $\frac{1}{4}$ نخواهد بود.

توارث آتوزومی مغلوب

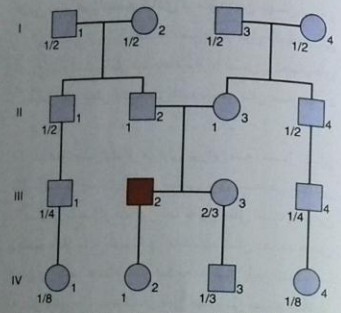
در مورد بیماری‌های آتوزومی مغلوب، والد ***بیولوژیک*** یک کودک مبتلا هتروزیگوت هستند. به استثناء عدم وجود رابطه پدر و فرزندی فاش نشده (undisclosed non-paternity) و اهدای اسپرم، دو استثناء محتمل وجود دارند که هر دو بسیار نادر هستند. این دو در مواقعی رخ می‌دهند که فقط یکی از والدین فرزند مبتلا هتروزیگوت باشد، در این مورد بیماری در کودک هم از طریق جهش جدید در گامت والد دیگر و یا به واسطه دیزومی تک‌والدی (uniparental disomy) ایجاد شده، که منجر به ایجادکودکی با دو نسخه از آلل‌های جهش یافته والد هتروزیگوت می‌شود. بنا به دلایل عملی معمولاً فرض می‌شود که هر دو والد کودک مبتلا حامل هستند.

خطر حامل بودن اعضای خانواده

وقتی که هر دو والد هتروزیگوت هستند، خطر مبتلا شدن هر یک از فرزندان ۱ در۴ است؛ به طور متوسط سه تا از چهار فرزند سالم خواهند بود،که به‌طور متوسط دو کودک حامل خواهند بود (شکل ۶-۲۲). بنابراین احتمال اینکه خواهر یا برادر فرد مبتلا به یک بیماری آتوزومی مغلوب حامل باشد برابر $\frac{2}{3}$ است. خطر مربوط به حامل بودن را برای دیگر اعضای خانواده با فرض اینکه هر دو والد کودک مبتلا، حامل هستند می‌توان محاسبه کرد (شکل۷-۲۲).



شکل ۶-۲۲: ژنوتیپ و فنوتیپ احتمالی در فرزندان والدینی که هر دو حامل یک بیماری آتوزومی مغلوب هستند. *به‌طور متوسط دو تا از سه فرزند سالم آنها حامل خواهند بود.*



شکل ۷-۲۲: توارث آتوزومی مغلوب. احتمال حامل بودن اعضای مختلف خانواده به‌صورت کسری بیان شده است.

برای محاسبه خطر در توارث آتوزومی مغلوب، روش محاسبه احتمال حامل بودن والدین و سپس ضرب اعداد به‌دست آمده در $\frac{1}{4}$ است، این میزان خطر مربوط به هر فرزند مبتلایی است که از این والدین حامل به دنیا بیاید. بنابراین در شکل ۷-۲۲ اگر خواهر پسر مبتلا، یعنی فرد III_3 با کازین درجه اول خود ازدواج کند، احتمال اینکه اولین فرزند آنها مبتلا باشد برابر $\frac{1}{4}\times\frac{1}{4}\times\frac{2}{3}$ است ،یعنی احتمال اینکه فرد III_3 حامل باشد، ضرب در احتمال حامل بودن فرد ضرب در احتمال این که فرزند دو فرد حامل مبتلا باشد. میزان خطر نهائی برابر $\frac{1}{24}$ خواهد بود.

اگر همین خواهر یعنی فرد III_3 با یک فرد سالم غیر خویشاوند ازدواج کند احتمال این که اولین فرزند آنها مبتلا باشد برابر $\frac{1}{4}\times 2pq\times\frac{2}{3}$ خواهد بود، یعنی احتمال حامل بودن III_3، ضرب در فراوانی حاملین در جمعیت، ضرب در احتمال مبتلا بودن فرزند دو فرد حامل می‌شود. در مورد بیماری‌هایی همچون فیبروزکیستی با بروز بیماری ۱ در۲۵۰۰ مقدار q^2 برابر $\frac{1}{2500}$ و بنابراین $q=\frac{1}{50}$ و بنابراین $2pq=\frac{1}{25}$ است، بنابراین خطر نهایی برابر $\frac{1}{4}\times\frac{1}{25}\times\frac{2}{3}$ یا $\frac{1}{150}$ خواهد بود.

تغییر میزان خطر حاملین دراثر آنالیز جهش

غربال گری جمعیتی فیبروز کیستی در انگلستان پس از مطالعات اولیه (pilot) ارائه شده است. بیش از ۱۵۰۰ جهش مختلف در ژن فیبروزکیستی شناخته شده و بنابراین آنالیز جهش‌های DNA برای تشخیص حاملین کار آسانی نیست. اما آزمایش نسبتاً ساده‌ای برای تشخیص رایج‌ترین جهش‌ها ابداع شده است که می‌تواند ۹۰٪ همهٔ حاملین با منشاء اروپایی غربی را تشخیص دهد. احتمال حامل بودن فرد سالمی که هیچ پیشینهٔ خانوادگی برای فیبروزکیستی ندارد و نتایج تست غربالگری در مورد شایع‌ترین جهش‌ها در او منفی است چقدر است؟

جواب را یکبار دیگر می‌توان با ترسیم جدول ساده بیزین به‌دست آورد (جدول۴-۲۲). احتمال پیشین در مورد حامل بودن فردی از اعضای سالم جمعیت عمومی برابر $\frac{1}{25}$ است، بنابراین احتمال پیشین حامل نبودن این فرد $\frac{24}{25}$ است. اگر این فرد حامل باشد بنابراین احتمال این که نتایج آزمایش جهش‌های شایع در او طبیعی باشد ۰/۱ یا ۱۰٪ است، یعنی ۱۰ درصد حاملین فاقد جهش‌های شایع هستند. احتمال این که فردی غیر حامل دارای نتایج طبیعی در آزمایش تست جهش‌های شایع باشد برابر یک است.

نتایج احتمال ترکیبی در مورد فرد حامل $\frac{1}{250}$ و در مورد فرد غیر حامل $\frac{24}{25}$ است. بنابراین احتمال نهایی در مورد فرد حامل برابر $\frac{\frac{1}{250}}{(\frac{1}{250}+\frac{24}{25})}$ یا $\frac{1}{241}$ است. بنابراین نتایج مثبت در مورد آزمایش جهش‌های شایع، خطر حامل بودن را از $\frac{1}{25}$ به $\frac{1}{241}$ کاهش می‌دهد.

توارث وابسته به جنس مغلوب

این الگو توارثی دارای پیچیده‌ترین محاسبات مربوط به خطر در حین مشاوره برای بیماری‌های مندلی است. در بیماری‌های وابسته به جنس وخیم، اغلب پسران مبتلا قادر به تولید مثل نیستند. در نتیجه این بیماری‌ها اغلب فقط از مادران حامل سالم

منتقل می‌شود. حامل یک بیماری‌های وابسته به جنس مغلوب ژن بیماری را به‌طور متوسط به نیمی از دختران خود منتقل می‌کند که باعث حامل شدن آنها می‌شود. همچنین نیمی از پسران نیز ژن معیوب را دریافت کرده و بنابراین دچار بیماری می‌شوند. اگر یک فرد مذکر مبتلا صاحب فرزند شود، کروموزوم Y خود را به همه فرزندان خود منتقل می‌کند و بنابراین همه پسران او سالم هستند و کروموزوم X او که به همهٔ دختران انتقال داده شده، باعث ناقل شدن همهٔ دختران می‌شود (شکل ۸-۲۲). یک مثال از اینکه تولد پسران سالم از فرد حامل یک بیماری وابسته به X چگونه باعث کاهش خطر حامل بودن این خانم می‌شود، در بخش مقدمه تئوری بیز ذکر شد. در این بخش در مورد دو عامل دیگر که می‌توانند باعث پیچیده‌ترشدن محاسبات میزان خطر در بیماری‌های وابسته به جنس مغلوب شود، بحث خواهد شد.

موارد ایزوله

اگر زنی دارای یک پسر مبتلا و بدون پیشینه خانوادگی مثبت باشد، بیماری در فرزند او به یکی از این سه طریق ایجاد شده است.

۱- زن حامل آلل جهش یافته است و در این مورد به احتمال $\frac{1}{2}$ فرزند او به این بیماری مبتلا خواهد بود.

۲- بیماری در پسر او در اثر ایجاد جهش جدید در طی میوز در گامت ایجاد شده و خطر عود مجدد در این مورد قابل چشم‌پوشی است.

جدول ۴-۲۲ جدول بیزین در مورد خطر مربوط به حاملین فیبروز کیستی، دارای نتایج منفی در آزمایش جهش‌های شایع

احتمال	حامل باشد	حامل نباشد
پیشین	$\frac{1}{25}$	$\frac{24}{25}$
شرطی		
نتیجه طبیعی آزمایش غربالگری جهش‌های شایع	۰/۱	۱
ترکیبی	$\frac{1}{250}$	$\frac{24}{25}$

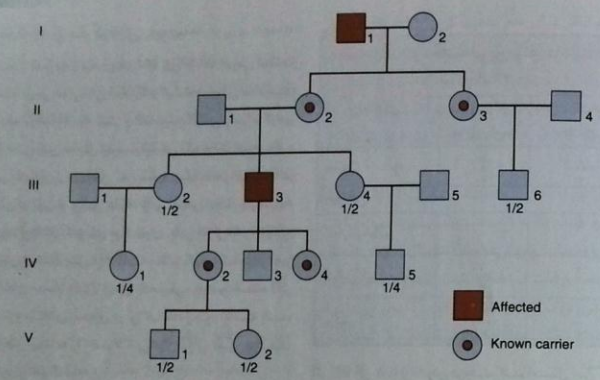
۳- زن دارای **موزائیسم گنادی** در مورد این جهش بوده و این جهش در اولین تقسیمات میوزی در طول تکوین جنینی رخ داده است، خطر عود مجدد برابر با نسبتی از تخمک‌های حامل آلل جهش یافته می‌باشد (یعنی بین صفر تا ۵۰ درصد).

در عمل بسیار مشکل می‌توان بین این سه احتمال تمایز قائل شد، مگر اینکه آزمایشات مطمئن برای تشخیص حاملین در دسترس باشد. اگر مشخص شد که زن حامل است بنابراین محاسبه خطر ساده است. اگر آزمایشات نشان دهنده حامل نبودن زن باشند احتمالاً خطر عود مجدد بسیار پایین است، اما به دلیل وجود *موزاییسم گنادی* قابل چشم‌پوشی نیست. مثلاً در دیستروفی عضلانی روشن (DMD) تخمین زده شده است که در بین مادران دارای فرزندان بیمار ایزوله، تقریباً دو سوم حامل بوده، ۵ تا ۱۰٪ دارای موزاییک گنادی هستند و در ۲۵ تا ۳۰٪ دیگر موارد، بیماری در اثر جهش‌های جدید در میوز ایجاد شده است.

جدا از عامل پیچیده کننده موزاییسم گنادی، محاسبه خطر دربارهٔ موارد ایزوله امکان‌پذیر است (شکل ۹-۲۲)، اما ممکن است نیاز به محاسبه خطر مربوط به **مشاوره گیرنده کاذب** (dummy consultand) داخل شجره‌نامه و در نظر گرفتن **نرخ جهش** (mutation rate) یا μ باشد. برای فهمیم عمیق‌تر μ، یکی از کتاب‌های دارای جزئیات بیشتر در این زمینه که در انتهای فصل فهرست شده به دانشجویان توصیه می‌شود.

در نظر گرفتن نتایج تست‌های تشخیص حاملین

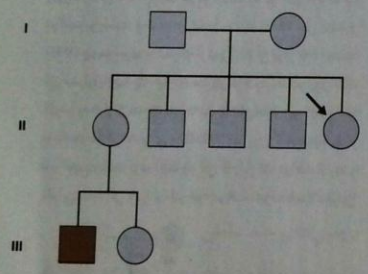
چندین تست بیوشیمیایی برای تشخیص حاملین بیماری‌های وابسته به X مغلوب در دسترس است، متاسفانه اغلب بین مقادیر حاصل از کنترل‌ها و زنانی که در آنها وضعیت حاملی تأیید شده است (حاملین اجباری) همپوشانی وجود دارد. اگر چه نتایج غیرطبیعی در حاملین بالقوه پیشنهاد می‌کند که او احتمالاً یک حامل است، نتایج طبیعی آزمایشات نمی‌توانند حامل بودن فرد مؤنث را ردّ کند. هر چند در مورد بسیاری از بیماری‌های وابسته به جنس مغلوب این مشکل را می‌توان با استفاده از مارکرهای



شکل ۸-۲۲: احتمالات مربوط به مبتلا بودن خویشاوندان مذکر و حامل بودن مربوط به خویشاوندان مونث در یک *بیماری وابسته به X مغلوب*. همه *دختران یک مرد مبتلا حاملین اجباری هستند*.

پیوسته DNA برطرف کرد، مشکلاتی که در اثر نتایج آزمایشات بیوشیمیایی همپوشان ایجاد می‌شود اغلب توجیهی برای استفاده از روش‌های دیگر است. برای مثال در DMD، کراتین کیناز در دو نفر از هر سه حامل اجباری افزایش پیدا می‌کند (شکل ۱-۲۰). بنابراین اگر مشخص شد که یک حامل احتمالی مانند فرد II_2 در شکل ۱-۲۲ دارای سطح کراتین کیناز طبیعی است، این نتایج حامل نبودن او را بیشتر تأیید می‌کند. بنابراین نتیجهٔ آزمایش یک احتمال شرطی را ایجاد می‌کند که می‌توان آن را در یک محاسبه بیزین وارد کرد (جدول ۵-۲۲).

احتمال نهایی در مورد این که فرد II_2 یک حامل باشد برابر با $\frac{\frac{1}{48}}{(\frac{1}{48}+\frac{1}{2})}$ یا $\frac{1}{25}$ است در نتیجه اولاً یا در نظر گرفتن اینکه این زن دارای سه پسر سالم است و ثانیاً با لحاظ کردن نتیجه طبیعی تست کراتین کیناز او این احتمال وجود دارد که خطر حامل بودن از ۱ در ۲ به ۱ در ۹ و در نهایت ۱ در ۲۵ کاهش یابد.

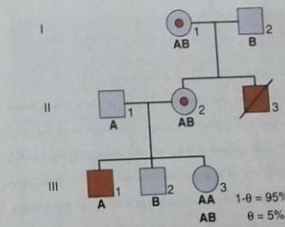


شکل ۹-۲۲: در این شجره‌نامه فرد III_1 مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن و یک مورد ایزوله است (یعنی فاقد پیشینهٔ خانوادگی از این بیماری در خویشاوندان خود است. مشاوره گیرنده، فرد II_3 (علامت پیکان) می‌خواهد بداند که آیا او در معرض خطر داشتن پسری مبتلا است. برای محاسبهٔ خطر مربوط به او، ابتدا باید خطر مربوط به مادر او، I_2، که فردی حامل است محاسبه شود. برای محاسبه نیاز به در نظر گرفتن نرخ جهش، μ است. I_2 در این مورد یک مشاوره گیرنده کاذب می‌باشد.

استفاده از مارکرهای پیوسته

در مورد بسیاری از بیماری‌های تک ژنی جایگاه ژنومی شناخته شده و بررسی توالی ژنی امکان‌پذیر است، بنابراین مارکرهای پیوسته DNA اگر چه کمتر از گذشته به کار می‌روند، اما گاهی اوقات در روشن ساختن وضعیت ژنتیکی یک فرد در شجره‌نامه نقش داشته و در مورد این که بیماری مورد نظر فقط در اثر جهش در یکی از چندین جایگاه ژنی خاص ایجاد می‌شوند، قطعیت ایجاد می‌کنند (در مورد بیماری‌هایی که از نظر ژنتیکی هتروژن نیستند). مثال DMD را در نظر بگیرید که در آن هر خانواده‌ای معمولاً دارای جهش مخصوص به خود است، اگر هیچ مرد مبتلای زنده‌ای در آن خانواده وجود نداشته باشد، مارکرهای پیوسته را احتمالاً می‌توان برای تعیین وضعیت حاملین در نظر گرفت.

خواهر پسر مبتلا به DMD که مادرش یک حامل اجباری است (زیرا دائی این دو نفر مبتلا به DMD بوده است) را در نظر بگیرید (شکل ۱۰-۲۲). یک مارکر DNA با دو آلل A و B نیز در دسترس است، و مشخص شده است که به لکوس بیماری DMD پیوسته بوده و کسر نو ترکیبی (θ) آن برابر ۰/۰۵ است. آلل بیماری باید با آلل A مارکر در فرد II_2 بر روی یک کروموزوم قرار گرفته باشد (حالت coupling)، زیرا این فرد مؤنث هر دو آلل A و آلل DMD را بر روی کروموزوم X از مادر خود دریافت کرده است (او آلل B را از پدر دریافت کرده و بنابراین باید آلل A را از مادر خود دریافت کرده باشد). بنابراین



شکل ۱۰-۲۲: شجره‌نامه‌ای که نشان‌دهنده توارث وابسته به جنس مغلوب است. **A** و **B** نمایانگر آلل‌هایی است که با لکوس بیماری پیوسته هستند.

جدول ۵-۲۲ محاسبهٔ بیزین برای فرد II_2 در شکل ۱-۲۲

احتمال	فرد II_2 حامل باشد	فرد II_2 حامل نباشد
پیشین	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
شرطی		
سه پسر سالم	$\frac{1}{8}$	۱
کراتین کیناز طبیعی	$\frac{1}{3}$	۱
ترکیبی	$\frac{1}{48}$	$\frac{1}{2}$

اگر III_1 آلل A را از مادرش دریافت کند، احتمال این که او همچنین آلل بیماری را نیز از مادرش دریافت کند برابر θ-۱ است، یعنی این رقم احتمال رخ ندادن کراسینگ‌اور بین آلل‌های بیماری و مارکر در میوز تخمک می‌باشد. برای مقادیر θ مساوی ۰/۰۵، میزان خطر حامل بودن ۰/۹۵ یا ۹۵٪ می‌شود. به همین منوال احتمال این که فرد III_3 حامل باشد، اگر آلل B را از مادرش به ارث ببرد برابر ۰/۰۵ یا ۵٪ است.

مارکرهای DNA بسیار پیوسته هنوز در شرایطی مانند تشخیص پیش از تولد که آنالیز مستقیم جهش در دسترس نیست، کاربرد دارند. هر چقدر مقادیر کوچک‌تر باشند، احتمال خطای پیش‌گوئی‌کننده (predictive error) کوچک‌تر است. اگر مارکرهای DNA در دسترس در لکوس بیماری و یا احاطه‌کننده دو طرف لکوس بیماری باشند، خطر خطا در پیش‌گویی به میزان زیادی کاهش می‌یابد، زیرا فقط کراسینگ‌اور مضاعف، غیر قابل تشخیص باقی می‌ماند و احتمال کراسینگ‌اور مضاعف نیز بسیار پایین است.

تئوری بیز و غربالگری پیش از تولد

برای روشن‌تر شدن ارزش بالقوه تئوری بیز در محاسبهٔ خطر و مشاوره ژنتیک یک مثال در مورد غربالگری پیش از تولد در اینجا ذکر می‌شود. موقعیتی را در نظر بگیرید که در آن یک زن ۲۰ ساله در هفته ۱۳ حاملگی دارای جنینی است که در

اولترسونوگرافی دارای عدم شفافیت گردنی (NT) قابل توجهی است (شکل۵-۲۱). NT ممکن است در ۷۵ درصد از جنین‌های مبتلا به سندرم داون وجود داشته باشد. در مقابل نرخ بروز آن در کودکانی که مبتلا به سندرم داون نیستند تقریباً ۵٪ است. به عبارت دیگر NT در افراد مبتلا نسبت به کودکان سالم ۱۵ برابر شایع‌تر است.

سؤال: آیا این به معنای آن است که کودکی که هنوز متولد نشده، به احتمال ۱۵ به ۱ مبتلا به سندرم داون است.خیرا این ریسک یا به عبارت دقیق‌تر **نسبت احتمال** (odds ratio) در صورتی صحیح است که احتمال اولیه (پیشین) مبتلا بودن یا سالم بودن کودک مساوی باشد. در واقعیت احتمال اولیه سالم بودن کودک بسیار بیشتر از احتمال اولیه مبتلا بودن او به سندرم داون است.

جدول۶-۲۲ محاسبهٔ بیزین برای نشان دادن احتمال نهایی مبتلا بودن جنین دارای عدم شفافیت گردنی از یک مادر ۲۰ ساله به سندرم داون

احتمال	جنین سالم	جنین مبتلا
پیشین	$\frac{1499}{1500}$	$\frac{1}{1500}$
شرطی		
عدم شفافیت گردنی	۱	۱۵
ترکیبی	$1 = \frac{1499}{1500}$	$\frac{1}{100}$
بیان‌شده به‌صورت احتمال	۱۰۰ به ۱	
نهایی (پسین)	$\frac{100}{101}$	$\frac{1}{101}$

مقادیر واقعی احتمالات اولیه را می‌توان با استفاده از جدولی که نشان‌دهندهٔ خطر وابسته به سن مادر برای ابتلا به سندرم داون است، محاسبه کرد (جدول۴-۱۸). در مورد یک زن۲۰ ساله، نرخ بروز سندرم داون ۱ در ۱۵۰۰ است؛ البته احتمال اولیه سالم بودن کودک $\frac{1499}{1500}$ است. اگر این احتمالات اولیه را در محاسبات بیزین به کار ببریم، می‌توان نشان داد احتمال نهایی (پسین) در مورد خطر داشتن کودک متولد نشده مبتلا به سندرم داون ۱به۱۰۰ است (جدول ۶-۲۲). واضح است که این مقدار بسیار کم‌تر از احتمال شرطی ۱۵ در ۱ تولد کودکی مبتلا است.

در عمل مشاهدهNT در اولترا سونوگرافی در جنین معمولاً باعث پیشنهاد انجام آنالیز کروموزومی قطعی برروی بیوپسی جفتی، آمنیوسنتز، یا نمونه گرفته شده از خون جنین می‌شود (مراجعه به فصل۲۱). مثال ذکر شده در مورد NT بر اهمیت کاربرد احتمال شرطی مشاهده شده در ترکیب با احتمال اولیه برای محاسبه صحیح میزان خطر واقعی تأکید دارد.

میزان خطر تجربی

تا بدین‌جا نحوهٔ محاسبهٔ میزان خطر مربوط به بیماری‌های تک‌ژنی با استفاده از دانش ژنتیک مندلی پایه و تئوری احتمالات کاربردی ارائه شد. در بسیار از موقعیت‌های مشاوره این امکان وجود ندارد تا بدین شیوه به یک مقدار خطر دقیق دست پیدا کرد و دلیل آن این است که بیماری مورد نظر توارث تک‌ژنی نشان نمی‌دهد و یا این که تشخیص بالینی خانواده ارجاع داده شده دارای هتروژنی سببی است (به بخش بعدی مراجعه کنید). در چنین مواقعی معمولاً ضروری است که از **خطر تجربی** (empric risk) یا خطر مشاهده شده بهره ببریم. این مقادیر حاصل مطالعات خانوادگی و جمعیتی بوده و حاصل محاسبات تئوریک نمی‌باشند.

بیماری‌های چند عاملی

یکی از اصول توارث چند عاملی، میزان خطر عود مجدد در بستگان درجه اول مانند خواهر، برادر و فرزندان است که برابر است با مربع ریشهٔ (جذر) میزان بروز بیماری در جمعیت عادی، یعنی $p^{\frac{1}{2}}$، بطوریکه P مساوی است با نرخ بروز بیماری در جمعیت عادی. بطور مثال اگر نرخ بروز بیماری در جمعیت عادی برابر با $\frac{1}{1000}$ باشد، بنابراین از نظر تئوری میزان خطر خویشاوند درجه اول برابر ریشه مربع $\frac{1}{1000}$ بوده، که تقریباً معادل ۱ در

۳۲ یا ۳٪ است. میزان خطر تئوری در مورد بستگان درجه دوم و سوم به ترتیب تقریباً برابر $p^{\frac{1}{4}}$ و $p^{\frac{1}{8}}$ است. بنابراین اگر الگوی توارث چند عاملی بیماری تأیید شود می‌توان این مقادیر خطر تئوری را حین مشاوره، در مورد خویشاوند نزدیک فرد، مورد استفاده قرار دهیم.

لازم به یادآوری است که می‌توان بر مبنای خطر عود مجدد مشاهده شده توارث چند عاملی یک بیماری را تأیید کرد. در نتیجه مناسب‌تر است که به مطالعات خانوادگی اولیه رجوع کرده و بر مبنای خطرات پیشنهاد شده در آن، مطالعات مشاوره را انجام دهیم (جدول ۷-۲۲).

جدول ۷-۲۲ خطر عود مجدد تجربی در مورد بیماری‌های چند عاملی شایع

ناهنجاری	نرخ بروز (در ۱۰۰۰ نفر)	نسبت جنسیتی (مرد: زن)	والدین غیر مبتلا که دومین فرزند آنها نیز مبتلا است (٪)	والدین مبتلا که یک فرزند مبتلا دارند (٪)
لب شکافته±کام شکافته	۱-۲	۲:۳	۴	۴
پاچنبری (پای عصایی شکل)	۱-۲	۱:۲	۳	۳
نقایص قلبی مادرزادی	۸	۱:۱	۱-۴	۲ (پدر مبتلا) ۶ (مادر مبتلا)
در رفتگی مادرزادی لگن	۱	۶:۱	۶	۱۲
هیپوسپادیاس (در مردان)	۲	–	۱۰	۱۰
افسردگی شیدایی (manic deperession)	۴	۳:۲	۱۰-۱۵	۱۰-۱۵
نقایص لولهٔ عصبی				
آنسفالی	۱/۵	۲:۱	۴-۵	–
اسپینا بیفیدا	۲/۵	۳:۲	۴-۵	۴
انسداد پیلوری				
شاخص در مردان	۲/۵	–	۲	۴
شاخص در زنان	۰/۵	–	۱۰	۱۷
اسکیزوفرنی	۱۰	۱:۱	۱۰	۱۴

از آنجا که میزان خطر عود مجدد در جوامع، گروه‌های قومیتی و مناطق جغرافیایی مختلف آشکارا متفاوت می‌باشد بنابراین ایده‌ال این است که به مطالعات ناحیه‌ای رجوع شود. برای مثال خطر عود مجدد در مورد نقایص لولهٔ عصبی در خواهرها و برادرها ۴٪ ذکر شده است (که مربوط به دوران قبل از ترغیب افراد به مصرف اسید فولیک پیش از بارداری است) که این مقدار خطر میانگین است. خطر واقعی می‌تواند از ۲ تا ۳٪ در بخش‌های جنوب شرق انگلستان تا ۸٪ در ایرلند شمالی متغیر باشد. در ضمن میزان خطر رابطهٔ معکوسی با وضعیت اجتماعی – اقتصادی خانواده مورد نظر دارد. به طوری که بیشترین خطر در مورد مادرانی که در

جدول ۸-۲۲ خطر عود مجدد تجربی برای بیماری‌های چند عاملی شایع که هتروژنی سببی نشان می‌دهد

ناهنجاری	نرخ بروز (در ۱۰۰۰ نفر)	نسبت جنسیتی (مرد: زن)	والدین غیر مبتلا که دومین فرزند آنها نیز مبتلا است (٪)	والدین مبتلا که یک فرزند مبتلا دارند (٪)
اوتیسم	۱-۲	۱:۴	۲-۳	–
صرع (با علت نامشخص)	۵	۱:۱	۵	۵
هیدروسفالی	۰/۵	۱:۱	۳	–
عقب‌ماندگی ذهنی (با علت نامشخص)	۳	۱:۱	۳-۵	۱۰
ناشنوایی حسی عصبی بسیار شدید (profound)	۱	۱:۱	۱۰-۱۵	۵-۱۰

شرایط فقر شدید به سر می‌برند اتفاق می‌افتد. متأسفانه خطرهای تجربی برای خانواده‌هایی که در آنها چندین فرد مبتلا وجود دارد، یا در مورد ناهنجاری‌هایی که شدت متغیر نشان می‌دهد، یا در دو جنس بروز متفاوتی دارد به ندرت در دسترس است. به‌طور مثال خطر تجربی مربوط به جمعیت عادی در مورد خانواده‌ای که چندین عضو آن دارای لب/ کام شکافته هستند کاربردی ندارد، زیرا به نظر می‌رسد که این بیماری در این خانواده‌ها از الگوی توارثی آتوزومی غالب دارای نفوذ بالا تبعیت می‌کند. در مواردی که امکان تشخیص سندرم یا انجام آزمایش ژنتیکی وجود ندارد، متخصصان ژنتیک بالینی باید تا حد امکان سعی در ارائه بهترین قضاوت در مورد خطر عود مجدد داشته باشند.

بیماری‌هایی که هتروژنی سببی از خود نشان می‌دهند

بسیاری از ارجاعات به کلینیک ژنتیک بر مبنای فنوتیپ بالینی است و بر اساس تشخیص دقیق صورت نگرفته‌اند. (جدول ۸-۲۲). در چنین موقعیت‌هایی باید دقت زیادی به عمل آید تا همهٔ تحقیقات تشخیصی مناسب قبل از استفاده از خطر تجربی، صورت گرفته باشد.

لازم به تأکید است که استفاده از خطر تجربی در مورد بیماری‌هایی همچون ناشنوایی حسی- عصبی در دوران کودکی حتی در خوش‌بینانه‌ترین حالت نامناسب است، زیرا ارقام مطرح برای یک خانواده به ندرت برای تشخیص خاص خانواده دیگر صحیح خواهند بود. ناشنوایی حسّی- عصبی شدید (severe) در کودکان معمولاً می‌تواند توارث تک ژنی داشته باشد که عمدتاً آتوزومی مغلوب است، اما گاهی آتوزومی غالب یا وابسته به جنس نیز می‌تواند باشد. همچنین این بیماری در اثر عوامل محیطی چون امبریوپاتی سرخجه‌ای نیز ایجاد می‌شود. بنابراین در مورد اکثر خانواده‌ها رقم صحیح خطر عود مجدد بین ۲۵ یا صفر درصد است. در عمل اغلب امکان تشخیص دقیق علت بیماری وجود ندارد، بنابراین بهترین گزینه در دسترس ارائه یک میزان خطر تجربی یا میانگین است.

مطالعات بیشتر

Bayes T 1958 An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. Biometrika 45:296-315
A reproduction of the Reverend Bayes' original essay on probability theory that was first published, posthumously, in 1763.

Emery AEH 1986 Methodology in medical genetics, 2nd edn. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone
An introduction to statistical methods of analysis in human and medical genetics.

Murphy EA, Chase GA 1975 Principles of genetic counseling. Chicago: Year Book Medical
A very thorough explanation of the use of Bayes' theorem in genetic counseling.

Young ID 1999 Introduction to risk calculation in genetic counselling, 2nd edn. Oxford, UK: Oxford University Press
A short introductory guide to all aspects of risk calculation in genetic counseling. Highly recommended.

نکات مهم

۱ـ محاسبه خطر در مشاورهٔ ژنتیک نیاز به دانش و درک تئوری احتمال دارد. تئوری بیز می‌تواند خطر ابتدایی را با استفاده از اطلاعات شرطی (شرایطی) تغییر داده و در مورد یک واقعه خاص مانند وضعیت حاملین یک رقم خطر نهایی ارائه دهد.

۲ـ در مورد بیماری‌های با توارث آتوزومی غالب ضروری است که عواملی چون نفوذ کاهش یافته و سن بروز دیررس را در نظر گرفت. در مورد بیماری‌های آتوزومی مغلوب خطر مربوط به فرزندان بوسیله محاسبه احتمال حامل بودن هریک از والدین انجام شده و سپس ضرب رقم حاصل در $\frac{1}{4}$ ضرب می‌شود.

۳ـ در توارث وابسته به جنس مغلوب مشکلی که می‌تواند ایجاد شود وقتی است که در خانواده فقط یک مرد مبتلا وجود داشته باشد. نتایج حاصل از آزمایش تشخیص حاملین که بین حاملین و افراد سالم همپوشانی نشان می‌دهد را می‌توان در محاسبات بیزین وارد کرد.

۴ـ مارکرهای DNA پلی‌مورفیک پیوسته به لکوس بیماری را می‌توان در بسیاری از بیماری‌های تک‌ژنی برای تشخیص حاملین، تشخیص پیش بالینی و تشخیص پیش از تولد به‌کار گرفت.

۵ـ ارقام مربوط به خطرهای تجربی (مشاهده شده) در مورد ناهنجاری‌های چند عاملی و بیماری‌هایی همچون ناشنوایی حسی- عصبی غیر سندرمی که از لحاظ اتیولوژی هتروژن هستند برای استفاده در مشاوره در دسترس هستند.

فصل ۲۳

درمان بیماری‌های ژنتیکی

چه کارهای کمی انجام شده و کارهای بسیاری هنوز برای انجام باقی مانده است.

«Alexander Graham Bell»

بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی توسط ناهنجاری‌های مزمن یا ناتوانی مشخص می‌شوند که در حال حاضر هیچ درمان مؤثری ندارند. در نتیجه یکی از مهیج‌ترین جنبه‌های پیشرفت در بیوتکنولوژی، جنبه درمان‌های جدید توسط انتقال ژن، تغییرات RNA یا درمان با سلول بنیادی است. با این حال مهم است که به محدودیت این روش‌ها در آیندهٔ نزدیک توجه داشته و به‌عنوان مثال روش‌های مرسوم درمان بیماری‌های ژنتیکی را، در نظر داشته باشیم.

روش‌های مرسوم درمان بیماری‌های ژنتیکی

اکثر بیماری‌های ژنتیکی را نمی‌توان را با استفاده از روش‌های مرسوم درمانی، درمان یا حتی بهبود بخشید. گاهی به این دلیل است که ژن مسئول و محصول ژنی تعیین نشده‌اند. بنابراین اطلاعات کمی در ارتباط با نقص ملکولی یا متابولیسم پایه وجود دارد. به هر حال اگر این نقص مشخص شود آنگاه محدودیت رژیم غذایی مثلاً در فنیل کتونوری یا جایگزینی هورمون مثلاً در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال می‌تواند در درمان بیماری بسیار موفقیت‌آمیز باشد. در تعداد کمی از بیماری‌ها مثل هموسیستینوری یا و برخی از اسیدوری‌های آلی تجویز مکمل‌ها (ویتامین یا کوآنزیم) می‌تواند فعالیت آنزیم معیوب را با اثرات سودمندی افزایش دهد (جدول ۱ـ۲۳).

جایگزینی آنزیم / پروتئین

در یک بیماری ژنتیکی که به دلیل نقص یا ناهنجاری در یک آنزیم یا پروتئین خاص است، از لحاظ تئوری درمان می‌تواند شامل جایگزینی آنزیم یا پروتئین معیوب باشد. یک مثال موفق آن استفاده از فاکتور VIII تغلیظ شده در درمان هموفیلی A می‌باشد. در مورد اکثر نقایص مادرزادی متابولیسمی که در آن نقص آنزیم مشخص شده است، تکنیک‌های DNA نوترکیب ممکن است برای بیوسنتز محصول ژنی معیوب یا حذف شده به‌کار روند. با این حال تزریق آنزیم یا پروتئین، ممکن است در مواردی که فرآیندهای متابولیسمی مربوطه در داخل سلول‌ها انجام می‌شوند، موفقیت‌آمیز نباشد یا پروتئین و آنزیم مربوطه به‌طور طبیعی به داخل سلول منتقل نشوند. تغییرات β-گلوکوسربروزیداز در درمان بیماری گوشه انجام می‌شود تا وارد لیزوزوم‌ها شود و در نتیجه شکل مؤثری از درمان فراهم گردد. مثال دیگر تغییر آدنوزین دآمیناز (ADA) توسط یک پلیمر خنثی، پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) است تا جایگزینی آنزیم را با ایمنی‌زائی کمتر و نیمه عمر بیشتری فراهم کند.

درمان دارویی

در بعضی بیماری‌های ژنتیکی دارودرمانی امکان‌پذیر است، برای مثال استاتین می‌تواند برای کاهش سطح کلسترول در هایپرکلسترولمیای فامیلی به‌کار رود. استاتین به‌طور غیرمستقیم از طریق گیرندهٔ لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL)، توسط مهار بیوسنتز کلسترول داخلی (اندروژن) در مرحلهٔ محدودکنندهٔ سرعت (مرحله‌ای که توسط هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآنزیم A [HMG-COA] کنترل می‌شود) عمل می‌کند. این عملکرد موجب بیان بیشتر گیرندهٔ LDL و افزایش پاکسازی LDL پلاسما می‌شود.

در سایر موارد، اجتناب از برخی داروها یا غذاها می‌تواند از علائم بیماری جلوگیری کند برای مثال پرهیز از سولفونامیدها در درمان نقص آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) توصیه می‌شود. دارودرمانی ممکن است برای هدایت گروهی از بیماران مطابق با نقص ملکولی‌شان باشد. مثال آن، یک کارآزمائی بالینی می‌باشد که جنتامایسین از طریق اسپری بینی برای بیماران فیبروز کیستی تجویز شده است. آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی مثل جنتامایسین یا PTC124 موجب ادامه خواندن چارچوب ترجمه، پس از کدون‌های خاتمهٔ زودهنگام

(premature)، در شرایط آزمایشگاهی *(in vitro)* می‌شوند و فقط بیمارانی که جهش‌های بی‌معنی دارند، شواهدی از بیان پروتئین تنظیم‌کنندهٔ هدایت داخل غشائی فیبروز کیستی (CFTR) را با طول کامل در اپیتلیوم بینی نشان دادند. با این حال، اگرچه جنتامایسین و PTC124 در مدل موشی *mdx* (که مدل دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) است) مؤثر بوده‌اند، یک کارآزمائی بالینی با ۱۷۴ بیمار نتوانست پیشرفت‌های عملکردی متقاعدکننده‌ای را پس از درمان روزانه و به مدت ۴۸ هفته با این داروها را نشان دهد.

پیوند بافت

جایگزینی بافت بیماری گزینهٔ دیگری است که با ظهور تعیین نوع بافت (tissue typing) به‌کار رفته است. مثال آن پیوند کلیه در بیماری کلیه پلی‌کیستیک بالغین یا پیوند ریه در بیماران فیبروز کیستی می‌باشد. پیوند جزائر پانکراس برای درمان دیابت شیرین نوع یک در سال ۲۰۰۰ با پیشرفت پروتکل ادمونتون «Edmonton protocol» صورت گرفت. سلول‌های جزائر پانکراس از اهداکنندهٔ پانکراس (معمولاً دو نمونه به ازاء هر بیمار) تهیه و به کبد گیرنده پیوند تزریق شد، که در سال سوم پس از پیوند در بیش از ۸۰٪ بیماران هنوز انسولین ساخته می‌شد.

کاربردهای درمانی تکنولوژی DNA نوترکیب

ظهور تکنولوژی DNA نوترکیب منجر به پیشرفت سریع در دسترسی به بیوسنتز محصولات ژنی در درمان بیماری‌های توارثی خاص شده است.

بیوسنتز محصولات ژنی

انسولین به کار رفته در درمان دیابت شیرین در گذشته از پانکراس‌های خوکی گرفته می‌شد. این انسولین می‌بایست جهت استفاده، خیلی محتاطانه تخلیص می‌شد و حتی گاهی واکنش‌های حساسیتی در بیماران ایجاد می‌کرد. با این حال، در تکنولوژی DNA نوترکیب از میکروارگانیسم‌ها می‌توان برای سنتز انسولین، از ژن انسولین انسانی استفاده کرد. ژن انسولین

جدول ۱ـ۲۳ مثال‌هائی از روش‌های مختلف درمان بیماری‌های ژنتیکی

درمان	بیماری
القاء آنزیم با دارو	
فنوباربیتورات	برقان غیرهمولیتیکی مادرزادی
جایگزینی آنزیم / پروتئین معیوب	
انتقال خون	SCID در نتیجهٔ نقص آدنوزین دآمیناز
پیوند مغز استخوان	موکوپلی‌ساکاریدوزها
تهیه آنزیم / پروتئین	
تریپسین	نقص تریپسینوژن
α_1ـ آنتی‌تریپسین	نقص α_1ـ آنتی‌تریپسین
فاکتور Cryopercipitate/VIII	هموفیلی A
βـ گلوکوزیداز	بیماری گوشه
αـ گالاکتوزیداز	بیماری فابری
جایگزینی کوآنزیم یا ویتامین معیوب	
B_6	هموسیستینوری
B_{12}	متیل مالونیک اسیدمی
بیوتین	پروپیونیک اسیدمی
D	راشیتیسم مقاوم به ویتامین D
جایگزینی محصول معیوب	
کورتیزون	هیپرپلازی مادرزادی آدرنال
تیروکسین	هیپوتیروئیدیسم مادرزادی
محدودیت در رژیم غذائی	
اسیدآمینه‌ها	
ـ فنیل آلانین	فنیل کتونوری
ـ لوسین، ایزولوسین، والین	بیماری شربت افرا
کربوهیدرات‌ها	
ـ گالاکتوز	گالاکتوزومی
لیپید	
ـ کلسترول	هایپرکلسترولمیای فامیلی
پروتئین	بیماری‌های چرخه اوره

ادامه جدول ۱ـ۲۳

دارودرمانی	
آمینوکاپروئیک اسید	ادم آنژیونوروتیک
دانترولن	هایپرترمی بدخیم
کلستیرامین	هایپرکلسترولمیای فامیلی
آنزیم‌های پانکراسی	فیبروز کیستی
پنی‌سیلامین	بیماری ویلسون، سیستینوری
درمان	**بیماری**
اجتناب از دارو / مواد غذائی	
سولفونامیدها	نقص G6PD
باربیتورات‌ها	پورفیری
جایگزینی بافت‌های بیمار	
پیوند کلیه	بیماری کلیه پلی‌کیستیک بزرگسالان، بیماری فابری
پیوند مغز استخوان	SCID وابسته به X ، سندرم ویسکوت ـ آلدریچ
برداشت بافت‌های بیمار	
کولکتومی (برداشت کولون)	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
اسپلنکتومی (برداشت طحال)	اسفروسیتوز توارثی

SCID: نقص ایمنی مرکب شدید

جدول ۲ـ۲۳ پروتئین‌های تولید شده بیوسنتزی با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب

پروتئین	بیماری
انسولین	دیابت شیرین
هورمون رشد	کوتاهی قد به دلیل کمبود هورمون رشد
فاکتور VIII	هموفیلی A
فاکتور IX	هموفیلی B
اریتروپوئتین	آنمی (کم‌خونی)
αـ گالاکتوزیداز A	بیماری فابری (بیماری ذخیرهٔ لیزوزومی وابسته به X)
βـ اینترفرون	مولتیپل اسکلروزیس (MS)

انسانی به همراه توالی‌های مناسب (تا رونویسی و ترجمهٔ کافی آن را تضمین کند) در داخل یک وکتور DNA نوترکیب مثل یک پلاسمید وارد می‌شود و در میکروارگانیسم‌هایی مثل اشیریشیاکلای کلون می‌گردد. در این روش می‌توان مقادیر زیادی انسولین تهیه کرد. یک ژن مصنوعی که با ژن طبیعی یکسان نمی‌باشد، نیاز است تا برای این منظور ساخته شود. به هر حال ژن‌های تهیه شدهٔ سنتتیکی (مصنوعی) نمی‌توانند حاوی توالی‌های مداخله‌گر غیرکدکننده یا اینترون‌ها باشند، که در اکثر ژن‌های ساختاری در موجودات یوکاریوتی یافت می‌شوند. زیرا میکروارگانیسم‌ها مثل اشیریشیا کلای وسیله‌ای برای پیرایش RNA پیک (mRNA) پس از رونویسی ندارند.

تکنولوژی DNA نوترکیب در تولید تعدادی از سایر محصولات بیوسنتزی به کار رفته است (جدول ۲ـ۲۳). با این روش بیوسنتز پپتیدهای مهم از لحاظ پزشکی، معمولاً گران‌قیمت‌تر از تهیه محصول از منابع معمول آن است، که به دلیل تحقیقات و پیشرفت‌های دخیل در آن می‌باشد. برای مثال هزینه درمان یک بیمار مبتلا به گوشه، می‌تواند بیش از ۱۰۰،۰۰۰ یوند در سال باشد. به هر حال محصولات بیوسنتزی دارای مزیت دوگانه‌ای می‌باشند از جمله تولید یک محصول خالص که واکنش حساسیت‌زا القاء نمی‌کند و دیگر اینکه دارای خطر آلودگی شیمیائی یا بیولوژیکی نمی‌باشد. در گذشته استفاده از هورمون رشد تهیه شده از هیپوفیز اجساد انسانی همراه با انتقال بیماری کروتز فلد ـ جاکوب (Creutzfeldt – Jakob) بوده و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) یک آلودگی در رسوب حاصل از انجماد (Cryopercipitate) حاوی فاکتور VIII بود، که در درمان هموفیلی به کار می‌رفت.

ژن درمانی

ژن درمانی توسط کمیته مشاورهٔ ژن درمانی انگلستان (GTAC) به‌عنوان «واردکردن آگاهانه یک ماده ژنتیکی به داخل سلول‌های سوماتیکی انسان جهت مقاصد درمانی، پیشگیرانه یا تشخیصی» تعریف می‌شود. این روش‌ها شامل تکنیک‌های ارائه اسیدهای نوکلئیک نوترکیب یا سنتتیک به‌داخل بدن انسان، وکتورهای بیولوژیکی که از لحاظ ژنتیکی تغییر یافته‌اند (مثل

ویروس‌ها یا پلاسمیدها)، سلول‌های بنیادی تغییر یافته از لحاظ ژنتیکی، ویروس‌های آنکولیتیک، ناقلین ارائه کنندهٔ (delivery vehicle) حامل اسیدهای نوکلئیک، اسیدهای نوکلئیک برهنه، تکنیک‌های آنتی‌سنس (مثل خاموش‌سازی ژن، تصحیح ژنی یا تغییر ژنی)، واکسن‌های ژنتیکی، تکنولوژی‌های RNA یا DNA (مثل تداخل RNA) و پیوند بافت بیگانه (زنوگرافت) سلول‌های جانوری (اما نه در اندام‌های غیرخونی (Solid)) می‌باشند. پیشرفت‌های زیست ملکولی منجر به تعیین بسیاری از ژن‌های دخیل در بیماری‌های انسانی مهم و محصولات پروتئینی آنها شده، که چشم‌اندازی برای ژن‌درمانی بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی و غیرژنتیکی فراهم کرده است.

نیازهای کنترلی

در رابطه با استفادهٔ بالقوه و سوءاستفاده‌های ژن‌درمانی تبلیغات زیادی وجود داشته است. سازمان‌های نظارتی در چندین کشور تأسیس شده‌اند تا بر جنبه‌های تکنیکی، درمانی و امنیتی برنامه‌های ژن‌درمانی نظارت کنند. یک توافق جهانی در رابطه با **ژن درمانی رده زایشی** (که تغییرات می‌توانند در سلول‌های سوماتیکی و رده زایشی وارد شده و بنابراین به نسل بعد منتقل گردد) وجود دارد که این نوع ژن درمانی، از لحاظ اخلاقی و عرفی پذیرفته نمی‌باشد. بنابراین تمام برنامه‌های ژن‌درمانی فقط بر **ژن درمانی سلول سوماتیکی** تمرکز کرده‌اند که تغییرات اطلاعات ژنتیکی در سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های خاصی هدف‌گیری می‌شوند که بیماری در آنها مشاهده می‌شود.

در آمریکا زیر گروه ژن‌درمانی انسانی در مؤسسه ملّی بهداشت، دستورالعمل‌هائی را برای پروتکل‌های کارآزمائی‌های ژن درمانی فراهم کرده است که می‌بایست مورد تأیید اداره غذا و دارو (FDA) و کمیتهٔ مشاوره‌ای DNA نوترکیب و نیز گروه مروری سازمانی آنها، قرار گیرند. در انگلستان GATC دیدگاه‌های اخلاقی هدایت در طرح‌های کارآزمائی‌های بالینی از جمله درمان با سلول‌های بنیادی یا ژن‌درمانی را فراهم می‌کند که در برگیرندهٔ ارزش‌های علمی، فوائد و خطرات بالقوهٔ آنها می‌باشند. بیش از ۱۵۰۰ کارآزمائی بالینی ژن‌درمانی برای کودکان و بزرگسالان در رابطه با طیفی از بیماری‌های ژنتیکی و غیرژنتیکی تصویب شده‌اند. به نظر می‌رسد در اکثر موارد بدون حادثه‌ای انجام شوند، اگرچه مرگ غیرمنتظرانه یک بیمار در یک کارآزمائی در سال ۱۹۹۹ و بروز لوسمی در ۳ نفر از ۲۰ کودکی که برای بیماری نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X (XL-SCID) مورد ژن‌درمانی قرار گرفتند، تأکیدی بر خطرات ژن‌درمانی بود.

جنبه‌های تکنیکی

قبل از آنکه یک کارآزمائی ژن درمانی امکان‌پذیر شود، برخی جنبه‌های تکنیکی باید مورد توجه قرار گیرند.

تعیین ژن

یکی از پیش‌شرط‌های لازم ژن‌درمانی این است که ژن مربوطه کلون شود. این مورد نه تنها شامل ژن‌های ساختاری است بلکه توالی‌های DNA دخیل در کنترل و تنظیم بیان آن ژن هم می‌باشند.

سلول‌ها، بافت و اندام هدف

سلول‌ها، بافت و اندام‌های خاص مبتلا در فرآیند بیماری می‌بایست تعیین شده و در دسترس باشند قبل از آنکه گزینه‌های درمانی مورد بررسی قرار گیرند، که این مورد واضح به نظر می‌رسد. برخی کوشش‌های اولیه در درمان بیماری‌های توارثی هموگلوبین مثل β- تالاسمی شامل برداشتن مغز استخوان از افراد مبتلا، درمان آنها در شرایط آزمایشگاه (in vitro) و سپس برگرداندن آن به بیمار به‌صورت انتقال خون می‌باشد. اگرچه در اصل این روش می‌تواند نتیجه داشته باشد، اما برای افزایش احتمال موفقیت نیاز است سلول‌های خاصی مورد هدف‌گیری قرار بگیرند. به‌طوری که از تعداد کمی از سلول‌های بنیادی مغز استخوان، سلول‌های قرمز خون نابالغ یا رتیکولوسیت‌ها تمایز پیدا کنند.

سیستم وکتور

وسیله‌ای که توسط آن یک ژن بیگانه ارائه می‌شود، می‌بایست مؤثر و ایمن باشد. اگر ژن درمانی به‌عنوان یک گزینهٔ

واقع‌گرایانه نسبت به درمان‌های مرسوم در نظر گرفته شود، آنگاه باید شواهدی قطعی از کارآزمائی‌های ژن‌درمانی انجام شده در مدل‌های حیوانی (که ژن وارد شده به اندازه کافی به همراه توالی‌های تنظیمی، پروموتور و افزاینده عملکرد دارند)، وجود داشته باشند. بعلاوه می‌بایست نشان داده شود که بافت یا جمعیت سلولی درمان شده، دارای یک طول عمر قابل قبول می‌باشند. به‌طوری که محصول ژن به بیانش ادامه دهد و بدون هیچ واکنش نامطلوبی به محصول ژن (مثلاً با تولید آنتی‌بادی علیه محصول پروتئینی) نشان ندهد. در آخر ضروری است مشخص شود که ارائه ژن بیگانه یا توالی DNA هیچ اثر مخربی ندارد مثلاً به‌طور نامطلوبی منجر به بدخیمی یا اثرات موتاژنیک بر رده‌های سلول‌های زایشی یا سوماتیکی نمی‌شود مثل ایجاد خطا در نتیجهٔ درج ژن یا توالی DNA. درون DNA میزبان، حالتی که به آن «موتاسیون زائی‌درجی» (insertional mutagenesis) می‌گویند. دو بیمار پس از ژن‌درمانی بیماری XL-SCID دچار لوسمی شدند که از رتروور ویروس برای ارائه ژن γ-C (IL2RG) استفاده شده بود و در ادامه معلوم شد که این ژن در داخل آنکوژن LMO-2 بر روی کروموزوم ۱۱ درج شده، که نقش مهمی در برخی اشکال لوسمی کودکان دارد.

مدل‌های حیوانی

یکی از پیش‌شرط‌های لازم برای ارزیابی مناسب بودن کارآزمائی‌های ژن‌درمانی در انسان وجود یک مدل حیوانی است. اگرچه به‌طور طبیعی برای برخی از بیماری‌های توارثی انسان، مدل‌های حیوانی وجود دارند، برای اکثر بیماری‌ها، نمونه مربوطه در مدل‌های حیوانی وجود ندارند. تکنیک به کار رفته برای تولید مدل‌های حیوانی برای بیماری‌های انسانی خارج از محدوده این کتاب است. اما تلاش بسیاری بر تولید مدل‌های حیوانی صورت گرفته تا با صحت بیشتری فنوتیپ‌های بیماری را بازخلق نمایند. مدل‌های حیوانی فیبروز کیستی، DMD ، بیماری هانتینگتون و فردریش آتاکسی تولید شده‌اند که فقط به عنوان چند مثال برای ارزیابی روش‌های ژن‌درمانی قبل از کارآزمائی در انسان، ارائه شده‌اند.

ژن‌درمانی جنین در داخل رحم

گزارش ژن‌درمانی داخل رحمی موفقیت‌آمیز توسط وکتور آدنوویروسی، در یک مدل موشی فیبروز کیستی در سال ۱۹۹۷ به این معناست که ژن‌درمانی جنینی در داخل رحم می‌تواند در انسان نیز امکان‌پذیر باشد. در حال حاضر این مورد قابل قبول نمی‌باشد، زیرا احتمال تغییرات غیرعمدی در سلول‌های زایشی وجود دارد. استفاده از سلول‌های بنیادی تغییر یافته از لحاظ ژنتیکی در شرایط خارج از بدن (ex vivo) و سپس انتقال آن به بدن، باید احتمال این خطر را کاهش دهد. با این حال، پیوند سلول بنیادی در رحم بدون تغییرات ژنتیکی بهترین چشم‌انداز را برای درمان موفق بیماری‌های تحلیل عصبی (neurodegenerative) وخیم با سن شروع بسیار زود مثل بیماری کراب (Krabbe disease) یا سندرم هورلر را ارائه می‌نماید.

انتقال ژن

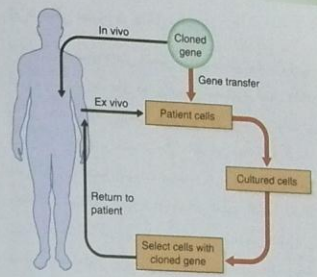
انتقال ژن را می‌توان به روش‌های زیر انجام داد: روش (ex vivo) یعنی تیمار سلول‌ها یا بافت فرد مبتلا در محیط کشت و سپس بازگرداندن آنها به فرد بیمار است یا به روش (in vivo) که در این روش نمی‌توان سلول‌ها را کشت داد یا دوباره به فرد مبتلا بازگرداند (شکل ۱ـ۲۳). روش (ex vivo) به بیماری‌هائی محدود می‌شود که جمعیت سلولی مربوطه را می‌توان از فرد بیمار جدا کرده، از لحاظ ژنتیکی تغییر داده و سپس دوباره به بدن فرد بازگرداند. روش (in vivo) مستقیم‌ترین استراتژی برای انتقال ژن است و می‌تواند از لحاظ تئوری برای درمان بسیاری از بیماری‌های توارثی به‌کار رود.

بافت‌های هدف

در بسیاری از موارد، ژن‌درمانی مورد نیاز بوده و می‌بایست به یک اندام، بافت یا سیستم ویژه‌ای از بدن محدود و هدف‌گیری شود.

کبد

سلول‌های کبدی به ترانسداکشن توسط رتروویروس‌ها در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) حساس می‌باشند. سلول‌ها توسط هپاتکتومی نسبی از کبد برداشته شده و در شرایط آزمایشگاهی



شکل ۱ـ۲۳: ژن‌درمانی *(in vivo)* و *(ex vivo)*. در روش ژن درمانی *(in vivo)* سلول‌های تغییر یافته از لحاظ ژنتیکی وارد بدن بیمار می‌شوند. مثال آن ژن‌درمانی CFTR با استفاده از لیپوزوم‌ها یا آدنوویروس از طریق اسپری بینی می‌باشد. در روش ژن درمانی *(ex vivo)*، سلول‌ها از بیمار جدا شده، در شرایط *(in vitro)* تغییر داده و سپس به بیمار باز می‌گردانند. مثال آن درمان فیبروبلاست‌های بیماران هموفیلی B با اضافه‌کردن ژن فاکتور IX است. سپس فیبروبلاست‌های تغییر یافته درون حفره شکمی تزریق می‌شوند.

(in vitro) تیمار گشته، سپس از طریق سیستم وریدی باب به بدن فرد تزریق می‌شوند، که از طریق این سیستم وریدی در کبد جای می‌گیرند. هایپرکلسترولمیای فامیلی علت اصلی بیماری‌های قلبی ـ عروقی در کشورهای غربی است. شدیدترین حالت آن یعنی هایپرکلسترولمیای فامیلی آتوزوم غالب در اثر جهش‌های ژن گیرندهٔ لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDLR) ایجاد می‌شود. بیماران به درمان با استاتین پاسخ نمی‌دهند، نیاز به درمان پایدار با آفرز LDL بسیار تهاجمی داشته و معمولاً در اثر انفارکتوس میوکارد (myocardial infarction) در سومین دهه زندگی‌شان می‌میرند. ژن درمانی در مورد بیماری‌های لیپیدی پتانسیل زیادی برای موفقیت دارند، اما مطالعات تاکنون براساس بیان بیش از حد LDLR-cDNA با واسطه ناقلین ویروسی، ناموفق بوده است. احتمالاً عدم موفقیت به این دلیل است که وکتورها فاقد عناصر پاسخ استرولی مورد نیاز برای رونویسی تنظیم شده، بوده‌اند.

سیستم اعصاب مرکزی

در ژن درمانی بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی مثل بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر نیاز به انتقال ژن به مغز وجود دارد. وکتورهای لنتی ویروسی به‌ویژه مناسب می‌باشند، زیرا درون ژنوم سلول‌های فاقد تقسیم (non-dividing) میزبان ادغام شده و می‌توانند به‌طور بالقوه به‌عنوان یک سیستم انتقال ژن با بیان پایدار عمل نمایند. در مطالعهٔ یک مدل پریمات غیرانسانی مبتلا به بیماری پارکینسون پس از استفاده از یک وکتور لنتی ویروسی جهت بازگرداندن سطح دوپامین خارج سلولی، عدم بهبود نقائص حرکتی گزارش شد و چندین کارآزمائی بالینی برای ارزیابی این روش در انسان در دست انجام می‌باشند. نتایج امیدوارکننده‌ای در یک مطالعه در سال ۲۰۰۹ به‌دست آمد، که نوروترانسمیتر GABA به یک طرف مغز در ۱۲ بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون وارد شد و توسط اسکن توموگرافی انتشار پوزیترون (positron emission tomography) ، پیشرفت‌هایی مشخص گردید. کارآزمائی‌هائی برای بیماری آلزایمر در مراحل اولیه می‌باشند، اما مشتاقانه انتظار می‌رود نتایج یک کارآزمائی فاز II در ۵۰ بیمار مبتلا به پارکینسون که فاکتور رشد عصبی به داخل مغز آنها منتقل شده، ارائه شوند.

ماهیچه

برخلاف سایر بافت‌ها، تزریق مستقیم DNA بیگانه درون ماهیچه با موفقیت‌هائی همراه بوده که براساس حفظ و بیان ژن بیگانه در ماهیچه درمان شده، مشخص می‌گردد. با این حال، این روش پاسخ بلندمدت ایجاد نمی‌کند. یک کارآزمائی بالینی برای ارائه ملکول «میکرودیستروفین» در دست انجام است. اصطلاح میکرودیستروفین به این دلیل است که فقط دومن‌های ضروری ژن دیستروفین را داشته و از طریق یک وکتور ویروسی وابسته به آدنو (AAV) به داخل ماهیچهٔ بازوهای بیماران مبتلا به DMD منتقل می‌گردد.

مغز استخوان

در درمان بیماری‌های درگیرکنندهٔ مغز استخوان، مشکلاتی در

رابطه با تعداد کم سلول‌های بنیادی ایجاد می‌شوند، که نیاز است نامیرا گردند. ژن درمانی (ex vivo) در دو پسر جوان مبتلا به آدرنولوکودیستروفی وابسته به X گزارش شد، که برای آنها اهداء کنندهٔ مغز استخوان مناسبی وجود نداشت. سلول‌های بنیادی از مغز استخوان آنها جدا شده، از لحاظ ژنتیکی توسط یک وکتور لنتی ویروس کدکنندهٔ ژن طبیعی ABCD1 تصحیح گشته و پس از آنکه بیمار، درمان سرکوب شدید یا کامل سلول‌های مغز استخوان (myeloablative) را دریافت کرد، سلول‌ها را مجدداً به بیمار تزریق نمودند. یک سال بعد از آن، دمیلینه شدن پیشروندهٔ مغزی متوقف شد، که یک نتیجه بالینی قابل مقایسه با نتیجهٔ به‌دست آمده از پیوند آلوژنیک مغز استخوان می‌باشد.

دو روش اصلی برای انتقال ژن وجود دارد: ویروسی و غیرویروسی.

عوامل ویروسی

تعدادی از ویروس‌های متفاوت را می‌توان برای انتقال ماده ژنتیکی بیگانه به داخل سلول‌ها به‌کار برد و در مورد موفق‌ترین عوامل ویروسی در بخش‌های بعدی بحث شده‌است.

لنتی ویروس‌ها

خانوادهٔ لنتی ویروس‌ها شامل HIV می‌باشد. لنتی ویروس‌ها، ویروس‌هائی پیچیده‌اند که ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند اما مزیت اصلی آنها اینست که می‌توانند درون سلول‌های فاقد تقسیم (non-dividing) ادغام شوند. بنابراین ممکن است در درمان بیماری‌های عصبی سودمند باشند.

آدنوویروس‌ها

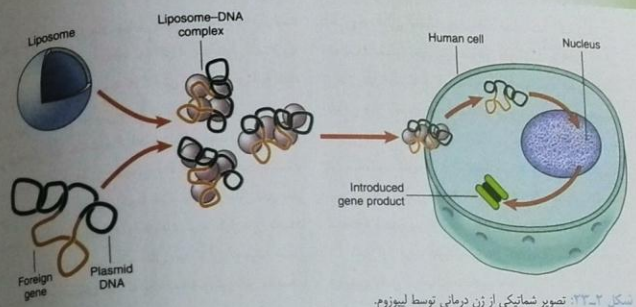
آدنوویروس‌ها را می‌توان به عنوان وکتور در ژن درمانی به‌کار برد زیرا آنها طیف وسیعی از انواع سلولی را آلوده می‌کنند. این ویروس‌ها پایدار بوده، سلول‌های فاقد تقسیم (non-dividing) را آلوده می‌کنند و ظرفیت حمل ۳۵kb، DNA بیگانه را دارند. بعلاوه آنها برای درمان هدف‌گیری شدهٔ بافت‌های خاص مثل مجرای تنفسی مناسب می‌باشند و به‌طور گسترده در کارآزمائی‌های ژن‌درمانی در درمان فیبروز کیستی به‌کار رفته‌اند. آدنوویروس‌ها درون ژنوم میزبان ادغام نشده، بنابراین احتمال موتاسیون‌زائی درجی وجود ندارد، اما دارای یک نقطه ضعف است که بیان ژن ارائه شده معمولاً ناپایدار و موقتی می‌باشد. همچنین دارای ژن‌هائی می‌باشند که در فرآیند ترانسفورماسیون و بدخیمی دخیلند. بنابراین خطر بالقوه‌ای وجود دارد که می‌تواند به‌صورت غیرعمدی بدخیمی را القاء نماید. با توجه به ماهیت عفونت‌زائی آنها، می‌توانند اثرات نامطلوب ثانویه‌ای در اثر عفونت ایجاد کرده و پاسخ سیستم ایمنی میزبان را تحریک نمایند. این حالت با یک گزارش فوت در استفاده از وکتور، پس از تجویز داخل وریدی ذرهای خیلی زیاد ($۳/۸\times۱۰^{۱۳}$) از ذرات آدنوویروسی در یک بیمار مبتلا به نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز، مشخص شد.

ویروس‌های وابسته به آدنو (AAV)

ویروس‌های وابسته به آدنو، پارووویروس‌های غیر پاتوژنیک در انسان می‌باشند که نیاز به آدنوویروس‌های کمکی یا برخی اعضاء خانواده هرپس ویروس‌ها برای ایجاد عفونت دارند. در غیاب ویروس کمکی، DNA ویروس‌های وابسته به آدنو، درون DNA کروموزومی در جایگاه ویژه‌ای بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۹ (19q13.3_qter) ادغام می‌شوند. عفونت بعدی با آدنوویروس، DNA ادغام شدهٔ ویروس وابسته به آدنو را فعال کرده، ویریون‌ها ایجاد می‌شوند. آنها دارای مزیت توانائی آلودگی طیف وسیعی از انواع سلول‌ها بوده، بیان ژنی بلندمدت نشان داده و در سلول‌های منتقل شده، پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌کنند. ایمنی ویروس‌های وابسته به آدنو به عنوان وکتور در حقیقت به دلیل ادغام جایگاه ویژهٔ آنها بوده، اما متأسفانه این حالت گاهی با ورود DNA بیگانه در ویروس، معیوب می‌گردد. از جمله معایب ویروس‌های وابسته به آدنو این است که آنها با هر عفونت آدنو ویروسی فعال شده و اگرچه ۹۵٪ ژنوم وکتور حذف شده اما فقط تا ۵kb از DNA بیگانه را می‌توانند حمل نمایند.

روش‌های غیرویروسی

تعدادی روش متفاوت غیرویروسی در ژن درمانی وجود دارند، اما معروف‌ترین آنها انتقال DNA با واسطهٔ لیپوزوم می‌باشد. این روش از لحاظ تئوری دارای این مزیت است که پاسخ ایمنی ایجاد نکرده، کار با آن ایمن‌تر و ساده‌تر بوده همچنین امکان تولید در مقیاس زیاد را دارد، اما کارآیی آن محدود می‌باشد.



شکل ۲ـ۲۳: تصویر شماتیکی از ژن درمانی توسط لیپوزوم.

لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها دو لایه لیپیدی پیرامون یک وزیکول آبی می‌باشند که می‌توانند ارائه DNA بیگانه را به داخل سلول هدف تسهیل نمایند (شکل ۲ـ۲۳). از نقطه ضعف‌های لیپوزوم‌ها اینست که در انتقال ژن خیلی مؤثر نبوده و بیان ژن بیگانه موقتی می‌باشد، بنابراین درمان می‌بایست تکرار شود. مزیت انتقال ژن با واسطه لیپوزوم اینست که می‌توان توالی DNA خیلی بزرگتری را نسبت به سیستم‌های وکتورهای ویروسی به داخل بافت‌ها و سلول‌های هدف، منتقل کرد.

تغییرات RNA

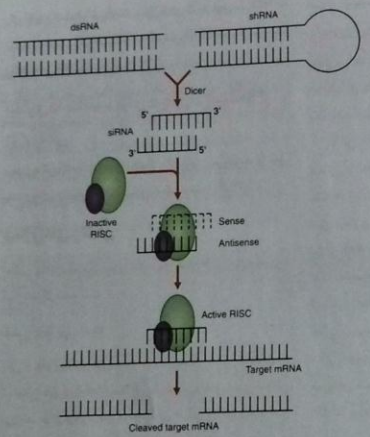
درمان توسط تغییرات RNA (RNA modification)، mRNA را هدف قرار داده که با مهارکردن مقادیر mRNA یا با تصحیح / اضافه‌کردن عملکردی به mRNA صورت می‌گیرد.

اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس

درمان توسط اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس ممکن است جهت تنظیم بیان ژن در بدخیمی‌ها و سایر بیماری‌های ژنتیکی به کار رود. اصل تکنولوژی آنتی‌سنس، اتصال ویژهٔ توالی یک اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس (معمولاً به طول ۱۸ تا ۳۰ نوکلئوتید) به mRNA هدف است که منجر به مهار بیان ژن در سطح پروتئین می‌شود. تعیین توالی‌های افزاینده پیرایش ـ اگزونی (exon-splicing-enhancers)(ESE) درک ما را در رابطه با فرآیند پیرایش اگزونی افزایش داده است. اگر یک ESE جهش پیدا کند، اگزون با احتمال بیشتری طی فرآیند پیرایش حذف می‌شود. برخی از پروتئین‌ها در اثر حذف‌های در چارچوب کل اگزون، فعالیت پایه‌ای کمی را خواهند داشت برای مثال جهش‌های دیستروفین در دیستروفی عضلانی بکر اینگونه می‌باشند. بلوکه‌کردن (مسدود کردن) یک ESE با استفاده از یک اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس در بیماران مبتلا به DMD با هدف بازگرداندن چارچوب ترجمه و تخفیف فنوتیپ بیماری به حالتی شبیه به دیستروفی عضلانی بکر، انجام شده است. به هر حال یک اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس ویژه برای هدف‌گیری هر اگزون متفاوت مورد نیاز است. پتانسیل درمان توسط آنتی‌سنس شاید در آتروفی عضلانی نخاعی بیشتر باشد، به‌طوری که ژن فاقد بیان SMN2 بتواند به پروتئین SMN1 عملکردی در همهٔ بیماران تبدیل شود.

تداخل RNA

این تکنیک کاربردهای درمانی گسترده‌ای دارد به‌طوری که هر ژن ممکن است با روش تداخل RNA، یک هدف بالقوه برای خاموش‌سازی باشد. برخلاف درمان توسط اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس که به mRNA هدف متصل می‌شود، در نتیجهٔ تداخل RNA، mRNA هدف شکسته شده و تخمین زده شده است که این روش تا بیش از ۱۰۰۰ برابر فعال‌تر باشد. تداخل RNA از طریق تخریب هدف‌گیری



شکل ۳ـ۲۳: مکانیسم تداخل RNA. RNAهای دو رشته‌ای (ds RNA) توسط دایسر (Dicer) در یک فرآیند وابسته به ATP پردازش می‌شود تا RNA های کوچک مداخله‌گر کوچک (siRNA) با طول حدوداً ۲۳nt-۲۱ با دو نوکلئوتید آویزان (overhang) در هر انتها ایجاد کند. RNAهای کوچک سنجاق سری (Short hairpin : sh) که به‌صورت اندوژن (داخلی) یا اگزوژن (خارجی) از وکتورهای ویروسی ایجاد می‌شوند نیز توسط دایسر Dicer به‌صورت siRNA پردازش می‌شوند. یک هلیکاز وابسته به ATP برای باز گردن dsRNA لازم است، که امکان اتصال یک رشته را به کمپلکس خاموش‌سازی القاء شده توسط RNA (RISC) فراهم می‌کند. اتصال رشته RNA آنتی‌سنس، کمپلکس RISC را فعال کرده تا mRNA دارای یک توالی همولوگ را بشکند.

شدهٔ mRNA حاوی توالی‌های همولوگ با ملکول RNA دورشته‌ای سنتتیک (که به نام RNAهای کوچک مداخله‌گر small interfereint RNAs **siRNA)** شناخته می‌شوند) عمل می‌کند (شکل ۳ـ۲۳). ملکول siRNA ممکن است به شکل دارو با استفاده از استراتژی‌هائی که برای پایدارسازی اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس به‌کار می‌روند و یا توسط پلاسمیدها و وکتورهای ویروسی، ارائه شود. اولین دارو بواسیرانیب (bevasiranib) است، یک روش درمان با استفاده از siRNA برای خاموش‌سازی ژن‌های ایجاد کنندهٔ فاکتور رشد اندوتلیال عروق طراحی شده است، که تصور می‌شود مسئول نابینائی در بیماران شکل «مرطوب» (Wet) تخریب ماکولار وابسته به سن می‌باشد.

تصحیح ژنی هدفمند

یک روش جدید نویدبخش، تعمیر ژن‌ها در جایگاه (in situ) از طریق دستگاه تعمیر DNA سلولی است. اثبات این روش در یک مدل حیوانی بیماری پمپه (Pompe) مشخص شده است. موتاسیون نقطه‌ای، توسط اولیگونوکلئوتیدهای هیبریدی دو رشته‌ای DNA-RNA حاوی توالی نوکلئوتیدی صحیح، هدف‌گیری شد. تعمیر در سطح DNA تعیین شد و فعالیت آنزیمی طبیعی بازگشت. در آخرین استراتژی از نوکلئازهای انگشت روی مهندسی شده (ZFNs) برای تحریک نوترکیبی همولوگ استفاده می‌شود. شکستگی هدفمند DNA توسط پروتئین‌های انگشت روی صورت می‌گیرد، که برای شناسائی جایگاه‌های کروموزومی خاص طراحی شده‌اند و به یک دومین برش DNA غیرویژه در یک آنزیم محدود کننده متصل می‌شوند. یک شکستگی دو رشته‌ای DNA که توسط ZFNهای مربوطه القاء شده می‌تواند تغییرات ویژه‌ای را در ژنوم (یا تحریک تعمیر DNA هدایت شده توسط نوترکیبی بین لکوس مورد نظر و یک ملکول خارج کروموزومی)، ایجاد کند.

یک کاربرد احتمالی آن ایجاد سلول‌های T مقاوم به HIV با تخریب گیرندهٔ CCR5 (که گیرندهٔ HIV است)، توسط نوکلئازهای انگشت روی است.

بیماری‌ها مناسب برای درمان با استفاده از ژن‌درمانی

بیماری‌هائی که کاندیدهای احتمالی ژن‌درمانی می‌باشند، شامل بیماری‌های ژنتیکی و غیرژنتیکی هستند (جدول ۳ـ۲۳).

بیماری‌های ژنتیکی

تعادی بیماری تک‌ژنی وجود دارند که تلاش‌های ژن‌درمانی بر آنها متمرکز شده است.

نقص آدنوزین دآمیناز

یکی از اولین بیماری‌هائی است که تلاش‌هائی در ژن درمانی آن در انسان صورت گرفته است. این یک بیماری نقص ایمنی توارثی می‌باشد. موفق‌ترین درمان مرسوم برای نقص ADA پیوند مغز استخوان است، اما در نبود یک اهداءکنندهٔ سازگار، بیماران ممکن است با ADA کونژوگه شده با PEG درمان شوند.

در سال ۱۹۹۰ اولین کارآزمایی ژن درمانی با شرکت ۱۰ بیمار مبتلا به ADA-SCID انجام شد. اگرچه هیچ اثر نامطلوبی گزارش نشد، اما هیچکدام از بیماران بهبود نیافتند که احتمالاً به‌دلیل بازدهی کم انتقال ژن وکتور رتروویروسی بوده است. اخیراً یک پروتکل پیشرفته انتقال ژن در سلول‌های +CD34 به همراه شیمی‌درمانی با دُز کم منجر به پیوند پایدار چندین ردهٔ سلولی حاصل از سلول‌های پیش‌ساز تغییر یافته (transduced-progenitors) شده و تصحیح نقص متابولیسمی ADA و مزایای بالینی ثابت شده‌ای در غیاب PEG-ADA به‌دست آمد.

هموگلوبینوپاتی‌ها

تلاش‌ها برای درمان βـ تالاسمی و بیماری کم‌خونی داسی‌شکل توسط ژن درمانی تاکنون نتیجه‌ای نداشته است، در ابتدا به این دلیل که می‌بایست تعداد زنجیره‌های αـ گلوبین و βـ گلوبین برابر باشند. بنابراین ژن درمانی باید با دُز ـ اختصاصی انجام شود و این مسئله در حال حاضر امکان‌پذیر نمی‌باشد.

فیبروز کیستی

برخلاف هموگلوبینوپاتی‌ها، فیبروز کیستی به ژن درمانی بهتر پاسخ می‌دهد، به‌طوری که سطح پروتئین عملکردی کافی برای ایجاد پاسخ بالینی می‌تواند تا حد ۵٪ تا ۱۰٪ کم باشد و ریه یک بافت نسبتاً در دسترس است.

با این حال پیشرفت‌ها تاکنون آهسته بوده‌اند و اگرچه ژن درمانی می‌تواند نقایص اولیه و ثانویه مرتبط با فیبروز کیستی را تصحیح نماید، اما محدوده و مدت بیان ژن کافی نبوده، که به دلیل نوسازی سریع سلول‌های اپیتلیال ریه می‌باشد. نگرانی‌هائی نیز در رابطه با ایمنی برخی از سیستم‌های انتقال ژن فعلی وجود دارد، به‌خصوص که پس از درمان توسط آدنوویروس مرگ یکی از بیماران مشاهده شد. در مورد وکتورهای ویروسی مشکل اصلی، دسترسی به سلول‌های هدف و ایمنی بدن میزبان است که از تجویز مؤثر و مجدد آنها جلوگیری می‌کند. لیپوزوم‌ها در مدل‌های حیوانی و کارآزمائی‌های بالینی به‌کار رفته‌اند، اما نسبتاً ناکارآمد بوده‌اند.

هموفیلی A و B

تصور می‌شد هموفیلی A و B بهترین کاندیدهای ژن‌درمانی باشند، زیرا با افزایش نسبتاً کم مقادیر فاکتورهای VIII و یا IX، مزایای عمدهٔ بالینی خواهند داشت. کارآزمائی‌ها با تزریق مستقیم داخل عضلانی ویروس وابسته به آدنو بیان‌کنندهٔ فاکتور VIII یا با درمان به‌صورت (*ex vivo*) در فیبروبلاست‌ها با پلاسمید حاوی فاکتور IX و سپس تزریق آن به حفره داخل شکمی، انجام شده‌اند. اگرچه نتایج اولیه امیدوارکننده بودند، افزایش موقتی فاکتور VIII کم (۰/۵٪ تا ۴٪ حد طبیعی) بوده و این کارآزمائی‌های بالینی متوقف شدند. در روش جدید ژن درمانی هدف‌گیری شده، در سلول‌های اندوتلیالی سینوسوئیدال (Sinusoidal) کبد موش (سلول‌هائی که منبع اصلی فاکتور VIII می‌باشند) هدف‌گیری توسط ذرات نانو پوشیده شده با هیالورن (hyaluron) انجام گردید. حتی ۵۰ هفته بعد به موش‌های مدل هموفیلی A این ذرات نانو تزریق شدند و سطوح فاکتور VIII در خون آنها همانند میزان یافت شده در خون موش‌های طبیعی بود و در زمان خونریزی نیز مشخص شد که مشابه موش‌های طبیعی می‌باشند.

دیستروفی عضلانی دوشن

مشکل اصلی ژن درمانی DMD اندازهٔ کامل ژن دیستروفین است، به طوری که DNA مکمل (cDNA) آن ۱۴kb طول دارد. در کارآزمائی‌های فعلی از ملکول میکرودیستروفین استفاده می‌شود که فقط دارای دومن‌های ضروری ساده درون یک وکتور وابسته به آدنو می‌باشد. وکتور با چندین تزریق به عضلهٔ بازو، به بدن فرد بیمار منتقل می‌شود.

استراتژی دیگر استفاده از اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس است تا موجب حذف اگزونی شده (exon skipping) و حذف‌های خارج از چارچوب خواندن DMD را به حذف‌های داخل چارچوب خواندن، که معمولاً با فنوتیپ خفیف‌تر دیستروفی عضلانی بکر همراه است، تبدیل کند. در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن DMD، این روش تا ۸۰٪ موفقیت‌آمیز بوده است. تأیید آزمایش در سلول‌های کشت شدهٔ بیماران و مدل‌های موشی *mdx* مشخص شد و بیان مجدد دیستروفین نشان داده شد. اولین کارآزمائی بالینی در چهار بیمار انجام شد که تزریق داخل عضلانی یک اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس را جهت هدف‌گیری اگزون ۵۱ دریافت کرده بودند. بیان دیستروفین در اکثر فیبرهای ماهیچه‌ای

جدول ۳ـ۲۳ بیماری‌هائی که به‌طور بالقوه می‌توانند توسط ژن‌درمانی، درمان شوند

بیماری	نقص
نقص ایمنی	نقص آدنوزین دآمیناز
	نقص پورین نوکلئوزید فسفریلاز
	بیماری گرانولوماتوز مزمن
هایپر کلسترولمیا	ناهنجاری‌های گیرنده لیپو پروتئین کم‌چگال (LDLR)
هموفیلی	نقص فاکتور VIII (A)
	نقص فاکتور IX (B)
بیماری گوشه	نقص گلوکوسر بروزیداز
موکوپلی‌ساکاریدوزیز VII	نقص βـ گلوکورونیداز
آمفیزم	نقص α_1ـ آنتی تریپسین
فیبروز کیستی	جهش‌های CFTR
فنیل کتونوری	نقص فنیل آلانین هیدروکسیلاز
هایپر آمونمی	نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز
سیترولینمی	نقص آرژینوسوکینات سنتتاز
دیستروفی عضلانی	جهش‌های دیستروفین
آتروفی عضلانی نخاعی	جهش ژن SMN1
کم‌خونی داسی شکل / βـ تالاسمی	جهش‌های βـ گلوبین و αـ گلوبین
ملانومای بدخیم	
سرطان تخمدان	
تومورهای مغزی	
نوروبلاستوما	
سرطان کلیه	
سرطان ریه	
AIDS	
بیماری‌های قلبی عروقی	
آرتریت روماتوئید	

در مقادیری بین ۱۷٪ تا ۳۵٪، بدون اثرات نامطلوب بازگردانده شد. به هر حال تزریق داخل عضلانی در ماهیچه‌های افراد به عنوان یک روش درمان، عملی نبوده و ارائه چندگانه اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنی به تمام عضلات بدن، مورد بررسی و تحقیق می‌باشد. یکی از موانع عمده در استفاده از روش درمان با اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس اینست که هر آنتی‌سنس متفاوت یک داروی جدید در نظر گرفته شده و نیاز به تأیید کنترلی و نظارتی جداگانه‌ای دارد. این مسئله آنها را بسیار گران‌قیمت‌تر و برای جهش‌های با شیوع کمتر غیرعملی می‌سازد، که برای بیماران در کارآزمائی‌های بالینی مناسب نمی‌باشد. همچنین احتمال بیان بیش از حد (upregulation) هومولوگ دیستروفین، یوتروفین (utrophin) نیز وجود دارد. در مورد یوتروفین مشکل رد ایمنی وجود نداشته و مطالعات در مدل موش *mdx* پیشرفت‌های قابل توجهی را در عملکرد ماهیچه نشان داده‌اند. ترکیبات داروئی که بیان یوتروفین را در مدل‌های حیوانی و سلول‌های کشت شده بیماران افزایش می‌دهند مشخص شده و کمی پس از آن کارآزمائی‌های بالینی آغاز شده‌اند.

نابینائی مادرزادی لبر (Leber's Congenital Amaurosis)

این بیماری آتوزوم مغلوب در اثر جهش‌های ژن RPE65 ایجاد شده و با ضعف بینائی در زمان تولد و نابینائی کامل در اوائل بزرگسالی مشخص می‌شود. ده سال پیش مطالعات در یک مدل سگ (the Briard dog) که به‌طور طبیعی این بیماری در آن مشاهده شده، در ژن درمانی با یک جراحی و تزریق تحت شبکیه‌ای یک وکتور وابسته به آدنو حامل توالی کامل ژن PRE65، ایمنی و مؤثربودن این روش را نشان دادند. مطالعات اخیر در تعداد کمی از جوانان این یافته‌ها را دوباره نشان داد و امید زیادی در رابطه با مزایای بالقوه آن برای کودکان که نابینائی‌شان پیشرفته نشده وجود دارد. یکی از مزایای مشخص آن، برای موفقیت ژن درمانی در این بیماری، اینست که می‌توان فقط یک چشم را درمان کرد و چشم دیگر به عنوان کنترل باشد. این تحقیق تأییدی بر این اصل است که شاید بتوان اشکال ژنتیکی نابینائی را به حالت طبیعی بازگرداند.

درمان با سلول بنیادی

سلول‌های بنیادی، سلول‌هائی تخصص نیافته‌اند که با ظرفیت خودنوسازی (Self-renewal) و توانائی آنها در تمایز یافتن به سلول‌های تخصص یافته و بسیاری از رده‌های سلولی، مشخص می‌شوند. سلول‌های بنیادی جنینی، چند توان (pluripotent) می‌باشند که می‌توانند به هر سه لایه زایشی تمایز یابند (یا به عبارتی کل انواع سلولی که در یک موجود بالغ یافت می‌شود). سلول‌های بنیادی سوماتیکی فقط می‌توانند به انواع سلولی یافت شده در بافتی که از آن مشتق شده‌اند، تمایز پیدا کنند (شکل ۴-۲۳)، اما از هر انسانی با هر سنی می‌توان آنها را جدا کرد. امروزه اصطلاح **سلول بنیادی چند توان القاء شده (iPS)** بیشتر به جای سلول بنیادی سوماتیکی یا سلول بنیادی بالغین به‌کار می‌رود.

پیوند مغز استخوان شکلی از ژن درمانی سلول بنیادی سوماتیکی می‌باشد و بیش از ۴۰ سال به‌کار رفته است. طی پنج سال گذشته سلول‌های بنیادی بند جفت به عنوان منبع دیگری از سلول‌های بنیادی می‌باشند. اگرچه این پیوندها می‌توانند درمان مؤثری برای تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی، از جمله نقص ADA، SCID، آدرنولوکودیستروفی وابسته به X، بیماری‌های ذخیره لیزوزومی و کم‌خونی فانکونی باشند، اما خطرهای مرتبط با عفونت به دلیل سرکوب ایمنی و بیماری واکنش میزبان علیه پیوند (graft – versus – host disease) زیاد می‌باشند. محدودیت عمده آنها، فقدان یک اهداءکنندهٔ مناسب مغز استخوان و در دسترس بودن سلول‌های بنیادی بند جفت هماهنگ با فرد بیمار می‌باشد.

پیوند سلول‌های بنیادی (مثل سلول‌های بنیادی خونی یا هماتوپوئتیکی چند توانی) در رحم، چشم‌اندازهائی از یک روش جدید درمانی را برای بیماری‌های ژنتیکی با سن شروع مادرزادی فراهم نموده است. عدم بلوغ سیستم ایمنی جنینی به این معناست که جنین می‌بایست به سلول‌های بیگانه مقاوم باشد و بنابراین نیازی به هماهنگی بین سلول‌های اهداء کننده و سلول‌های جنینی وجود ندارد. تعداد کمی از کارآزمائی‌ها انجام شده‌اند، اما تاکنون پیوندها فقط در موارد SCID موفقیت‌آمیز بوده‌اند.

درمان با سلول‌های بنیادی جنینی

تراتوماها (خوش‌خیم) و تراتوکارسینوماها (بدخیم)، تومورهائی می‌باشند که به‌طور شایع در گنادها (غدد جنسی) یافت می‌شوند. آنها از کلمه یونانی تراتوز «teratos» (به معنی غول monster) گرفته شده و ظاهر آنها را به‌خوبی شرح می‌دهد، زیرا این تومورها شامل دندان، قطعات استخوان، پوست و مو می‌باشند. یک آزمایش مهم نشان داد که اگر یک سلول از یکی از این تومورها جدا شده و به‌صورت داخل صفاقی تزریق شود، مثل یک سلول بنیادی عمل می‌کند و همهٔ انواع سلولی یافت شده در یک تراتوکارسینوما را ایجاد می‌کند.

سلول‌های بنیادی جنینی موش اولین بار ۲۵ سال پیش جداسازی و کشت داده شدند. مطالعات سلول‌های بنیادی جنینی انسانی دیرتر انجام شد، اما سرعت تحقیقات پس از دستیابی به اولین سلول‌های بنیادی جنینی انسانی کشت شده در سال ۱۹۹۸، به صورت تصاعدی افزایش یافت.

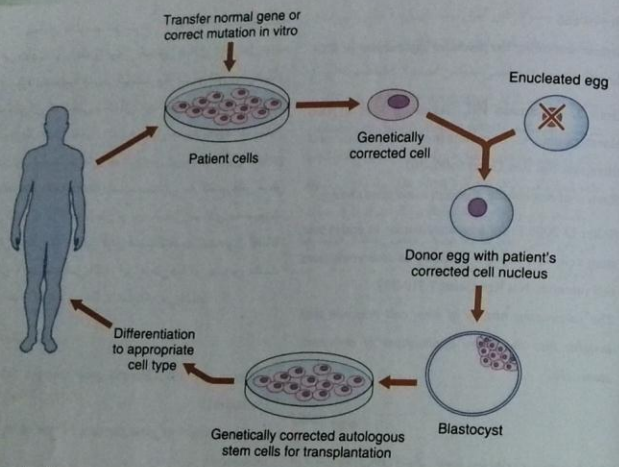
سلول‌های بنیادی جنینی جهت پیوند

توانائی سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) برای تمایز یافتن به هر نوع سلول به این معناست که پتانسیل کاربردی درمان ESC بسیار گسترده می‌باشد. یک روش، شامل تمایز دادن سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) جهت تهیه سلول‌های تخصص یافته برای پیوند می‌باشد. مثلاً می‌توان ESC موشی را کشت داد تا نورون‌های تولیدکنندهٔ دوپامین ایجاد شوند. در صورتی که این سلول‌های نورونی به مدل‌های موشی بیماری پارکینسون پیوند زده شوند، نورون‌های تولید کنندهٔ دوپامین بقاء بلندمدت و در نهایت تصحیح فنوتیپ را نشان می‌دهند. این استراتژی **کلونینگ درمانی (Therapeutic cloning)** به عنوان یک درمان آتی برای بیماری‌های مغزی دیگر مثل سکته مغزی یا بیماری‌های تحلیل عصبی مطرح شده است. با این حال پس از بسیاری از مطالعات امیدوارکننده کوچک در مورد پیوند سلول جنینی در بیماری پارکینسون، سه مطالعه تصادفی (به‌صورت double- blind، Placebo- control)، نتیجه سودمندی را نشان ندادند. همچنین بیماران در دو مطالعه دچار دیس‌کینزی (dyskinesias) (اختلال در حرکات ارادی) شدند، که علی‌رغم کاهش داروها ادامه یافت. تحقیقات بعدی برای درک و غلبه بر مشکلات دوگانهٔ مزایای پیش‌بینی نشده ومشکل دیس‌کینزی پس از پیوند سلولی دوپامینرژیک، ضروری می‌باشند. بعلاوه بررسی‌های پس از مرگ در بیمارانی که پیوند سلول مغزی جنینی را دریافت کرده‌اند، نشان داد که سلول‌های پیوند شده همانند نورون‌های اندوژن در همان ناحیه پاتولوژیکی مستعد تحلیل رفتن، می‌باشند. بنابراین نشان می‌دهد که برای کارائی بلندمدت درمان سلولی بیماری پارکینسون، نیاز به غلبه بر محیط تحلیل برنده در مغز می‌باشد.

ژن درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی

استراتژی دیگر استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) به عنوان وسیله‌ای برای انتقال ژن‌هاست، که تصحیح فنوتیپ توسط تکنولوژی انتقال ژن صورت می‌گیرد. یک مانع بالقوه در استفاده از ESCهای انسانی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی، رد ایمنی سلول‌های پیوند شده توسط میزبان است. این مشکل ممکن است با استفاده از انتقال یک ژن طبیعی در سلول‌های اتولوگ (مثل سلول‌های فیبروبلاست پوست کشت شده)، انتقال هسته تصحیح شده به یک تخمک فاقد هسته از یک اهداءکنندهٔ دیگر، بهبود «ESCهای تصحیح شده» و بالاخره تمایز و پیوند سلول‌های تصحیح شده از همان بیمار، برطرف شود (شکل ۵-۲۳).

یکی از اجزاء اصلی کاربردهای بالینی آینده این روش، توانائی به‌دست آوردن رده‌های سلولی ESC انسانی «شخصی» (personalized) با استفاده از تکنولوژی انتقال هسته‌ای است. اگرچه تحقیقات در زمینهٔ این تکنولوژی بحث‌برانگیز می‌باشد، انتقال مؤثر هسته سلول سوماتیکی به اووسیت فاقد هسته از یک اهداءکنندهٔ دیگر و سپس گرفتن رده‌های سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) انسانی از بلاستوسیست حاصل، یک مشکل تکنیکی است که اخیراً برطرف شده است. بحث‌های زیادی پیرامون موارد اخلاقی استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) مطرح شده و به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی جنینی



شکل ۵ـ۲۳: استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی برای ژن‌درمانی. در این استراتژی ابتدا سلول‌ها (مثل فیبروبلاست‌ها) از بیماری مبتلا به یک بیماری تک‌ژنی گرفته شده و سپس با استفاده از یک وکتور (یا شاید با تصحیح جهش در آزمایشگاه (*in vitro*)) ژن سالم به سلول‌ها منتقل می‌شود. در ادامه هستهٔ یک سلول تصحیح شده به یک تخمک فاقد هسته (از یک اهداکننده غیر خویشاوند) با روش انتقال هستهٔ سلول سوماتیکی انتقال می‌یابد. حال تخمک حاوی ژنوم تصحیح شده بیمار، فعال شده تا به صورت یک بلاستوسیست در آزمایشگاه (*in vitro*) رشد کند. در مرحله بعد سلول‌های بنیادی اتولوگ تصحیح شده برگرفته از توده سلولی داخلی (ICM) برای تمایز یافتن به انواع سلولی خاص هدایت می‌شود. سپس این سلول‌ها به بیمار منتقل شده تا بیماری برطرف گردد.

سلول‌های بنیادی قرنیه (Limbal stem cells)

لبهٔ قرنیه در محل اتصال آن با صلبیه دارای سلول‌های بنیادی اپیتلیالی قرنیه‌ای است که به نام سلول‌های بنیادی قرنیه (limbal stem cells (LSCs) شناخته می‌شوند، بیماری‌های قرنیه مثل عفونت‌ها، تومورها، بیماری‌های ایمنولوژیکی، آسیب و سوختگی‌های شیمیائی اغلب باعث کمبود سلول‌های بنیادی قرنیه شده و سپس نابینائی ایجاد می‌شود. درمان کمبود سلول‌های بنیادی قرنیه (LSCD) اخیراً در هشت بیمار که دارای نقص سلول‌های بنیادی قرنیه LSCD کامل در یکی از چشم‌ها بودند، انجام شده است. نمونه کوچکی از اپیتلیوم قرنیه چشم سالم بیماران برداشته شده و در محیط کشت با استفاده از سرم خود بیمار و سلول‌های آمنیوتیک اهدائی جهت تأمین شرایط کشت مورد نیاز، رشد داده شدند. پس از ۱۲ روز، سلول‌های بنیادی قرنیه (LSC) به چشم مبتلای بیماران پیوند زده شده و گروه بیماران حدود ۱۸ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند. در کل، تمام بیماران کاهش درد و افزایش شدت بینائی را نشان دادند.

اکنون درمان با سلول بنیادی از کارآزمائی‌های پیش‌بالینی (مطالعات حیوانی) تا کارآزمائی‌های بالینی اولیه (در انسان) در طیفی از بیماری‌ها پیشرفت کرده است. به‌طور کلی این مطالعات پتانسیل بسیار زیادی را در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند، اما در انسان تاکنون موفقیت محدودی داشته‌اند.

یک پیش‌شرط ضروری نباشند، زیرا سلول‌های چند توان القاء شده (iPS) در بسیاری از بافت‌ها بیش از آنچه که تصور می‌شد، یافت می‌شوند. بنابراین سلول‌های iPS ممکن است برای پیوند به‌کار بروند.

درمان با سلول بنیادی چند توانی القاء شده (iPS)

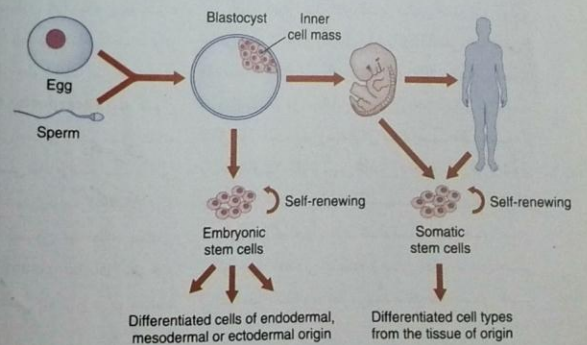
به نظر می‌رسد، انواع معینی از سلول‌های بنیادی سوماتیکی توانائی تمایز یافتن به تعدادی از انواع متفاوت سلولی را در شرایط مناسب دارند. پیشرفت اخیر در زیست‌شناسی سلول بنیادی نشان داده که سلول‌های مشتق شده از iPS را می‌توان با موفقیت برای درمان جوندگان مدل بیماری پارکینسون به‌کار برد. بنابراین حل مشکل رد ایمنی و پیوندهای آتولوگ در آینده برای درمان این بیماری و سایر بیماری‌ها، در حال تحقیق می‌باشند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی Mesenchymal stem cells (MSC) با وجود نوید آن برای ترمیم و بازسازی بافت قلبی، دیدگاه مهیجی از درمان را برای گستره‌ای از بیماری‌های قلبی ـ عروقی فراهم نموده است. بیماری‌های قلبی ـ عروقی عامل اصلی مرگ در کشورهای توسعه یافته می‌باشند. اگرچه کاردیومیوسیت‌ها انعطاف‌پذیری (Plasticity) محدودی را پس از بلوغ (تمایز نهائی) حفظ می‌کنند، قلب به‌طور عمده قادر به بهبود آسیب‌های ساختاری نمی‌باشد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MCS) نسبتاً دارای امتیاز ایمنی بوده، فاقد کمپلکس سازگاری بافتی اصلی II (MHC II) و نیز فاقد بیان سیگنال هم ـ تحریک‌کنندهٔ (co- stimulatory) سلول T است و زمانی که به صورت سیستمیک دریافت شوند دارای توانایی بی‌نظیر فراخوانی سلول‌ها به جایگاه‌های آسیب‌های عضله قلبی (میوکارد) می‌باشند. این سلول‌ها یا از مغز استخوان داوطلب‌های سالم بالغ و یا از خود بیماران گرفته می‌شود و قبل از آنکه به بافت قلبی آسیب دیده منتقل شوند با فاکتورهای مناسبی در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) کشت داده می‌شوند. مطالعات حیوانی مزایای درمانی آنها را از طریق چندین مکانیسم جداگانه نشان داده‌اند که به نظر می‌رسد مهم‌ترین آنها ترشح فراوان فاکتورهای پاراکرین جهت تقویت بازسازی موضعی می‌باشد. کارآزمائی‌های بالینی فاز I در دست انجام بوده و مشتاقانه انتظار می‌رود مزایای بالینی آنها، مشاهده شوند.

بیماری رتینیت پیگمنتوزا از فقدان گیرنده‌های نوری ناشی شده، که منجر به بروز علائم بینائی در نوجوانی و نابینائی در سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی می‌شود. اخیراً تجویز سیستمیک MSCهای مشتق شده از سلول‌های مغز استخوان چند توانی در یک مدل rat پیشرفت عملکرد بینائی را نشان داده است. این روش یک پیشرفت بالقوهٔ مهیج در درمان آتی سایر اشکال



شکل ۴ـ۲۳: ایجاد سلول‌های بنیادی جنینی و سوماتیکی. ادغام اسپرم و تخمک طی لقاح یک زیگوت دیپلوئید ایجاد می‌کند که تقسیم شده و بلاستوسیست را به وجود می‌آورد. سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) از توده سلولی داخلی (ICM) بلاستوسیست مشتق می‌شوند. ESCها در محیط کشت بدون تمایز یافتن قادر به خودنوسازی (Self- renewal) می‌باشند و می‌توانند به کل انواع رده‌های سلولی اندودرم، مزودرم و اکتودرم با استفاده از سیگنال‌های مناسب، تمایز پیدا کنند. سلول‌های بنیادی جنینی نیز قادر به خودنوسازی بوده و با سیگنال‌های مناسب می‌توانند به انواع متفاوتی از سلول‌های بافتی که از آن گرفته شده‌اند، تمایز یابند (شکل سمت راست)

بیماران علاوه بر شرکت در کارآزمائی‌های تنظیم شده، می‌بایست در رابطه با درمان با سلول بنیادی در مراحل اولیه مورد مشاوره قرار گیرند و از پذیرفتن روش‌های درمانی‌ای که ایمنی و کارائی آنها هنوز تأیید نشده جلوگیری شود. یک شکل ناخواستهٔ محصول جدید تحقیقات سلول بنیادی، توسعه زمینه‌ای تحت عنوان توریسم سلول بنیادی (Stem cell tourism) است. بیماران به کشورهائی سفر می‌کنند که در آنجا درمان بر پایه سلول بنیادی به‌صورت روش درمانی نه چندان گران قیمت تنظیم شده و از لحاظ علمی تأیید شده نمی‌باشند. این درمان‌ها در بهترین حالت ناکارآمد و در بدترین حالت خطرناک می‌باشند.

مطالعات بیشتر

Anderson WF 1992 Human gene therapy. Science 256:808-813

A consideration of gene therapy by one of its main proponents.

Aartsma-Rus A, van Ommen G-JB 2010 Progress in therapeutic antisense applications for neuromuscular disease. Eur J Hum Genet 18:146-153

A review of antisense oligonucleotide therapy for Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and myotonic dystrophy.

Belmonte JCI, Ellis J, Hochedlinger K, Yamanaka S 2009 Induced pluripotent stem cells and reprogramming: seeing the science through the hype. Nat Rev Genet 10:878-883

An overview of the advantages and disadvantages of embryonic stem cell vs induced pluripotent stem cell therapy.

Brown BD, Naldini L 2009 Exploiting and antagonizing microRNA regulation for therapeutic and experimental applications. Nat Rev Genet 10:578-585

Article describing the potential applications of RNA interference.

Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, et al 2006 Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. Nat Rev Genet 6:488-501

Review of hemophilia A genetics and gene therapy.

Solter D 2006 From teratocarcinomas to embryonic stem cells and beyond: a history of embryonic stem cell research. Nat Rev Genet 7:319-327

The fascinating history of stem cell research with insights into the future applications of embryonic stem cells.

نکات مهم

۱ـ درمان بیماری‌های ژنتیکی توسط روش‌های مرسوم، نیاز به تعیین محصول ژنی و درک فرآیند پاتوفیزیولوژی بیماری دارد. گزینه‌های درمانی می‌توانند شامل محدودیت رژیم غذائی یا مکمل‌های غذائی، دارودرمانی، جایگزینی یک ناهنجاری یا نقص پروتئینی آنزیمی و جایگزینی یا حذف یک بافت غیرطبیعی باشد.

۲ـ تکنولوژی DNA نوترکیب تهیه محصولات ژنی بیوسنتزی انسانی مثل انسولین و هورمون رشد انسانی را برای درمان بیماری‌های انسان، فراهم ساخته است.

۳ـ قبل از آنکه یک کارآزمائی ژن درمانی در انسان انجام شود، می‌بایست ژن دخیل مشخص شده، نوع سلولی خاص یا بافت خاص که هدف‌گیری می‌شود تعیین گشته و یک سیستم وکتور ایمن، مطمئن و مؤثر که بیان پایدار ژن ارائه شده را نتیجه می‌دهد، تهیه شود. همچنین باید امنیت و کارآئی یک روش ژن‌درمانی خاص در یک مدل حیوانی نشان داده شود.

۴ـ ژن‌درمانی رده زایشی از لحاظ اخلاقی به‌صورت جهانی پذیرفته نشده است، در حالی که ژن درمانی سلول

سوماتیکی معمولاً قابل قبول بوده، زیرا به نظر می‌رسد مشابه درمان‌های فعلی مثل پیوند بافت است.

۵ـ سلول‌های بنیادی جنینی ممکن است از لحاظ درمانی در روش‌های بازسازی (regenerative) به‌کار روند که در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) به انواع سلول‌های تخصص یافته (یا پیش‌سازهای سلول‌های هدف تخصص یافته) تمایز داده شده و سپس در بدن فرد (*in vivo*) پیوند زده می‌شوند تا بافت‌ها و سلول‌های بیمار جایگزین گردند. از طرف دیگر می‌توان از این سلول‌ها به عنوان ناقلین منتقل‌کننده در تکنولوژی انتقال ژن استفاده کرد.

فصل ۲۴

موارد اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی

اگر تنها نقشه کامل توالی DNA را به‌عنوان یک مرجع در نظر بگیریم، در نهایت به درک ماهیت پوچ جزئی نگری منتهی می‌شویم. جزئی نگری یک سوء تفاهم است که فکر می‌کنیم همه چیز را در مورد انسان بودن می‌دانیم یا تقدیرگرائی نیز می‌تواند تمسخرآمیز باشد که فکر کنیم انسان‌ها فقط پیامد مستقیم یا غیرمستقیم ژنوم خود می‌باشند.

«Victor Mckusick (1991)»

اخلاق شاخه‌ای از علم است که با اصول اخلاقی و موارد مربوط به عدالت، درستی و نادرستی و استانداردهای رفتاری ارتباط دارد. به‌طور مرسوم نکات مرجع بر اساس دیدگاه‌های مذهبی و فلسفی اعضاء متفکر، مورد احترام و معروف جامعه شکل می‌گیرند. به این ترتیب اصول اخلاقی قابل قبول و منطقی که توسط اکثر افراد پذیرفته می‌شوند، تکامل یافته و اغلب این اصول اساس دستورالعمل‌ها و قوانین حرفه‌ای را تشکیل می‌دهند. ممکن است این بحث پیش بیاید که هیچ اصل مطلقی در موارد اخلاقی وجود ندارد. در موارد پیچیده که ممکن است رقابت یا ادعاهای متناقض در رابطه با اصل اخلاقی مطرح شود، اقدامات و تصمیمات عملی اغلب بر اساس موازنهٔ وظایف، مسئولیت‌ها و حقوق افراد صورت می‌گیرد. اخلاق نیز مثل علوم دیگر ساکن نبوده و در حال پیشرفت است و در حقیقت پیشرفت علم اخلاق و سایر علوم خیلی بهم نزدیک می‌باشند.

موارد اخلاقی در تمام شاخه‌های پزشکی مطرح شده‌اند، اما ژنتیک انسانی با چالش‌های ویژه‌ای مواجه است. زیرا هویت ژنتیکی نه تنها افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد بلکه بر خویشاوندان نزدیک و خانواده‌های بزرگ، همانند جامعه به‌طور کل اثر می‌گذارد. در ذهن عموم جامعه، ژنتیک بالینی و مشاورهٔ ژنتیک به آسانی با یوژنیک اشتباه می‌شوند- که به‌عنوان علم «بهبود یک گونه از طریق زادآوری و خالص‌سازی» در نظر گرفته می‌شود. حائز اهمیت است که تاکید کنیم تخصص‌های مدرن ژنتیک بالینی هیچ وجه اشتراکی با فلسفه‌های یوژنیک (که توسط آلمان نازی به اجرا گذاشته شد و تا حد کمتری در برخی مناطق اروپا و آمریکا بین دو جنگ جهانی مشاهده گردید) ندارند. قبلاً تاکید بر اصول بنیادین مشاوره ژنتیک به‌صورت یک فرآیند ارتباطی غیر دستوری و بدون قضاوت بود که اطلاعات حقیقی برای تسهیل انتخاب‌های آگاهانه شخصی به‌کار می‌روند (به فصل ۱۷ مراجعه شود). در حقیقت ژنتیک بالینی اخیراً در بکارگیری و پیشبرد خود مختاری در پزشکی پیشگام بوده است و ۵٪ از بودجه اولیه در پروژهٔ ژنوم انسان برای هزینه مطالعات مربوط به موارد اخلاقی و اجتماعی دانش حاصل از پروژه، اختصاص داده شد. اجبار و یوژنیک قطعاً هیچ جائی در ژنتیک پزشکی مدرن ندارند. با این حال، این موضوع خود مورد بحث اخلاقی واقع شده است که به دلیل چالش‌های جدید و فرصت‌های فراهم شده توسط کشفیات و تکنولوژی‌های نوین در ژنتیک پزشکی می‌باشد.

در این فصل برخی از موضوعات پیچیده و بحث‌برانگیز در نظر گرفته شده‌اند. به‌زودی مشخص خواهد شد که برای بسیاری از این موارد هیچ روش درست یا نادرستی وجود نداشته و دیدگاه‌های افراد در این مورد تا حد خیلی زیادی متفاوت می‌باشد. گاهی در یک کار بالینی بهترین حالتی که می‌توان انتظار داشت اینست که یک مصالحه قابل قبول دو طرفه همراه با یک توافق آشکار در احترام به دیدگاه‌های مخالف هم فراهم شود، تا جایی که وجدان فردی و امکان بیان خواسته‌های بیمار محقق گردند. همزمان با ورود تکنولوژی‌های DAN و آزمایشات ژنتیکی به جریان اصلی پزشکی، آگاهی از موارد اخلاقی بر جامعه اثر می‌گذارد. بنابراین نیاز است تا برخی محدودیت‌ها و محافظت‌ها قانونی شوند. این فصل برخی پیشرفت‌ها در این زمینه را مطرح می‌کند. دنیای غرب به‌طور روز افزونی با این موضوع که تصمیم گیرندهٔ نهایی، مقام قضائی است، آشنائی پیدا می‌کند (مثلاً در ارتباط با موارد جنجالی خاتمه زندگی) و این روند احتمالاً ادامه خواهد داشت.

کادر ۱-۲۴ اصول اخلاقی بنیادی

خود مختاری در نظر گرفتن احترام افراد، حفظ حریم خصوصی، اهمیت رضایت آگاهانه و محرمانه بودن

منفعت اصل جستجوی منافع بیمار و ارائه بهترین گزینه به بیمار

عدم ضرررساتی اصل جستجو آن‌چه که به ضرر بیمار نباشد (یا به عبارتی بیمار را در شرایط بدتر نسبت به قبل از درمان قرار ندهد)

عدالت در نظر گرفتن انصاف در مورد بیماران در رابطه با منابع در دسترس، برابری در دسترسی به امکانات و فرصت‌ها

اصول کلی

چهار اصل با سابقه تاریخی در اخلاق پزشکی، که مورد توافق عموم می‌باشند در کادر ۱-۲۴ فهرست شده‌اند. این چهار اصل توسط متخصصین علم اخلاق به نام‌های Tom Beauchamp و James childress توسعه یافته و حمایت شدند و این اصول یک چارچوب کاری قابل قبول فراهم می‌کنند. اگرچه بررسی‌های دقیق، بسیاری از مشکلات ناشی از محدودیت‌های این اصول و نیز تضادهای آشکار بین آنها را مشخص می‌نماید. هر فرد درگیر در ژنتیک بالینی دیر یا زود با شرایط پیچیده و چالش برانگیز اخلاقی مواجه خواهد شد، که برخی از آنها مشکلات پیچیدهٔ خاصی را بدون هیچ راه حل مشخصی (و البته بدون هیچ راه حل کاملی) مطرح می‌کنند. از آنجا که بیماران نیاز دارند تا خطرات را در زمان تصمیم‌گیری دربارهٔ یک گزینه درمانی بررسی نمایند، بنابراین پزشک یا مشاور نیز باید این اصول را در مقابل اصول دیگر متعادل کند. یک مشکل ویژه در ژنتیک پزشکی اصل خود مختاری است با در نظر گرفتن این نکته که همهٔ ما دارای ژنهای مشترکی با خویشاوندان بیولوژی خود می‌باشیم. گاهی اوقات نیاز است تا خود مختاری افراد در رابطه با اصل مفید بودن یا مضر بودن آن برای اعضاء نزدیک خانواده ارزیابی گردد. اصل اخلاقی «Beauchamp and childress framework» تنها موردی نیست که بکار می‌رود و سایرین اصول اخلاقی را در رویکردهای کاربردی توسعه داده‌اند. این موارد شامل چارچوب کاری جانسون (Jonsen framework) (کادر ۲-۲۴) و طرح دقیق‌تر ارائه شده توسط مایک پارکر (Mike Parker) از Oxfords Ethox Centre (کادر ۳-۲۴) می‌باشند که بر اساس اصول مطرح شده قبلی ارائه شده‌اند. همراه با هم این اصول یک روش عملی در علم اخلاق بالینی فراهم می‌کنند که یک رشته گسترده در مراقبت‌های بهداشتی است. در عمل، مواردی که به‌طور معمول در مسائل ژنتیک بالینی طی برخورد با هر بیمار ایجاد می‌شوند، در ادامه فهرست شده‌اند.

خود مختاری

بیمار فردی است که می‌بایست توانائی تصمیم‌گیری داشته باشد و در رابطه با تصمیم گرفته شده مسئول باشد. میزان امکان‌پذیربودن خودمختاری بیمار، عملکردی از کیفیت اطلاعات ارائه شده می‌باشد. گاهی اوقات بیماران به دنبال راهنمائی‌هایی می‌باشند تا به آنها در تصمیم‌گیری‌شان اطمینان دهد و این مسئله نیاز به قضاوت پزشک یا مشاور دارد که چقدر راهنمایی در شرایط مربوطه، مناسب می‌باشد. بیمار می‌بایست در صورتی که قصد داشت ادامه ندهد، احساس آرامش داشته باشد و در هر مرحله‌ای از فرآیند مربوطه، بتواند خارج شود. این مورد به‌خصوص در رابطه باآزمایشات ژنتیکی پیش‌بینی کننده (Predictive genetic testing) صدق می‌کند.

کادر ۲-۲۴ چارچوب کاری جانسون: یک روش کاربردی در علم اخلاق بالینی

شاخص‌هائی برای مداخلات پزشکی - تائید تشخیص، تعیین گزینه‌های درمان و پیش آگهی هر گزینه انتخابی

اولویت‌های بیمار - آیا بیمار صلاحیت دارد؟ اگر دارد، چه می‌خواهد؟

اگر صلاحیت نداشته باشد؟ چه چیزی بهترین گزینه برای بیمار خواهد بود؟

کیفیت زندگی - آیا درمان ارائه شده کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد؟

ویژگی‌های زمینه‌ای - آیا عوامل مذهبی، فرهنگی یا قانونی اثری بر تصمیم فرد دارد؟

کادر ۳-۲۴ چارچوب کاری علم اخلاق بالینی در مرکز Ethox (مایک پارکر)

۱- حقایق بالینی مرتبط و سایر موارد چه می‌باشند (مثلاً فعالیت‌های خانوادگی، حمایت‌های پزشکان عمومی)؟

۲- چه چیزی یک فرآیند تصمیم‌گیری مناسب را نشان می‌دهد؟
- چه کسی مسئول خواهد بود؟
- چه زمانی تصمیم بایستی گرفته شود؟
- چه کسانی دخیل می‌باشند؟
- قوانین رویکردها (مثلاً محرمانه‌بودن) چه می‌باشند؟

۳- فهرست گزینه‌های انتخابی در دسترس

۴- ویژگی‌های عمدهٔ اخلاقی هر گزینه چیست؟ مثلاً
- بیمار می‌خواهد چه اتفاقی بیافتد؟
- آیا بیمار صلاحیت دارد؟
- اگر صلاحیت ندارد بهترین حالت برای او چیست؟
- پیامدهای قابل پیش‌بینی هر گزینه انتخابی چه می‌باشد؟

۵- قانون یا راهنمائی در رابطه با هر کدام از انتخاب‌ها چه می‌گوید؟

۶- در رابطه با هر انتخاب حقیقی بحث‌های اخلاقی موافق و مخالف تعیین گردند.

۷- یک انتخاب بر اساس قضاوت ارزش‌های نسبی این بحث‌ها برگزیده می‌شود.
- چگونه این مورد با بقیه موارد مقایسه می‌شود؟
- آیا واژه‌های کلیدی وجود دارند تا برای معنی آنها توافق لازم باشد؟ (مثلاً بهترین گزینه برای فرد)
- آیا بحث‌ها معتبر می‌باشند؟
- عواقب قابل پیش‌بینی را در نظر می‌گیرند (به‌صورت موضعی و گسترده‌تر).
- آیا انتخاب‌ها احترام فردی را حفظ می‌کنند؟
- نتایج این تصمیم‌گیری چیست که به‌عنوان یک قانون کلی بکار گرفته شود؟

۸- تعیین قویترین استدلال برای گزینه‌ای که انتخاب شده است.

۹- آیا می‌توان استدلال را رد کرد؟ دلائل فرد چه می‌باشد؟

۱۰- تصمیم‌گیری

۱۱- مرور این تصمیم با توجه به آنچه که در واقع اتفاق می‌افتد و از آن حاصل می‌شود.

انتخاب آگاهانه

به بیمار کل اطلاعات دربارهٔ تمام گزینه‌های در دسترس درمورد وضعیت مربوطه (از جمله گزینهٔ شرکت نکردن در فرآیند) ارائه می‌شود. عواقب بالقوه هر تصمیم باید مورد بحث قرار گیرد. هیچ اجباری نباید بکار برود و پزشک یا مشاور نباید بیمار را به سوی پیگیری یک عمل خاص، سوق دهد.

رضایت‌مندی آگاهانه

قبل از هر رویکرد یا آزمایش باید به بیمار توضیحات واضح و کامل ارائه گردد. اطلاعات باید شامل جزئیات خطرات، محدودیت‌ها، کاربردها و نتایج احتمالی هر رویکرد باشند. در شرایط فعلی با توجه به اطلاعات کامل موجود و قرار داد پزشک - بیمار، برخی اشکال رضایت نامه‌های امضاء شده در رابطه با هر عملکردی از بیمار گرفته می‌شوند (شامل دسترسی به پرونده‌های پزشکی، فوتوگرافی بالینی، آزمایشات ژنتیکی و ذخیره‌سازی DNA). در حقیقت هیچ الزام قانونی برای کسب رضایت نامه‌های امضاء شده برای گرفتن آزمایش خون که از آن DNA استخراج و ذخیره سازی می‌شود، وجود ندارد. این مورد توسط مصوبهٔ بافت انسانی انگلستان در سال ۲۰۰۴ مورد بررسی قرار گرفت. بر طبق این مصوبه DNA جزئی از «بافت انسانی» همانند نمونه‌های بیوپسی یا مواد سلولی قرار نمی‌گیرد که در مورد آنها رضایت‌نامه‌های رسمی نیاز است، چه بافت از فرد زنده یا مرده گرفته شده باشد. این مصوبه ایجاب می‌کند که وقتی مواد سلولی برای کسب اطلاعات ژنتیکی برای فرد دیگری گرفته می‌شوند، رضایت‌نامه رسمی تهیه گردد. در موارد بالینی این مورد باید به روشنی بحث شده و ثبت گردد. در ژنتیک بالینی بسیاری از بیمارن که نامزد معاینات بالینی و آزمایشات ژنتیکی می‌باشند کودک بوده یا افرادی با مشکلات یادگیری می‌باشند که توانایی ارائه رضایت‌نامهٔ رسمی را ندارند. هم‌چنین، نتیجه هر معاینه یا آزمایش ممکن است تنها با احتمال کمی به نفع بیمار بوده، اما به‌طور بالقوه برای سایر اعضاء خانواده مفید باشد. در این حالت، قانون حائز اهمیت است. در انگلستان و ولز، لایحه توانائی ذهنی (Mental capacity Act) تصویب شده در سال ۲۰۰۵، در سال ۲۰۰۷ به اجرا درآمد و در رابطه با بالغین

کادر ۴-۲۴ لایحه توانایی ذهنی سال ۲۰۰۵، انگلستان و والز (فهرست شده) – اصول، تعاریف و آزمایشات توانایی (Test for capacity)

اصول:
- یک فرد دارای توانایی فرض شود، مگر آن‌که خلاف آن ثابت شود.
- تصمیم گرفته شده برای فرد فاقد توانایی، باید بهترین انتخاب برای او باشد.
- مراحل عملی می‌بایست برای کمک به فردی که تصمیم می‌گیرد انجام شوند.
- اگر آزمایش توانایی انجام شد، تصمیم گرفته شده باید مورد احترام قرار گیرد.

تعریف توانایی:
فردی در رابطه با مسئله‌ای فاقد توانایی است، اگر در زمان مربوطه نتواند برای خودش در رابطه با آن مسئله به دلیل یک نقص (معلولیت) یا اختلال در عملکرد «ذهن یا مغز» تصمیم‌گیری کند.
در رابطه با هر تصمیم، بنابراین:
- ویژه زمان است (توانایی یک فرد ممکن است تغییر کند)
- ویژه تصمیم است (توانائی فرد ممکن است به تصمیمات بستگی داشته باشد)

آزمایش توانایی:
در یک زمان خاص و در رابطه با یک تصمیم ویژه فرد باید:
- اطلاعات مرتبط با یک تصمیم را درک کند.
- اطلاعات را حفظ کند.
- به اطلاعات به‌عنوان بخشی از فرآیند تصمیم‌گیری بها دهد.
- تصمیم خود را مطرح نماید.

۱۶ ساله و بزرگ‌تر به‌کار گرفته شد. این لایحه جایگزین قانون مورد مراقبت‌های بهداشتی (و اجتماعی) شد و یک وظیفه قانونی در استفاده از قوانین وجود داشته و «آزمایش توانائی» (Test for capacity) (کادر ۴-۲۴) برای تصمیم‌گیری در ارتباط با افراد فاقد توانائی تصمیم‌گیری به‌کار گرفته می‌شود.

تصمیمات باید به‌صورت «بهترین انتخاب» برای بیمار گرفته شوند، اما باید سایر مزایائی که به خانواده مربوط می‌شوند را نیز در نظر بگیرند. در انگلستان و والز قانون به یک فرد مناسب منصوب شده (وکیل) اجازه می‌دهد که توسط دادگاه محافظت (court of protection) از طرف آنها عمل نماید، در حالی که در اسکاتلند به‌طور قانونی به بعضی بالغین دارای مجوز قانونی (مثل اعضاء خانواده) اجازه می‌دهد تا از طرف فردی که فاقد توانایی است رضایت دهند (یا مخالفت کنند).

محرمانه بودن

بیمار حق دارد که اطلاعاتش کاملاً محرمانه بمانند و بسیاری از موارد به‌طور واضح در رابطه با بیماری ژنتیکی وجود دارند که یک بیمار یا یک زوج تمایل دارند که مسائل‌شان کاملاً خصوصی باشد. بدنامی اجتماعی و احساس گناه ممکن است هنوز با مفهوم بیماری‌های توارثی همراه باشند. به‌طور مرسوم محرمانه بودن تنها در شرایط بسیار ویژه نقض می‌گردد، مثلاً هنگامی که رفتار یک فرد همراه با میزان خطر زیادی برای آسیب رساندن به خودش یا سایر افراد باشد. در تلاش برای کمک به برخی از بیماران ممکن است در کلینیک ژنتیک، گرفتن نمونه DNA از اعضاء مهم خانواده مطلوب باشد، که الزاماً حداقل بعضی از جزئیات را مشخص می‌سازد. هم‌چنین مشکلاتی در رابطه با به اشتراک گذاشتن اطلاعات و نتایج حاصل از خدمات ژنتیکی بین مناطق مختلف وجود دارند. این یک موضوع پیچیده و بسیار مورد بحث در رابطه با بیمارهای توارثی و ژنتیکی است، اما اصل گرفتن رضایت بیمار برای آشکارسازی و یا به اشتراک‌گذاری اطلاعات می‌بایست به‌طور طبیعی در نظر گرفته شود.

عمومیت جهانی

بسیاری از ایده‌های سنتی اخلاقی در پزشکی، خود مختاری افراد را به‌عنوان اولین اصل در نظر می‌گیرند. درک چالش‌های اخلاقی مطرح شده توسط ژنتیک منجر به عمل گرائی‌هایی جدید در اخلاق زیستی شده است و بر اساس این مفهوم که ژنوم انسان به‌طور بنیادی در همهٔ انسان‌ها مشترک می‌باشد و می‌بایست به‌عنوان یک منبع مشترک در نظر گرفته شود زیرا

همهٔ ما هویتی مشترک در این سطح داریم). بنا نهاده شده است. آنچه که ما از ژنوم یک فرد، ژنوم یک خانواده یا ژنوم یک جمعیت می‌آموزیم دربرگیرندهٔ مزایای بالقوه‌ای فراتر از ارتباط و تاثیر فوری آن بر فرد یا خانواده‌اش می‌باشد. در این مورد یک مرحله مستقیم یا طبیعی وجود دارد که در نظر بگیریم چگونه می‌توان اطلاعات ژنتیکی دارای مزایای پزشکی‌ای که ممکن است دور از دسترس باشند، را به بهترین وجه مبادله کرد. بنابراین، این رویه اخلاقی منجر به درک احترام متقابل، روابط دو طرفه و شهروندی جهانی در زمینه ژنتیک پزشکی شده است. این مسئله افراد را تشویق می‌کند تا مسئولیت فردی نسبت به دیگران و نیز جامعه را در زمان حال و آینده در نظر داشته باشند. با این حال، در همین زمان با مشکلات بسیار حقیقی اخلاقی نیز مواجه شده‌ایم و تا حدی با آن سرو کار داریم که چند مورد از آنها را در اینجا مد نظر قرار می‌دهیم.

مشکلات اخلاقی در کلینیک ژنتیک

تشخیص پیش از تولد

بسیاری از روش‌ها اکنون برای تشخیص ناهنجاری‌های ساختاری ژنتیکی طی سه ماه اول و دوم حاملگی در دسترس می‌باشند (به فصل ۲۱ مراجعه شود). طی ۳۵ تا ۴۰ سال گذشته اولین «انتخاب» حقیقی و در دسترس را در رابطه با بارداری در تاریخچه انسانی دیده‌ایم. تعجب‌برانگیز نیست که مسئله تشخیص پیش از تولد و سپس پیشنهاد خاتمه حاملگی مشکلات بسیاری را برای افراد و خانواده‌ها ایجاد کرده و سؤالات جدی در مورد دیدگاه‌های جامعه و مراقبت از کودکان و بزرگسالان دارای معلولیت را مطرح نموده است. در انگستان خاتمه حاملگی تا هفته ۲۴ حاملگی و بعد از آن مجاز است در صورتی که جنین دارای بیماری کشنده‌ای مثل آنسفالی باشد یا خطر جدی برای یک معلولیت ذهنی یا فیزیکی عمده وجود داشته باشد. بنابه دلائلی اصطلاحی مثل «جدی» در قوانین مربوطه تعریف نشده‌اند و این موضوع به‌طور اجتناب ناپذیری در زمان تفسیر، با بحث‌های زیادی روبرو می‌گردد. مشکلات پیرامون تشخیص پیش از تولد را می‌توان با در نظر گرفتن برخی از اصول کلی که قبلاً بحث شدند، شرح داد. اولین مورد در این فهرست، گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه است. در انگلستان حدود ۷۰٪ تمام حاملگی‌ها برای موارد نقائص لوله عصبی با اندازه‌گیری میزان آلفا- فیتوپروتئین در سرم مادر در حدود هفته ۱۶ حاملگی، بررسی می‌شوند.

از لحاظ تئوری تمام زنانی که این آزمایش را انجام می‌دهند باید درک کاملی از کاربردهای بالقوه آن داشته باشند. هم‌چنین هر زنی که به او، اسکن اولترا سونوگرافی دقیق پیشنهاد می‌شود تا آناتومی جنین در حدود هفته ۲۰ حاملگی ارزیابی گردد، باید از پیامدهای آن مطلع باشد. برای کسب رضایت‌نامه کاملاً آگاهانه در این شرایط، ضروی است تا زن باردار به یک مشاوره دقیق با کارمندانی با حوصله که دانش، تجربه و دلسوزی لازم را دارند، دسترسی داشته باشد. در عمل ممکن است این شرایط همیشه فراهم نگردد، در واقع شواهدی وجود دارد که کیفیت اطلاعات ارائه شده تا حد زیادی متفاوت می‌باشند. پیچیده‌ترین مشکل تشخیص پیش از تولد شامل خود مختاری و انتخاب فردی است. این مورد به‌خصوص به شدت بیماری و اینکه چه کسی مسئول تصمیم‌گیری خاتمه حاملگی است، مرتبط می‌باشد. این موضوع را می‌توان در شرایط ذکر شده مشاهده کرد. در حالت اول، والدینی که فرزند اول آنها یک پسر مبتلا به اوتیسم است و منتظر تولد فرزند دومشان هستند، را در نظر می‌گیریم. آنها می‌دانند که اوتیسم در پسران شایعتر از دختران است، بنابراین در خواست تعیین جنسیت جنین را دارند تا در صورتی که پسر بود تصمیم به خاتمه حاملگی بگیرند و اگر دختر بود منتظر تولد او شوند. با این حال به‌طور کلی برای آنها خطر داشتن فرزند دیگر مبتلا به اوتیسم، حدود ۵٪ می‌باشد. این چنین درخواست‌هایی پزشک و مشاور را با چالش مواجه می‌سازند. یک توافق کلی وجود دارد که انتخاب جنسیت تنها به دلایل اجتماعی، جهت خاتمه حاملگی و هم‌چنین درمورد انتخاب رویان در روش تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD) منصفانه و قابل قبول نمی‌باشد. اگر چه در ایالات متحده انجام انتخاب جنسیت در روش PGD جهت «تعادل خانواده» مجاز می‌باشد. در انگلستان عموم افراد طی یک فرآیند نظر سنجی عمومی که توسط ادارهٔ جنین‌شناسی و لقاح انسانی (HFEA)

انجام شد، اعلام کردند که بچه‌ها باید به‌عنوان هدایا و نه به‌عنوان کالا در نظر گرفته شوند. اما در این شرایط که خطر داشتن فرزند دوم مبتلا به اوتیسم پایین است و نمی‌توان تضمین کرد که فرزند دختر نیز مبتلا نباشد، چه تصمیمی باید گرفته شود؟

در ادامه، وضعیت نامعمول اما نه بی‌سابقه‌ای است که والدین مبتلا به یک بیماری توارثی در صورتی که نتایج آزمایش نشان دهند جنین آنها مبتلاست، بخواهند حاملگی را ادامه دهند. مثال‌هایی از این بیماری‌ها که می‌توانند چنین در خواست‌هایی را به همراه داشته باشند شامل آکندروپلازی و ناشنوایی حسی- عصبی مادرزادی است. اگر خود مختاری خانواده و حق انتخاب محترم شمرده شوند، آن‌گاه می‌بایست به درخواست آنها عمل گردد. بسیاری از مطالعه‌کنندگان این فصل از پیشنهاد این‌که یک حاملگی سالم می‌بایست خاتمه یابد، خشنود نمی‌شوند. این حالت به‌خصوص تفسیر و تعیین آن‌چه که طبیعی تلقی می‌شود را مشکل می‌سازد.

مسئله خود مختاری و انتخاب فردی، زمانی که جنین یک ناهنجاری نسبتاً خفیف مثل یک شکاف لب و کام غیرسندرمی دارد، نیز مطرح می‌شود که در این مثال ترمیم توسط جراحی معمولاً همراه با نتایج بسیار خوب می‌باشد. برای بعضی از والدین به‌خصوص آنهایی که خود به دلیل انگشت نما شدن برای بیماری مشابهی دوران کودکی شادی را نداشته‌اند، چشم‌انداز داشتن فرزندی مبتلا غیر قابل قبول است. بنابراین پرستاران و کارکنان پزشکی ممکن است در رابطه با درخواست خاتمه حاملگی برای چنین بیماری‌هایی ناخشنود باشند.

نمی‌توان از موضوعاتی احساسی مثل خاتمه حاملگی که بحث برانگیز می‌باشند، اجتناب کرد و مشکلات اخلاقی ناشی از آن به راحتی قابل حل نمی‌باشند. موافقین این انتخاب بحث می‌کنند که خاتمه حاملگی انتخابی، بایستی در دسترس باشد به‌خصوص اگر بچه مبتلا یک عمر با درد و رنج مواجه شود. اغلب تکنیک‌های تشخیص پیش از تولد موجب اطمینان خاطر والدین شده و این حقیقت که آزمایشات در دسترس می‌باشند به زوجین اطمینان لازم را برای اقدام به بارداری می‌دهد. بدون گزینهٔ آزمایشات پیش از تولد این زوجین تصمیم به بچه‌دار نشدن می‌گیرند. وقتی به‌طورکلی موارد سقط بررسی می‌شوند خاتمه حاملگی بر اساس ناهنجاری جنینی کمتر از ۲٪ کل موارد سقط را از تقریباً ۲۰۰۰۰۰ سقط انجام شده در هر سال در انگلستان را تشکیل می‌دهد.

آنهایی که مخالف این انتخاب می‌باشند بر مبنای موارد مذهبی، اخلاقی یا وجدانی بحث می‌کنند که خاتمه حاملگی انتخابی کمتر از نوزادکشی قانونی نمی‌باشد. موارد مهم در این مسائل اخلاقی دیدگاه‌های موجود درمورد وضعیت و حقوق رویان و جنین می‌باشد در مورد کسانی که معتقدند زیگوت لقاح یافته یک انسان کامل است، PGD و تحقیقات جنینی غیر قابل قبول می‌باشد. در واقع از لحاظ قانونی افرادی که این عقیده را دارند تمام برنامه‌های لقاح خارج رحمی (در شرایط آزمایشگاه) (IVF) را قابل قبول نمی‌دانند زیرا هزاران جنین انسانی اضافی ایجاد می‌شوند که در فریزرها نگهداری شده و اکثر آنها مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. هم‌چنین نگرانی‌ها در رابطه با برنامه‌های غربالگری تشخیص پیش از تولد وجود دارند، که می‌تواند منجر به بی اعتباری افراد معلول یا غیر طبیعی در جامعه شود (به این معنا که این اصطلاحات به سختی تعریف شده و اغلب موارد با معنای منفی بکار می‌روند) به‌طوری‌که منابع در دسترس به جای هزینه در برنامه‌های مراقبت‌های بهداشتی از این افراد در جهت ممانعت از تولد آنها عمل نمایند. بحث در رابطه با موارد اخلاقی تشخیص پیش از تولد هنگامی پیچیده‌تر می‌شود که ژن‌های دخیل در بیماری‌های شایع چند عاملی (مولتی فاکتوریال) مثل افسردگی و اسکیزوفرنی مشخص شوند. جهش‌ها یا پلی‌مورفیسم‌های این ژن‌ها احتمالاً نمایانگر خطر بروز بیماری در یک جنین می‌باشند، زمانی که فرد به سن بزرگسالی برسد. اما بیمار شدن فرد را نشان نمی‌دهند. با ظهور تکنولوژی ریزآرایه – CGH و در آینده توالی‌یابی ژنومی خودکار سریع، امکان غربالگری‌های قبل از تولد در طیف گسترده‌ای فراهم خواهند شد. قبل از آن‌که دربابیم چگونه کل واریانت‌ها و پلی مورفیسم‌های تعداد کپی با اهمیت ناشناخته را تعیین کنیم. نتایج آزمایشات نظرسنجی عمومی که توسط HFEA و کمیته مشاوره آزمایشات ژنتیکی (جزء نمایندگی ژنتیک انسانی که در سال ۲۰۱۰ ملغی شد) انجام گردید به‌طور قابل قبولی اطمینان بخش بودند. دیدگاه‌های حمایت از کاربردهای ژنتیکی در آزمایشات پیش از تولد در رابطه با بیماری‌های جدی اعلام شدند، اما نگرانی‌هایی در رابطه با

کاربردهای گسترده‌تر تکنیک‌ها وجود دارند. به‌طور مشابه تحقیقات منتشر شده توسط نظارت بر رویکردهای اجتماعی انگلستان در زمینهٔ تحقیقات ژنتیکی و دستکاری‌های ژنی جهت تشخیص بیماری نشان دادند، که جمعیت عمومی بطور کلی از این فعالیت‌ها حمایت می‌کنند اما در رابطه با کاربردهای تکنولوژی‌ها در بهبود ژنتیکی (genetic enhancement) خیلی محتاطانه برخورد می‌کنند. بهبودی ژنتیکی از طریق دست‌کاری جنین یا گامت‌ها منجر به لطمه زدن به هویتی فردی می‌شود که توسط قوانین طبیعی تصادفی ایجاد شده است. به نظر می‌رسد جریان نیرومندی در شناخت اینکه ما به‌عنوان افراد و به‌عنوان یک گونه چه کسانی هستیم، وجود دارد.

آزمایشات پیش‌بینی‌کننده در کودکی

قابل درک است که والدین گاهی می‌خواهند بدانند آیا فرزند آنها ژن بیماری آتوزوم غالب با تاخیر سن بروز که قبلاً در خانواده بوده، دریافت کرده است یا خیر. شاید بتوان این‌طور بحث کرد که این آگاهی به والدین کمک می‌کند تا فرزندشان را به سمت بهترین شرایط تحصیلی و فرصت‌های شغلی هدایت نموده و رد کردن درخواست‌شان انکار حقوق آنها به‌عنوان والدین آن فرزند می‌باشد. به‌طور مشابه والدین شاید درخواست آزمایش تعیین وضعیت کودکان خردسال‌شان را داشته باشند که در معرض خطر ناقل بودن برای یک بیماری آتوزوم مغلوب مثل فیبروزکیستی است. گاهی این اطلاعات درنتیجه آزمایشات تشخیص پیش از تولد در دسترس والدین قرار می‌گیرند.

مشکل موافقت با چنین درخواست‌هایی این است که حق خود مختاری فردی بچه که در آینده خواهد داشت، زیر پا گذاشته می‌شود. به‌طور فزاینده‌ای احساس می‌شود که این آزمایشات می‌بایست تا سنی که بچه خودش تصمیم‌گیری کند، به تعویق بیافتند. هم‌چنین نگرانی‌هایی در رابطه با اثرات مخرب احتمالی آزمایش‌ها بر رشد بچه با آگاهی از یک بیماری توارثی با تاخیر سن بروز یا ناقل بودن برای یک بیماری مغلوب وجود داشته باشد، به‌خصوص اگر نتایج آزمایش سایر خواهر- برادرهای او منفی شده باشند. چنین وضعیتی می‌تواند یک احتمال حقیقی انگشت‌نما شدن (بدنامی) اجتماعی را مطرح نماید. با این حال اگرچه در بین متخصصین ژنتیک توافق کلی وجود دارد که بچه‌ها نباید برای وضعیت ناقلی آزمایش شوند، اما شواهدی در مورد چنین آزمایشاتی وجود دارد که آسیب‌های روحی- روانی یا احساسی ناشی از آنها کم بوده است.

اگر آزمایش پیش بینی‌کننده بتواند مستقیماً به نفع بچه باشد، آن‌وقت شرایط کاملاً متفاوت خواهد بود، به‌طوری‌که نیاز به مداخله پزشکی یا جراحی در کودکی وجود داشته باشد. این وضعیت در رابطه با بیماری‌هایی مثل هایپرکلسترولمیای فامیلی که مدیریت زود هنگام رژیم غذایی قابل اجرا بوده و نیز در مورد برخی سندرم‌های مستعدکننده سرطان خانوادگی که غربالگری اولیه و گاهی جراحی پیشگیرانه قابل انجام است، کاربرد دارد. به‌طورکلی، تصور می‌شود که در این شرایط آزمایشات ژنتیکی پیرامون زمانی که در مورد سایر آزمایش‌های اولیه غربالگری یا معیارهای پیش‌گیری کننده اقدام می‌شود، قابل قبول می‌باشند.

یکی از دلایل آزمایش نکردن کودکان برای بیماری‌های با تاخیر سن بروز، این‌است که شاید والدین به فرزندان‌شان دید متفاوتی پیدا کنند و شاید تا حدی با تعصب برخورد نمایند. این نوع بحث‌ها در رابطه با موارد PGD نیز مطرح می‌شوند که نه تنها رویان‌های انتخابی برای بیماری کم‌خونی فانکونی بررسی می‌شوند بلکه به‌عنوان «خواهر- برادرهای نجات‌دهنده» (savior siblings) به‌صورت یک اهداء کننده بالقوه سلول بنیادی، برای دیگر خواهر- برادرهای مبتلایشان در نظر گرفته می‌شوند. افرادی که به این استفاده از تکنولوژی ایراد می‌گیرند به رویکرد ابزاری یا مصرفی کودکانی که با این روش به‌وجود می‌آیند، اشاره می‌نمایند. بعلاوه کودکانی که با این روش ایجاد می‌شوند، هیچ حق انتخابی برای آنکه اهداء کننده هماهنگ با خواهر- برادر مبتلایشان باشند، را نداشته‌اند. آیا این بچه در نهایت احساس می‌کند که توسط والدینش «مورد سوءاستفاده» قرار گرفته و این‌که او چه احساسی خواهد داشت اگر درمان با موفقیت انجام نشود و خواهر- برادر بیمار فوت کند؟ در حال حاضر این سؤالات منطقی نمی‌باشند زیرا اکثر کودکانی که با این روش ایجاد می‌شوند خیلی کم‌سن بوده تا بتوانند درباره احساس‌شان بگویند و اولین مورد موفقیت‌آمیز در سال ۲۰۰۰ در آمریکا گزارش شد. تعداد چنین بچه‌هایی درآینده قابل پیش‌بینی نیز خیلی کم خواهد بود.

کاربرد آزمایشات ژنتیکی برای سایر اعضاء نزدیک خانواده‌ها (آزمایش‌های غیر عمدی یا وکالتی)

یک نتیجه آزمایش مثبت می‌تواند کاربردهای عمده‌ای برای خویشاوندان پیشین نزدیک داشته باشد، که خودشان تمایلی به دانستن وضعیت بیماری‌شان ندارند. برای مثال بیماری هانتینگتون (HD) را در نظر بگیرید که برای آن آنالیز مستقیم جهش در دسترس می‌باشد. مرد جوان ۲۰ ساله‌ای قبل از تشکیل خانواده درخواست آزمایش پیش‌بینی کننده می‌کند و نگرانی او بر اساس تشخیص تائید شده بیماری در پدر بزرگ پدری ۶۵ ساله‌اش می‌باشد. آزمایشات پیش‌بینی کننده می‌توانند نسبتاً آسان باشند، اما اگر پدرش که به احتمال $\frac{1}{2}$ دارای خطر پیشین ابتلا به بیماری است نخواهد بداند که شانس ابتلا به بیماری را دارد یا ندارد، آنگاه شرایط تغییر می‌کند.

بنابراین مرد جوان این سؤال مشکل را مطرح می‌کند که چگونه بدون آن‌که یک آزمایش غیر عمدی پیش‌بینی کننده در مورد پدرش انجام شود، می‌تواند آزمایش را برای خودش درخواست نماید. نتیجه آزمایش منفی در مرد جوان باز هم وضعیت قبلی را در پدرش تغییر نمی‌دهد. با این حال ممکن است مخفی کردن یک نتیجه آزمایش مثبت از پدر او مشکل باشد و پسر خواهد دانست که پدرش بیماری را نشان خواهد داد، البته اگر تا آن زمان هنوز بیماری بروز نکرده باشد.

راه‌حل ساده‌ای برای این مشکل ویژه وجود ندارد. در دستورالعمل‌های ارائه شده در سال ۱۹۹۴ برای آزمایشات پیش‌بینی کننده در بیماری هانتینگتون (HD) نتیجه‌گیری شده که هر اقدامی می‌بایست توسط مشاور و افراد مربوطه جهت رسیدن به یک راه حل رضایت بخش انجام شود، با این تبصره که اگر توافقی حاصل نشد، حق فرزند بالغ برداشتن وضعیت‌اش به حق والدی که نمی‌خواهد بداند، در اولویت قرار دارد.

کاربرد آزمایشات ژنتیکی برای اعضاء دورتر خانواده‌ها

به‌طور گسترده‌ای توافق شده که شناسایی یک بیماری که می‌تواند کاربردهایی برای سایر اعضاء خانواده داشته باشد باید منجر به پیشنهاد آزمایش‌ها به اعضاء دورتر خانواده شود. این حالت به‌خصوص در مورد جابه جایی‌های متعادل و بیماری‌های وابسته به X مغلوب حاد کاربرد دارد. در موردجابه جایی‌ها، گاهی به عنوان «**پیگیری جابجایی**» (Translocation chasing) در نظر گرفته می‌شود. در مورد یک بیماری اتوزوم مغلوب مثل فیبروز کیستی اصطلاح «غربالگری آبشاری» (cascade screening) به‌کار می‌رود.

مهم‌ترین مشکل اخلاقی که در این مورد ایجاد می‌شود محرمانه ماندن است. معمولاً از حامل یک جابه جایی یا یک بیماری جدّی وابسته به X مغلوب درخواست می‌شود که به خویشاوندان نزدیک خود در مورد احتمال حامل بودن آنها و خطر داشتن فرزندان مبتلا اطلاع رسانی کند. راه حل دیگر کسب اجازه برای اعضاء تیم ژنتیک برای انجام چنین کاری است. اما گاهی یک بیمار به هر دلیلی اجازه افشای چنین اطلاعاتی را نمی‌دهد.

متخصصین ژنتیک بالینی که با چنین مواردی مواجه می‌شوند چه تصمیمی باید بگیرند؟ در عمل اکثر متخصصین سعی دارند تا بیمار را در مورد اهمیّت ارائه پیشنهاد اطلاعات و تست ژنتیکی به خویشاوندانش متقاعد کنند، آنها با ارائه توضیحاتی در مورد عواقب و احساس بعدی که می‌تواند در آینده در مورد متولّد شدن بچه مبتلا از خویشاوندی که امکان ممانعت از آن وجود داشت، به این کار می‌پردازند. در اکثر موارد مشاورهٔ ماهرانه و ظریف منجر به یک راه حل رضایت بخش خواهد شد. هر چند در نهایت بسیاری از متخصصین ژنتیک بالینی محرمانه ماندن اسرار بیمار را انتخاب می‌کنند تا اینکه بخواهند اعتماد را که ستون اصلی روابط بیمار – پزشک است را از بین ببرند. همه با این کار موافق نیستند و متخصصان در مواردی که به کارگیری این استاندارد می‌تواند منجر به آسیب و بیماری‌زایی در دیگر اعضای خانواده شود، ممکن است دیگران را متقاعد به فاش کردن اطلاعات و اسرار ژنتیکی/ پزشکی کنند. این دیدگاه توسط بیانیه‌های احزاب حاکم همچون Nuffield Council on Bioethics پشتیبانی می‌شود. گاهی اوقات این امکان وجود دارد که بتوان مسأله را با پزشک اعضای خانوادهٔ در خطر، مطرح کرد و این امکان وجود دارد که او بتواند موضوع را به طریقه‌ای ماهرانه با آنها مطرح کند.

رضایت‌نامه آگاهانه در تحقیقات ژنتیک

تمام افرادی که موافقت خود را برای انجام تست ژنتیکی در قالب ارائه خدمت به آنها اعلام کرده‌اند، به‌طور مسلّم حق دارند که توضیحات کامل و واضحی در مورد آزمایش و اینکه نتایج چه عواقبی برای خود شخص و دیگراعضای خانواده او دارد، دریافت نمایند. معمولاً تلاش‌های فراوانی برای کسب اطمینان از این‌که آیا اصول پایه رعایت شده است یا خیر صورت می‌گیرد، مخصوصاً در مواقعی که آزمایش‌های پیش‌گویی کننده در مورد بیماری‌های وخیم ژنتیکی با شروع دیررس انجام می‌شود.

مسألهٔ مربوط به رضایت آگاهانه در مواقعی که شخص در یک تحقیق ژنتیکی شرکت می‌کند، پیچیده است. بسیاری از مردم برای اهداء خون و کمک به دیگران داوطلب می‌شوند، مخصوصاً اگر آنها دارای تجربه شخصی از یک بیماری وخیم در خانواده خود باشند. هر چند معدودی از آنها در مورد عواقب عمل فداکارانهٔ خود تفکّر می‌کنند. برای مثال نامتحمل است که آنها به مسائلی نظیر این‌که آیا نمونه‌ها بدون نام آزمایش می‌شود و یا این‌که در آینده با پیشرفت فن‌آوری‌های جدید آیا بر روی نمونه‌های ذخیره‌شدهٔ آنها آزمایشات بیشتری انجام می‌شود، توجه کنند. این نگرانی در کنار ملاحظات دیگر (کادر ۵-۲۴) باعث شده است که اداره حمایت در برابر خطرهای پژوهشی در مؤسسه سلامت ملّی آمریکا پیشنهاداتی را در مورد مراحل انجام کار مطرح کند تا از رعایت همهٔ جوانب رضایت‌نامه‌های آگاهانه در حین جمع‌آوری نمونه‌ها برای انجام تحقیق ژنتیکی اطمینان حاصل شود. مشابه کسب رضایت‌نامهٔ امضا شده برای انجام آزمایش ژنتیکی و ذخیره DNA که در حین ارائه خدمات ژنتیکی مرسوم شده است، (هر چند طبق قانون «جمع‌آوری» نمونه‌های انسانی مصوّب سال ۲۰۰۴ در انگلستان الزام قانونی در این مورد وجود ندارد) انجام چنین مراحلی در حین انجام تحقیق نیز باید رعایت شود.

کادر ۵-۲۴ مسائل مربوط به افشا و رضایت‌نامه‌ها در تحقیق ژنتیکی – ماهیت مطالعه

- چه کسی مطالعه را انجام می‌دهد و این مطالعه در کجا انجام می‌گیرد؟
- در دسترس بودن نتایج و مفاهیم آنها برای فرد و در دسترس بودن مطالعه بر روی خانواده با توجه به سلامتی، اشتغال و بیمه برای فرد و خانواده
- بی نام بودن نمونه، در حین انجام تست و محرمانه ماندن نتایج
- ذخیره طولانی مدت DNA و امکان استفاده از آن در دیگر پروژه‌های تحقیقاتی
- کاربردهای بالقوه و سودهای تجاری آزمایش‌ها

مشکلات اخلاقی و منافع عمومی

پیشرفت‌های اخیر در ژنتیک مخصوصاً در زمینه انجام آزمایشات ملکولی باعث بروز بحث‌های اخلاقی در حوزه‌های عمومی و وسیع‌تر شده است. موضوع‌هایی مانند بیمه، پزشکی قانونی، بانک‌های اطلاعاتی DNA، ثبت و کسب مجوز با حقوق انحصاری، ژن درمانی، غربالگری جمعیتی، کلون‌سازی، تحقیقات سلولی‌های بنیادی، هیبریدها، امروزه به صورت موضوعاتی با اهمیت اجتماعی، تجاری و سیاسی در نظر گرفته می‌شوند و شاید جای تعجب نباشد که این مسائل در بحث‌های رسانه‌ای دنبال شوند. همهٔ این موارد بر رشته تخصصی ژنتیک پزشکی تاثیر می‌گذارند و هر یک از این مسائل در اینجا به نوبت بحث خواهند شد.

ژنتیک و بیمه

در دسترس بودن آزمایشات پیش‌گویی کننده در مورد ناهنجاری‌های با سن شروع در بزرگسالی، که خطر یک بیماری مزمن در فرد را منعکس می‌کند و باعث کاهش امید به زندگی می‌شود، منجر به بروز نگرانی‌هایی در مورد میزان آشکارسازی نتایج این آزمایش‌ها به نهادهای دیگر همچون شرکت‌های بیمه که فراهم کنندهٔ بیمه عمر، خدمات درمانی خصوصی و بیمه بیماری‌های وخیم و بیمه از کار افتادگی شده است. از لحاظ تئوری در مورد بیمه‌هایی که از طرف کارفرما (برای کارمندان) ترتیب داده می‌شود، نتایج تست ژنتیک می‌تواند آینده شغلی آنها را به مخاطره بیاندازد.

صنعت بیمه عمر بسیار رقابتی بوده و بر مبنای سود و زیان اداره می‌شود. بیمه خصوصی بر تقابل دو طرفه بنا شده است و خطرها در شرایط یکسان به هر دو طرف آسیب می‌رساند. در مقابل در خدمات درمانی عمومی که اصول آن بر مبنای هم بستگی بنا شده است، تأمین سلامت برای هر یک از افراد از محل دریافت مالیات‌ها صورت می‌گیرد. بنابراین قابل درک است که صنعت بیمه نگران افرادی است که نتایج تست پیش‌گویی کننده آنها مثبت بوده و این افراد می‌توانند بدون افشاء وضعیت خطر مربوط به بیماری‌شان مقادیر زیادی از منابع مالی را صرف بیماری خود کنند. این حالت گاهی سوء انتخاب (antiselection) ویا انتخاب نامطلوب (adverse selection) نامیده می‌شود. در طرف دیگر جامعه ژنتیک نگران این است که افرادی که نتیجه تست آنها مثبت می‌شود قربانی تبعیض و شاید سلب حق دریافت بیمه شوند. این نگرانی شامل حال افرادی با تاریخچه خانوادگی مثبت در مورد بیماری‌های با شروع دیررس می‌باشد که فقط در صورتی که به انجام آزمایش‌های پیش‌گویی کننده رضایت دهند، می‌توانند بیمه شوند.

احتمال اینکه انجام تست‌های DNA بتواند باعث ایجاد طبقه‌ای ژنتیکی از افراد شود که صلاحیت دریافت بیمه را از آنها سلب نماید، منجر به ارائه قوانینی در برخی از مناطق ایالات متحده شده که بر طبق آن استفاده از اطلاعات ژنتیکی توسط شرکت‌های بیمه‌گذار را محدود کرده است. این حالت باعث شد که درسال ۱۹۹۶ رئیس جمهور کلینتون که قانون «Health Insurance Portability and Accountability» را امضاء کند که بر طبق آن در طرح‌های سلامت که از طرف کارفرما (به کارمندان) عرضه می‌شود، زمانی که شخصی شغل خود را تغییر می‌دهد، کارفرمای جدید نباید بر مبنای اطلاعات ژنتیکی فرد، از تحت پوشش قرار دادن او امتناع کند. در انگلستان این بحث در سال ۱۹۹۵ توسط کمیته فن‌آوری و اداره علوم رایج، مورد توجه قرار گرفت و آنها تأسیس کمیته مشاورهٔ ژنتیک انسانی را پیشنهاد کردند که کار آن نظارت بر پیشرفت‌های ژنتیک انسانی بود. در سال ۱۹۹۷ این کمیته مشاوره‌ای (با کمیسیون ژنتیک انسانی ادغام شد و خود این کمیسیون در سال ۲۰۱۰ منحل شد) توصیه کرد که متقاضیان بیمه عمر نباید هیچکدام از نتایج تست‌های ژنتیکی را به یک بیمه‌گذار در زمان بیمه کردن فرد افشاء کنند و مهلت قانونی دیرکرد افشای نتایج باید حداقل ۲ سال باشد تا در این فاصله نتایج انجام تست ژنتیکی به خوبی بررسی شوند.

به‌طور اجتناب ناپذیری اتحادیه بیمه‌گذاران بریتانیایی (Association of British insurers) یا ABI نیز دیدگاه خود را داشت. در بازبینی کدهای مربوط به نحوه عمل در سال ۱۹۹۹، ABI دوباره دیدگاه خود را مبنی بر اینکه بیمه‌گذاران در هنگام بیمه کردن نباید از متقاضیان درخواست انجام تست ژنتیکی نمایند و یا لزومی ندارد که نتایج تست‌های ژنتیکی از پیش موجود نیز در هنگام تقاضا برای بیمه عمر تا مبلغ نهایی یک‌صد هزار پوند فاش شوند. در سال ۲۰۰۵ دولت انگلستان بر سر توافقی با ABI وارد مذاکره شد که بر طبق آن محدودیت استفاده از تست‌های پیش‌گویی کننده ژنتیکی به‌وسیله بیمه‌گذارن را تا نوامبر ۲۰۱۱ افزایش می‌داد. سندی با عنوان هماهنگی و فوریت در ژنتیک و بیمه Concordant and Moratorium on Genetics and-Iinsurance (کادر ۶-۲۴) بیان می‌داشت که هیچ نیازی به افشای نتایج یک آزمایش ژنتیکی پیش‌گویی کننده وجود ندارد، مگر اینکه ابتدا توسط کمیته دولتی ژنتیک و بیمه (GAIC) تأیید شود. GAIC تنها یک مورد تقاضا از فرد مبتلا به HD را برای مقادیر بیش از ۵۰۰۰۰۰ پوند را تأیید کرد. این سازمان در سال ۲۰۰۹ منحل شد.

این مسائل احتمالاً در آینده تحت بررسی‌های مجدد قرار می‌گیرند. زیرا ترکیبات متنوعی از پلی مورفیسم‌ها نشان‌دهندهٔ استعداد ابتلاء به بیماری‌های شایع بزرگسالان خواهند بود و تعداد زیادی از افراد جمعیت از صنعت بیمه سود خواهند برد. بنابراین جامعه ژنتیک پزشکی در طرفداری از افراد دارای استعداد ژنتیکی به چنین بیماری‌هایی عمل می‌کند، تا در هنگام جستجوی بیمه درمانی و بیمه عمر با تبعیض روبرو نشوند.

کادر ۶-۲۴ نکات کلیدی در بیانیه هماهنگی و فوریت در ژنتیک و بیمه که در سال ۲۰۰۵ دولت UK و اتحادیه بیمه‌گذاران بریتانیایی (ABI) برسر آن به توافق رسیدند

- نباید از متقاضیان بیمه در خواست انجام تست‌های ژنتیکی پیش‌گویی کننده را داشت.
- نتایج تست‌های ژنتیکی انجام شده، باید به میزان اندکی فاش گردند.
- نتایج تست‌های تأیید نشده، نباید مورد ملاحظه قرار گیرد.
- تست‌های ژنتیکی که نتایج آن در حال حاضر مشخص شده‌است نباید در تقاضاهای بیمه عمر تا پانصد هزار پوند آشکار شوند. در مورد بیمه مربوط به بیماری‌های جدی و بیمه از کار افتادگی سقف سیصد هزار پوند تعیین شد.
- نتایج تست‌های ژنتیکی که بوسیله خود متقاضی انجام می‌شود وقتی که تقاضای مطرح شده از طرف فرد دیگری در حال ارزیابی است نباید مورد ملاحظه قرار گیرد، عکس این حالت هم صدق می‌کند.
- آزمایشات ژنتیکی که درقالب مطالعات تحقیقاتی صورت می‌گیرند، نباید برای بیمه‌گذار آشکار گردند.

پزشکی قانونی و پایگاه‌های اطلاعاتی DNA

در انگلستان وجود *پایگاه اطلاعاتی ملّی DNA* که توسط پلیس کنترل می‌شود، به عنوان مسأله حریم خصوصی شدیداً مورد بحث قرار گرفته است. استفاده از انگشت‌نگاری DNA در تحقیقات جنایی به تعداد ده‌هزار مورد در سال به قدری پیشرفت کرده است که در حال حاضر تمایل بر این وجود دارد که در قالب بخشی از قانون، مجریان قادر باشند که اثر انگشت DNA (DNA fingerprint) هر شخصی را در جمعیت عمومی شناسایی کنند. علاوه بر این تکنیک‌هایی ابداع شده‌اند که به **DNA boost** مشهور هستند و می‌توانند پروفایل افراد را از نمونه‌هایی که DNA دو یا چند شخص با هم مخلوط شده‌اند، را به‌طور جداگانه مشخص نمایند. پایگاه اطلاعاتی ملّی DNA در انگلستان که زمانی فقط حاوی نمونه‌های به‌دست آمده از افراد زندانی بود، به سرعت پیشرفت چشمگیری نمود و در حال حاضر بزرگ‌ترین پایگاه اطلاعاتی DNA را در بین تمام کشورها دارد و حاوی اطلاعات بیش از ۵ میلیون نفر است، (شامل ۰/۸ درصد جمعیت) که از این تعداد یک میلیون نفر فاقد هیچ‌گونه محکومیّت قضایی می‌باشند. در آمریکا نمونه‌های موجود در پایگاه اطلاعاتی DNA شامل اطلاعات مربوط به ۰/۵ درصد افراد است. در مورد برخی از انواع جنایت‌ها تمام افراد مورد اتهام برای کسب نمونه DNA دعوت شده و بنابراین پس از بررسی می‌توانند از لیست بازجویی حذف شوند. هر چند از آنجا که این پایگاه حاوی تعداد قابل توجهی از نمونه‌های DNA مربوط به کودکان و حداقل یک نوزاد بود، باعث شد تا پلیس در سال ۲۰۰۹ پس از انتشار بیانیه دادگاه حقوق بشر اروپا (مبنی بر این‌که نگهداری پروفایل افراد بی‌گناه به‌صورت همیشگی تجاوز به حریم خصوصی است)، تحت فشار سیاسی از بین بردن پروفایل افراد بی‌گناه قرار گیرد. پایگاه اطلاعاتی DNA ملّی، پایگاهی بسیار عظیم بود. اما از جمله پایگاه‌های دیگری که به این بزرگی می‌باشند و حاوی مجموعهٔ نمونه‌ها برای مطالعات جمعیتی بزرگ هستند، شامل ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) و پروژه بانک زیستی انگلستان (UK biobank project) می‌باشند. برای انجام تحقیقات برروی این نمونه‌ها، رضایت‌نامه‌های آنها به دقت جمع‌آوری شده‌اند، اما در مورد مجموعهٔ DNA این پایگاه‌ها اقدامات لازم برای استفاده و دسترسی به آنها ضروری است. قطعاً بحث بر سر استفاده یا سوء استفاده از اطلاعات ژنتیکی شخصی ادامه خواهد داشت.

ثبت حق انحصاری ژنی و پروژه ژنوم انسان

مجادله بر سر حقوق ثبت حق انحصاری توالی‌های طبیعی DNA انسان، چه توالی کامل ژن‌ها و یا نشانه‌های توالی‌های بیان شده (expressed sequence tags) موردی است که می‌توان آن را به‌عنوان یکی از مصداق‌های تضاد بین واقعیت‌گرایی تجاری و ایده‌آل‌گرایی ایثارگرانه دانشگاهی در نظر گرفت. به‌عنوان یک مثال در سطح سرمایه‌گذاری، می‌توان به خرید حق مالکیت یک ژن مرتبط با چاقی در۱۹۹۵ به مبلغ ۷۰ میلیون دلار اشاره کرد، درحالی‌که در سال ۱۹۹۷ شرکت ژنومیک ایسلندی با نام DeCODE (که به لحاظ جلب توافق همگانی در

مرکز این مشاجره قرار داشت) حقوق بالقوه ۱۲ ژن مرتبط با بیماری‌های پیچیدهٔ شایع را به Hoffman - La Roche در ازای ۲۰۰ میلیون دلار واگذار کرد. در یک طرف شرکت‌های زیست فن‌آوری که سرمایه‌گذاری فراوانی در زمینه تحقیقات ملکولی انجام داده‌اند، می‌توانند به‌طور منطقی استدلال کنند که آنها و سهامداران‌شان حق استفاده از مزایای نتایج در این زمینه را دارند. البته تحقیقات زیست فن‌آوری بسیارگران است و دیدگاه واقع‌گرایانه این است که این شرکت‌ها حداقل باید هزینه‌های خود را تأمین کنند (وگرنه مجبور می‌شوند فعالیت‌هایشان را متوقف کنند)، اما ترجیحاً باید بر اساس سرمایه‌گذاری، سود معقولی نیز دریافت کنند. دیدگاه ایده‌آل گرایانه استدلال می‌کند که ژنوم انسان یک میراث همگانی بشر است و اطلاعات حاصل از پروژه انسان و دیگر تحقیقات ملکولی باید به‌طور آزادانه برای استفاده همگانی در دسترس قرار گیرد، تنها در این صورت است که اصل اخلاقی انصاف در دسترسی، رعایت می‌شود. موافقان این دیدگاه استدلال می‌کنند که از بیماران و افرادی که نمونه‌ای از خون خود را برای استفاده در تحقیقات اهدا می‌کنند، سوءاستفاده می‌شود و این افراد کوچک‌ترین اطلاعی ندارند که بخشندگی‌شان می‌تواند منجر به ایجاد منافع مالی فراوانی شود. بهترین مثالی که می‌توان در این زمینه ذکر کرد، استفاده (یا سوء استفاده) از پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی مرکزی از کل جمعیت ایسلندی برای کمک به شناسایی پلی‌ژن‌ها در جهت کسب سود تجاری می‌باشد. در این زمینه در ایالات متحده چندین مورد قضایی جنجالی وجود دارد.

این مسائل حقوقی پیچیده هستند و تعجب بر انگیز نیست که جامعه بین‌الملل در تلاش برای پیدا کردن راه حلی در این زمینه است. به استثنای ایالات متحده، اکثر قوانین ملی مربوط به کشورهای مختلف پرداخت پول را در ازای اهدای مواد ژنتیکی انسانی ممنوع کرده‌اند، اما دیدگاه آنها در مورد حق ثبت انحصاری از شفافیّت کم‌تری برخوردار است. در سال‌های اخیر برای ژن‌های بسیاری حق ثبت انحصاری صادر شده است و شرکت‌هایی همچون Myriad Genetics در ایالات متحده به دنبال کسب مجوز انحصاری برای انجام تست ژنتیکی مربوط به BRCA2, BRCA1 هستند. در حقیقت در سال ۲۰۰۴ سازمان ثبت حق انحصاری اروپا این مجوز حق انحصاری را باطل کرده و از دادن مجوز به شرکت Myriad برای دریافت حق‌الزحمه برای انجام هر آزمایش BRCA در اروپا امتناع ورزید و بدین ترتیب یک رویهٔ قضایی خاصی را برای دیگر موضوعات جنجالی از این دست بنیان نهاد. ثبت حق‌انحصاری ژنی ممکن است در ارتباط با بیماری‌های تک‌ژنی همانند ژن‌های BRCA باشد، اما به شرکت‌های تجاری که تعدادشان به طور روزافزون افزایش می‌یابد نیز پیشنهاد طیفی از آزمایش‌های عرضه مستقیم به مشتری (direct - to - consumer tests) می‌شود که از جمله آنالیز طیفی از پلی‌مورفیسم‌ها با امید پیش‌بینی احتمال خطر در آینده برای بیماری‌های شایع است. این شرکت‌ها اغلب در رابطه با ارائه تست‌های دقیق و اعتبارسنجی آزمایش‌ها کمتر شفاف بوده، که این مسأله در تضاد با روحیه پرسش‌گری علمی و پزشکی مبنی بر شواهد (evidence- based medicine) می‌باشد.

ژن درمانی

یکی از جالب‌ترین جنبه‌های پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی چشم‌انداز ژن درمانی موفق می‌باشد، اگرچه به‌طور ناامید کننده‌ای پتانسیل آن درک نشده است. قابل درک است که جمعیت عمومی و نیز مسئولین حرفه‌ای مراقبت‌های بهداشتی باید در مورد اثرات جانبی احتمالی و سوءاستفاده‌های ژن درمانی نگران باشند. اغلب بحث‌ها در صورتی که اولین مرحله به‌طور اجتناب ناپذیری منجر به آزمایشات کنترل نشده شوند، به استدلال «شیب لغزنده» (Slippery slope) ارجاع داده می‌شوند. جهت بررسی این نگرانی‌ها کمیته‌های مشاوره‌ای و کنترل کننده در چندین کشور تأسیس شده‌اند تا جنبه‌های اخلاقی و عملی برنامه‌های تحقیقاتی ژن درمانی را ارزیابی کنند. نگرانی‌ها پیرامون دو مسئله بنیادی متمرکز شده‌اند. اولین مورد به جنبه‌های عملی دریافت رضایت‌نامه آگاهانه از بیمارانی که می‌خواهند در تحقیق ژن درمانی شرکت کنند، مربوط می‌باشد. بیماران و والدین بچه‌های مبتلا به بیماری‌های ناعلاج ممکن است از شرکت در تحقیقات ژن درمانی مأیوس باشند. در نتیجه ممکن است به خطرات احتمالی یک روش درمانی جدید که آزمایش و تائید نشده، توجه نکنند. در انگلستان کمیته اخلاق

در ژن درمانی توصیه می‌کند تا زمانی که مشخص شود تمام برنامه‌های ژن درمانی ایمن می‌باشند، می‌بایست تحت نظارت دقیق کمیته تحقیقات اخلاقی قرار داشته باشند. به‌علاوه یک مجموعهٔ نظارت ملّی، کمیته مشاوره‌ای ژن درمانی (GATC) تاسیس شده تا تمام طرح‌ها برای انجام ژن درمانی در انسان را بازنگری نموده و کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا را بررسی کند تا حقوق و محرمانه بودن اطلاعات بیماران حفظ شود. دوم این‌که ژن درمانی نگرانی‌هایی در رابطه با کاربردهای بالقوه یوژنیک ایجاد می‌کند. GATC توصیه می‌کند که تغییرات ژنتیکی درسلول‌های رده‌زایشی می‌بایست منع شده و فقط به سلول‌های سوماتیکی محدود شوند تا از هر گونه احتمال انتقال ژن‌های تغییر یافتهٔ جدید به نسل‌های آینده جلوگیری گردد. ژن درمانی سلول سوماتیکی تنها باید در تلاش برای درمان بیماری‌های جدی بکار گرفته شود و مثلاً نباید برای تغییر صفات انسانی مثل هوش یا توانایی ورزشی افراد به‌کار برود.

غربالگری جمعیت

غربالگری جمعیت، امکان تشخیص ناقلین برای بیماری‌های آتوزوم مغلوب شایع را ارائه می‌دهد که مدت زمان زیادی است از آن استفاده می‌شود و در بسیاری از موارد مثل تالاسمی و بیماری تای ساکس بخوبی پذیرفته شده است. این حالت در مورد غربالگری نوزادان برای نقص α_1ـ آنتی تریپسین در اسکاندیناوی صدق نمی‌کند چرا که برنامه غربالگری به دلیل ایجاد استرس متوقف گردید. هم‌چنین پیشرفت در آنالیز ژنومی مقایسه‌ای، از لحاظ تکنیکی امکان مقایسه ژنوم کودک متولد نشده را با والدینش فراهم ساخته، به‌طوری‌که تفاوت‌های از نو (*de novo*) ممکن است جهش‌هایی را نشان دهند که می‌تواند منجر به بیماری‌های جدی شود. این تکنیک به زوجینی که تحت روش PGD قرار می‌گیرند نیز توصیه می‌شود. بافت پرزهای کوریونی و حتی DNA جنینی آزاد در خون مادر را می‌توان به این روش آنالیز کرد. مشکلات اخلاقی در ارتباط با طیفی از بیماری‌ها که ممکن است به این روش آزمایش شوند و نیز با گزینه‌های انتخابی که زوجین با آنها مواجه می‌شوند، وجود دارند. در رابطه با برنامه‌های غربالگری که وضعیت ناقلین را در بیماری‌ها مشخص می‌کند، موارد کمی متفاوت‌تر است. تلاش‌های اولیه برای ارائه تعیین وضعیت ناقلین بیماری سلول داسی‌شکل در آمریکای شمالی عمدتاً به دلیل اطلاعات نادرست، تعمیش و بدنامی اجتماعی موفقیت‌آمیز نبوده‌اند. هم‌چنین مطالعات اولیه (pilot studies) ارزیابی کنندهٔ پاسخ به غربالگری حاملین فیبروزکیستی (CF) در جمعیت سفیدپوستان، نتایج متناقضی را نشان دادند. این تجربیات اهمیت رضایت‌نامه آگاهانه و مشکلات مرتبط با خود مختاری و انتخاب آگاهانه را شرح می‌دهند. برای مثال غربالگری CF در انگلستان به‌عنوان بخشی از غربالگری نوزادی قرار داده شده است. اگرچه هدف تعیین کودکانی مبتلا به CF است، غربالگری نسبتی از افراد را که ناقل می‌باشند را نیز تعیین می کند. اما واضح است که نوزادان قادر به انتخاب آگاهانه نمی‌باشند. در نتیجه برخی مطالعات اولیه بر روی بالغین و پاسخ آنها به ارائه تعیین وضعیت ناقلی تمرکز نموده‌اند، حال چه توسط پزشک عمومی یا در کلینیک تشخیص پیش از تولد مطرح شود. این مسئله سؤال آزاردهنده‌ای را مطرح می‌کند که آیا پیشنهاد یک پزشک محترم خانوادگی را می‌توان به‌عنوان یک توصیه غیر مستقیم و تلویحی برای شرکت در برنامه غربالگری تفسیر کرد و آیا چنین روشی مقبولیت بیشتری نسبت به دعوت نامه رسمی برای شرکت در برنامه غربالگری در زمانی در آینده دارد؟ این مورد این سؤال را مطرح می‌کند که در کدام روش افراد احساس می‌کنند برای انجام آزمایشی که الزاماً تمایلی به آن ندارند، تحت فشار گذاشته شده‌اند. بنابراین حائز اهمیت است که حتی بهترین توصیه‌های ارائه تعیین ناقلین با دقت عنوان گردند، تا افراد کاملاً داوطلبانه شرکت نمایند. مشاورهٔ کامل در مورد نتیجهٔ آزمایش مثبت نیز ضروری است تا هر نوع حس بدنامی اجتماعی یا مادون بودن ژنتیکی را به حداقل برساند. در غربالگری جمعیتی، محرمانه بودن اطلاعات افراد نیز خیلی مهم می‌باشد. بسیاری از افراد نمی‌خواهند همکاران‌شان یا همکلاسی‌هایشان از وضعیت ناقلی آنها با خبر باشند. مسئله محرمانه بودن به‌خصوص در رابطه با افرادی که در آزمایشات ژنتیکی، مشخص شده از طریق خطرات محیطی و صنعتی در

معرض مشکلات پزشکی اند، پیچیده می‌باشد. زیرا می‌توانند باعث تعویض در استخدام آنها شود. این نگرانی‌ها موجب شد تا در سال ۱۹۹۵ کمیته فرصت‌های استخدامی برابر در ایالات متحده دستورالعملی را صادر نماید تا هر فردی که به دلیل استعداد ابتلاء به یک بیماری استخدام نشده است، تحت حمایت لایحه معلولین آمریکایی قرار گیرد.

کلون‌سازی و تحقیقات سلول‌های بنیادی

گوسفند دالی (Dolly) در جولای ۱۹۹۶ در رُزالین در نزدیکی ادینبورگ بدنیا آمد و اولین پستانداری بود که از کلون‌سازی یک سلول تمایز یافته حاصل شد و وقتی که تولدش ۶ ماه بعد خبر داده شد، مردم دنیا ناگهان علاقه فراوانی به کلون‌سازی پیدا کردند. دالی از ادغام سلول‌های غدد پستان با یک تخمک لقاح نیافته که هسته آن حذف شده بود، بوجود آمد. قبل از دستیابی به حاملگی موفقیت‌آمیز، ۲۲۷ بار تلاش با شکست مواجه شد. پس از آن به سرعت تصور همگان بر آن بود که این فن‌آوری دیر یا زود منجر به ایجاد انسان کلون شده می‌شود و برخی از شیادان به دروغ اظهار می‌کردند که این کار را انجام داده‌اند. درحقیقت اعتراضات گسترده‌ای نسبت به کلون‌سازی تولید مثلی انسان وجود داشته و قوی‌ترین بیانیه‌ها از طرف سیاستمداران، رهبران معنوی و دانشمندان صادر شده است. آزمایشات در حیوانات با سرعت بسیار ضعیف انجام شد و به همین دلیل هیچ انسان منطقی‌ای از انجام این آزمایش‌ها در انسان طرفداری نمی‌کند. در برخی از حیوانات کلون شده ویژگی‌هایی وجود دارد که نقص احتمالی در نقش‌گذاری ژنومی را پیشنهاد می‌کند. دالی به‌طور زود هنگام در فوریه۲۰۰۲ در اثر بیماری ریه از پای در آمد و او یک‌سری ویژگی‌هایی داشت که پیشنهاد می‌کند از لحاظ زیست شناختی موجودی طبیعی نبود. درس‌هایی در ارتباط با تکنولوژی جایگزینی هسته (nuclear replacement technology) در مورد دالی به دست آمد که موجب فهم عمیق‌تر تمایز سلولی شد. بنابراین تمرکز به سوی کلون‌سازی درمانی (therapeutic cloning) با استفاده از سلولهای بنیادی سوق پیدا کرد، که آینده و چشم‌اندازهای آن بیماری‌های انسانی را مد نظر قرار داده است. اگر سلول‌های بنیادی تحت عمل انتقال هسته (nuclear transfer) از یک بیمار نیازمند قرار گیرند، این امکان وجود دارد که بتوان آنها را تحریک به رشد به هر نوع بافتی کرد و شاید بتوان آن سلول‌ها را در مقادیر نامحدود تولید کرد، به‌طوری که این سلول‌ها از نظر ژنتیکی مشابه با ژنتیک بیمار بوده و با این کار می‌توان از پس زدن پیوند جلوگیری کرد. امروزه موفقیت‌های متعددی در این زمینه به دست آمده و امکان درمان بالقوهٔ بسیاری از بیماری‌های تحلیلی و ترمیم آسیب‌های حاصل از آسیب و سوختگی‌ها فراهم شده است.

مشکلات اخلاقی عمده در این زمینه در ارتباط با منبع سلول‌های بنیادی بروز می‌کند. هیچ کسی مشکلات جدی اخلاقی را در مورد تهیه سلول‌های بنیادی از یک شخص، چه از طریق منبع بندناف و چه از یک فرد کاملاً بالغ را مطرح نمی‌کند و پیشرفت‌های چشمگیری نیز در استفاده از این منابع حاصل شده است. اما یک مکتب فکری علمی دارای این عقیده‌اند که هیچ جایگزینی برای مطالعه سلول‌های بنیادی جنینی (embryonic stem cells) به منظور درک نحوه تمایز سلول‌ها از حالت اولیه به انواع بسیار پیچیده وجود ندارد. در سال ۲۰۰۵ مجلس انگلستان به سرعت گسترش تحقیقات بر روی جنین‌های اولیه انسان را به این منظور تأکید کرد. در حال حاضر بر طبق قانون جنین‌شناسی و لقاح انسانی (Humam Fertilization and Embryology Act)، تحقیق بر روی جنین انسان فقط تا سن چهارده روز مجاز است. بنابراین انگلستان یکی از جذاب‌ترین کشورها برای محقق پژوهش‌های مربوط به سلول‌های بنیادی است، زیرا انجام آزمایش‌ها قانونی است. این نوع تحقیقات که بودجه‌شان دولتی است تا سال ۲۰۰۹ (که خط مشی سیاسی در این زمینه تغییر کرد)، امکان پذیر نبودند. پیشرفت کسانی که در این زمینه فعالیت می‌کنند آهسته بوده و تمرکزها به سمت ایجاد هیبریدهای انسانی - حیوانی (human-admix) و ایجاد کایمرها سوق داده شده است. زیرا تخمک‌های انسانی برای انجام عمل انتقال هسته سلولی بسیار بی‌کیفیت هستند (البته منظور تخمک‌های باقی مانده از افرادی که تحت درمان ناباروری قرار می‌گیرند). در

انگلستان، در نیوکاسل مجوز جمع‌آوری تخمک‌های تازه برای انجام تحقیقات سلول‌های بنیادی از اهدا کنندگان تخمک در ازای کاهش هزینه‌های درمان IVF صادر شده است. این تصمیم با هشدار از طرف برخی از دیگر نقاط روبرو شد. هم‌چنین این گروه برای اولین بار در سال ۲۰۰۵ اولین بلاستوسیست انسانی را از سلولی که حاصل انتقال هسته بود، ایجاد کردند.

کسانی که با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی مخالف می‌باشند، معتقدند که این کار نه تنها بی احترامی به جنین انسان و خدشه وارد کردن به قداست انسانی است، بلکه می‌تواند در نهایت به کلون‌سازی تولید مثلی نیز منجر شود. در حقیقت قانون جنین شناسی و لقاح انسانی مصوب ۱۹۹۰ اجازه ایجاد جنین‌های انسانی برای انجام تحقیقات را صادر کرده است. اما از زمانی که HFEA شروع به دادن مجوز کرده‌است، تعداد محدودی جنین ایجاد شده‌اند. این مصوبه در مجلس دوباره مرور شد و به منظور تطبیق با پیشرفت‌های جدید تغییر پیدا کرد و سرانجام در سال ۲۰۰۹ به‌صورت اجرائیه ابلاغ گردید. مهم‌ترین تبصره‌های آن در کادر ۷-۲۴ فهرست شده است و هم‌چنان نیز بحث‌های اخلاقی زیادی در مورد آن مطرح می‌شوند.

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌ها در ژنتیک مولکولی انسانی و زیست‌شناسی سلولی موجب شده مسایل جدی در اخلاق پزشکی مطرح شوند. هر کشف نوینی چالش‌های جدیدی را ایجاد کرده و معماهای تازه‌ای را مطرح می‌کند که معمولاً برای آنها جواب‌های ساده‌ای وجود ندارد. در مقیاس جهانی رایانه‌ای کردن پرونده‌های پزشکی، همراه با ارائه گسترده تست‌های ژنتیکی، عرضه امکانات حفاظتی را جهت تضمین اصول اساسی‌ای چون محرمانه‌بودن و حریم خصوصی را ضروری می‌سازد. اعضای جامعه ژنتیک پزشکی به ایفای نقش کلیدی خود در برقراری تعادل بین نیازهای بیماران و خانواده‌های آنان و نیازهای یک جامعهٔ آگاه به سودوزیان و نیز یک وضعیت زیست فن‌آوری تجارت محور، ادامه می‌دهند. بحث‌های سود محور می‌تواند در سود و زیان مالی متقاعد کننده به نظر آیند، اما این‌گونه مباحثه‌ها مسائل بنیادی، انسانی و اجتماعی را که اغلب در این فرآیند دخیل هستند را در نظر نمی‌گیرند. جامعه ژنتیک پزشکی باید از اولویت تأمین منافع بیماران و خانواده‌هایشان حمایت کند و برای رسیدن به این هدف، امید است که این فصل و البته فصل‌های دیگر این کتاب نقش مثبتی در این راه داشته‌اند.

کادر ۷-۲۴ اصلاحات کلیدی ۲۰۰۸ در ارتباط با قانون جنین شناسی و لقاح انسانی (HFEA) مصوبه سال ۱۹۹۰

- اطمینان خاطر از این‌که با همهٔ جنین‌های انسانی در خارج بدن انسان- جدا از روشی که برای ایجاد آنها استفاده می‌شود ـ بر طبق مقررات رفتار می‌شود.
- اطمینان خاطر از این‌که در مورد همه جنین‌های مخلوط انسانی که از مواد ژنتیکی انسان و حیوان و برای تحقیقات ایجاد شده‌اند، مقررات رعایت می‌شود.
- جلوگیری از انتخاب جنسیت جنین به دلایل غیر پزشکی: این تبصره در حال حاضر به‌عنوان سیاست HFEA، انتخاب جنسیت جنین را به دلایل غیر پزشکی ممنوع می‌کند ـ انتخاب جنسیت جنین فقط در موارد پزشکی مجاز است- برای مثال جلوگیری از بیماری وخیمی که فقط پسرها را درگیر می‌کند به رسمیّت شناخته شدن والدین دارای جنسیت مشابه به‌عنوان والدین قانونی کودکانی که از طریق استفاده از اسپرم، تخمک یا جنین اهدایی ایجاد شده‌اند این تبصره‌ها برای مثال شریک جنسی یک زن همجنس‌گرا را قادر می‌کند که ولی قانونی کودکی باشد که از طریق IVF ایجاد شده است.
- مسئولیت تأمین رفاه کودک حاصل از درمان باروری پابر جا بوده، اما نیاز به والدین حمایت کننده، جایگزین نیاز به والد پدر می‌شود، در عین حال که به نقش تمام والدین احترام گذاشته می‌شود.
- تغییر در محتویت استفاده از اطلاعات جمع‌آوری شده توسط HFEA برای کمک به تحقیقات پیگیری کننده (follw- up) درمان ناباروری.

مطالعات بیشتر

American Society of Human Genetics Report 1996 Statement on informed consent for genetic research. Am J Hum Genet 59:471-474

The statement of the American Society of Human Genetics Board of Directors on the issues relating to informed consent in genetic research.

Association of British Insurers 1999 Genetic testing. ABI Code of Practice. London, UK: ABI, London

A formal statement of the principles and practice adopted by the British insurance industry with regard to genetic testing.

Baily MA, Murray TH (eds) 2009 Ethics and newborn genetic screening: new technologies, new challenges. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, Baltimore

A multiauthor volume with a focus on the health economics of newborn screening and distributive justice.

British Medical Association 1998 Human genetics. Choice and responsibility. Oxford, UK: Oxford University Press

A comprehensive, wide-ranging report produced by a BMA medical ethics committee steering group on the ethical issues raised by genetics in clinical practice.

Bryant J, Baggott la Velle L, Searle J (eds) 2002 Bioethics for scientists. Chichester, UK: John Wiley

A multiauthor text of wide scope with many contributions relevant to medical genetics.

Buchanan A, Daniels N, Wikler D, Brock DW 2000 From chance to choice: genetics and justice. Cambridge, UK: Cambridge University Press

An acclaimed book, intellectually rigorous and wide-ranging, addressing issues related to our knowledge of the human genome.

Clarke A (ed) 1997 The genetic testing of children. Oxford, UK: Bios Scientific

A comprehensive multiauthor text dealing with this important subject.

Clothier Committee 1992 Report of the Committee on the Ethics of Gene Therapy. London, UK: HMSO

Recommendations of the committee chaired by Sir Cecil Clothier on the ethical aspects of somatic cell and germline gene therapy.

Collins FS 1999 Shattuck lecture-medical and societal consequences of the human genome project. N Engl J Med 341:28-37

A contemporary overview of the Human Genome Project with emphasis on its possible ethical and social implications.

Harper PS, Clarke AJ 1997 Genetics society and clinical practice. Oxford, UK: Bios Scientific

A thoughtful account of the important ethical and social aspects of recent developments in clinical genetics.

Human Genetics Commission 2002 Inside information: balancing interests in the use of personal genetic data. London, UK: Department of Health

A detailed working party report by the Human Genetics Commission covering the use and abuse of personal genetic information.

Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ 1992 Clinical ethics: a practical approach to ethical decisions in clinical medicine, 3rd edn. New York: McGraw-Hill

The key reference that outlines the Jonsen framework for decision-making in clinical ethics.

Knoppers BM 1999 Status, sale and patenting of human genetic material: an international survey. Nat Genet 22:23-26

An article written in the light of a landmark legal and social policy document, the 'Directive on the Legal Protection of Biotechnology Inventions', from the European Parliament, 1998.

Knoppers BM, Chadwick R 2005 Human genetic research: emerging trends in ethics. Nat Rev Genet 6:75-79

An overview of current international policies on gene patenting.

McInnis MG 1999 The assent of a nation: genetics and Iceland. Clin Genet 55:234-239 A *critical review of the complex ethical issues raised by the decision of the Icelandic government to collaborate in genetic research with a biotechnology company.*

Nuffield Council on Bioethics 1993 Genetic screening: ethical issues. London, UK: Nuffield Council on Bioethics

A very helpful document for professional guidance.

Nuffield Council on Bioethics 1998 Mental disorders and genetics: the ethical context. London, UK: Nuffield Council on Bioethics

A further detailed document dealing with genetic issues in the context of mental health.

Pokorski RJ 1997 Insurance underwriting in the genetic era. Am J Hum Genet 60:205-216

A detailed account of the issues surrounding the use of genetic tests by the insurance industry.

Royal College of Physicians, Royal College of Pathologists, British Society of Human Genetics: Consent and Confidentiality in Genetic Practice 2006 Guidance on genetic testing and sharing genetic information. Report of the Joint Committee on Medical Genetics. London, UK: RCP, RCPath, BSHG

A detailed working party report that considers confidentiality issues, especially in the context of the Human Tissue Act 2004.

نکات مهم

۱ـ ملاحظات اخلاقی تقریباً بر روی همه جنبه‌های ژنتیک بالینی تأثیر گذاشته است. در مقیاس وسیع‌تر پیشرفت‌های ژنتیک ملکولی دارای معانی و مفاهیم اخلاقی مهمی برای جامعه می‌باشند.

۲ـ مسائل پیچیده در ژنتیک بالینی شامل تشخیص پیش از تولد، انجام تست‌های پیش‌گویی کننده در کودکی، انجام تست ژنتیکی برروی دیگر اعضای خانواده، محرمانه ماندن اطلاعات، رضایت‌نامه، حفظ حریم خصوصی و افشای اطلاعات می‌باشند.

۳ـ کاربردهای احتمالی ژنتیک ملکولی که در مقیاس وسیع و از لحاظ اخلاقی حائز اهمیت می‌باشند شامل غربالگری جمعیت، ذخیره انبوهی از اطلاعات ژنتیکی در پایگاه‌های اطلاعات، استفاده از تست‌های ژنتیکی توسط صنعت بیمه، ثبت حق انحصاری ژنتیکی و ژن درمانی هستند.

۴ـ در مورد بسیاری از مسائل اخلاقی پیچیده در ژنتیک پزشکی هیچ راه‌حل آسان یا درستی وجود ندارد. راهنماها، کدهای مربوط به نحوه عمل و گاهی اوقات قوانین نقش مهمی در ایجاد و حفظ استانداردها و رعایت حقوق افراد و خانواده‌های آنها و نیازهای اجتماعی دارند.

صفحات اینترنتی (Websites) و شبکه های اطلاعات بالینی

با توجه به میزان اطلاعات تولید شده در زمینهٔ ژنتیک انسانی، پزشکی و بالینی دسترسی به اطلاعات فعلی برای دانشجویان و نیز پزشکان ضروری است به‌خصوص که بیماران و خانواده‌های آنها زمانی که به کلینیک مراجعه می‌کنند همان اطلاعات را دارند و مجهز می‌باشند!

چندین صفحه اینترنتی عمومی وجود دارند و دانشجویان نکات سودمندی را در آنجا خواهند یافت که همراه با انبوهی از ارتباطها (links) با سایر صفحات اینترنتی برای جستجوی اطلاعات می‌باشند. اکنون تعدادی صفحات اینترنتی آموزشی در دسترس بوده که بسیاری از آنها دیاگرام‌های انیمیشن (شکل‌های متحرک) دارند تا به یادگیری دانشجویان کمک نمایند.

متخصصین ژنتیک بالینی از تعدادی شبکهٔ اطلاعاتی تخصصی استفاده می‌کنند تا آنها در تشخیص بیماری‌های ژنتیکی و ناهنجاری‌ها که تعدادی از آنها فهرست شده‌اند، یاری کنند. سایر صفحات اینترنتی تخصصی شامل شبکه‌های اطلاعاتی جهش، اطلاعاتی در مورد توالی‌های نوکلئوتیدی و پروتئینی و پروژه‌های فعلی همانند HapMap می‌باشند.

در نهایت دانشجویان ممکن است از جستجو در صفحات اینترنتی انجمن‌های تخصصی خشنود شوند، زیرا این صفحات لینک‌ها و ارتباط‌های بسیار سومندی دارند.

صفحات اینترنتی ژنتیک عمومی

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Online access to McKusick's catalogue, an invaluable resource for clinical genetic information with a wealth of links to many other resources.

Genetic Alliance UK

http://www.geneticalliance.org.uk/

Website for alliance of organizations supporting people affected with genetic disorders.

Gene test

http://ww.genetests.org/

Includes useful reviews of genetic disorders.

Orphanet

http://www.orpha.net/

A website with information about rare diseases, including many genetic disorders.

صفحات اینترنتی ژنوم انسان

Policy, Legal, and Ethical Issues in Genetic Research

http://www.nhgri.nih.gov.!PolicyEhics/

Ensembl Genome Browser

http://www.ensembl.org/

Joint project between the European Bioinformatics Society and the WellcomeTrust Sanger Institute toprovide annotated eukaryotic genomes.

UCSC Genome Bioinformatics

http://genome.ucsc.e clu/

University of California at Santa Cruz genome browser.

Human Genome Organization

http://www.hugo-international.org/

The website for HUGO, the Human Genome Organization, which was set up as a "U.N. for the human genome".

International HapMap Project

http://www.hapmap.org/

The website of the project to map common DNA variants.

صفحات اینترنتی آموزش ژنتیک انسانی

The National Genetics Education and Development Centre

http:/www.geneticseducation.nhs.uk/

Supporting education in genetics and genomics for health.

Dolan DNA Learning Center at Cold Spring. Harbor Laboratory

http://www.dnalc.org/

Information about genes in education.

University of Kansas Medical Center

http://www.kumc.edu/gec/

For deucators interested in human genetics and the Human Genome Project.

انجمن‌های ژنتیک انسانی

American Society of Human Genetics

http://www.ashg.org/

British Society for Human Genetics

http://www.bshg.org.uk/

European Society of Human Genetics

http://www.eshg.org/

Human Genetics Societyof Australasia

http://www.hgsa.com.au/

پایگاه‌های اطلاعاتی ژنتیک بالینی

London Medical Databases

http://www.lmdatabases.com/

Includes the Winter-Baraitser Dymorphology Database, the Baraitser-Winter Neurogenetics Database, and the London Ophthalmic Genetics Database.

1000 Genomes Project

http://1000genomes.org/

A deep catalog of human genetic variation.

صفحات اینترنتی ژنتیک ملکولی

Human Gene Mutation Database

http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

A database of the reported mutations in human genes.

BROAD Institute.

http://www.broad.mit. edu/

Human gene map, sequencing, and software programs.

Mammalian Genetics Unit and Mouse Genome Centre

http://www.mgu.har.rnrc.ac.uk/

Mouse genome site.

Drosophila melanogaster Genome Database

http://flybase.org/

A comprehensive database for information on the genetics and molecular biology of D. melanogaster, including the genome sequence.

Caenorhabditis elegans Genetics and Genomics

http://elegans.swmed. edu/genome.shtml

C. elegans genome project information.

Yeast Genome Project

http://mips.gsf.de/genre/proj/yeast/index.jsp

Yeast genome project information.

صفحات اینترنتی سیتوژنیک

Decipher Website

http://www.decipher.ac.uk/

A database of submicroscopic chromosome imbalance that includes phenotypic data.

فرهنگ واژه‌های ژنتیک پزشکی

فصل ۱

Adult

بالغ، بزرگسال

موجودی که به بلوغ یا رشد کامل رسیده باشد.

Arthritis

آرتریت، التهاب مفصل

Coronary occlusion

انسداد کرونری،

انسداد کامل شریان قلب

Embryo

رویان،

در انسان به ارگانیسم در حال تکوین از هنگام لقاح تا آخر هفته هشتم بارداری اطلاق می‌شود.

Fetus

جنین در حال تکوین

جنین در حال تکوین در رحم خصوصاً در دوره پس از رویانی که در انسان در هفته نهم پس از لقاح تا زمان تولد در نظر گرفته می‌شود.

Hypertension

فشار خون بالا، هایپرتانسیون

بالا بودن مداوم فشار خون شریانی ممکن است علت شناخته شده‌ای نداشته باشد (هیپرتانسیون اساسی، ایدیوپاتیک یا اولیه) و یا ناشی از بیماری‌های دیگر باشد (هیپرتانسیون ثانویه).

Infant

شیرخوار، نوزاد

نوزاد انسان از بدو تولد تا یک سالگی (در طب کودکان از بدو تولد یا یک ماهگی را نوزاد (newborn) و از یک ماهگی تا یک سالگی را شیرخوار (infant) می‌نامند.

Miscarriage

سقط

از دست دادن محصول حاملگی، واژه عمومی که در مورد سقط خودبه‌خود به‌کار می‌رود.

Neonate

نوزاد،

کودک تازه متولد شده (تا چهار هفتگی)

Polydactyly

پلی داکتیلی

وجود تعداد بیش از حد طبیعی انگشت در دست‌ها یا پاها

فصل ۲

Angioneurotic

آنژیو نوروتیک

هر نوع نوروپاتی در گیر کننده عروق خونی، اختلال سیستم حرکتی (وازوموتور) به صورت اسپاسم عروقی یا فلج وازوموتور.

Ataxia

آتاکسی، عدم هماهنگی عضلانی، بی‌نظمی فعالیت عضلانی

Friedreich ataxia

آتاکسی فردریش،

نوعی اختلال ارثی آتوزوم مغلوب است که سبب آسیب پیش‌رونده سیستم عصبی می‌شود و علایم حاصل از آن، از اختلالات راه رفتن و مشکلات تکلم تا بیماری قلبی، می‌تواند متغیر باشد. این بیماری نوعی اختلال «تکرارهای سه نوکلئوتیدی» است که گسترش این تکرارها سبب تداخل با بروز یک پروتئین میتوکندریائی مهم در متابولیسم آهن می‌شود.

Myoclonus

میوکلونوس

انقباضات شوک مانند یک عضله یا گروهی از عضلات

Prenatal

پره ناتال، قبل از تولد

Spinocerebellar

اسپینوسربلار، مربوط به نخاع و مخچه

فصل ۳

Ambiguous genitalia

ابهام جنسی: اعضای تناسلی با خصوصیات معمول هر دو جنس مذکر و مؤنث که مثلاً در هرمافرودیسم یا برخی از انواع هرمافرودیسم کاذب دیده می‌شود. Genitalia به دستگاه تناسلی به‌ویژه خارجی اشاره می‌کند.

فصل ٤

Neural crest

ستیغ عصبی، نوار سلولی واقع در قسمت خلفی – خارجی لوله عصبی رویانی که منشاء گره‌های مغزی- نخاعی و سایر ساختمان‌ها می‌باشد.

فصل ٥

Psychophysical

سایکوفیزیکال : مربوط به ذهن و ارتباط آن با تظاهرات جسمی

فصل ٦

Acanthosis nigricans

آکانتوز نیگریکانس

آکانتوز (یا هیپرپلازی منتشر و ضخیم شدن لایه سلول‌های اپیدرم) مخملی منتشر همراه با پیگمانتاسیون تیره‌رنگ که عمدتاً در زیر بغل دیده می‌شود. نوع بزرگسالان اغلب با کارسینوم داخلی همراه است و در نوع خوش‌خیم، خال مانند (nevoid) می‌باشد. نوع خوش‌خیم جوانان با چاقی همراه است که گاهی ناشی از اختلال اندوکرین می‌باشد.

Adrenoleukodystrophy

آدرنو لکودیستروفی: نوعی اختلال وابسته به کروموزوم X مرتبط با بیماری شیلدر (schilder disease) است که مشخصه آن ناهنجاری منتشر ماده سفید مغز به همراه عقب‌ماندگی ذهنی و آتروفی غده فوق کلیه است.

Alveolar rhabdomyosarcoma

رابدو میوسارکوم آلوئولی

نوعی رابدومیوسارکوم که در آن تکثیر شدید سلول‌های کوچک گرد در بین تیغه‌های فیبری رخ می‌دهد و این سلول‌ها آلوئول‌ها را تشکیل می‌دهند، این نوع تومور عمدتاً در نوجوانان و افراد بزرگسال جوان دیده می‌شود.

Anophthalmia

آنوفتالمی

نوعی ناهنجاری تکاملی که مشخصه آن فقدان کامل چشم‌ها (به ندرت) و یا وجود چشم‌های تکامل نیافته است.

Anosmia

آنوسمی، فقدان حس بویایی

Canthus

کانتوس

زاویه بین دو انتهای شکاف بین پلکی (داخلی و خارجی) {جمع آن canthi}.

Cherubism

فرشته‌سانی،

تورم ارثی، دو طرفه و پیش‌رونده زاویه ماندیبول و گاهی اوقات کل فک که حالت معصومانه و فرشته مانند (cherubic) به چهره می‌دهد و در برخی موارد با چرخش رو به بالای چشم‌ها تشدید می‌شود.

Choriocarcinoma

کوریوکارسینوم

نوعی نئوپلاسم بدخیم سلول‌های تروفوبلاستیک که در اثر تکثیر غیرطبیعی اپیتلیوم جفتی بدون تولید پرزهای کوریونی تشکیل می‌شود و اکثراً از رحم منشاء می‌گیرند.

Clomiphene

کلومیفن

نوعی آنالوگ غیراستروئیدی استروژن است که از نمک سیترات آن برای تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌شود.

Cornea

قرنیه: بخش قدامی و شفاف چشم

Corona radiata

کورونا رادیاتا

۱ـ تاج شعاعی متشکل از رشته‌های پخش شونده‌ای که از کپسول داخلی به تمام بخش‌های قشر مغز ارسال می‌شوند.

۲- لایه‌ای از سلول‌های فولیکولی طویلی که به صورت شعاعی قرار گرفته‌اند و زونا پلوسیدا را احاطه می‌کنند.

Cranio synostosis

کرانیوسینوستوز، بسته شدن زودرس درزهای جمجمه

Diamniotic

دی‌آمنیوتیک: دارا بودن یا تکامل یافتن دو داخل در حفره آمنیونی مجزا مثلاً در مورد دو قلوهای دو آمنیونی

Dorso – ventral

پشتی – شکمی

۱ـ مربوط به پشت و سطح شکمی بدن

۲- عبور از سطح پشتی به سطح شکمی

Dysplasia

دیسپلازی

۱ـ ناهنجاری یا اختلال تکامل

۲- در پاتولوژی به تغییر اندازه، شکل و سازمان‌دهی سلول‌های بالغ گفته می‌شود.

Dystopia

دیس توپی

وضعیت قرارگیری نادرست، جابه جایی غیرطبیعی

Ectrodactyly

اکترودواکتیلی، فقدان مادرزادی یک انگشت یا بخشی از آن

Falx cerebri

فالکس سربری، داس مغزی، لایه‌ای از جنس سخت شاخه در شیار طولی که نیکره‌های مغز را از یکدیگر جدا می‌کند.

Fibroma

فیبروم (جمع آن fibromata یا fibromas است). نوعی تومور که عمدتاً از بافت همبند فیبری یا بافت همبند کاملاً تکامل یافته تشکیل شده است.

Fraternal twins

دوقلوهای برادری، در مورد دوقلوهای مشتق از دو اووسیت به‌کار می‌رود.

Forearm

ساعد، بخشی از اندام فوقانی که بین آرنج و مچ دست قرار دارد.

Gastrulation

گاسترولاسیون، فرآیند تبدیل بلاستولا به گاسترولا، در اشکال فاقد بلاستولای حقیقی به فرآیند ایجاد سه لایه سلولی زایا گفته می‌شود. در مورد رویان انسان به تبدیل صفحه رویانی دو لایه به صفحه رویانی سه لایه (اکتودرم، مزودرم و اندودرم) گفته می‌شود.

Genital ridge

ستیغ تناسلی، ستیغ گنادی: برآمدگی موجود در سمت داخلی مزونفروس رویان، سلول‌های زایای اولیه در این برآمدگی فرو می‌روند وشکل اولیه بیضه یا تخمدان را تشکیل می‌دهند.

Hamartoma

هامارتوم

نوعی ندول خوش‌خیم تومور مانند که در اثر رشد بیش از حد سلول‌ها و بافت‌های بالغی که به‌طور طبیعی در محل مربوطه وجود دارند، تشکیل می‌شود اما سازمان‌دهی آن ناقص و اغلب یک بخش آن غالب‌تر می‌باشد.

Hetero chromia

هتروکرومی: تغییرات رنگ در قسمتی که به‌طور طبیعی تک رنگ است.

Holoprosencephaly

هولو پروزنسفالی

نارسایی تکاملی در تقسیم پروزنسفال همراه با نقصی در تکامل خط وسط صورت که در موارد شدید با سیکلوپی و سایر دیسمورفیسم‌های صورت همراه است و می‌تواند در اثر اختلالات کروموزومی، اختلالات تک‌ژنی و عوامل محیطی ایجاد شود.

Hypoplasia

هیپوپلازی: تکامل ناقص یا ناکامل یک عضو یا بافت

Hypospadias

هیپوسپادیاس

نوعی ناهنجاری تکوینی که در آن پیشابراه در زیر محل طبیعی خود باز می‌شود. معمولاً در جنس مذکر دیده می‌شود و پیشابراه در سطح زیرین پنیس یا پرینه باز می‌شود. هیپوسپادیاس زنانه؛ نوعی ناهنجاری تکوینی در جنس مؤنث که در آن پیشابراه به داخل واژن باز می‌شود.

Hypothalamus

هیپوتالاموس: بخشی از دیانسفال است که کف و قسمتی از دیواره جانبی بطن سوم مغز را تشکیل می‌دهد و شامل کیاسمای بینایی، اجسام پستانی، توبرسینرئوم و اینفاندیبولوم است. غده هیپوفیز نیز در این ناحیه قرار دارد اما بنابه دلایل فیزیولوژیک ساختار مجزایی در نظر گرفته می‌شود. هسته‌های هیپوتالاموسی به فعال‌سازی، کنترل و هماهنگی مکانیسم‌های خودکار محیطی، فعالیت‌های اندوکرین و بسیاری از عملکردهای سوماتیکی کمک می‌کنند.

Inguinal hernia

فتق اینگوینال یا فتق مربوط به کشاله ران، (فتق به بیرون‌زدگی قسمتی از عضو یا بافت از یک منفذ غیرطبیعی گفته می‌شود).

Ivemark syndrome

سندرم ایومارک: فقدان مادرزادی طحال، نقایص قلبی و سیتوس اینورسوس نسبی احشاء داخل شکم می‌باشد که به آن آسپلنی یا سندرم polhemus – schafer ivemark هم می‌گویند.

Keratocyst

کراتوسیست

نوعی کیست دندان‌زا (اُدنتوژنتیک) که با لایه‌ای از اپتیلیوم سنگ‌فرشی کراتینیزه پوشیده شده و معمولاً با یک کیست اولیه همراه است.

Laryngotracheal

لارنگوتراکئال، حنجره – نای،

مربوط به حنجره و نای

Macrocephaly

ماکروسفالی، اندازه بزرگ و غیرطبیعی سر، که معادل مگالوسفالی می‌باشد.

Mandible

ماندیبول، فک تحتانی

استخوان نعل اسبی شکل که فک تحتانی را تشکیل می‌دهد، بزرگ‌ترین و قوی‌ترین استخوان صورت است و از یک تنه و یک جفت شاخک (راموس) تشکیل شده که در مفاصل گیجگاهی – فکی به جمجمه مفصل می‌شوند (جمع آن mandibula است).

Medullae

مدولا (جمع medullae)

۱- داخلی‌ترین بخش یک عضو یا ساختمان ۲- بصل‌النخاع

medullary

مدولری

۱- مربوط به مدولا ۲- مربوط به مغز استخوان ۳- مربوط به طناب نخاعی (نخاع)

Medulloblast

مدولوبلاست

نوعی سلول تمایز نیافته لوله عصبی رویان که ممکن است به نورو بلاست یا اسپونژیو بلاست تبدیل شود.

Medulloblastoma

مدولوبلاستوما: یک تومور بدخیم و بسیار حساس به پرتو مغزی که از سلول‌های تمایز نیافته عصبی تشکیل شده و معمولاً به‌عنوان نوعی تومور اولیه عصبی- اکتودرمی در نظر گرفته می‌شود. اکثر مدولوبلاستوماها در کودکان بروز و در نزدیکی ریشه بطن چهارم مغز (حفره میانی مغز پسین که حاوی مایع مغزی – نخاعی است) بروز پیدا می‌کند.

Metacarpal

متاکارپال، یکی از استخوان‌های متاکارپ، متاکارپ بخشی از دست است که در بین مچ و انگشتان قرار دارد و اسکلت آن از پنج استخوان (متاکارپال‌ها) تشکیل می‌شود که از مچ تا فالنکس‌ها امتداد دارند.

Microphthalmos

میکروفتالمی، کوچکی غیرطبیعی تمام ابعاد یک چشم یا هر دو چشم

Monochorionic

منوکوریونی، تک کوریونی، داشتن یک کیسه کوریونی یا تکامل پیدا کردن در آن که در مورد دوقلوهای تک‌زیگوتی به‌کار می‌رود.

Morphogenesis

ریخت‌زایی یا مورفوژنز: دگرگونی و تکامل شکل، همانند تکامل شکل یک بخش یا عضو خاص بدن و یا روند تکامل در افراد به نوعی که فرد به شکلی در می‌آید که اکثر افراد گونه به آن شکل نزدیک هستند.

Morula

مورولا، ۱- توده توپری از سلول‌ها که در اثر تقسیم زیگوت ایجاد می‌شود. ۲- جسم انکلوزیونی قابل مشاهده در لکوسیت‌های در گردش در ارلیشیوز (ehrlichiosis) {ارلیشوز نوعی بیماری تب‌دار ناشی از آلودگی با باکتری‌هایی از جنس ارلیشیا می‌باشد}.

Myenteric

میانترونی، مربوط به پوشش عضلانی روده

Myenteric plexus

شبکه میانتریک، بخشی از شبکه روده‌ای که در داخل لایه عضلانی (tunica muscularis) قرار دارد.

Nephritis

نفریت، به معنای التهاب کلیه، بیماری تخریبی یا پرولیفراتیو کانونی یا منتشر که ممکن است گلومرول، توبول یا بافت بینابینی کلیه را درگیر کند.

Nevoid

نووئید، شبیه خال

خال (nevus) : ۱- هرگونه ضایعه مادرزادی پوست، یکی از نشانه‌های موجود در زمان تولد ۲- شکلی از هامارتوم که نوعی بدشکلی ثابت با حدود مشخص در پوست و گاهی اوقات در مخاط دهان است که علت خارجی ندارد. مقدار اضافی (یا کمبود) یک بافت که ممکن است شامل اپیدرم، بافت همبند یا عناصر عصبی و یا عروقی باشد.

Onychodystrophy

اونیکودیستروفی،

دیستروفی ناخن، بدشکلی ناخن

Pharyngeal

فارنژیال، مربوط به حلق

Pharynx

فارنکس، گلو، حلق

حفره عضلانی – غشایی که در پشت حفرات بینی، دهان و حنجره قرار گرفته است و با این حفرات و نیز با مری ارتباط دارد.

Pheochromocytoma

فئوکروموسیتوم:

تومور بافت کرومافین مدولای غده فوق کلیه یا پاراگانگلیون‌های سمپاتیک علایم بیماری به‌ویژه فشار خون بالا، بازتابی از افزایش ترشح اپی نفرین و نورایی نفرین می‌باشند.

Piebaldism

حالت ابلق، دورنگی

شکل مادرزادی و آتوزوم غالب هیپوملانوز که با نواحی تکه‌ای پوست روشن یا سفید مشخص می‌شود و اغلب با سفید شدن موهای جلوی سر همراه است.

Postaxial

پس‌محوری، پشت‌محوری

در آناتومی به سطح داخلی (اولنار) اندام فوقانی و سطح خارجی (فیبولار) اندام تحتانی گفته می‌شود. (مثال پلی داکتیلی پس‌محوری)

Preaxial

پیش‌محوری

قرار گرفته در جلوی یک محور، در آناتومی برای اشاره به نمای خارجی (رادیال) اندام فوقانی و نمای داخلی (تیبیال) اندام تحتانی کابرد دارد.

Presomite

پره سومیت

اشاره به رویان در مرحله قبل از ظهور سومیت‌ها که در انسان روز نوزدهم پس از لقاح می‌باشد.

Primitive streak

شیار اولیه

نوار سفید کم‌رنگی که درانتهای دمی دیسک رویانی، به دنبال حرکت سلول‌ها در هنگام شروع تشکیل مزودرم به‌وجود می‌آید و اولین نشانه تشکیل محور رویان است.

Prolabium

پرولابیوم

بخش مرکزی و برجسته لب فوقانی

Pulmonary hypertension

هایپرتانسیون ریوی،

افزایش غیرطبیعی فشار خون در گردش خون ریوی

Pyknosis

پیکنوز، ضخیم‌شدگی

به خصوص تحلیل سلولی به طوری که هسته سلول چروکیده می‌شود و کرماتین به توده جامد و بی شکلی تبدیل می‌شود (pyknotic : پیکنوزی)

Rhabdomyosarcoma

رابدومیوسارکوم

تومور شدیداً بدخیم عضله مخطط که از سلول‌های مزانشیمی اولیه مشتق می‌شود.

Rhizomelic

ریزومليک، مربوط به مفاصل ران و شانه‌ها (ریشه‌های اندام)

Sacrolumbar

ساکرولومبار، خاجی- کمری

مربوط به استخوان خاجی و کمر {sacrum : استخوان سه ضلعی (مثلثی شکل) که دقیقاً زیر مهره‌های کمری می‌باشد.}

Schizencephalic

اسکیزنسفالی

وجود شکاف‌های غیرطبیعی در مغز را گویند.

Scrotum

اسکروتوم، بیضه‌دان

کیسه حاوی بیضه‌ها و ارگان‌های فرعی آن

Sequele

عوارض ماندگار

شرایط ناخوشایندی که به دلیل شرایط یا حوادث دیگر و یا به دنبال آن به‌وجود می‌آید.

Situs inversus

سیتوس اینورسوس،

جابه‌جایی طرفی احشای شکم و سینه (situs به معنای محل یا موقعیت است)

Spondyloepiphyseal dysplasia

دیسپلازی اسپوندیلو- اپی فیزی

دیسپلازی ارثی مهره‌ها و اندام‌ها که منجر به نوعی کوتولگی همراه با تنه کوتاه می‌شود و اغلب با کوتاهی اندام‌ها در اثر ناهنجاری‌های اپی فیزی همراه است.

Strangulation

انسداد، اختناق

۱- خفگی یا قطع تنفس در اثر فشار یا انسداد

۲- توقف جریان خون در قسمتی از بدن به دلیل فشار وارد شده.

Syndactyly

سین داکتیلی

باقی ماندن پوست بین انگشتان دست یا پا که باعث اتصال کامل یا نسبی آنها به‌هم می‌شود.

Synpolydatyly

سین پلی داکتیلی

درجات متغیری از وجود هم‌زمان پلی داکتیلی (انگشت اضافه) و سین داکتیلی (چسبیده بودن انگشت‌ها به‌هم) در دست و پاها

Thanatophoric dysplasia

دیسپلازی تانافوریک

نوعی دیسپلازی اسکلتی کشنده است که به صورت کوتاهی بسیار زیاد اندام‌ها، دفرمه شدن قفسه سینه و بزرگی نسبی سر تظاهر می‌یابد.

Zana pellucida

زونا پلوسیدا

لایه ترشحی شفاف فاقد سلول که تخمک را احاطه می‌کند.

فصل ۷

Acral

انتهایی، درگیرکننده یا مربوط به یک اندام یا انتهای دیگر بدن

Adenoma sebaceum

آدنوم سباسه

۱- هیپرپلازی سباسه، نوعی ضایعه گرد و کم‌رنگ که متشکل از غدد سباسه بدشکل است و معمولاً در صورت افراد مسن دیده می‌شود. ۲- نام غیر دقیقی است که در سطح وسیع برای هامارتوم صورت در توبروز اسکلروزیس به‌کار می‌رود.

Angiokeratoma

آنژیوکراتوم

نوعی بیماری پوستی که در آن تلانژکتازی یا رشد زگیلی به صورت گروهی و همراه با ضخیم شدن اپیدرم رخ می‌دهد.

Arrhythmia

آرتیمی

انحراف از ریتم طبیعی ضربان قلب که این انحرافات شامل اختلالات سرعت، نظم، جایگاه منشاء ایمپالس و توالی فعالیت‌ها است.

Azoospermia

آزواسپرمی

فقدان اسپرم زنده در مایع منی، بر اساس این‌که علت آن انسداد لوله‌ها یا مجاری باشد و یا درغیاب انسداد رخ دهد به نوع انسدادی و غیر انسدادی تقسیم می‌شود.

Blaschko lines

خطوط بلاسکو

یک الگوی تکوینی در پوست که در موزائیسم غیرفعال‌سازی کروموزم X مشاهده می‌شود.

Cardiomyopathy

کاردیوپاتی

۱- یک اصطلاح تشخیصی کلی برای اشاره به بیماری اولیه غیرالتهابی قلب

۲- به‌صورت اختصاصی‌تر فقط در مورد اختلالاتی به‌کار می‌رود که فقط میوکارد را درگیر می‌کنند علت آنها ناشناخته بوده و سایر اعضاء درگیر نمی‌شوند.

Coloboma

کلوبوما

۱ـ نوعی فقدان یا نقص بافتی

۲ـ نقص بافت بینایی ناشی از عدم بسته شدن بخشی از شکاف جنینی. ممکن است باعث نقص مشیمیه، جسم مژگانی، پلک، عنبیه، عدسی، عصب بینایی یا شبکیه گردد.

Congenital cataract

کاتاراکت مادرزادی، آب مروارید مادرزادی

۱ـ کاتارکت موجود در هنگام تولد که معمولاً دو طرفه است و ممکن است خفیف یا شدید و بسته به اندازه، تراکم و محل آن احتمال دارد باعث آسیب یا عدم آسیب بینایی شود.

۲ـ کاتاراکت تکاملی، نوعی کاتاراکت کوچک در افراد جوان که در اثر سوء تغذیه، مسمومیت، التهاب یا عوامل ارثی رخ می‌دهد و به ندرت بر بینایی اثر می‌گذارد.

Diastasis

دیاستاز

۱ـ در رفتگی یا جدا شدن دو استخوان که در حالت طبیعی به یکدیگر متصل هستند و هیچ‌گونه مفصل حقیقی بین آنها وجود ندارد. هم‌چنین جدایی بیش از حد طبیعی استخوان‌های متصل به دنده‌ها را می‌گویند.

۲- دوره پر شدن نسبتاً آرام بطن‌ها که درست قبل از سیستول دهلیزی چرخه قلبی رخ می‌دهد.

Diastasis recti abdominis

جدا شدن ماهیچه‌های راست شکمی از دیواره شکمی که ممکن است مادرزادی باشد و نیز در طی حاملگی رخ دهد به‌خصوص در حاملگی‌های پشت‌سرهم یا در چند قلوزایی بیش‌تر رخ می‌دهد.

Dilated cardiomyopathy

کاردیومیوپاتی اتساعی

اتساع بطنی، اختلال عملکرد انقباضی در سیستول و اغلب نارسایی قلب که پیش‌رونده است. ممکن است جنبه ارثی یا اکتسابی داشته باشد. اشکال ارثی آن با جهش‌های فراوان اتوزوم غالب مرتبط می‌باشند که عمدتاً پروتئین‌های دخیل در ساختار عضله را کد می‌کنند. علل موارد اکتسابی عبارتند از میوکاردیت، بیماری شریان کرونری، بیماری‌های سیستمیک و سموم مؤثر بر میوکارد

Earlobe

لاله گوش

بخش گوشتی پائین گوش خارجی

Anterior earlobe

لاله گوش جهت‌گیری شده به سمت جلو یا قدامی

Endocardial fibroelastosis

فیبرو الاستوز اندوکارد

ضخیم‌شدگی لکه‌ای و منتشر دیواره اندوکارد به‌ویژه در بطن چپ که ناشی از تکثیر بافت کلاژنی و الاستیک است. اغلب با ناهنجاری‌های مادرزادی قلب همراه است.

Epilepsy

اپی لپسی، صرع

گروهی از سندرم‌ها که با اختلالات حمله‌ای و گذرای عملکرد مغز مشخص می‌شوند و تظاهرات احتمالی آنها شامل اختلال دوره‌ای یا کاهش سطح هوشیاری پدیده‌های حرکتی غیرطبیعی، اختلالات حسی یا روانی و یا اختلال سیستم اعصاب خودکار می‌باشند. این علائم در اثر ناهنجاری در فعالیت‌های الکتریکی مغز ایجاد می‌شوند.

Hemihyperplasia

همی هایپرپلازی

افزایش غیرطبیعی تعداد سلول‌های طبیعی در یک طرف بدن یا نیمه‌ای از یک عضو یا بخش.

Hemihypertrophy

همی هایپرتروفی

رشد بیش از حد یک طرف بدن یا بخشی از آن

Heterotopia

هتروتوپی

جابه‌جایی یا قرار گرفتن بخش‌ها در محل نادرست، وجود یک بافت در محل غیر طبیعی

Hydrocephalus

هیدروسفالوس

نوعی وضعیت مادرزادی یا اکتسابی است که ویژگی آن اتساع بطن‌های مغزی است و معمولاً در اثر انسداد مسیرهای عبور مایع مغزی- نخاعی ایجاد می‌شود، که با تجمع مایع مغزی- نخاعی در جمجمه همراه است. به‌طور بارز با بزرگ شدن سر، برجستگی پیشانی، آتروفی مغز، اختلالات روانی و تشنج همراه است.

Hypergonadotropic hypogonadism

هیپوگنادیسم هایپرگنادو تروپیک

هیپوگنادیسم همراه با مقادیر بالای گنادوتروپین‌ها مثلاً در سندرم کلاین فلتر

Hyperplasia

هایپرپلازی

افزایش غیرطبیعی تعداد سلول‌های طبیعی در یک عضو یا بافت، بدون از بین رفتن نظم سلول‌ها که منجر به افزایش حجم آن عضو یا بافت می‌شود.

Hypoglycemia

هیپوگلیسمی

کاهش غلظت گلوکز خون که ممکن است منجر به هیپوترمی، سردرد و علائم جدی نورولوژیک شود.

Hypogonadism

هیپوگنادیسم

کاهش فعالیت عملکردی گنادها که با تاخیر رشد، تکامل جنسی و بروز صفات ثانویه جنسی همراه است.

Hypophosphatemia

هیپوفسفاتمی

کاهش میزان فسفات خون مثل حالتی که در هیپوفسفاتازی رخ می‌دهد. در هیپوفسفاتازی که نوعی نقص مادرزادی متابولیسمی است کاهش غیرطبیعی آلکالین فسفاتاز سرم و دفع ادراری فسفو اتانل آمین رخ می‌دهد و تظاهر آن در نوزادان به‌صورت راشی‌تیسم و در بزرگسالان به‌صورت استئومالاسی است.

Incontinentia pigmenti

اینکانتی نتا پیگمنتی، ریزش پیگمان

نوعی اختلال ارثی است که در آن ضایعات پوستی پیگمانته به اشکال عجیب و غریب ایجاد می‌شوند که ابتدا وزیکولی بوده و بعداً به شکل زگیلی در می‌آیند. همراه با این ضایعات نقایص استخوانی، چشمی و دستگاه عصبی مرکزی نیز ایجاد می‌شوند.

Macrostomia

ماکروستومی

اندازه بیش از حد طبیعی پهنای دهان

Microcephaly

میکروسفالی

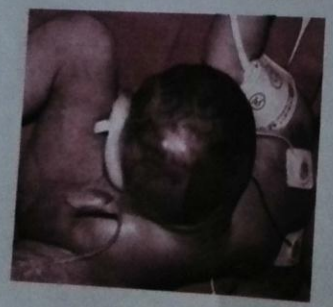
کوچکی غیرطبیعی سر

Neuropathy

نوروپاتی

اختلال عملکردی یا تغییر پاتولوژیک سیستم عصبی محیطی که گاهی برخلاف نوریت محدود به ضایعات غیرالتهابی است.

Omphalocele



امفالوسل

برآمدگی بخشی از روده از میان دیواره شکم در محل ناف در هنگام تولد

Osteogenesis imperfecta

اوستئوژنز ایمپرفکتا

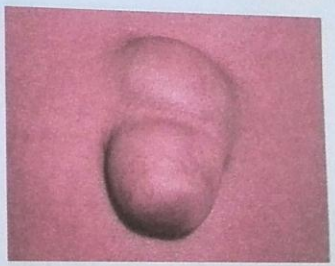
استخوان‌سازی ناقص، که شامل انواع مختلفی از اختلالات کلاژن می‌باشد که توارث متغیری داشته و از بیوسنتز ناقص کلاژن نوع یک ناشی می‌شوند. این اختلالات با استخوان‌های شکننده و استئوپروتیک که به راحتی می‌شکنند، مشخص می‌شوند. سایر علائم شامل صلبیه آبی رنگ، استخوان‌های نرم و تشکیل ناقص دندان‌ها است.

Sensorineural

حسی- عصبی،

مربوط به یک عصب حسی یا مکانیسم حسی

Umbilical hernia



فتق نافی

نوعی فتق شکمی که در آن روده در سمت داخل ناف و شکاف دیواره شکم قرار دارد و رودهٔ بیرون‌زده با پوست و بافت زیر جلدی پوشیده می‌شود.

فصل ۸

Club foot

پاچنبری

پای پیچ خورده به‌طور مادرزادی که همان talipes می‌باشد.

نوعی دفورمه شدن مادرزادی که در آن پا به سمت خارج پیچ می‌خورد و از شکل و اندازه طبیعی خود خارج می‌شود.

Dysentery

دیسانتری، اسهال خونی

التهاب روده، مخصوصاً التهاب روده بزرگ شایع‌ترین عامل ایجاد دیسانتری عفونت با شیگلا و آمیب است. هرچند مواد شیمیایی نیز می‌توانند باعث ایجاد آن شوند. مشخصه‌های این حالت مدفوع خونی و درد شکمی است.

Dysplasia

دیسپلازی

۱- ناهنجاری یا اختلال تکامل، ۲- در پاتولوژی به تغییر اندازه، شکل و سازماندهی سلول‌های بالغ گفته می‌شود.

Dystonia

دیس تونی،

حرکات دیس کینتیک ناشی از اختلال تونیسیته عضله

edema

ادم، تورّم

تجمع غیرطبیعی مایع در فضاهای خارج سلولی بدن

Epiphyseal dysplasia

دیسپلازی اپی فیزی

رشد و استخوان‌سازی ناقص اپی فیزها همراه با منظره متقوط در رادیوگرافی و کوتاهی جثه که با بیماری غده تیروئید ارتباط ندارد

Hepato splenomegaly

هپاتواسپلنومگالی

بزرگی کبد و طحال

Hyperhidrosis

هایپرهیدروز

تعریق بیش از حد

Proteinuria

پروتئینوری

افزایش پروتئین‌های سرم در ادرار مثلاً در اثر بیماری کلیه یا بعد از ورزش سنگین

Scoliosis

اسکولیوز

انحنای جانبی ستون مهره‌ها

Inbreeding

درون‌آمیزی

آمیزش میان افرادی که دارای خویشاوند نزدیک و یا دارای ساختار ژنتیکی کاملاً شبیه به‌هم هستند.

فصل ۹

Anencephaly

آنسفالی

فقدان مادرزادی کالواریا (Calvaria) یا بخش بالایی جمجمه که با فقدان کامل نیمکره‌های مغز یا کاهش آنها تا حد توده‌هایی کوچک همراه است.

Ankylosis

آنکیلوز

بی‌تحرکی مفصل به علت بیماری، جراحت یا عمل جراحی

Congenital dislocation of the hip

در رفتگی یا جابه‌جایی تکوینی و مادرزادی لگن خاصره (یا مفصل ران)

Dermatoglyphics

مطالعه خطوط انگشتان

مطالعه الگوهای خطوط پوست انگشتان دست، کف‌دست، انگشتان پا و کف‌پا.

Glaucoma

گلوکوم، آب سیاه

گروهی از بیماری‌های چشمی که مشخصه آنها افزایش فشار داخل چشمی است که باعث ایجاد تغییرات پاتولوژیک در دیسک بینایی و نقایص تهیک میدان بینایی می‌شوند.

Ischemia

ایسکمی، کاهش خون در بخشی از بدن که معمولاً ناشی از تنگی عملکردی یا انسداد واقعی یک رگ خونی می‌باشد.

Manic depression

افسردگی شیدایی

نوعی افسردگی که در آن دوره‌های شیدایی و افسردگی (مانند آن‌چه در اختلالات دو قطبی دیده می‌شود) دیده می‌شود. حالت شیدایی مرحله‌ای از اختلالات دو قطبی است که با معاشرتی بودن، سرخوشی، تهییج، تحریک‌پذیری بیش از حد، بیش فعالی و افزایش سرعت افکار و عقاید مشخص می‌شود.

Multiple sclerosis (MS)

اسکلروز مولتیپل، اسکلروز متعدد

بیماری ام اس، نوعی دمیلینه شدن که به‌صورت ایجاد پلاک در قسمت‌هایی از ماده سفید سیستم اعصاب مرکزی رخ می‌دهد و گاهی اوقات تا ماده خاکستری گسترش می‌یابد. علائم شامل ضایعات ماده سفید، ضعف عضلانی، ناهماهنگی، آشفتگی‌های کلامی و مشکلات بینایی است.

Peptic ulcer

زخم پپتیک، زخم غشای مخاطی مری، معده و دوازدهه که در اثر فعالیت اسید معده به‌وجود می‌آید.

Psoriasis

پسوریازیس، سوریازیس

درماتوز راجعه ارثی و مزمن که ویژگی آن وجود ماکول‌های قرمز روشن و منتشر (با حدود مشخص) و پاپول‌ها یا پلاک‌های پوشیده شده با ورقه‌های تیغه‌ای نقره‌ای رنگ می‌باشد.

as Pyloric stenosis

تنگی پیلور

انسداد مجرای پیلور معده که ممکن است مادرزادی یا اکتسابی باشد.

Spina bifida

اسپینا بیفیدا

نوعی ناهنجاری تکاملی است که با نقص در بسته شدن قوس مهره‌ای مشخص می‌شود این ناهنجاری دو حالت دارد: در نوع کیستیک مننژ از طریق این نقص بیرون می‌آید اما در نوع مخفی مننژ از نقص مهره‌ای خارج نمی‌شود.

Spondylitis ankylosing

اسپوندیلیت آنکلیزیون

آرتریت روماتوئید مهره‌ها که عمدتاً افراد جوان را مبتلا می‌کند. شکلی از بیماری تخریب‌کننده مفاصل است که نخاع را درگیر می‌کند و اتیولوژی آن ناشناخته است. این بیماری به علت التهاب مفاصل ساکروایلیاک، بین مهره‌ای و دنده‌ای- مهره‌ای و درد و سفتی این مفاصل به‌وجود می‌آید. این حالت ممکن است به سمت سفتی کامل ستون مهره‌ها و قفسه سینه پیشرفت کند.

Ulcerative colitis

کولیت اولسراتیو

زخم‌شدگی مزمن کولون (عمدتاً در مخاط و زیر مخاط) که علائم آن عبارتند از: درد کرامپی شکم، خون‌ریزی از مقعد، ترشح خون، چرک و موکوس به‌صورت شل که با دفع ذرات مدفوع همراه است.

فصل ۱۰

Anemia

کم‌خونی

کاهش تعداد اریتروسیت‌ها، مقدار هموگلوبین یا حجم گلبول‌های قرمز در خون به کمتر از مقادیر طبیعی که می‌تواند دلیلی بر وجود اختلالات و بیماری‌های مختلف باشد.

Aplasia

آپلازی، عدم تکامل یک عضو یا بافت

Aplastic anemia

کم‌خونی آپلاستیک

گروه متنوعی از کم‌خونی‌ها که مشخصات آنها عبارتند از: سرکوب مغز استخوان و جایگزین شدن سلول‌های خون‌ساز با چربی که باعث پان سیتوپنی می‌شود و اغلب با گرانولوسیتوپنی و ترومبوسیتوپنی همراه است.

Aplastic crisis

بحران آپلاستیک

شایع‌ترین نوع بحران سلول داسی‌شکل و یک بیماری موقتی که با ناپدید شدن ناگهانی اریتروبلاست‌ها از مغز استخوان مشخص می‌شود. این وضعیت تحت شرایط مختلفی از جمله حالت‌های همولیتیکی و عفونی ایجاد می‌گردد.

Cooley's anemia

کم‌خونی کولی، کم‌خونی ماژور، تالاسمی ماژور

نوع هموزیگوت تالاسمی بتا که در آن هموگلوبین A وجود ندارد این نوع تالاسمی در دوره نوزادی ظاهر می‌شود و با کم‌خونی همولیتیک، هیپوکرومیک و میکروسیتیک، هپاتواسپلنومگالی دفورمه شدن اسکلتی، چهره مغولی و بزرگی قلب تظاهر می‌یابد.

Hypochromic

هیپوکرومیک

۱ـ کاهش غیرطبیعی میزان هموگلوبین اریتروسیت‌ها

۲- کاهش غیرطبیعی پیگمانتاسیون به‌ویژه کمبود کروماتین در هسته سلول

Methemoglobin

مت هموگلوبین

نوعی رنگدانه هماتوژن که در اثر اکسیداسیون اتم آهن هموگلوبین از حالت فرو به حالت فریک ساخته می‌شود. مقدار کمی از این رنگدانه به‌طور طبیعی در خون یافت می‌شود، اما آسیب‌ها یا عوامل سمّی سبب می‌شوند نسبت بیش‌تری از هموگلوبین به مت هموگلوبین تبدیل شود. این ماده به‌عنوان حامل اکسیژن عمل نمی‌کند.

Microcytic

میکروسیتیک

۱- حالب اریتروسیت‌ها با اندازه غیرطبیعی و کوچک (قطر ۵ میکرون یا کم‌تر)

۲- حالت سلول‌های میکروگلیال

Microcytosis

میکروسیتوز یا میکروسایتمی

حالتی که اریتروسیت‌ها کوچک‌تر از وضعیت طبیعی باشند که همان microcythemia است.

Osteomyelitis

استئو میلیت،

التهاب استخوان به‌صورت موضعی یا کلی در اثر عفونت که معمولاً ناشی از ارگانیسم‌های پیوژن (چرکزا) می‌باشد.

Postnatal

رخ دهنده در دوره پس از تولد یا اشاره به نوزاد

Priapism

پریاپیسم، نعوظ مداوم

نعوظ مداوم و غیر طبیعی آلت تناسلی مردانه که با درد و حساسیت همراه است.

Rheumatism

روماتیسم

هریک از اختلالاتی که با التهاب، تخریب یا ناهنجاری‌های متابولیک ساختمان‌های بافت همبند به‌ویژه مفاصل و ساختار وابسته به آن مشخص می‌شوند و علائم آنها شامل درد، سفتی مفاصل یا محدودیت حرکات می‌باشند.

Sickle cell crisis

بحران سلول داسی شکل

اصطلاح کلی که در مورد وضعیت‌های حاد و شدید مشاهده شده در پیشرفت بیماری سلول داسی از جمله بحران همولیتیک و بحران انسداد عروقی به کار می‌رود.

Sickling

پیدایش سلول‌های داسی‌شکل در خون

Thrombosis

ترومبوز

تشکیل یا وجود ترومبوز یا لخته سازمان یافته در دیوارهٔ عروق که باعث انسداد عروق می‌شود. برخی بین تشکیل ترومبوز و لخته ساده، تفاوت قایل می‌شوند.

Vasoocclusion

انسداد عروق خونی

فصل ۱۱

Adrenomyeloneuropathy

آدرنومیلونوروپاتی

نوعی وضعیت ارثی مرتبط با آدرنو لکودیستروفی که شامل تحلیل رفتن طناب نخاعی و نوروپاتی محیطی است.

Analgesia

آنالژزی

۱ـ عدم حساسیت به درد

۲- تسکین درد بدون از دست دادن هوشیاری

Arachnodactyly

آراکنوداکتیلی

افزایش طول و باریک شدن انگشتان دست‌ها و پاها

Cardiac valves

دریچه‌های قلبی

دریچه‌هایی که جریان خون را در داخل و در حین خروج از قلب کنترل می‌کنند.

Cirrhosis

سیروز کبدی

گروهی از بیماری‌های کبدی که مشخصات آنها عبارتند از التهاب پیشابینی کبد، از بین رفتن ساختار طبیعی کبد و فیبروزکبدی

Coma

کما، اغماء

حالت فقدان هوشیاری که در آن بیمار حتی با استفاده از محرک‌های دردناک بیدار نمی‌شود.

Convulsion

تشنج

۱ـ انقباض غیر ارادی یا مجموعه‌ای از انقباضات عضلات ارادی

۲- حمله منفرد صرع که اغلب بر اساس شکل بروز نام‌گذاری می‌شود.

dementia

زوال عقل، جنون

از دست رفتن عمومی توانایی‌های شناختی که آسیب حافظه و یک یا چند مورد زیر را در بر می‌گیرد: اختلال در توانایی

برنامه‌ریزی، سازمان‌دهی و تفکر انتزاعی. این اصطلاح کاهش عملکرد شناختی ناشی از افسردگی یا دیگر اختلالات عملکرد ذهنی را شامل نمی‌شود.

dysarthria

دیس‌آرتری

تلفظ نادرست کلمات در اثر اختلالات کنترل عضلانی، ناشی از آسیب دیدگی دستگاه عصبی مرکزی یا محیطی

Eczema

اگزما

درماتیت پاپولو وزیکولر خارش‌دار که ویژگی‌های اولیه آن به‌صورت قرمزی (اریتم)، ادم و ارتشاح التهابی در پوست، ترشح وزیکولاسیون، دلمه بستن و پوسته‌ریزی و در مراحل بعدی ضخیم‌شدگی، نشانه‌های خارش و تغییر رنگ (پیگمانتاسیون) رخ می‌دهد.

Electro encephalogram(EEG)

الکتروآنسفالوگرام

ثبت پتانسیل‌های مغزی حاصل از نوسان‌های خودبخودی که از سلول‌های عصبی مغزی منشاء می‌گیرند. این پتانسیل‌ها به صورت امواج به نظر می‌رسند.

Encephalomyopathy

انسفالومیوپاتی

هر نوع بیماری که مغز و ماهیچه را درگیر کند.

Encephalopathy

آنسفالوپاتی

هرگونه بیماری تحلیل رونده مغز را می‌گویند.

Episode

حمله، دوره

نوعی واقعه قابل توجه در جریان یک مجموعه حوادث پی‌درپی

Femur

فمور، استخوان ران

درازترین و بزرگ‌ترین استخوان بدن که از لگن تا زانو امتداد دارد، سر آن با استخوان لگن مفصل می‌شود و در قسمت دیستال همراه با کشکک و استخوان تیبیا (درشت نی) مفصل زانو را تشکیل می‌دهد.

Fovea

لکه زرد، فووآ

گودی یا فرورفتگی کوچک که اغلب به تنهایی برای اشاره به فرو رفتگی مرکزی شبکیه چشم به‌کار می‌رود.

Hemi anopia

همی آنوپی

کاهش بینایی یا کوری در نیمی از میدان بینایی یک یا دو چشم، وجود اسکوتوم در کم‌تر از نیمی از میدان بینایی یک یا دوچشم.

Hemiplegia

همی پلژی

فلج یک طرف بدن

Hemolytic anemia

کم‌خونی همولیتیک

گروهی از کم خونی‌های حاد و مزمن، ارثی یا اکتسابی که با کاهش طول عمر اریتروسیت‌های بالغ و ناتوانی مغز استخوان برای جبران کاهش طول عمر آنها مشخص می‌شود.

Hepatomegaly

هپاتومگالی

بزرگ شدن کبد

Hyperammonemia

هایپرآمونمی

نوعی اختلال متابولیکی که ویژگی آن افزایش میزان آمونیاک خون است.

Hypersplenism

هایپراسپلنیسم

افزایش بیش از حد عملکرد همولیتیک طحال که منجر به کاهش اجزای خون محیطی، افزایش سلول‌های مغز استخوان و بزرگی طحال می‌شود.

Jaundice

یرقان، زردی

زرد شدن پوست، صلبیه، غشاهای مخاطی و مواد دفعی که در اثر هایپربیلی روبینی و رسوب رنگدانه‌های صفراوی به‌وجود می‌آید.

Kayser – Fleischer ring

حلقه کایزر- فلشر

نوعی حلقه رنگی خاکستری- سبز تا طلایی که در حاشیه خارجی قرنیه در اثر رسوب مس در بیماری ویسلون و یا سایر بیماری‌های کبدی مشاهده می‌شود.

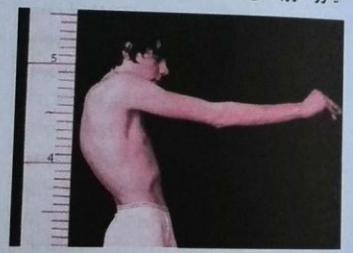
Kyphoscoliosis

کیفواسکولیوز

انحنای جانبی و رو به عقب ستون مهره‌ها

Kyphosis

کیفوز، گوژپشتی



افزایش غیرطبیعی تحدب در انحنای ستون فقرات سینه‌ای در حالتی که از پهلو مشاهده شود.

Lactic acidosis

اسیدوز لاکتیک

اسیدوز متابولیک به علت افزایش اسید لاکتیک در خون در اثر عواملی که سبب اختلال تنفسی سلولی می‌شوند.

Menarche

منارک،

تثبیت یا شروع عملکرد قاعدگی

Metabolic acidisis

اسیدوز متابولیک

اسیدوز غیر تنفسی، اختلالی که در آن به علت فقدان مواد بازی یا احتباس اسیدهای غیرآلی یا غیرفرار، وضعیت اسیدی- بازی به سمت وضعیت اسیدی جابه‌جا می‌شود.

Metachromatic granules

گرانول‌های متاکروماتیک

نوعی آنکلوزیون سلولی گرانولر که در بسیاری از سلول‌های باکتریایی وجود دارد، که دارای تمایل به رنگ‌های قلیایی است و موجب رنگ‌پذیری نامنظم سلول می‌شود.

Migraine

میگرن

مجموعه علائمی از سردردهای دوره‌ای که معمولاً یک طرفه و موقت هستند. سردرد اغلب با تحریک‌پذیری، تهوع، استفراغ، یبوست یا اسهال و فتوفوبی همراه است و قبل از ایجاد آن انقباض شریان‌های جمجمه رخ می‌دهد که اغلب منجر به بروز علائم پیش درآمد حسی به‌خصوص چشمی می‌شود و اتساع عروق مذکور رخ می‌دهد.

Myopathy

میوپاتی

هرگونه بیماری عضله را گویند.

Neutropenia

نوتروپنی

کاهش تعداد نوتروفیل‌ها در خون

Nystagmus

نیستاگموس

حرکات سریع و غیر ارادی کره چشم (افقی، عمودی، چرخشی یا مخلوطی از دو نوع)

Ochronosis

اکرونوز

رسوب رنگدانه تیره دربافت‌های بدن که معمولاً ناشی از آلکاپتونوری است و با تیره شدن ادرار و تغییر رنگ و تیره شدن

صلبیه و گوش‌ها مشخص می‌شود.

Oculocutaneous albinism

آلبینیسم چشمی- پوستی

نوعی آلبینیسم انسانی که ده نوع از آن وجود دارد و همه آنها از نظر کاهش پیگمانتاسیون ملانوتیک مو،پوست، چشم‌ها، ترس از نور، نیستاگموس و کاهش حدت بینایی مشترک می‌باشند.

Optic atrophy

آتروفی دیسک بینایی

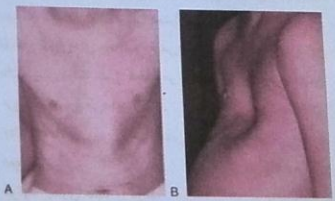
آتروفی بینایی در اثر تحلیل رشته‌های عصبی راه بینایی و عصب بینایی ایجاد می‌شود.

Osteoporosis

استئوپروز، پوکی استخوان

تراکم غیرطبیعی استخوان که ممکن است ایدیوپاتیک (بی علت) و یا ناشی از بیماری‌های دیگر باشد.

Pectus carinatum



پکتوس کاریناتوم، سینه کفتری

گروهی از دفرمیتی‌های دیواره قدامی قفسه سینه که با بیرون‌زدگی استرنوم (جناغ) و غضروف‌های دنده‌ای مشخص می‌شوند.

Pectus excavatum

پکتوس اکسکاواتوم، سینه قیفی شکل

سینه فرورفته نوعی ناهنجاری مادرزادی است که در آن جناغ سینه دچار فرورفتگی می‌شود.

Seizure

تشنج، حمله تشنجی

۱- حمله ناگهانی یا عود یک بیماری

۲- حمله منفرد صرع که اغلب براساس شکل بروز نام‌گذاری می‌شود.

Spasticity

اسپاستیسیته، داشتن حالت اسپاتیک

حالتی که در آن عضلات سفت می‌شوند و حرکات با دشواری انجام می‌گیرند.

Splenectomy

اسپلنکتومی

برداشت طحال

Substantia nigra

ماده سیاه

لایه‌ای از ماده خاکستری که سقف (تگمنتوم) مغز میانی را از ستون مغز جدا می‌کند.

Tegmen

تگمن،

ساختمان پوشاننده یا سقف

Tegmen tepani

تگمن تمپانی،

لایه نازک استخوانی است که سقف حفره تمپانیک را تشکیل می‌دهد و آن را از حفره جمجمه جدا می‌کند.

Thrombocytopenia

ترومبوسیتوپنی

کاهش تعداد پلاکت‌ها در گردش خون

Thrombophilia

ترومبوفیلی

تمایل به تشکیل ترومبوز یا لخته سازمان یافته خون در دیواره عروق که موجب انسداد عروق می‌شود.

Virilization

ویریلیزاسیون، مردانگی، مردانه شدن

معمولاً به بروز صفات ثانویه مردانه در زنان یا افراد مذکر نابالغ گفته می‌شود.

Xanthoma

گزانتوم

تومور تشکیل شده از سلول‌های کف‌آلود پر از چربی که این سلول‌ها هیستوسیت‌های حاوی چربی در سیتوپلاسم خود می‌باشند.

فصل ۱۲

Anesthesia

بی‌حسی، بی‌هوشی

۱- از بین رفتن حس معمولاً در اثر آسیب‌دیدگی یک عصب گیرنده

۲- از بین رفتن توانایی احساس درد در اثر تجویز یک دارو یا مداخله طبی دیگر

Apnea

آپنه،

قطع شدن تنفس

Hyperthermia

هایپرترمی، هایپرپیرکسی

افزایش بیش از حد طبیعی دمای بدن

Intubation

لوله گذاری

تعبیه لوله‌ای در داخل یکی از مجاری بدن یا اعضای توخالی مانند نای

Leukemia

لوسمی، سرطان خون

بیماری پیش‌رونده و بدخیم اعضای خون‌ساز که با اختلال در تکثیر و تکامل لکوسیت‌ها و پیش‌سازهای آنها در خون و مغز استخوان مشخص می‌شود.

Leukopenia

لکوپنی

کاهش تعداد لکوسیت‌های خون به حد کمتر از ۵۰۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب

Lupus erythematosus

لوپوس اریتماتوز

گروهی از بیماری‌های مزمن بافت هم‌بندی که به دو شکل اصلی تظاهر می‌یابند: لوپوس اریتماتوز جلدی و سیستمیک

فصل ۱۳

آگرانولوسیتوز

مجموعه‌ای از علائم که مشخصات آنها عبارتند از: کاهش تعداد گرانولوسیت‌ها، ضایعات گلو و غشاهای گوارش و پوست. اکثر موارد آن ناشی از عوارض دارو درمانی، پرتوتابی یا مواجهه با موارد شیمیایی هستند.

Allograft

آلوگرافت

نوعی گرافت (پیوند) بین افرادی از یک گونه با ژنوتیپ‌های متفاوت است که به آن هموگرافت نیز می‌گویند.

Alopecia

آلوپسی، طاسی

فقدان مو در مناطقی از پوست که در حالت طبیعی دارای مو می‌باشند

Angiosarcoma

آنژیوسارکوم

نوعی نئوپلاسم بدخیم منشاء گرفته از سلول‌های اندوتلیوم عروقی است. از این واژه ممکن است به‌طور کلی برای اشاره به یک زیرگروه مانند همانژیوسارکوم استفاده شود.

Asthma

آسم

حملات مکرر تنگی نفس ناگهانی به همراه خس‌خس سینه که در اثر انقباضات اسپاسمودیک برونش‌ها ایجاد می‌شوند و معمولاً نوعی تظاهر آلرژیک می‌باشند و یا در اثر یک وضعیت مزمن یا عود کننده رخ می‌دهند.

Atherosclerosis

آترو اسکلروز

شکلی از آتریو اسکلروز که در آن پلاک‌های آترومی حاوی کلسترول، ماده لیپوئید و سلول‌های لیپوفاژ در داخل لایه‌های انتیما و مدیای داخلی شریان‌های بزرگ و متوسط تشکیل می‌شوند.

Cryptosporidium

کریپتو سپوریدیوم

جنسی از تک‌یاخته‌های انگلی موجود در دستگاه گوارش بسیاری از مهره‌داران مختلف که عامل اتیولوژیک کریپتوسپوریدوز در انسان است. از علائم این بیماری اسهال طولانی‌مدت، کاهش وزن، تب و دردهای شکمی و گاهی اوقات به نای نیز گسترش می‌یابد.

Eczematoid dermatitis

التهاب پوست به‌صورت شبه اگزما

Erythroblastosis fetalis

اریتروبلاستوز جنینی، اریتروبلاستوز نوزادی

کم‌خونی همولیتیک جنینی یا نوزادی که در اثر انتقال جفتی آنتی‌بادی‌های مادر علیه اریتروسیت‌های جنینی به‌وجود می‌آید. علت این نوع کم‌خونی ناسازگاری بین گروه خونی Rh مادر و جنین است.

Hypoparathyroidism

هیپوپاراتیروئیدیسم

وضعیت حاصل از کاهش شدید عملکرد یا برداشتن غدد پاراتیروئید که با هیپوکلسمی، هایپرفسفاتمی و علائم دیگر همراه است. هیپوکلسمی ممکن است منجر به تتانی شود و هایپرفسفاتی با کاهش ساخت استخوان همراه است.

Leukocytosis

لکوسیتوز

افزایش موقتی تعداد لکوسیت‌ها در خون که علل متنوعی دارد.

Lymphadenitis

لنفادنیت

التهاب یک یا چند گره لنفاوی

Lymphoid

لنفوئید، لنفاوی

مشابه یا مربوط به لنف یا بافت سیستم لنفاوی

Lymphpenia

لنفوپنی، لنفوسیتوپنی

کاهش تعدادلنفوسیت‌ها در خون

Malabsorption

سوء جذب، اختلال جذب مواد غذایی توسط روده

Multiple myeloma

میلوم مولتیپل، میلوم متعدد

کانون‌های متعدد تومور در مغز استخوان که با تخریب اسکلتی، شکستگی‌های پاتولوژیک، درد استخوان، وجود ایمنوگلوبولین‌های غیرطبیعی در گردش خون، پروتئینوری «بنس جونز» و کم‌خونی تظاهر پیدا می‌کند.

Narcolepsy

نارکولپسی، حملات راجعه

حملات کوتاه مدت و غیرقابل کنترل خواب که اغلب با توهم‌های مربوط به مواد خواب‌آور، کاتاپلکسی و فلج خواب همراه می‌باشند.

Oligodontia

اولیگودنتی

وجود دندان‌های کم‌تر از تعداد طبیعی

Pernicious anemia

کم‌خونی پرنیشیوز، کم‌خونی کشنده

نوعی کم‌خونی مگالوبلاستیک که اکثر در اشخاص بزرگسال دیده می‌شود و ناشی از عدم ترشح کافی و مؤثر فاکتور داخلی توسط مخاط معده و در نتیجه سوء جذب ویتامین B12 است.

Polyarthritis

پلی آرتریت

التهاب مفصلی متعدد (چندین مفصل)

Sclera

صلبیه

پوشش خارجی سفید و سفت کره چشم که تقریباً پنج ششم خلفی سطح آن را می‌پوشاند و در قدام و خلف به ترتیب در امتداد قرنیه و غلاف خارجی عصب اپتیک قرار دارد.

Talangiectasia

تلانژکتازی

اتساع پایدار عروق خونی کوچک که از قبل وجود دارند و ضایعات کانونی قرمز رنگی را ایجاد می‌کنند.

Tetany

تتانی

سندرمی متشکل از پرش عضلانی، کرامپ و تشنج و اسپاسم شدید مفاصل مچ دست و پا است که به علت کاهش کلسیم یونیزه خارج سلولی در هیپوپاراتیروئیدی، کمبود ویتامین D یا آلکالوز و یا به دنبال خوردن نمک‌های قلیایی در نتیجه افزایش تحریک‌پذیری اعصاب و عضلات ایجاد می‌شود.

فصل ۱۴

Adenoma

آدنوم

نوعی تومور اپیتلیال خوش‌خیم که سلول‌های آن دارای ساختارهای غده‌ای قابل شناسایی یا مشتق از اپیتلیوم غده‌ای هستند.

Adreno cortical

آدرنوکورتیکال

مربوط به و یا از منشاء قشر غده فوق کلیه

Burkitt lymphoma

لنفوم بورکیت

شکلی از لنفوم سلول‌های کوچک فاقد شکاف است که معمولاً در آفریقا مشاهده می‌شود و به‌صورت یک ضایعه استئولیتیک بزرگ درفک و یا به‌صورت توده شکمی تظاهر می‌یابد.

Chondrosarcoma

کندروسارکوم

تومور بدخیم مشتق از سلول‌های غضروفی یا پیش‌سازهای آنها

Colectomy

کولکتومی

خارج کردن کولون یا بخشی از آن

Colonoscopy

کولونوسکوپی،

بررسی کولون با اندوسکوپ

Colorectum

کولورکتوم

۱۰ اینچ (۲۵ سانتی‌متر) انتهایی کولون که بخش دیستال کولون و رکتوم را شامل می‌شود و به‌عنوان یک واحد محسوب می‌گردد.

Contraceptive

ضد بارداری

۱ـ کاهش دهنده احتمال یا پیش‌گیری کننده از حاملگی

۲- داروی با چنین عملکردی را می‌گویند.

Duodenal

دئودنال،

مربوط به دوازدهه یا منشاء گرفته از آن

Endometriosis

اندومتریوز

قرار گرفتن نابه جای بافت حاوی عناصر تیپیک گرانولر و استرومایی اندومتر در نواحی مختلف حفرهٔ لگنی یا نواحی دیگر

Fibrosarcoma

فیبروسارکوم

نوعی تومور بدخیم با تهاجم موضعی و گسترش یابنده از طریق خون که از فیبروبلاست‌های تولید کننده کلاژن که فاقد تمایز هستند، مشتق می‌شود.

Gastroscope

گاستروسکوپ

نوعی اندوسکوپ برای مشاهده داخل معده

Hypertrophy

هیپرتروفی یا هایپرتروفی

بزرگ شدن یا رشد بیش از حد یک عضو یا بخش در اثر افزایش اندازه سلول‌های تشکیل دهنده آن

Intussusception

پرولاپس (فرورفتگی یا پایین افتادگی) بخشی از روده به داخل مجرای بخشی که بلافاصله در مجاورت آن قرار دارد، قبلاً به **انواژیناسیون** معروف بود.

Lymphoma

لنفوم

هر نوع اختلال نئوپلاستیک بافت لنفاوی، اغلب برای اشاره به لنفوم بدخیم به‌کار می‌رود که طبقه‌بندی آن براساس نوع سلول غالب و میزان تمایز صورت می‌گیرد. می‌توان آن را وابسته به الگوی غالب آرایش سلولی به انواع منتشر و ندولر تقسیم کرد.

Mammogram

ماموگرام

عکس رادیوگرافی غده پستان

Mammography

ماموگرافی

رادیوگرافی از غده پستان

Mesothelioma

مزوتلیوما

تومور مشتق شده از بافت مزوتلیال (صفاق، پلور و پریکارد) که به دو نوع خوش‌خیم و بدخیم رخ می‌دهد.

Multiple endocrine neoplasia (MEN)

نئوپلازی اندوکرین چندگانه

گروهی از بیماری‌های ژنتیکی نادر می‌باشند که با هایپرپلازی و افزایش عملکرد دو یا چند جزء سیستم اندوکرین مشخص می‌شوند. انواع مختلفی از آنها شناسایی شده که همه موارد به‌صورت آتوزوم غالب با نفوذپذیری متغیر به ارث می‌رسند. به نام‌های آدنوماتوز اندوکرین چندگانه، آدنوماتوزپلی اندوکرینی و یا پلی‌اندوکرینوما نیز شناخته می‌شوند.

MEN Type1

نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ یک

این نئوپلازی به دلیل جهش در ژن MEN1 در موقعیت کروموزمی 11q13 ایجاد می‌شود که با تومورهای هیپوفیز پیشین، غده پاراتیروئید و سلول‌های جزایر پانکراس همراه با میزان بالای بروز زخم‌های پپتیکی مشاهده می‌شود و گاهی همراه با سندرم zollinger – Ellison می‌باشد.

MEN Type2

نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ دو

این نئوپلازی به دلیل جهش در آنکوژن RET در موقعیت کروموزمی 10q11.2 ایجاد می‌شود و به سه گروه 2A ، 2B و کارسینومای مدولاری تیروئید خانوادگی تقسیم می‌گردد. در تیپ 2A اغلب فئوکروموسیتوما به‌صورت دو طرفه یا چندگانه و هایپرپلازی پاراتیروئید مشاهده می‌شود. در تیپ 2B که مشابه تیپ 2A است به استثناء این که هایپرپلازی پاراتیروئید نادر بوده و میزان متوسط مدت بقاء کوتاه‌تر می‌باشد. حالت‌های شبه مارفانوئید ممکن است مشاهده شوند و نوروما در لب‌ها، موکوس دهانی و زبان، نوروفیبروماهای پوستی، گانگلیونوروما‌ی مجاری گوارشی، اعصاب ضخیم شده قرنیه و لکه‌های شیر- قهوه‌ای (cafe-au-lait) دیده می‌شوند. به آن سندرم نورمای موکوسی هم می‌گویند.

Nullipara

نولی پار

زنی که هرگز فرزند زنده‌ای به دنیا نیاورده است.

Ophthalmology

افتالمولوژی، چشم پزشکی

شاخه‌ای از پزشکی که در مورد چشم (شامل آناتومی، فیزیولوژی و پاتولوژی) بحث می‌کند.

Ophthalmic examination

معاینات چشم پزشکی

Orthopantomograph

نام تجاری تجهیزات به‌کار رفته در پانتوموگرافی را گویند

(پانتوموگرافی یک روش توموگرافی برای مشاهده سطوح خمیده بدن در هر عمقی می‌باشد که در دندان‌پزشکی ممکن است برای رادیوگرافی ماگزیلاری و قوس‌های دندانی ماندیبولار و ساختارهای مرتبط با آنها به‌کار برود).

Osteosarcoma

استئوسارکوم

نوعی نئوپلاسم اولیه و بدخیم استخوان است که از استرومای بافت همبند بدخیم همراه با شواهد استئوئیدی، استخوانی یا غضروفی بدخیم تشکیل می‌گردد. این نئوپلاسم به انواع استئوبلاستیک، کندروبلاستیک یا فیبروبلاستیک تقسیم‌بندی می‌شود.

Papule

پاپول

برآمدگی کوچک محدود و توپر در پوست

Pelvis

لگن

بخش تحتانی (دمی) تنه که دو استخوان لگن در سطوح قدامی و جانبی و ساکروم و کوکسیکس در سطح خلفی، آن را احاطه می‌کنند. هم‌چنین به هر نوع ساختمان لگن‌مانند مثل لگنچه کلیه اطلاق می‌شود.

Pneumothorax

پنوموتوراکس

وجود هوا یا گاز در فضای پلور که معمولاً از وارد شدن ضربه

(پنوموتوراکس تروماتیک یا باز) و یا برخی از روندهای پاتولوژیک ناشی می‌شود.

Premalignant

پیش بدخیم

پیش سرطانی، مربوط به روند پاتولوژیکی که تمایل به بدخیم شدن دارد.

Prognosis

پروگنوز، پیش‌آگهی

پیش بینی سیر احتمالی و پیامد یک اختلال

Sebaceous

سباسه، مربوط به سبوم یا ترشح سبوم

سبوم، ترشح روغنی غدد سباسه که از چربی و بقایای سلول‌های اپیتلیال تشکیل شده است.

Seminoma

سمینوم

نوعی سرطان بدخیم بیضه که به پرتوتابی حساس است و تصور می‌شود از سلول‌های زوایای گناد رویانی که از نظر جنسی تمایز نیافته است به‌وجود می‌آید.

Sigmoidoscopy

سیگموئیدوسکوپی

بررسی مستقیم داخل کولون سیگموئید

Thyroidectomy

تیروئید کتومی

برداشتن غده تیروئید

Transitional cell carcinoma

کارسینوم سلول ترانزیشنال (انتقالی)

نوعی تومور بدخیم منشاء گرفته از اپیتلیوم ترانزیشنال مثانه است.

Trichodiscoma

تریکودیسکوم

تومور خوش‌خیم آدنکس که از قسمت مزودرمی صفحه مو منشاء می‌گیرد (احتمالاً یکی از انواع فیبرو فولیکولوما است)

Ultrasonography

اولترا سونوگرافی، سونوگرافی

تصویر برداری از ساختمان‌های عمقی بدن با ثبت اکوهای ضربانات امواج فراصوت که مستقیماً به بافت‌ها برخورد می‌کنند و بعد از منعکس شدن از بافت به تصویر تبدیل می‌شوند. امواج تشخیصی اولتراسونوگرافیک، امواجی با فرکانس ۱۰-۱ مگاهرتز هستند.

فصل ۱۵

Autophagy

اتوفاژی، خودخواری

هضم لیزوزومی ماده سیتوپلاسمی خودسلول، خود خواری

Cerebellar aplasia

آپلازی مخچه

عدم تکامل بافت مخچه

Celiac

کلیاک، سلیاک، شکمی

مربوط به ناحیه شکمی

Delusion

هذیان

نوعی باور کاذب شخصی که بدون هیچ‌گونه دلیل واضح و قطعی و یا علی‌رغم وجود شواهدی علیه آن مورد قبول و انتقاد بیمار است.

Drusen

دروسن

برآمدگی‌های هیالینی بر روی غشاء بروک (Bruch) مشیمیه

Stillbirth

مرده‌زایی،

به دنیا آوردن نوزاد مرده

Thrombophilia

ترومبوفیلی

تمایل به تشکیل ترومبوز است که می‌تواند خانوادگی بوده و به‌صورت یک صفت چند عاملی در نتیجه جهش در هر کدام از ژن‌های عوامل انعقادی، ضدانعقادی یا ترومبولیتیک به ارث برسد که می‌تواند همراه با چندین عامل محیطی مستعدکننده نیز مشاهده شود.

Thromboprophylaxis

پیش‌گیری از ترومبوز

ممانعت از تشکیل ترومبوز را می‌گویند.

Tuberculosis

توبرکلوزیس، سل

هر گونه بیماری عفونی انسان یا حیوانات ناشی از گونه‌های مایکوباکتریوم که با تشکیل توبرکول و نکروز پنیری (کازئوز) در بافت‌ها یا هر یک از اعضاء مشخص می‌شود. در انسان ریه مهم‌ترین محل عفونت است و عفونت از آن‌جا به محل‌های دیگر انتشار می‌یابد.

Wolfram syndrome

سندرم و لفرام

یک سندرم آتوزوم مغلوب است که ابتدا در کودکی ظاهر شده و شامل دیابت ملیتوس (شیرین)، دیابت بی‌مزه، آتروفی بینایی و ناشنوایی عصبی می‌باشد. به آن DIDMOAD هم می‌گویند.

فصل ۱۶

Adenocarcinoma

آدنوکارسینوم

نوعی کارسینوم مشتق از بافت غده‌ای یا کارسینومی که در آن سلول‌های توموری ساختارهای غده‌ای قابل تشخیص ایجاد می‌کنند.

Amelia

آملیا

فقدان مادرزادی یک یا چند اندام

Anticonvulsant

ضد تشنج

مهار کننده تشنج‌ها و یا دارویی که باعث مهار تشنج‌ها می‌شود.

Atresia

آترزی،

فقدان مادرزادی یا بسته بودن یک منفذ طبیعی یا ساختار لوله‌ای بدن

Atrial septal defect

نقایص دیواره دهلیزی

Cerebral gigantism

ژیگانتیسم مغزی

ژیگانتیسم در غیاب افزایش مقدار هورمون رشد ایجاد می‌شود، که به نوعی نقص مغزی نسبت داده می‌شود. شیرخواران مبتلا بزرگ هستند و رشد سریع آنها تا پایان سال اول زندگی ادامه می‌یابد و پس از آن سرعت رشد طبیعی می‌شود. دست‌ها و پاها بزرگ بوده و سر بزرگ و دولیکوسفالیک است. چشم‌ها دارای چین آنتی مونگولوئید و هایپرتلوریسم هستند. کودکان مبتلا زشت بوده و معمولاً عقب ماندگی ذهنی با درجات متغیر مشاهده می‌شود.

Chorioretinitis

کویورتینیت

التهاب مشیمیه و شبکیه

Cleidocranial

مربوط به ترقوه و سر

Cleidocranial dysplasia

دیسپلازی ترقوه‌ای – جمجمه‌ای

نوعی بیماری ارثی است که با نقص استخوانیشدن استخوان‌های جمجمه، فقدان استخوان‌های ترقوه و ناهنجاری‌های دندان‌ها و مهره‌ها مشخص می‌شود.

Diaphragmatic hernia

چشم که معمولاً ناشی از سال‌خوردگی است، اما گاهی در حالت‌های پاتولوژیکی نیز مشاهده می‌شود.

Hallucination

توهم،

ادراک یک حس (بینایی، لامسه، شنوایی، بویایی یا چشایی) بدون وجود تحریک خارجی

Hemochromatosis

هموکروماتوز

رسوب غیرطبیعی هموسیدرین در سلول‌های کبدی که سبب آسیب بافتی، اختلال عملکرد کبد، یانکراس، قلب و هیپوفیز و تیره شدن پوست می‌شود. معمولاً نوعی اختلال آتوزوم مغلوب است، اما گاهی جنبه اکتسابی دارد.

Hepatocellular carcinoma

کاسینوم سلول کبدی

کارسینوم اولیه سلول‌های کبد که با عفونت مزمن کبد در اثر سیروز و عفونت ناشی از ویروس هپاتیت C مرتبط است.

Hypothyroidism

هیپوتیروئیدیسم، کم‌کاری تیروئید

کاهش فعالیت غده تیروئید که علت کرتینیسم در کودکان و میکسدم در بزرگسالان است و با کاهش سرعت متابولیسم و خستگی همراه است.

Implantation

لانه گزینی

۱ـ لانه گزینی، اتصال بلاستوسیت به اپیتلوم پوشاننده رحم و نفوذ آن به اپیتلوم و در انسان جای‌گیری آن در لایه متراکم اندومتر که در روز ششم یا هفتم پس از باروری اووسیت رخ می‌دهد.

۲- وارد کردن یک عضو یا بافت به محل جدیدی در بدن

۳- وارد کردن یا پیوند زدن یک ماده بیولوژیک، زنده خنثی یا رادیواکتیو به بدن

Intima

انتیما

داخلی‌ترین لایه شریان vasorum tunica intima لایه انتیمای رگ، داخلی‌ترین لایه پوشش عروقی خونی

Myocardial infarction (MI)

انفارکتوس میوکارد

نکروز آشکار میوکارد که در اثر اختلال خون‌رسانی به منطقه مبتلا ایجاد می‌شود.

Neurofibrillary tangle

دسته یا کلافه‌های داخل سلولی نوروفیبریل‌ها که در کورتکس مغز بیمار مبتلا به آلزایمر دیده می‌شوند.

Neovascularization

نئووسکولاریزاسیون

۱ـ تشکیل عروق خونی جدید در بافت غیرطبیعی

۲- بازگرداندن خون‌رسانی به یک قسمت با استفاده از پیوند عروق خونی مثلاً در بای‌پس آئورتوکرونری

Schizophrenia

اسکیزوفرنی

نوعی اختلال ذهنی یا گروهی از اختلالات که با آشفتگی در فرم و محتوای فکر (مانند هذیان و توهم)، خلق (مانند احساس نامتناسب)، احساس از خود و ارتباط با دنیای خارج (مانند از دست دادن مرزهای خودی و پسرفت) و رفتار (مانند رفتارهای عجیب و غریب و بی‌هدف) مشخص می‌شود. این بیماری کاهش قابل توجهی در عملکرد فرد ایجاد کرده و حداقل باید به مدت ۶ ماه ادامه داشته باشد تا بتوان تشخیص اسکیزوفرنی را مطرح کرد.

Scurvy

آسکوروی، آسکوربوت

نوعی بیماری که به علت کمبود اسید آسکوربیک (ویتامین C) به‌وجود می‌آید و ویژگی‌های آن شامل علائم کم‌خونی، لثه‌های اسفنجی، تمایل به خون‌ریزی‌های جلدی- مخاطی و سفتی شدید عضلات ناحیه ساق و ران می‌باشند.

Senile plaques

پلاک‌های پیری

توده‌های میکروسکوپی نقره دوست (آرژیروفیل) متشکل از پایانه‌های قطعه قطعه شده آکسون و دندریت‌های احاطه کننده هسته آمیلوئید که به مقدار اندکی در قشر مغز افراد مسن و سالم و به مقدار بیش‌تر در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر دیده می‌شوند.

فتق دیافراگمی

فتق از طریق دیافراگم

Diencephalon

دیانسفالون

۱ــ بخشی خلفی مغز قدامی جنین که از هیپوتالاموس، تالاموس، متاتالاموس و اپی تالاموس تشکیل شده است. ساب تالاموس اغلب به‌عنوان بخشی مجزا در نظر گرفته می‌شود.

۲- بخش خلفی دو وزیکول مغزی که طی تخصص یافتن در جریان تکامل رویانی ایجاد می‌شود.

Dioxin

دی اکسین

هر یک از هیدروکربن‌های هتروسیکلیک را می‌گویند که به عنوان آلودگی در جزئی علف‌کش‌ها وجود دارند و بسیاری از آنها سرطان‌زا و ترانوژن می‌باشند.

Ectodermal dysplasia

دیسپلازی اکتودرمی

گروهی از اختلالات ارثی که بافت‌ها و ساختارهای مشتق از اکتودرم جنینی را درگیر می‌کنند وعبارتند از: دیسپلازی اکتودرمی آنهیدروتیک، دیسپلازی اکتودرمی هیدروتیک و سندرم EEG .

Embryopathy

امبریوپاتی

حالت بیماری در رویان یا اختلال ناشی از تکامل غیرطبیعی رویانی

Esophageal atresia

آترزی مری یا مربوط به آن

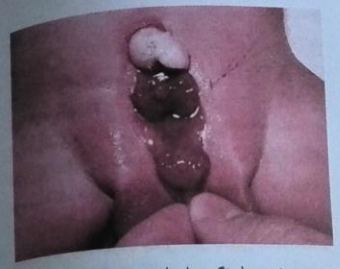
Exencephaly

اگزنسفالی

یک ناهنجاری تکوینی که یا فقدان وجود کل یا بخشی از جمجمه مشخص می‌شود، بنابراین مغز قابل مشاهده و نمایان می‌باشد.

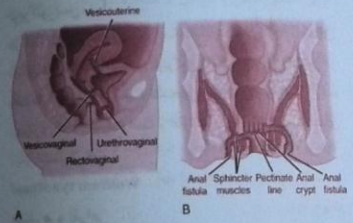
Exstrophy

اکستروفی



پشت و روشدن، وارونگی مادرزادی یا قرار گرفتن فضای داخل یک عضو به سمت خارج و قسمت خارجی آن به سمت داخل (یا به عبارتی پشت و روشدن) مثل اکستروفی مادرزادی مثانه

Fistula



فیستول

مجرای غیرطبیعی بین دو عضو داخلی یا بین یک عضو داخلی و سطح بدن

Hydrocephalus

هیدروسفالی

نوعی وضعیت مادرزادی یا اکتسابی که ویژگی آن اتساع بطن‌های مغزی است و معمولاً در اثر انسداد مسیرهای عبور مایع مغزی- نخاعی در جمجمه همراه است. به‌طور بارز با بزرگ شدن سر، برجستگی پیشانی، آتروفی مغز، اختلالات روانی و تشنج همراه است.

Hyperkeratosis

هایپرکراتوز

هیپرتروفی لایه شاخی پوست یا هرگونه بیماری که درآن این ویژگی وجود داشته باشد.

Hypertelorism

هایپرتلوریسم

افزایش غیرطبیعی فاصله بین دو عضو

Ocular/orbital hypertelorism

هایپرتلوریسم چشمی

افزایش غیرطبیعی بین چشم‌ها

Hypertrophic cardiomyopthy

کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک

شکلی از کاردیومیوپاتی است که از ویژگی‌های آن هایپرتروفی بطنی خصوصاً بطن چپ توأم با اختلال در پرشدن بطن‌ها، به دلیل عملکرد غیرطبیعی دیاستولی می‌باشد.

Lumbosacral myelocele

میلوسل لومبوساکرال، میلوسل کمری- خاجی

بیرون‌زدگی نخاع از نقصی در ناحیه مربوط به کمر وساکروم

Meckel – gruber syndrome

سندرم مکل – گروبر

یک سندرم توارثی با الگوی وراثتی آتوزوم مغلوب است و معمولاً با برآمدگی پیشانی، مننگوانسفالوسل خلفی، پلی داکتیلی و کلیه پلی کیستیک یا مرگ در دوران پیش از تولد مشاهده می‌شود. به نام سندرم گروبر یا diencephalia splanchnocystica نیز شناخته می‌شود.

Megalencephaly

مگالنسفالی

همان ماکروسفالی است و به معنای اندازه غیرطبیعی و بزرگ سر می‌باشد.

Meningitis

مننژیت

التهاب پرده‌های مننژ

Mental retardation

عقب ماندگی ذهنی

اختلال ذهنی که مقادیر کاملاً کمتر از حد متوسط فعالیت ذهنی همراه با اختلال رفتارهای تطابقی مشخص می‌گردد و در دوره تکامل ظاهر می‌شود. عقب‌ماندگی ذهنی براساس بهره هوشی (IQ) به انواع زیر تقسیم می‌شود: خفیف (۷۰- ۵۰)، متوسط (۵۰- ۳۵)، شدید (۳۵- ۲۰) و عمیق (کمتر از ۲۰)

Microphthalmia

میکروفتالمی

کوچکی غیرطبیعی تمام ابعاد یک یا هر دو چشم

Myelomeningocele

میلومننگوسل

برآمدگی فتقی نخاع و مننژهای آن به دلیل نقص در قوس مهره‌ای

Oligohydramnios

اولیگوهیدرآمنیوز

کم بودن میزان مایع آمنیون

Osteitis

استئیت

التهاب استخوان

Patent ductus arteriosus (PDA)

مجرای شریانی باز

باز ماندن غیرطبیعی مجرای شریانی پس از تولد که باعث جریان یافتن خون آئورت به شریان ریوی و در نتیجه گردش مجدد خون شریانی در ریه‌ها می‌شود.

Phocomelia

فوکوملیا

فقدان مادرزادی بخش پروکسیمال یک یا چند اندام که در اثر آن دست‌ها یا پاها با یک استخوان کوچک و دارای شکل نامنظم به تنه می‌چسبند.

Philtrum

فیلتروم

شیار عمودی واقع در بخش میانی لب فوقانی

Pineal gland

جسم پینئال، جسم صنوبری

نوعی ساختار کوچک مخروطی که ساقه‌ای آن را به دیواره خلفی بطن سوم متصل می‌کند و ترشح کننده ملاتونین است.

Pulmonary hypoplasia

هیپوپلازی ریوی

تکامل ناقص یا معیوب ریه‌ها

Rachischisis

راکی شیزی

شکاف مادرزادی ستون مهره‌ها

Rhinitis

رینیت

التهاب غشاء مخاطی بینی

Sirenomelia

سیرنومیلی

در نوعی ناهنجاری مادرزادی به نام سی‌ملیا (symmelia) جوش خوردن اندام‌های تحتانی مشخص می‌شود. این ناهنجاری به چهار شکل سه پائی (tripodial)، دوپائی (dipodial) و تک پائی (monopodial) و بدون پا (همان sirenomelia یا apodial) دیده می‌شود. در این آنومالی مادرزادی ادغام و جوش‌خوردن اندام‌های تحتانی به‌طور کامل رخ می‌دهد و پاها شبیه دم پری دریایی درمی‌آیند.

Spinal curvature

۱- هرگونه انحراف غیرطبیعی ستون فقرات که مهره‌های گردنی، پشتی، لگنی و کمری را شامل شود.

۲- انحراف غیرطبیعی ستون مهره‌ها

Spontaneous abortion

سقط خودبه‌خود

سقطی که به طور طبیعی رخ دهد.

Stippled

نقطه نقطه

هرچیزی که با لکه‌های کوچک مشخص می‌شود.

Stippled epiphyses

اپی‌فیزهای لغزنده

گروه ناهمگونی از دیسپلازی‌های استخوانی ارثی می‌باشند که خصوصیت مشترک آنها منقوط شدن اپی فیزها در شیرخوارگی است.

Talipes equinovarus

پاچنبری

در این پاچنبری، دفورمیتی پا به‌صورت پاشنه قرارگرفته در سمت داخلی (نسبت به خط میانی پاها) و خمیدگی کف‌پا مشاهده می‌شود. قوس کف‌پا بیش‌تر بوده و پاخمیده می‌باشد که جزء موارد پاچنبری معمول و شایع است.

Telencephalon

تلانسفال، مغز انتهایی

۱- یکی از دو قسمت پروزنسفال که مغز را تشکیل می‌دهد

۲- قسمت قدامی دو وزیکولی که در طی اختصاص یافتن پروزنسفال در روند تکامل رویانی تشکیل می‌شوند نیم‌کره‌های مغز از این وزیکول‌ها مشتق می‌شوند

Thalidomide

تالیدومید

نوعی مسکن و خواب‌آور که به‌طور رایج در اوائل دهه ۱۹۶۰ در اروپا مصرف می‌شد. سپس مشخص شد که این دارو اگر در اوایل حاملگی مصرف شود موجب بروز ناهنجاری‌های جدی مادرزادی در جنین می‌شود که به‌صورت آملیای واضح و فوکوملیا مشاهده می‌شود. تالیدومید امروزه در درمان «اریتم ندوزای لپروزوم» (اریتم ندوزای جذام) مصرف می‌شود.

Toxoplasmosis

توکسوپلاسموز

نوعی بیماری مسری حاد یا مزمن در حیوانات و انسان است که توسط توکسوپلاسما گوندئی ایجاد می‌شود و در اثر تماس با

اووسیت‌ها موجود در مدفوع گربه انتقال می‌یابد. بسیاری از عفونت‌های انسانی بدون علامت هستند اما وقتی علائم ظاهر می‌شوند ممکن است شامل طیفی از یک بیماری خفیف خود محدود مشابه مونوکلئوز تا بیماری منتشر و برق‌آسا باشند که به مغز، چشم، عضلات، کبد و ریه‌ها آسیب می‌رساند، باشد. تظاهرات شدید بیماری معمولاً در بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی یا در موارد انتقال از مادر آلوده به جنین از طریق جفت دیده می‌شوند. کوریورتینیت ممکن است همراه با تمام انواع دیده شود اما معمولاً از تظاهرات دیررس بیماری مادرزادی است.

Tracheoesophageal fistula

فیستول نای- مری

فیستول ارتباط دهنده مری و نای که یا پاتولوژیک است و یا پس از برداشتن حنجره (لارنژکتومی) با جراحی برای حفظ قدرت تکلم ایجاد می‌شود.

Transverse

عرضی، کشیده شده از طرفی به طرف دیگر

دارای زوایای قائمه نسبت به محور طولی

Trauma

تروما

۱- آسیب ۲- صدمه روانی یا عاطفی

Urethral obstruction

انسداد پیشابراه

انسداد مجرای غشایی عبور ادرار از مثانه به خارج از بدن

Valproic acid

اسید والپرونیک

نوعی داروی ضدتشنج که بویژه برای کنترل تشنج ابسانس مورد استفاده قرار می‌گیرد.

فصل ۱۷

Artificial insemination

لقاح با وسایل مصنوعی

Consanguinity

هم‌خونی، خویشاوندی

Handicap

معلولیت

هرگونه نقص جسمانی یا روانی (مادرزادی یا اکتسابی) که فرد را از داشتن زندگی طبیعی باز می‌دارد یا محدود می‌سازد و قابلیت کارکردن فرد را کاهش می‌دهد.

Malformation

مالفورماسیون، بدشکلی

۱- نوعی ناهنجاری

۲- نقص مورفولوژیک یک عضو یا بخش بزرگتری از بدن که در اثر غیرطبیعی بودن ذاتی روند تکامل ایجاد می‌شود.

فصل ۱۸

Anal atresia

انسداد مقعد

آترزی به معنای فقدان مادرزادی یا بسته بودن یک منفذ طبیعی یا ساختار لوله‌ای شکل در بدن می‌باشد.

Atrioventricular (AV)

دهلیزی- بطنی

مربوط به ارتباط هدایتی یا ساختار آناتومیکی بین دهلیزها و بطن‌ها در قلب می‌باشد.

Brachycephaly

براکی‌سفالی

بدشکلی مادرزادی جمجمه که در آن بسته شدن زود هنگام شکاف‌های تاجی منجر به رشد جانبی اضافی سرشده، ظاهری کوتاه اما پهن به آن می‌دهد. در واقع کوتاهی قطر جلوئی- عقبی جمجمه و زیاد بودن ارتفاع آن می‌باشد.

Brushfield's spots

لکه‌های براش فیلد

لکه‌های ریز و کوچک سفید یا زرد روشن برروی عنبیه بچه مبتلا به سندرم داون البته گاهی درنوزادان سالم هم مشاهده می‌شوند.

Cleft lip

شکاف لب

یک ناهنجاری مادرزادی است با یک یا چند شکاف در لب بالایی که در نتیجه نقص جنینی در فرآیند بسته شدن فک و میانه بینی ایجاد می‌شود و می‌تواند به‌صورت یک طرفه یا دوطرفه باشد. درمان با جراحی ترمیمی در نوزادان انجام می‌گردد.

Cleft palate

شکاف کام

یک نقص مادرزادی است که با وجود شکافی در خط میانی کام مشخص می‌شود و در نتیجه نقص در ادغام دو طرف کام طی تکوین جنینی ایجاد می‌شود. شکاف می‌تواند کامل بوده و تا حفره بینی ادامه داشته باشد یا به‌صورت ناقص (نسبی) می‌باشد. این حالت تقریباً با فراوانی ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده مشاهده شده و بیشتر دختران نسبت به پسرها مبتلا می‌شوند. جراحی ترمیمی معمولاً در اولین سال زندگی انجام می‌شود و بسیاری از مشکلات بلند مدت دیگر مثل اختلالات کلامی و نقص شنوایی، تکوین نامناسب دندان‌ها و عفونت‌های مزمن گوش و تنفسی همراه با برخی ناهماهنگی‌های اجتماعی با جراحی‌های ترمیمی خوب و تکنیک‌های مدرن قابل پیشگیری می‌باشند.

Clinodactyly

خمیدگی دائمی یک یا چند انگشت به طرفین یا به طرف وسط که یک ناهنجاری مادرزادی می‌باشد.

Coarctation

کوآرکتاسیون

باریک شدن، تنگ شدن

Coarctation of aorta

کوآرکتاسیون آئورت

نوعی ناهنجاری موضعی که ویژگی آن دفورمه شدن مدیای آئورت است و باعث تنگ شدن مجرای رگ می‌گردد.

Double first cousins

کازین‌های درجه یک دو طرفه (دوگانه)

وقتی دو خواهر- برادر (siblig) از یک خانواده با دو خواهر- برادر (sibling) از خانواده دیگری [به عبارتی ازدواج دو خواهر با دو برادر] ازدواج کنند، فرزندان آنها توسط خانواده‌های هر دو والدین به‌هم مرتبط می‌باشند. این بچه‌ها دو مجموعه پدربزرگ- مادربزرگ مشترک با هم دارند و بنابراین دو برابر کازین‌های درجه یک معمولی، با هم درجه خویشاوندی (یا قرابت خویشاوندی) خواهند داشت. آنها را به‌عنوان خویشاوندان درجه دو محسوب می‌کنند.

Ductus arteriosus

مجرای شریانی

رگ خونی جنینی که آئورت و شریان ریوی چپ را مستقیماً به‌هم متصل می‌کند و به‌طور طبیعی پس از تولد بسته می‌شود

Epicanthus fold

چین اپی کانتوس

یک لایه یا چین عمودی پوست بالای زاویه لایه کانتوس چشم است که ممکن است جزئی یا قابل توجه باشد. این طویل شدن لایه پوست پلک بالایی برروی زاویه داخلی چشم، گاهی در

بعضی نژادهای آسیایی یک صفت توارثی است که هیچ اهمیت بالینی ندارند. در برخی از نوزادان مبتلا به سندرم داون این چین ابی کانتوس مشاهده می‌شود.

Hydatidiform mole (hydatiform mole)

توده شبه هیداتی، توده هیداتی فرم

هیداتی فرم به معنای کیست یا ساختار کیست مانندی است که با مایع پرشده باشد. توده هیداتی فرم یک توده نئوپلاستیک داخل رحمی است که به شکل خوشه انگور بوده و از پرزهای کوریونی متورم و تحلیل رفته تشکیل شده است. توده هیداتی فرم به دو شکل کامل و ناقص ایجاد می‌شود. علائم حاملگی توده هیداتی فرم، تهوع خیلی زیاد، خون‌ریزی رحمی، کم‌خونی، هایپرتیروئیدیسم و معمولاً بزرگی نامعمول رحمی طی حاملگی، فقدان صدای قلب جنینی، ادم و فشارخون بالا می‌باشد. تشخیص معمولاً با اولتراسونوگرافی، آمنیوگرافی و اندازه‌گیری سطح گنادو تروپین کوریونی انجام می‌شود.

Hypernephroma

هایپرنفروم

کارسینوم سلول کلیوی

Hyperphagia

هیپرفاژی

پرخوری، همان پلی فاژی (polyphagia) است به معنای افراط در خوردن

Hypotonia

هیپوتونی یا کاهش توان عضلات اسکلتی

حالتی از کاهش قدرت یا کشش عضلات که می‌تواند در هر ساختاری از بدن مشاهده شود.

Macroorchidism

ماکرواورشیدیسم، ماکروارکیدیسم

بزرگی غیرطبیعی بیضه‌ها (که در سندرم X شکننده مشاهده می‌شود)

Palpebral fissure

شکاف پلکی

فاصله بین لبه‌های پلک‌های بالا و پایین

Phalanx

فالنکس

هریک از استخوان‌های انگشت دست یا پا که در انتهای دیستال استخوان‌های متاکارپال قرار داشته و همه انگشتان دست‌وپا دارای سه فالنکس بوده به غیر از انگشتان شست دست‌وپا که دارای دو فالنکس می‌باشند.

Simian crease (single palmar creae)

خط منفرد کف دست (ویا سیمیان)

یک خط عمیق در کف دست است که نتیجه ادغام دو خط افقی طبیعی، در کف دست می‌باشد و بیش‌تر در سندرم داون مشاهده می‌شود.

Spontaneous abortion (or miscarriage)

سقط خوبه‌خودی

به خاتمه حاملگی قبل از هفته بیستم گفته می‌شود که در نتیجه ناهنجاری‌های زیگوت یا شرایط بدن مادر می‌باشد. تا ۳۰٪ حاملگی‌ها ممکن است با سقط خودبه‌خودی خاتمه یابند که بسیاری از آنها توسط تخمک‌های ناسالم با نقایص مادرزادی ناسازگار با بقاء ایجاد شده‌اند.

Strabism

استرابیسم یا لوچی چشم‌ها

عمل ناهماهنگ دو کرهٔ چشم به‌طوری که محورهای دید در چشم نتوانند در محل شیء مورد نظر به‌هم برسند. لوچی به دو صورت همراه با فلج و بدون فلج می‌باشد.

Synophrys

سینوفری

اتصال ابروها به هم‌دیگر

Ventricular septal defects (VSD)

نقایص دیواره بطنی

شایع‌ترین ناهنجاری مادرزادی قلبی است که با وجود یک یا چند سوراخ غیرطبیعی در دیواره بین بطن‌ها مشخص می‌شود. اندازه این سوراخ‌ها ۱ تا ۲ میلی‌متر تا چند سانتی‌متر می‌تواند باشد، که باعث می‌شود خون اکسیژن‌دار از بطن چپ به بطن راست رفته و دوباره وارد شریان‌های ریوی و سپس ریه گردد. نقایص کوچک گاهی خودبه‌خود بسته شده و بچه‌های مبتا

معمولاً فاقد علامت می‌باشند اما نقایص بزرگ‌تر موجب اندوکاریت باکتریایی (التهاب پوشش داخلی قلب) عفونت‌های مجاری تحتانی تنفسی، بیماری انسداد عروق ریوی، برگشت خون آئورتی و یا نارسایی قلبی می‌شوند. بچه‌های مبتلا با نقایص بزرگ‌تر کاهش وزن، بی‌قراری و زودرنجی نشان می‌دهند. تشخیص با اکوکاردیوگرافی و سوندژ قلبی انجام می‌شود. درمان شامل جراحی ترمیم نقایص دیواره و ترجیحاً در اوایل کودکی می‌باشد.

فصل ۱۹

Acetabulum

استابولوم

حفره فنجانی شکل واقع در سطح جانبی استخوان لگن که سر استخوان ران را در خود جای می‌دهد.

Acoustic neuroma

نوروم آکوستیک، نوروم‌ای شنوایی

نوعی تومور خوش‌خیم در داخل مجرای شنوایی داخلی که از سلول‌های شوآن عصب جمجمه‌ای هشتم (عصب شنوایی) منشاء می‌گیرد.

Aneurysm

آنوریسم

کیسه‌ای که دراثر اتساع موضعی دیواره یک شریان، ورید و یا در قلب تشکیل می‌شود.

Aorta

آئورت

شریان بزرگی که از بطن چپ منشاء می‌گیرد و تنه اصلی جریان خون را در سیستم شریان عمومی تشکیل می‌دهد. آئورت از بطن چپ قلب منشاء می‌گیرد، به سمت بالا حرکت می‌کند (آئورت صعودی)، به بالا قوس برمی‌دارد (قوس آئورت) وسپس به سمت پایین می‌رود (آئورت نزولی). آئورت نزولی به یک بخش فوقانی سینه‌ای و به یک بخش تحتانی شکمی منشعب می‌شود. تقریباً در سطح چهارمین مهره شکمی به دو شریان ایلیاک مشترک تقسیم می‌شود.

Atrophy

آتروفی

۱- فرسوده شدن، کاهش اندازه سلول، بافت، عضو یا بخشی از بدن

۲- متحمل آتروفی یا ایجاد کننده آتروفی

Chorea

کره، وقوع حرکات سریع

ایجاد حرکات سریع، پرشی دیس کینتیک و بدون اراده به‌صورت توقف‌ناپذیر.

Cor – pulmonale

قلب ریوی، بزرگی بطن راست قلب

افزایش بار بطن راست به صورت حاد در اثر افزایش فشار ریوی (که معمولاً در اثر آمبولی حاد ریوی ایجاد می‌شود) در بعضی از بیماران بطن چپ نیز ممکن است مثل بطن راست بزرگ شود بنابراین می‌تواند منجر به نارسایی بطن راست قلب گردد.

Dural

سخت شامه‌ای، مربوط به سخت شامه

Dysphagia

دیس فاژی

دشواری در بلعیدن

Ectasia

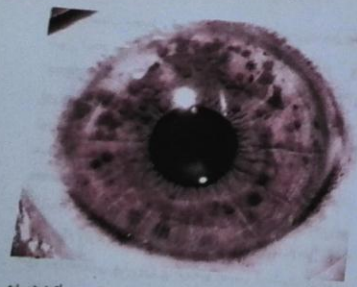
اکتازی

اتساع، گشادشدن، بسط یافتن

Ectopia lentis

موقعیت غیرطبیعی عدسی چشم

(به‌خصوص به صورت مادرزادی)



Electrocardiogram

الکتروکاردیوگرام، نوار قلبی

ثبت نموداری تغییرات پتانسیل الکتریکی ناشی از تحریک عضله قلب که در سطح بدن تشخیص داده می‌شوند. الکتروکاردیوگرام طبیعی تصویری برداری است که نوسان‌های حاصل از فعالیت قلب را به صورت تغییرات شدت ولتاژ برچسب زمان نشان می‌دهد این نمودار از امواج P ، کمپلکس QRS ، امواج T و U تشکیل می‌شود علامت اختصاری آن EKG یا ECG است.

Electrogram

الکتروگرام

هرگونه ثبت تغییرات پتانسیل الکتریکی

Electromyography (EMG)

الکترومیوگرافی

ثبت خصوصیات الکتریکی عضله اسکلتی

Gall stone

سنگ صفراوی

سنگ تشکیل شده در کیسه صفرا یا مجاری صفراوی

Idiopathic

ایدیوپاتیک

بروز با علت ناشناخته

Ileus

ایلئوس

انسداد روده در اثر علل غیر مکانیکی مانند فلج

Lead

لید یا اشتقاق

هریک از اشتقاق‌های متصل شونده به دستگاه الکتروکاردیوگرافی که شامل دو یا چند الکترود هستند و به مناطق خاصی از بدن متصل می‌شوند (برای بررسی فعالیت الکتریکی از طریق پایش تغییرات پتانسیل الکتریکی بین لیدها به کار می‌روند)

Lisch nodules

ندول‌های لیش

هامارتوم‌های عنبیه که در بیماری نوروفیبروماتوز دیده می‌شوند.

Lordosis

لوردوز

۱- انحنای ستون فقرات کمری و گردنی به جلو در مشاهده از پهلو

۲- افزایش غیرطبیعی انحنای مذکور

Marfanoid

مارفانوئید

شبه مارفان، داشتن علائم مشخصه سندرم مارفان

Meconium

مکونیوم

ماده لزج سبزتیره که در روده جنین (در انتهای دوران بارداری) وجود دارد.

Myocarditis

میوکاردیت

التهاب دیواره‌های عضلانی قلب

Myopia

میوپی، نزدیک بینی

نوعی خطای انکساری که در آن، دسته‌ای از اشعه‌های نورانی که به موازات محور اپتیک وارد چشم می‌شوند، در جلوی شبکیه در کانون قرار می‌گیرند.

Neurofibroma

نوروفیبروم

تومور اعصاب محیطی که به علت تکثیر غیرطبیعی سلول‌های شوآن ایجاد می‌شود.

Neuroma

نوروم

توموری که از یک عصب منشاء می‌گیرد و رشد می‌کند، که عمدتاً از سلول‌های عصبی و بافتی عصبی تشکیل می‌شود.

Paranoia

پارانویا، همه دشمن‌پنداری

رفتاری که ویژگی آن وجود هذیان‌ها و توهم‌های سازمان یافته خود بزرگ‌بینی و ترس از گزند و آسیب از طرف دیگران می‌باشد.

Peristalsis

پریستالتیسم، حرکات دودی

حرکات کرمی شکل که در مجرای گوارشی یا سایر اندام‌های لوله‌ای دارای عضلات حلقوی و طولی وجود دارد و از آن طریق محتویات خود را به جلو می‌رانند. در اثر این امواج انقباضی، مواد موجود در این لوله‌ها تا مسافت‌های مختلف حرکت می‌کنند.

Proteus syndrome

سندرم پروتئوس

یک بیماری مادرزادی نادر همراه با تظاهرات متغیر است از جمله ژیگانتیسم دست‌ها و پاها همراه با هایپرتروفی کف دست و پاها، نووئیدهای اپیدرمی، تومورهای زیرپوستی، ماکروسفالی و سایر ناهنجاری‌های جمجمه‌ای و لیپوماتوز شکمی یا لگنی می‌باشند. اتیولوژی آن ناشناخته است اگرچه تصور می‌شود دارای منشاء ژنتیکی با الگوی توارث آتوزوم غالب می‌باشد.

Pseudo- hypertrophy

هایپرتروفی کاذب

افزایش اندازه بدون وجود هایپرتروفی حقیقی

Rectal prolapse

پرولاپس رکتوم

بیرون‌زدگی غشای مخاطی رکتوم از درون مقعد

Schwannoma

شوآنوم

نئوپلاسمی است که از سلول‌های شوآن (از غلاف میلین) نورون‌ها منشاء می‌گیرد، شوآنوم شامل نوروفیبروم‌ها و نوریلموم‌ها می‌باشد

Septal hypertrophy

هایپرتروفی دیواره، کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک

گاهی اوقات از این اصطلاح برای اشاره به هایپرتروفی محدود به دیواره بین بطنی قلب استفاده می‌شود.

Shprintzen – Goldberg syndrome

سندرم شرینتزن – گولدبرگ

همان سندرم VCF (Velocardiofacial) است که یک سندرم آتوزوم غالب نادر با نقایص قلبی و ناهنجاری‌های جمجمه – صورت شامل شکاف‌کام، ناهنجاری‌های فک و بینی برجسته می‌باشد. اغلب ناتوانی در یادگیری، قدکوتاه، دست‌های بسیار انعطاف‌پذیر لاغر، اسکولیوز، عقب ماندگی ذهنی، فتق کشاله ران ناهنجاری‌های مربوط به گوش و میکروسفالی (البته با فراوانی کمتری) در بیماران مشاهده می‌شود. این بیماری فنوتیپ سندرم حذف 22q 11 می‌باشد.

Sphincter

اسفنکتر

عضله حلقوی که سبب انسداد یک منفذ یا مجرای طبیعی می‌شود.

Subluxation

نیمه در رفتگی

در رفتگی نسبی یا ناقص

در علم کایروپرکتیک (chiropractic) به تمام موانع مکانیکی برسر راه عملکرد سیستم عصبی گفته می‌شود.

Syncope

سنکوپ، غش

از دست رفتن موقتی و گذرای هوشیاری به علت ایسکمی منتشر مغز

Systole

سیستول

انقباض یا دوره انقباضی قلب به‌ویژه در مورد بطن‌ها

Tremor

لرزش،

حرکات لرزشی غیر ارادی

Ventricular hypertrophy

هایپرتروفی بطن

بزرگی غیرطبیعی قلب به دلیل بزرگی میوکارد که اغلب به‌دلیل فشار خون، یک بیماری دریچه‌ای یا نارسایی قلبی ایجاد می‌شود.

فصل ۲۰

Anhidrotic

۱- مهار کننده تعریق

۲- عامل سرکوب کننده تعریق

Arteriopathy

آرتریو پاتی

هرگونه بیماری شریان‌ها و عروق

Calcification

کلسیفیکاسیون

رسوب نمک‌های کلسیم در یک بافت

Cretinism

کرتینیسم

توقف کامل جسمی یا ذهنی همراه با دیستروفی استخوان‌ها و بافت‌های نرم که ناشی از فقدان مادرزادی ترشحات تیروئید است.

Electroretinograph

الکترو رتینوگراف

ابزاری برای اندازه‌گیری پاسخ الکتریکی شبکیه به تحریک نورانی، علامت اختصاری آن ERG است.

Isovaleric acidemia

ایزووالریک اسیدی

نوعی اختلال متابولیسم اسیدهای آمینه که در اثر وجود نقصی در مسیر کاتابولیسم لوسین ایجاد می‌شود و مشخصه آن افزایش مقدار اسید ایزو والریک در پلاسما و ادرار است که باعث ایجاد بوی مشخص پای عرق کرده، اسیدوز و کتوز شدید، بی‌حالی، تشنج، استفراغ حاد، عقب ماندگی حرکتی- روانی و اغماء و مرگ (در موارد شدید) می‌شود.

Leukoencephalopathy

لکو آنسفالوپاتی

گروهی از بیماری‌ها که ماده سفید مغز را در گیر می‌کنند. از واژه لکودیستروفی برای اشاره به اختلالاتی که ناشی از تشکیل و حفظ ناقص میلین در نوزادان و کودکان هستند، استفاده می‌شود.

Tyrosinemia

تیروزینمی

نوعی اختلال اسید آمینه‌ای در متابولیسم تیروزین که با افزایش میزان تیروزین خون و دفع ادراری تیروزین و متابولیت‌های وابسته همراه است. در نوع یک بعضی از آنزیم‌های کبدی و اختلال عملکرد لوله‌ای کلیه دیده می‌شود. نوع دو با کریستالیزه شدن تیروزین در اپیدرم و قرنیه و معمولاً با عقب ماندگی ذهنی بروز می‌کند. تیروزینمی نوزادان بدون علامت بوده و ممکن است عقب ماندگی ذهنی خفیف ایجاد کند.

فصل ۲۱

Alpha fetoprotein

آلفا فیتوپروتئین

نوعی پروتئین پلاسمایی که در کبد، کیسه زرده و دستگاه گوارش جنین و نیز کارسینوم سلول کبدی، نئوپلاسم‌های سلول‌زایا، سایر سرطان‌ها و برخی از بیماری‌های کبدی خوش‌خیم بزرگسالان تولید می‌شود. از تعیین میزان سرمی AFP برای پایش کارآیی درمان سرطان و از تعیین میزان AFP مایع آمنیون برای تشخیص قبل از تولد نقایص لوله عصبی استفاده می‌شود.

Choroid

کوروئید، مشیمیه

پوشش عروقی میانی چشم که بین صلبیه و شبکیه قرار دارد.

Cordo centesis

کوردوسنتز

در این روش سوراخ کردن ورید نافی از طریق پوست برای نمونه خون جنینی تحت هدایت سونوگرافی انجام می‌شود.

Decidua

دسیدوآ، اندومتر رحم زن حامله که تمام آن بـه‌جـز عمیق‌تـرین لایه هنگام زایمان دچار ریزش می‌شود.

Endoscope

اندوسکوپ

ابزاری برای بررسی قسمت داخلی احشای تو خالی

Epidermolysis bullosa

اپیدرمولیز بولوزا (تاولی)

گروه بزرگی از بیماری‌های پوستی که در آنها تاول‌ها و زیکول‌ها در محل تروما به‌وجود می‌آیند. اشکال ارثـی و اکتسـابی دارد. در اشکال ارثی ممکن است جای زخم پس از بهبودی باقی بمانـد و یا نواحی برهنه وسیع بعد از پارگی ضایعات برجای بماند.

Exomphalos

اگزومفالوس، فتق نافی

Familial dysautonomia

دیس اتونومی خانوادگی، دیس اتونومی بـه عملکـرد غیرطبیعی دستگاه عصبی خودکار گفته می‌شود.

نوعی اختلال ارثی دوره کودکی کـه مشخصـات آن عبارتنـد از: نقص در اشک‌ریزی، لکه‌لکه شـدن پوسـت، ناپایـداری عـاطفی، عدم هماهنگی حرکتی، فقدان کامل احساس درد و هیپورفلکسی است. تقریباً به‌طور انحصاری در یهودیان اشکنازی دیده می‌شود.

Fetoscope

فتوسکوپ

۱- نوعی گوشی پزشکی ویژه که برای شنیدن ضربان قلـب جنین طراحی شده است.

۲- نوعی اندوسکوپ برای مشاهده جنین در داخل رحم

Formamen magnum

فورامن مگنوم

سوراخ بزرگی در بخش قدامی- تحتانی استخوان پس‌سری کـه بین حفره جمجمه و مجرای مهره‌ای قرار دارد.

Human chorionic gonadotropin

گنادوتروپین کوریونی انسان،

هورمونی پلی پپتیدی که سن سیتیو تروبلاست‌های جفـت آن را تولید می‌کنند و عملکرد جسم زرد را تا چند هفتـه اول حـاملگی حفظ می‌کند، که پایه اکثر تست‌های مرسـوم حـاملگی اسـت از لحـاظ دارویـی بـرای درمـان برخـی مـوارد نهـان بیضگی (کریپتوآرشیدیسم) ونابـاروری مـردان، القـاء تخمـک‌گـذاری در حاملگی در برخی از زنان نابـارور، زنـان فاقـد تخمـک‌گـذاری و تحریک تکامل و بلـوغ اووسـیت در بیمـاران اسـتفاده کننـده از فن‌آوری‌های کمک باروری (ART) کاربرد دارد.

micrognathia

میکروگناتی

کوچکی غیرممعمول فک‌ها، مخصوصاً فک تحتانی

Umbilicus

آمبلیکوس، ناف

اسـکاری کـه محـل اتصـال بنـدناف را در دوره جنینی نشـان می‌دهد.

فصل ۲۳

Amaurosis

نابینایی

به‌خصوص نوعی که بدون وجـود ضـایعه چشـمی مشـخص رخ می‌دهد.

Apheresis

آفرز

خون‌گیری از فرددهنـده و جـداکردن و نگهـداری بخشـی از آن (پلاسما، لکوسیت‌ها، پلاکت‌هـا و ...) و تزریـق مجـدد باقیمانـده خون به خود وی که شامل لوکافرز، پلاسمافرز، ترومبو سیتوفرز و غیره است.

Autologous

آتولوگ، همسان مربوط به خود، متعلق به همان ارگانیسم

Corneal limbus

لیمبوس (لبه یا حاشیه) قرینه، لبه قرینه در محل اتصال آن بـه صلبیه

Double – blind study:

مطالعه یا کارآزمایی که در آن اطلاعاتی که ممکن است بر رفتار آزمایش دهنده‌ها یا افراد دخیل در کارآزمایی اثر بگذارد، محرمانه باقی بمانند.

Dyskinesia

دیس کینزی

اختلال یا نقص در انجام حرکات ارادی مثلاً به‌صورت تیـک یـا اسپاسم

Hypophosphatasia

هیپوفسفاتازی

نوعی ناهنجاری مادرزادی متابولیسـمی اسـت کـه مشخصـه آن کاهش غیرطبیعی فعالیـت آلکـالن فسفاتازسـرم و دفـع ادراری فسفواتانل آمین است، تظاهرات آن در نوزاد به‌صورت راشیتیسـم و در بزرگـسالان به‌صورت استئومالاسی است.

Myeloablative

درمان با سرکوب شدید یا کامل سلول‌های مغز اسـتخوان اسـت به‌عنوان مثال حالتی که در هنگـام تجـویز مقـادیر زیـاد شـیمی درمانی یا پرتودرمانی قبل از پیوند مغز استخوان رخ می‌دهد.

Tertocarcinoma

تراتوکارسینوما

نوعی تئوپلاسم بدخیم کـه از اجـزای تراتـوم همـراه بـا اجـزای کارسینوم رویانی یا کوریوکارسینوم و یا هر دو تشکیل مـی‌شـود. این تئوپلاسم بیش‌تر از همه دربیضه رخ می‌دهد.

Teratomas

تراتوما

نوعی تئوپلاسم حقیقی که از انواع مختلف بافت‌ها که هیچ‌کـدام در محل طبیعی خود قـرار ندارنـد، تشـکیل مـی‌شـود ایـن نـوع تئوپلاسم معمولاً در تخمدان یا بیضه رخ می‌دهد.

بخش سوالات و پاسخ‌ها

Appendicitis

آپاندیسیت،

التهاب زایده آپاندیس

Biopsy

بیوپسی، نمونه‌برداری از بافت زنده

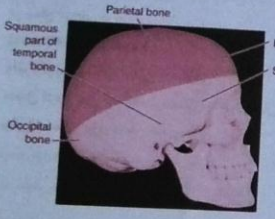
خارج کردن و بررسی بافت زنده بدن (معمولاً بـا میکروسـکوپ) که برای تشخیص دقیق انجام می‌شود.

Brainstem

ساقه مغز

بخش ساقه مانند مغز که نیم‌کره‌های مغـز را بـه نخـاع متصـل می‌کند و از پل مغز، بصل‌النخاع و مغز میانی تشکیل شده اسـت برخی دیانسفالون را جزء آن در نظر می‌گیرند.

Calvaria



کاسه مغز

بخـش فوقـانی گنبـدی شـکل جمجمـه کـه از بخـش فوقـانی استخوان‌های فرونتال یا پاریتال و پس‌سری تشکیل شده است.

Enthesis

محل اتصال یک عضله یا رباط به استخوان

Lipoma

لیپوم

تومور کپسول‌دارخوش‌خیم، نرم و دارای قوام لاستیکی در بافـت چربی که معمولاً از سلول‌های بالغ چربی تشکیل می‌شود.

Pathology

پاتولوژی، آسیب شناسی

شاخه‌ای از پزشکی که با ماهیت اساسـی بیمـاری‌هـا، خصوصـاً تغییرات بافت‌ها و اعضاء بدن که باعث ایجاد بیماری می‌شـوند و یا در اثر بیماری بـه‌وجـود مـی‌آینـد، ارتبـاط دارد. ۲- تظـاهرات ساختاری و عملکردی بیماری گاهی مترادف بیمـاری یـا ضـایعه به‌کار می‌رود.

Pulmonary embolism

آمبولیسم ریوی،

بروز انسداد در شریان ریوی یـا یکـی از شـاخه‌هـای آن در اثـر آمبولی

Embolism

آمپولیسم، بسته شدن ناگهانی یک شریان در اثر لخته یا جسم خارجی که با جریان خون به محل انسداد آمده است.

Pulmonary stenosis

تنگی دریچه ریوی

تنگی دریچه موجود بین شریان ریوی و بطن راست که معمولاً در سطح لت‌های دریچه‌ای ایجاد می‌شود.

Ventriculoperitoneal

ونتریکوپریتونئال، بطنی- صفاقی

متصل کردن بطن مغز به حفره صفاقی به‌عنوان مثال ایجاد شنت بطنی- صفاقی برای درمان هیدروسفالی

واژه‌نامه

A: مفقف آدنین

Acentric: فاقد سانترومر (آسانتریک)

Acetylation: استیلاسیون، وارد کردن گروه استیل در یک مولکول، که اغلب توسط بدن جهت حذف مواد از طریق کبد به‌کار گرفته می‌شود.

Acrocentric: آکروسانتریک، اصطلاحی که برای توصیف کروموزومی که سانترومرش در نزدیکی انتهای یکی از بازوها قرار داشته و بازوهای کوچک معمولاً در برگیرنده مواد ماهواره‌ای می‌باشند.

Acute-phase proteins: پروتئین‌های فاز حاد، پروتئین‌های دخیل در ایمنی ذاتی که در واکنش به عفونت‌ها ایجاد می‌شوند از جمله پروتئین واکنشگر، پروتئین متصل شونده به مانوز و اجزاء آمیلوئید p سرمی

Adenine: آدنین یک باز پورین در RNA وDNA

Adenomatous polyposis coli (APC): پولیپوز آدنوماتوز کولون، به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی مراجعه کنید.

AIDS: سندرم نقص ایمنی اکتسابی

Allele (allelomorph): آلل یا آللومورف، شکل دیگری از یک ژن که در یک لکوس یکسان بر روی کروموزوم‌های همولوگ می‌باشد.

Allograft: آلوگرافت، یک پیوند بافت بین افراد غیر همسان را می‌گویند.

Allotypes: آلوتیپ‌ها، واریانت‌های تعیین شده ژنتیکی آنتی بادی‌ها.

Alph(α) thalassemia: آلفا – تالاسمی، بیماری توارثی هموگلوبین که شامل تولید کم زنجیره‌های α – گلوبین بوده که عمدتاً در افراد آسیای جنوب شرقی شایع می‌باشد.

Alternative pathway: مسیر آلترناتیو یا فرعی، یکی از دو مسیر فعال‌سازی کمپلمان است که در این مورد غشاء سلولی میکروارگانیسم‌ها دخیل می‌باشند.

Alu repeat: تکرارهای Alu ، توالی‌های کوتاه DNA تکراری که با عناصر متحرک در سایر موجودات تشابه دارند.

Am: گروهی از واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با زنجیره سنگین ایمنوگلوبین A (IgA)

Amino Acid: آمینواسید، یک ترکیب آلی که دارای گروه‌های کربوکسیل(-COOH) و گروه آمینو (-NH_2) می‌باشد.

Amorph: آمورف، جهشی که منجر به فقدان کامل عملکرد پروتئین شود.

Anaphase: آنافاز، مرحله‌ای از تقسیم سلولی زمانی که کروموزوم‌ها صفحه استوائی سلول را ترک می‌کنند و به قطب‌های مخالف دوک تقسیم حرکت می‌کنند.

Anaphase lag: تاخیر آنافازی، حذف یک کروموزوم همزمان با حرکت آن به قطب سلول طی مرحله آنافاز که می‌تواند منجر به منوزومی، می‌شود.

Aneuploid: آنیوپلوئید، تعداد کروموزومی که مضرب دقیقی از تعداد هاپلوئیدی نباشد (به عبارتی ۲N–۱ یا ۲N+۱ که N تعداد هاپلوئید کروموزوم‌ها می‌باشد).

Anterior Information: اطلاعات پیشین، اطلاعاتی که قبلاً بدست آمده و احتمال پیشین (prior) را تشکیل می‌دهند.

Antibody (Immunoglobulin =): آنتی بادی یا ایمنوگلوبولین، یک پروتئین سرمی که در پاسخ به یک محرک آنتی‌ژنی ایجاد شده و به‌صورت اختصاصی با آنتی‌ژن واکنش می‌دهد.

Anticipation: افزایش شدت بیماری، گرایش برخی از بیماری‌های آتوزوم غالب به بروز در سنین کمتر و یا با شدت بیشتر در نسل‌های متوالی می‌باشد.

Anticadon: آنتی کدون ، سه نوکلئوتید مکمل در مولکول RNA ناقل (t-RNA) که حامل یک اسید آمینه خاص است.

Anthgen: آنتی‌ژن، ماده‌ای که موجب سنتز آنتی‌بادی‌ای می‌شود که به‌صورت اختصاصی با آن واکنش می‌دهد.

Antigen binding fragmert (fab): قطعه اتصال به آنتی‌ژن، قطعه‌ای از مولکول آنتی‌بادی که توسط هضم آنزیم پاپائین ایجاد شده و مسئول اتصال به آنتی‌ژن می‌باشد.

Anti-parallel: ناموازی، جهت‌گیری متضاد دو رشته دابلکس