

فهرست

فصل ۱: تاریخچه ژنتیک و تأثیر آن بر علم پزشکی

فصل ۲: اساس سلولی و مولکولی توارث

فصل ۳: کروموزوم ها و تقسیم سلولی

فصل ۴: کشف علت بیماری های تک ژنی با شناسایی ژن های عامل بیماری

فصل ۵: تکنیک های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری های تک ژنی

فصل ۶: الگوهای توارث

فصل ۷: ژنتیک محاسباتی و جمعیت

فصل ۸: محاسبه ی خطر

فصل نهم: ژنتیک تکوین

فصل دهم: عوامل ژنتیکی در بیماریهای شایع، پلی ژنی و چندعاملی

فصل یازدهم: غربالگری بیماری های ژنتیکی

فصل دوازدهم: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی ها

فصل سیزدهم: ایمونوژنتیک

فصل چهاردهم: اساس ژنتیکی سرطان و ژنتیک سرطان

فصل پانزدهم: علم فارماکوژنتیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری های ژنتیکی

فصل شانزدهم: ناهنجاری های مادرزادی، سندرم های بدشکلی و ناتوانی در یادگیری

فصل هفدهم: بیماری های کروموزومی

فصل ۱۸: نقایص مادرزادی متابولیسمی

فصل ۱۹: بیماری های تک ژنی اصلی

فصل بیستم: ژنتیک تولیدمثل و آزمایش های تشخیص پیش از تولد

فصل بیست و یکم: مشاوره ژنتیک

فصل بیست و دوم: موارد اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی

فصل نهم: ژنتیک تکوین

یک جنین پس از حدود هفته ۱۲ حاملگی (سه ماهه اول حاملگی) یک انسان قابل تشخیص است. اکثر آنچه که ما در مورد فرآیندهای مولکولی می دانیم به طور اجتناب ناپذیری از مطالعه مدل های حیوانی به خصوص موش (که از لحاظ ژنوم به ما خیلی نزدیک می باشد)، به دست آمده اند.

زندگی پیش از تولد را می توان به سه مرحله اصلی تقسیم کرد: پیش رویانی، رویانی و جنینی (جدول ۹-۱). طی مرحله پیش رویانی مجموعه کوچکی از سلول ها قابل تشخیص اند. در ابتدا به صورت یک دیسک دو لایه ای (Bilaminar disk) می باشد سپس به صورت یک صفحه سه لایه یا (trilaminar disc) در می آید.

جدول ۹-۱ وقایع اصلی در تکوین یک نوزاد انسانی		
طول بدن رویانی / جنین	زمان پس از لقاح	مرحله
		پیش رویانی
	۳۰ ساعت	اولین تقسیم سلولی
	۴ روز	زیگوت به حفره رحمی می رسد
	۵-۶ روز	لانه گزینی
۰/۲ mm	۱۲ روز	تشکیل دیسک دولایه
	۱۶ روز	لیونیزاسیون در دخترها
۱ mm	۱۹ روز	تشکیل دیسک سه لایه و شیار اولیه
		مرحله رویانی
		ارگانوژنز (اندام زائی)
	۴-۸ هفته	تشکیل مغز، طناب نخاعی و اولین علائم
۴Mm	۴ هفته	قلب و جوانه های دست و پا به سرعت رشد
۱۷ Mm	۶ هفته	کرده و روده ها و ریه شروع به تکوین می کنند.
۴ Cm	۸ هفته	انگشتان ظاهر شده، گوش ها، کبد، کلیه ها و عضلات تشکیل می شوند کام بسته شده و مفاصل شکل می گیرند
۶Cm	۱۰ هفته	تمایز جنسیتی تقریباً کامل می شود.
۹Cm	۱۲ هفته	مرحله جنینی
		حرکات جنینی حس می شوند
		پلک ها باز شده، جنین با کمک مراقبت های

۲۰Cm	۱۶-۱۸ هفته	ویژه زنده می ماند
۳۵Cm	۲۴-۲۶ هفته	افزایش وزن سریع به دلیل رشد و انباشته شدن چربی همزمان با بلوغ ریه‌ها
۴۰-۵۰Cm	۲۸-۳۸ هفته	

طی مرحله رویانی محورهای قدامی - خلفی، پشتی - شکمی و پروکسیمو - دیستال ایجاد می شوند و تجمعات سلولی و تمایز منجر به تشکیل بافت و اندام می گردد. به طور متوسط این فرآیند خارق العاده تقریباً ۳۸ هفته طول می کشد.

لقاح و گاسترولاسیون

از ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیون اسپرم رها شده در مجرای واژن زن، تنها چند صد اسپرم می توانند به جایگاه لقاح برسند. از این تعداد معمولاً فقط یک اسپرم موفق می شود که ابتدا از لایه کورونا رادیاتا (Corona radiata) و سپس از زونا پلوسیدا (Zona pellucida) گذشته و در نهایت از غشاء سلولی اووسیت عبور کند، همزمان اووسیت دومین تقسیم میوزی اش را کامل می کند.

تکوین بسیار اولیه رویانی و سلول زایشی دو دوره‌ای می باشند که با تغییرات گسترده الگوهای متیلاسیون DNA (یا همان باز برنامه‌ریزی اپیژنتیکی) مشخص می شوند به طور کلی زمان که سلول‌های زایشی اولیه (primordial germ cells) بالغ می - گردند دمتیله شده و سپس طی گامت‌زایی، از نو (de novo) دمتیله می شوند و در این زمان بیشترین نشان‌گذاری‌های متیلاسیون DNA ایجاد می گردند. پس از لقاح دومین موج تغییرات اتفاق می افتد. اووسیت به سرعت نشان‌گذاری‌های متیل را از DNA اسپرم حذف می کند که موجب تنظیم مجدد ساعت کنترلی تکوین در نقطه آغاز می شود. در مقابل ژنوم مادری به طور غیرفعال - تری، دمتیله می شود به طوری که علائم نشان‌گذاری در مقابل دمتیلاسیون مقاومت می کنند. موج سوم متیلاسیون از نو (de novo) الگوی متیلاسیون DNA سلول سوماتیکی را پس از لانه‌گزینی، ایجاد می کند. این حالت‌های مختلف متیلاسیون، زمانی که دو ژنوم متفاوت در کنار هم قرار می گیرند به تنظیم اینکه کدام ژن‌ها فعال باشند (یا بیان شوند) کمک می کنند.

تخمک لقاح یافته یا زیگوت وارد یک سری تقسیمات میتوزی می شود که در مدت ۳۰ ساعت دو سلول، در ۴۰ ساعت چهار سلول و در سه روز ۱۲ تا ۱۶ سلول (که در این مرحله به عنوان مورولا شناخته می شود) ایجاد می شود. نکته مهم در تکوین در تمام مراحل، وجود قطبیت (polarity) درون گروه‌های سلولی است.

تقسیم سلولی بعدی منجر به تشکیل بلاستوسیست (blastocyst) شده که دارای یک توده سلولی یا امیریوبلاست (embryoblast) است که به رویان تبدیل می شود و یک لایه سلول خارجی یا تروفوبلاست (trophoblast) می باشد که جفت را ایجاد می کند. فرآیند تبدیل توده سلولی داخلی در ابتدا به یک صفحه دو لایه‌ای و سپس سه لایه‌ای تحت عنوان گاسترولاسیون (gastrulation) شناخته می شود و بین هفته‌های دوم و اواخر هفته سوم حاملگی رخ می دهد.

بین هفته های ۴ و ۸ حاملگی، شکل بدن ایجاد شده. لایه‌های زایشی دیسک سه لایه‌ای ساختارهای اکتودرمی، مزودرمی و اندودرمی را ایجاد می کنند. بیماری‌های دربرگیرنده سلول‌های با منشاء ستیغ عصبی مثل نوروفیبریوماتوز گاهی به عنوان نوروکریستوپاتی (neurocristopathies) در نظر گرفته می شوند. این دوره بین هفته‌های ۴ و ۸ حاملگی به عنوان دوره اندام - زایی (organogenesis) توصیف می شود.

کادر ۱-۹ منشاء اندام‌ها و بافت‌ها
اکتودرم
سیستم عصبی مرکزی
سیستم عصبی محیطی
پوست شامل مو و ناخن‌ها
غدد زیرپوستی
مینای دندان
مزودرم
بافت پیوندی
غضروف و استخوان
ماهیچه صاف و مخطط
سیستم قلبی - عروقی
سیستم اداری - تناسلی
اندودرم
تیموس و تیروئید
سیستم گوارشی (معدده‌ای - روده‌ای)
پانکراس و کبد

خانواده‌های ژنی تکوینی

خانواده‌های ژنی تعیین شده در مهره‌داران معمولاً تشابه توالی قوی‌ای با ژن‌های تنظیمی تکوینی در دروزوفیلا نشان می‌دهند. بسیاری از ژن‌های تکوینی پروتئین‌هایی به نام عوامل رونویسی ایجاد می‌کنند که رونویسی RNA را از الگوی DNA با اتصال به توالی‌های تنظیمی خاص DNA و ایجاد کمپلکس‌هایی که رونویسی را توسط RNA پلیمرز آغاز می‌کنند، کنترل می‌نمایند.

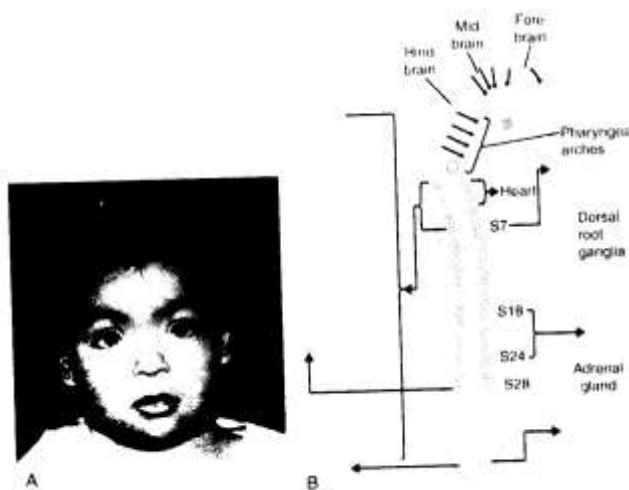
سوال: ژن‌های نموی و تکوینی اکثراً چه محصولاتی را کد می‌کنند؟ (ارشد ۹۲-۹۱)

- الف) گیرنده عوامل رشد
 ب) عوامل رشد
 ج) پروتئین‌های اتصال بین سلولی
 د) عوامل رونویسی
 پاسخ گزینه د/

نقایص تکوین سلول‌های ستیغ عصبی (نوروکریستوپاتی)

یکی از مسیرهای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی عزیمت این سلول‌ها به روده کوچک و وده بزرگ و تجمع در آن جا و ایجاد سیستم عصبی روده‌هاست (شکل ۱-۹). اعصاب مربوطه تا حدی حرکات طبیعی مجاری روده ای را کنترل و هماهنگ می‌کنند و

بدین طریق باعث تسهیل در گوارش و انتقال محتویات روده می شوند. فقدان این نوع سلول های عصبی و یا تعداد اندک آنها در مجاری روده باعث ناهنجاری خاصی موسوم به بیماری هیرشپرونک (HSCR= Hirschsprung disease) می شود.



شکل ۹-۱- نقایص سلول های ستیغ عصبی می تواند سبب ایجاد بیماری هیرشپرونک و یا سندرم واردنبرگ - شه شود.

میزان بروز HSCR یک نفر در هر ۵۰۰۰ تولد زنده است، اگرچه بروز بیماری در میان گروه های نژادی مختلف متغیر است، علاوه بر این میزان ابتلا در مردان چهار برابر زنان است. ویژگی مهم HSCR تحرک اندک روده است، که باعث یبوست شدید می شود. اگر تحرک کم روده درمان نشود، می تواند منجر به مسدود شدن و تورم شدید روده شود. به همین دلیل این بیماری را «بزرگ روده مادرزادی» (congenital megacolon) می نامیدند.

۷۰ درصد موارد HSCR، به صورت ایزوله (غیرسندرومی) بوده و افراد مبتلا هیچ مشکل دیگری ندارد. اگرچه HSCR همچنین می تواند یکی از علائم سندرم نقایص چندگانه تولد، مانند ویروسی ۲۱ و سندرم واردنبرگ باشد. اگرچه مشخص شده نیمی از موارد HSCR ارثی و ۲۰ تا ۱۵ درصد موارد اسپورادیک، در اثر جهش در یکی از حداقل ۸ ژن مختلف ایجاد می شوند.

شایع ترین علت ایجاد HSCR، جهش غیرفعال کننده در ژن RET (rearranged during transfection) است. این ژن یک گیرنده تیروزین کینازی را کد می کند (جهش های فعال کننده RET سبب ایجاد سرطان می شوند). انواع مختلفی از جهش ها شامل جهش های بد معنی، بی معنی و حذف می توانند باعث فعال شدن ژن RET شوند. بنابراین عدم کفایت هاپلو (haploinsufficiency) محتمل ترین مکانیسمی است که به وسیله آن جهش در RET سبب HSCR می شود نفوذ جهش های RET در مردان بیشتر از زنان است که وجود تعدیل کننده های فنوتیپی وابسته به جنس (Sex specific modifiers of phenotype) را مطرح می کند.

جهش در دیگر گیرنده های غشایی همچون EDNRB (endothelin-B) و یا لیگاند آن که EDN3 (endothelin-3) نام دارد نیز سبب HSCR می شود. نفوذ این جهش ها با توجه به ژنوتیپ و جنسیت متغیر است. برخی از افراد دارای جهش در EDNRB و EDN3 علاوه بر HSCR، دارای نقایص مربوط به ملانوسیت ها نیز هستند که باعث می شود پوست آنها دارای نواحی با رنگدانه بندی اندک (هیپوپیگمانتاسیون) بوده و دچار ناشنوایی حسی - عصبی شوند (وجود ملانوسیت ها برای تکوین شنوایی ضروری است). به این ناهنجاری سندرم واردنبرگ - شه (Waardenburg-shah) گفته می شود. سیگنال دهی EDN3/EDNRB برای تکوین سلول های ستیغ عصبی به سلول های عصبی روده ای و ملانوسیت ها ضروری است.

اخیراً مشخص شده است که جهش در ژن عامل رونویسی SOX10 نیز می تواند منجر به سندرم واردنبرگ - شه شود.

استفاده از جزوات فقط مخصوص افراد ثبت نامی موسسه فرهنگ گستر نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد.

علاوه بر عوامل رونویسی، تعداد متفاوتی از مکانیسم ها و عناصر تنظیمی مختلف برای ژن های تکوینی وجود دارند که به نام پروموتور، افزایشنده و مهار کننده ها شناخته می شوند. مشخص شده که ارتباط این عناصر با ژن های هدفشان در فضای مولکولی هسته برای بیان ژن ضروری است و با جهش های کوچک مداخله گر حذفی، مضاعف سازی و یا واژگونی در آن ناحیه مختل می گردد. این نکته توضیح می دهد که چرا در بعضی از خانواده های دارای بیماری های تک ژنی جستجو برای یافتن جهش های ژنی بی نتیجه است که با پیچیدگی های مولکولی شرح داده شده در اکتروداکتیلی (ectrodactyly) یا بدشکلی دست - پای شکافته (SHFM) (split-hand-foot malformation) نشان داده شده است. لکوس تیپ یک بیماری بدشکلی دست - پای شکافته (SHFM) بر روی موقعیت کورموزومی 7q21.3 واقع است و در چندین بیمار در این ناحیه نوآرایی ها و جابه جایی های کروموزومی گزارش شده است. اکنون مشخص شده که ژن اصلی عامل بیماری DLX5 است، اما افزایشنده و فاصله مکانی آن با افزایشنده آن نیز باید سالم باشد. در این مورد نکته جالب اینست که افزایشنده درون اگزون های انتهایی ژنی در بالا دست آن به نام DYNCH3 قرار دارد. (شکل ۲-۹) که این ژن خود در تکوین عصبی نقش دارد. در بیماری بدشکلی دست - پای شکافته (SHFM) معمولاً عدم نفوذپذیری ناقص مشاهده می شود که به آسانی قابل توضیح نیست.

بسیاری بین آنها وجود دارد.



شکل ۲-۹: هر نوع اختلالی بین ژن DLX5 و افزایشنده آن موجب بروز بیماری SHFM می شود.

الگوبندی اولیه

ظهور لایه مزودرم انتقال از حالت دیسک دو لایه ای به سه لایه ای یا گاسترولاسیون را نوید می دهد. لقاء مزودرم - آغاز، حفظ و سپس الگودهی این لایه - شامل چندین خانواده مهم عوامل پیام رسانی می باشد. خانواده Nodal در آغاز دخیل بوده، FGF (فاکتور رشد فیبروبلاستی) و WNTs در حفظ و BMPs (پروتئین های مورفوزنتیک استخوانی) در الگودهی مزودرم نقش دارند.

در مورد مسیرهای Nodal و BMP اتصال لیگاند به یک پروتئین غشایی هتروتترامر ویژه، پیام رسانی را آغاز می کند که در همه اعضا خانواده $TGF - \beta$ مشترک بوده و میانجی گری های سیتوپلاسمی به نام فاکتورهای SMAD دخیلند. مسیر WNT دارای دو شاخه اصلی است: یکی وابسته به β -کاتنین (کلاسیک یا شناخته شده) و دیگری مستقل از β -کاتنین. در مسیر کلاسیک، لیگاند Wnt به کمپلکس پروتئین غشایی هتروداایمر Frizzled/LPR متصل شده و پیام رسانی فرودست داخل سلولی در برگیرنده یک پروتئین G می باشد. اثر آن در تخریب یک کمپلکس پروتئینی بزرگ سیتوپلاسمی است که شامل Axin، پروتئین آدنوماتوز پولیپوز کولی (APC) و پروتئین گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ بتا ($GSK - 3\beta$) می باشد.

WNT10A جهش یافته در انسان باعث شکلی از دسیپلازی اکتودرمی (دسیپلازی پوستی، ناخنی - دندان - odonto-onychodermal dysplasia) می شود و ژن WNT4 یکی از ژن های دخیل در یک بیماری نادر به نام سندرم - Mayer - kuster - Rokitansky می باشد که با بدشکلی های مجرای مولرین (مربوط به ژنیتال یا دستگاه تناسلی زنانه) همراه است.

ابر خانواده $TGF - \beta$ در تکوین و بیماری

تاکنون مشخص شده که حدود ۳۳ عضو از خانواده فاکتورهای رشد ترشخی و سایتوکاین ها در سلول های پستانداران وجود دارد. سایتوکاین ها گروهی از مولکول های پیام رسانی - تنظیم کننده های پپتیدی - هستند که سلول ها را قادر به برقراری ارتباط می سازند. آنها متفاوت از هورمون ها می باشند زیرا توسط غدد مجزا تولید نمی شوند.

خانواده $TGF - \beta$ را می توان به دو گروه تقسیم کرد. ۱- BMPs و ۲) $TGF - \beta$, nodal, activins و myostatin که از طریق پروتئین های SMAD متفاوتی عمل می کنند. این خانواده در ارتباط با سلامت و بیماری پیامدهایی در سیستم ایمنی، سرطان، بیماری های قلبی، دیابت و سندرم های مارفان و لویز دیتز (Loeys-Dietz) نقش دارد. پیام رسانی بیش فعال (با بیان بیش از حد) BMP4 در یک بیماری استخوانی نادر به نام فیبرودیسیپلازی استخوانی شونده پیشرونده (fibrodysplasia ossificans progressive) یافت شده است به طوری که رسوب گذاری استخوانی نابجای ناتوان کننده رخ می دهد و به دلیل ACVR1 جهش یافته است که گیرنده BMP تیپ ۱ را کد می کند.

گیرنده BMP جهش یافته ۲ مشخص شده که عامل فشار خون اولیه ربوی خانوادگی است. پیام رسانی BMP همچنین در ایجاد دندریت ها (دندریت زایی) و نقل و انتقالات آکسونی نقش دارد.

ایجاد سومیت ها، مسیر پیام رسانی Notch و اسکلت محوری

(PSM) محلی که سومیت ها ایجاد می شوند. سیگنال های Wnt و FGF نقش های حیاتی در اختصاصیت PSM ها ایفا می کند. مسیر پیام رسانی notch-delta و «ساعت نوسانی» است. سومیت زائی و مسیر Notch-Delta، ژن های T-box در تعیین اختصاصیت PSM نقش دارند.

تمام اجزاء مسیر پیام رسانی Notch به خوبی شناخته نشده اند، اما گیرنده notch و لیگاند شبه دلتای یک (delta-like1) و شبه دلتای ۳ (delta-like3) به همراه پره سینیلین یک (Presenilin-1) و مزودرم خلفی دو - (mesoderm posterior) در هماهنگی با هم عمل می کنند.

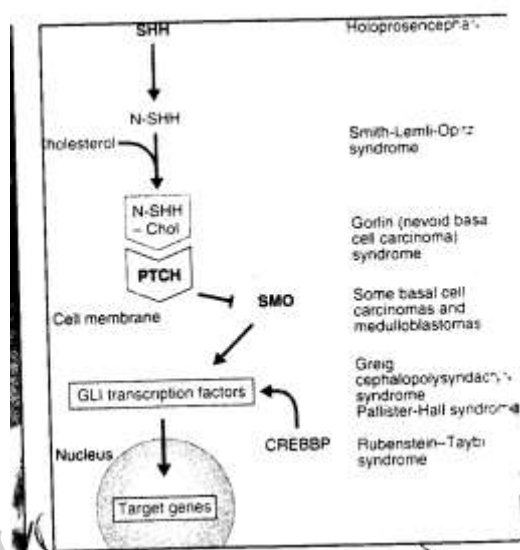
اکنون فنوتیپ های انسانی حاصل از ژن های جهش یافته این مسیر به خوبی شناخته شده اند و شامل جنون پیش از پیری (Presenile dementia) (پره سینیلین یک) که به صورت غالب به ارث می رسد و نیز نقص استخوانی شدن مهره ای - دنده ای (Spondylocostal dystosis) (شبه دلتای سه، مزودرم خلفی دو، Lunatic fringe و hairy enhancer of split) که به شیوه مغلوب به ارث می رسد. در بعضی از موارد دارای توارث غالب و نیز مغلوب نقص استخوانی شدن مهره ای - دنده ای (Spondylocostal dysostosis)، نقش T-box6 مشخص شده است. جزء دیگر این مسیر JAGGED1 است که وقتی جهش یابد منجر به یک بیماری توارثی غالب و بسیار متغیر به نام سندرم آلاجیل (Alagille Syndrome) (با دسیپلازی شریانی - کبدی) می شود. ندرتاً جهش های NOTCH2 عامل برخی از موارد سندرم آلاجیل و یا سندرم هاجو - چنی (Hajdu-Cheney syndrome) می باشند.

مسیر Sonic Hedgehog - Patched GLI

ژن Sonic Hedgehog (SHH) به خوبی به دلیل نام عجیب و عملکردش شناخته شده است. ژن SHH تکثیر سلولی را در یک توزیع خاص بافتی القا می کند و در نوتوکورد، مغز و ناحیه فعالیت قطبیتی (ZPA) اعضاء در حال تکوین بیان می شود. پس از

برش و تغییر با اضافه شدن یک بخش کلاسترولی، پروتئین SHH به گیرنده اش Patched (Ptch) که یک پروتئین غشائی است، متصل می‌شود. عملکرد طبیعی Ptch مهار کردن پروتئین غشائی دیگر به نام Smoothed (smo) است، اما زمانی که به SHH متصل باشد، این مهار اعمال نشده و آبخار پیام سانی داخل سلول فعال می‌شود. اهداف داخل سلولی مهم، عوامل رونویسی خانواده GLI می‌باشد.

نقائص مولکولی در هر بخشی از این مسیر منجر به تعدادی سندرم‌های بدشکلی ظاهراً متنوع می‌گردد. جهش‌ها یا حذف‌های SHH (کروموزوم 7p36) موجب هولوپروزنسفالی می‌شود که نقص اولیه آن تقسیم ناکامل مغز در حال تکوین به صورت نیمکره‌ها و بطن‌های جداگانه است. شدیدترین حالت این بدشکلی سیکلویپیا (cyclopia) - حضور یک چشم منفرد مرکزی - است. (پیچیدگی تکوین اولیه با این حقیقت تایید می‌شود که بیش از ده ناحیه کروموزومی تاکنون در بیماری‌زائی هولوپروزنسفالی تعیین شده‌اند). جهش‌ها در ژن PTCH(9q22) باعث ایجاد سندرم گورلین (Gorlin) (سندرم کارسینومای سلول بازال نوئید، می-شود که در برگیرنده چندین کارسینومای سلول بازال، کراتوسیت‌های دندان‌زا، دنده‌های دوشاخه، کلیسیفیه شدن بخش فالکس سربری مغز (falx cerebri) و فیبروم‌های تخمدانی می‌باشد.



شکل ۳-۹: مسیر Gli - Patched (Ptch) - Sonic hedgehog (shh) - و ارتباط آن با بیماری‌ها. اجزاء متفاوت در این مسیر به عنوان فعال کننده-ها (فلش‌ها) یا مهار کننده‌ها (خطوط) عمل می‌کنند. پروتئین Shh در ابتدا به یک شکل N- انتهایی فعال، شکسته شده که در ادامه با اضافه شدن کلاسترولی تغییر می‌یابد. عملکرد طبیعی Ptch مهار کردن Smo است اما وقتی Ptch به Shh متصل باشد مهار برداشته شده و پیام رسانی در پایین دست ادامه می‌یابد - CREBBP (cAMP response element binding protein):

جهش‌های SMO در برخی کارسینوماهای سلول بازال و مدولوبلاستوماها یافت شده‌اند. جهش‌های GLI-3 موجب سندرم پالیسترهال و گریگ (Pallister-Hall and Greig syndrome) می‌شود که بیماری‌های جداگانه‌ای بوده، اما کم و بیش سیستم‌های مشترکی را در بدن شامل می‌شوند. سندرم بسیار متغیر اسمیت - لملی - اپتیز (Smith - Lendi - Optiz syndrome) (یا SLOS) که شامل هولوپروزنسفالی با برخی علائم چهره‌ای مشخص، نقائص قطعه‌بندی ریوی، ناهنجاری‌های تناسلی، پلی داکتیلی پس محوری و سین داکتیلی می‌باشد. این بیماری به دلیل نقص در مرحله نهایی بیوسنتز کلاسترولی ایجاد می‌شود که در ادامه اتصال SHH به گیرنده‌اش PTCH را مختل می‌کند. بنابراین برخی یا تمام ویژگی‌های SLOS ممکن است به دلیل فقدان ثبات این مسیر باشد.

یک کوفاکتور برای پروتئین‌های Gli، یعنی CREBBP (16p13) در سندرم روبن اشتاین - تایبی (Rubenstein - Tybi) جهش یافته است. اختلال در اجزاء متفاوت SHH نیز به روشنی در بسیاری از انواع تومورها مشخص شده‌اند.

سوال: رخداد جهش‌ها در PTCH(9q22) موجب کدام نشانگان(سندروم) زیر می‌شود؟ (ارشد ۹۷-۹۶)

- الف) Gorlin
ب) Renal-Coloboma
ج) Rubenstein-Taybi
د) Hand-Foot-Genital
- پاسخ گزینه الف /

سوال: جهش در ژن SHH در کدام اختلال زیر مشاهده می‌شود؟ (ارشد ۹۵-۹۴)

- الف) Osleoporosis Imperfecta
ب) Holoprosencephaly
ج) Relt Syndrome
د) Craniosynostosis

پاسخ گزینه ب / هولوپروز انسفال (غیرسندرمی) یا HPE، ناهمگنی لکوسی دارد (نوع آتوزومی بارز و مغلوب و وابسته به X). جهش‌های تاثیر - موقعیت (Position-effect) در اثر جابجایی سیتوژنتیکی و جهش از دست رفتن عملکرد در ژن Sonic Hedgehog (SHH) سبب بروز HPE می‌شود. SHH یک پروتئین علامت رسان (مورفوژن) در تعیین الگوی نموی پستانداران و حشرات است. نقص تکاملی مغز پیشین، بدشکلی چهره و تاخیر در نمو، از علایم این بیماری است.

سندرم روبن اشتاین - تایبی (RSTS)

مبتلایان دارای عقب ماندگی ذهنی بوده و چهره مشخصی دارند. همچنین این افراد دارای شست دست و پای بزرگ هستند. اکثر موارد به صورت تک گیر (اسپورادیک) بروز کرده و خطر عود مجدد بسیار پایین است (۱/۰ درصد). در مورد دوقلوهای همسان، همخوانی (Concordance) ۱۰۰ درصد وجود دارد و در تمام موارد گزارش شده هر دو نفر مبتلا بوده‌اند. در موارد نادری افراد مبتلا صاحب فرزند شده‌اند، که شانس داشتن فرزند مبتلا برای چنین افرادی ۵۰ درصد است. بنابراین بیماری از الگوی توارث آتوزوم غالب تبعیت می‌کند. از آنجا که افراد مبتلا به ندرت تولیدمثل می‌کنند، بنابراین تمام موارد بروز بیماری به دلیل جهش جدید می‌باشند.

با وجود شجره‌نامه‌های مناسب، امکان نقشه‌برداری ژن (های) RSTS به وسیله آنالیز پیوستگی وجود نداشت. ریزحذف مربوط به یک ناحیه ۱۵۰ کیلوبازی مرتبط به ژن CREBBP بود. بررسی افراد مبتلا فاقد حذف شدگی، دو جهش نقطه‌ای بی معنی (nonsense) را نشان داد. بنابراین ژن بیماری بدون استفاده از آنالیز پیوستگی کشف شد.

محصول پروتئینی ژن CREBBP، پروتئین متصل شونده به CREB و یک پروتئین هسته‌ای بزرگ با فعالیت هیستون استیل ترانسفراز است که در بازاریابی کروماتینی و فعال سازی بسیاری از ژن‌های هدف نقش دارد. این پروتئین یادآور، محصول ژن ATRX است. مانند ATRX، RSTS نیز یک بیماری مربوط به کروماتین است. تغییرات در CREBBP در ۴۰ درصد موارد RSTS شناسایی شده‌اند.

RSTS به عبارت دقیق‌تر یک سندرم ریزحذفی نمی‌باشد. سندرم‌های ریزحذف واقعی مانند سندرم ویلیامز - بورن همیشه به علت ریز حذف رخ می‌دهند و فنوتیپ ایجاد شده در اثر عدم کفایت هاپلوئیدی در چندین ژن مجاور هم ایجاد می‌شود. RTST در اثر عدم کفایت هاپلوئیدی در یک ژن ایجاد می‌گردد. یکی از راه‌های ایجاد این عدم کفایت هاپلوئیدی ریز حذف ژنی است و هر نوع جهش نقطه‌ای که باعث از دست رفتن عملکرد یکی از دو نسخه ژن شود نیز همین وضعیت را ایجاد می‌کند. سندرم آلاگیل (Alagille) نیز وضعیتی مانند RSTS دارد. در ۷ درصد موارد حذف 20p12 وجود دارد که ژن JAG1، نیز در آن ناحیه است. در بقیه موارد جهش در ژن JAG1 وجود دارد.

بیماری‌های غالبی که با تولید مثل سازگار نیستند مشکلی بزرگ برای شناسایی ژن‌های عامل بیماری ایجاد کرده‌اند. آنالیز پیوستگی در مورد آنها امکان پذیر نبوده و اگر تغییرات کروموزومی سرنخی را در مورد جایگاه ژن فراهم نکنند، راه دیگر بررسی ژن عامل بیماری، بر مبنای شباهت بروز بیماری در اثر جهش در ژن‌های مرتبط در انسان و حیوان انجام می‌شود.

سوال: علت ژنتیکی سندرم Rubinstein-Taybi (ارشد ۱۴۰۰)

الف) از دست رفتن عملکرد در یک کمک کننده به رونویسی **Transcriptional Coactivator**

ب) افزایش عملکرد در یک کمک کننده به رونویسی **Transcriptional Coactivator**

ج) از دست رفتن عملکرد در یک مهار کننده رونویسی **Transcriptional inhibitor**

د) افزایش عملکرد در یک مهار کننده رونویسی **Transcriptional inhibitor**

پاسخ صحیح گزینه الف

ژن‌های هومئوباکس (HOX)

در دروزوفیلا دسته‌ای از ژن‌ها به نام ژن‌های هومئوتیک نشان داده شده‌اند که هویت قطعات را تعیین می‌کنند. بیان نامناسب این ژن‌ها باعث ناهنجاری‌های ساختاری عمده می‌شود، برای مثال ژن Antp که به طور طبیعی در دومین قطعه سینه‌ای بیان می‌شود اگر به طور نادرستی در سر بیان شود باعث تبدیل آنتن‌های یک مگس بالغ به پاها می‌شود.

ژن‌های هومئوتیک حاوی یک توالی ۱۸۰ bp حفظ شده به نام هومئوباکس (homeobox) می‌باشند که تصور می‌شود ویژگی ژن‌های دخیل در کنترل الگوی مکانی و تکوین می‌باشد. این توالی یک دومین ۶۰ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند که به DNA در توالی‌های افزاینده پاسخ دهنده - HOX متصل می‌شود. بنابراین پروتئین‌های ژن‌های حاوی هومئوباکس (یا HOX)، عوامل رونویسی مهمی هستند که ژن‌های پایین دست را فعال یا مهار می‌کنند.

پروتئین‌های HOX سایر ژن‌های «اجرایی» را تنظیم می‌کند که کد کننده فاکتورهای رونویسی یا سیگنال‌های مورفوژنی بوده و همچنین در بسیاری از سطح‌های دیگر بر روی ژن‌های کنترل کننده اتصالات سلولی، میزان تقسیم سلولی، مرگ سلولی و حرکات سلولی عملکرد دارند.

این ژن‌ها نقش عمده‌ای در تکوین سیستم عصبی مرکزی، اسکلت محوری و دست و پاها، مجاری گوارشی و اداری - تناسلی و دستگاه تناسلی خارجی دارند. دروزوفیلا دارای هشت ژن Hox مجتمع در یک خوشه می‌باشد، اما در انسان همانند اکثر مهره‌داران چهار خوشه ژنی هومئوباکس حاوی تعداد کلی ۳۹ ژن HOX وجود دارد. در هر خوشه HOX، یک ارتباط خطی مستقیم بین موقعیت ژن و بیان زمانی و مکانی‌اش وجود دارد.

این ژن‌ها نقش حیاتی در اوائل رویان زائی (امبریونز) دارند. بنابراین در جوانه‌های اندام‌های دست و پا در حال تکوین HOXA9 در قسمت قدامی و نیز قبل از HOX10 بیان می‌شود و بقیه موارد نیز به همین ترتیب می‌باشند.

جهش‌های HOXA13 موجب یک بیماری شناخته شده و نام سندرم دست - پا - دستگاه تناسلی (hand-foot-genital syndrome) می‌شوند. این بیماری الگوی توارث آتوزوم غالب نشان می‌دهد و با کوتاهی انگشتان اول و پنجم، هیپوسپادیاس (باز بودن زیر پیشابراه) در مردان و رحم دو شاخه در زنان مشخص می‌شود. آزمایشات با موش‌های دارای HOXA13 جهش یافته نشان داده‌اند که بیان ژن دیگری EphA7 به شدت کاهش می‌یابد. بنابراین اگر این ژن توسط HOXA13 فعال نشود، تشکیل تراکم غضروف سازی طبیعی در بخش دیستال اندام‌های دست و پای اولیه دچار نقص می‌گردد. جهش‌های HOXD13 منجر به

یک ناهنجاری تکوینی دست و پای شناخته شده به عنوان سین پلی داکتیلی (synpolydactyly) می‌شوند. این بیماری نیز الگوی توارث اتوزوم غالب نشان می‌دهد.

سوال: کدام دسته ژن‌های زیر تعیین کننده محل تکثیر سلول، چسبندگی و تمایز می‌شوند؟ (ارشد ۱۴۰۱)

الف) HOX ب) WNT ج) ZIC د) PAX

پاسخ صحیح گزینه الف

سوال: Synpolydactyly در نتیجه جهش Loss of function کدام یک از ژن‌های زیر رخ می‌دهد؟ (دکتر ۹۱-۹۰)

الف) PAX6 ب) TWIST ج) MITF د) HOXD13

پاسخ گزینه د

فنوتیپ هموزیگوت‌ها شدیدتر بوده و جهش‌های گزارش شده افزایش تعداد واحدهای اسیدآمینها در یک قطعه پلی آلانینی می‌باشند. این افزایش تکرارهای سه‌تایی احتمالاً ساختار و عملکرد پروتئین را تغییر داده و بنابراین یک جهش افزایش عملکرد (gain-of-function) می‌باشد. HOXA1 جهش یافته، در یک سندرم نادر که به صورت مغلوب به ارث می‌رسد به نام سندرم Bosley-Saleg-Alorainy همراه با ناهنجاری‌های سیستم اعصاب مرکزی، ناشنوایی و ناهنجاری‌های قلبی و ناهنجاری‌های حنجره - نای یافت شده است. جهش HOXD10 در استخوان قاپ عمودی (Vertical talus) مادرزادی ایزوله، در یک خانواده بزرگ با الگوی توارث اتوزوم غالب مشاهده شده است و مضاعف سازی‌های HOXD اخیراً در سندرم‌های ناهنجاری دست و پای مزوملیک یافت شده‌اند.

سوال: کدامیک از بیماریهای ناشی از جهش‌های ژن HOX دارای توارث اتوزوم مغلوب می‌باشند؟ (دکتری ۹۸-۹۷)

الف) Hand Foot Genital Syndrome ب) Synpolydactyly
ج) Bosley Saleh alorainy د) Mayer Rokitansky Kuster

پاسخ گزینه ج

سوال: طرح توارث Synpolydactily چیست و جهش در کدام یک از ژن‌های زیر منجر به این ناهنجاری ژنتیکی می‌شود؟ (دکتری ۹۸-۹۷)

الف) HOXD9, Dominant ب) HOXD12, Recessive
ج) HOXD13, Incompletely dominant د) HOXD10, X-linked

پاسخ گزینه ب

با در نظر گرفتن اینکه ۳۹ ژن HOX در پستانداران وجود دارد، تعجب برانگیز است که فقط تعداد کمی سندرم یا بدشکلی به جهش‌های ژنی HOX نسبت داده می‌شوند. یک توضیح احتمالی اینست که اکثر جهش‌های HOX به قدری مخربند که رویان نمی‌تواند زنده بماند. از طرف دیگر درجه بالای همولوژی (تشابه) بین ژن‌های HOX در خوشه‌های متفاوت منجر به موازی کاری عملکردی شده، پس یک ژن HOX می‌تواند جهش فقدان عملکرد (loss-of-function) دیگری را جبران کند. در این مورد گفته می‌شود ژن‌های HOX پارالوگ می‌باشند زیرا اعضاء خانواده خوشه‌های مختلف، مثل HOXA13 و HOXD13 شباهت بسیار بیشتری نسبت به ژن‌های مجاور هم در یک خوشه یکسان دارند.

چندین ژن تکوینی دیگر نیز دارای دومن شبه - هومئوباکس می‌باشند. از جمله این ژن‌ها MSX2 است که جهش‌های MSX2 موجب ادغام زود هنگام درزهای جمجمه‌ای یا کرانیوسینوزتوز (craniosynostosis) می‌شوند.

سوال: در خصوص ژن‌های خانواده HOX کدام گزینه درست است؟ (ارشد ۹۵-۹۴)

(الف) ژن‌های این خانواده اتولوگ هستند.

(ب) بیش از ۱۰۰ ژن در پستانداران، از این خانواده شناخته شده‌اند.

(ج) جهش در آنها منجر به ایجاد همزمان چندین سندرم مادرزادی شناخته شده می‌شود.

(د) فزونی عملکرد در بین ژن‌های این خانواده معمول است.

پاسخ گزینه د / ژن‌های هومیوباکس (HOX) دسته‌ای از ژن‌های دخیل در مراحل رشد و نمو جنینی هستند. این ژن‌ها محتوی یک توالی ۱۸۰bp محافظت شده معروف به هومیوباکس هستند که مشخصه ژن‌های دخیل در کنترل و تکوین الگوی فضایی بدن است. این توالی، یک قلمرو ۶۰ آمینواسیدی را کد می‌کند که در محل افزایش دهنده‌های پاسخ به (Hox-response) HOX enhancers به DNA متصل می‌شوند. ژن‌های HOX به صورت پارلوگ هستند یعنی اعضای خانواده‌های متعلق به کلاسترهای متفاوت مثل، HOX AB و HOX DB بسیار مشابه‌تر از ژن‌های مجاور در همان خانواده هستند. تاکنون، تنها جهش‌های دو ژن Hox در مالفورماسیون‌های انسان ثابت شده است. علت این امر شاید به دلیل کشندگی بالای جهش‌های Hox، یا بالا بودن میزان شباهت و همولوژی این ژن‌ها باشد که موجب جبران از دست رفتن یک ژن، توسط ژن‌های دیگر می‌شود. دروزوفیلا، دارای هشت ژن در یک کلاستر منفرد می‌باشد اما در انسان و بیشتر مهره‌داران، چهار کلاستر از ژن‌های Hox شامل ۳۹ ژن وجود دارد.

ژن‌های Paired-Box(PAX)

ژن‌های Paired-box یک توالی DNA بسیار حفظ شده است که یک دومن تنظیم رونویسی متصل شونده به DNA، ۱۳۰ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند. ۹ ژن PAX در موش و انسان، تعیین شده‌اند. در موش این ژن‌ها نقش‌های مهمی در تکوین سیستم عصبی و ستون مهره‌ها نشان داده‌اند.

در انسان جهش‌های فقدان عملکرد (loss-of-function) در پنج ژن PAX در ارتباط با ناهنجاری‌های تکوینی مشخص شده‌اند. سندرم وادان برگ تیپ یک (Waardenburg Syndrome Type 1) توسط جهش‌های PAX3 ایجاد می‌شود. این بیماری الگوی توارث اتوزوم غالب نشان داده و با فقدان شنوایی حسی - عصبی، مناطق فاقد رنگدانه در مو و پوست، الگوهای غیرطبیعی رنگدانه‌ای در عنبیه و فاصله زیاد زوایای داخلی چشم‌ها مشخص می‌شود.

جدول ۲-۹ ناهنجاری‌های تکوینی مرتبط با جهش‌های ژنی PAX

ژن	موقعیت کروموزومی	ناهنجاری تکوینی
PAX2	10q24	سندرم کلیوی - کلوبوما
PAX3	2q35	سندرم واردن برگ تیپ یک
PAX6	11p13	آنیریدیا(فقدان عنبیه)
PAX8	2q12	فقدان یا نابجائی غده تیروئید

تعداد کم دندانها (Oligodontia)	14q12	PAX9
--------------------------------	-------	------

سندرم واردن برگ هتروژنیتی ژنتیکی نشان می‌دهد، فرم شایع‌تر واردن برگ تیپ دو، که در آن زوایای داخلی چشم‌ها خیلی از هم فاصله نداشته، گاهی در اثر جهش‌ها در ژن‌های میکروفتالمیای (کوچکی چشم‌ها) انسانی (MITF) و یا SOX10 ایجاد می‌شود.

اهمیت بیان ژن‌های خانواده PAX در تکوین چشم توسط اثرات جهش‌های ژن‌های PAX2 و PAX6 توضیح داده شده‌اند. جهش‌های ژن PAX2 موجب سندرم کلیوی - کلوبوما (renal-coloboma syndrome) می‌شود که در آن بدشکلی‌های کلیوی در ارتباط با نقائص ساختاری بخش‌های مختلف چشم از جمله شبکیه و عصبی بینائی، مشاهده می‌شود.

جهش‌های PAX6 منجر به فقدان عنبیه شده که به عنوان آنیریدیا (aniridia) شناخته می‌شود. این مورد ویژگی اصلی سندرم WAGR است که از یک حذف ژنی پیوسته (Contiguous gene deletion) شامل لکوس PAX6 بر روی کروموزوم ۱۱ ایجاد می‌شود.

سوال: به کدام یک از موارد زیر **Contiguous gene Syndrome** اطلاق می‌گردد؟ (ارشد ۹۱-۹۰)

- الف) MODY ب) Maple syrup ج) WAGR د) Menk
پاسخ گزینه ج /

سوال: جهش در کدام ژن در دوران جنینی باعث پیدایش Oligodontia می‌شود؟ (ارشد ۱۴۰۲)

- الف) FBN1 ب) PAX9 ج) SOX9 د) DLX5
پاسخ صحیح گزینه ب

سوال: به کدام یک از **microdeletion**‌های زیر **Contiguous gene syndrome** اطلاق می‌گردد؟ (دکتری ۹۱-۹۰)

- الف) William ب) Wilms ج) Wolf-Hirschhorn د) Velocardiofacial
پاسخ گزینه ب /

ژن‌های **SRY-Type HMG Box(SOX)**

SRY یک ژن وابسته به کروموزوم Y است که نقش مهمی در تعیین جنسیت مردان ایفا می‌کند. یک خانواده ژنی به عنوان SOX شناخته شده‌اند که با SRY تشابه (همولوژی) نشان می‌دهند و در یک دومن ۷۹ اسید آمینه‌ای به نام جعبه HMG (گروه با تحرک بالا High mobility group) مشترک می‌باشند. این دومن HMG، رونویسی را با خمیده کردن DNA به شیوه‌ای فعال می‌کند که سایر عوامل تنظیمی بتوانند به نواحی پروموتور ژن‌های کد کننده پروتئین‌های ساختاری مهم متصل شوند. بنابراین ژن‌های SOX تنظیم‌گرهای رونویسی‌اند و به صورت خاص بافتی طی رویان زائی (embryogenesis) بیان می‌شوند. برای مثال SOX1، SOX2 و SOX3 در سیستم عصبی در حال تکوین موش بیان می‌شوند.

در انسان نشان داده شده که جهش‌های فقدان عملکرد (loss-of-function) ژن SOX9 بر روی کروموزوم ۱۷ موجب دیسپلازی کامپوملیک (Campomelic dysplasia) می‌شود. این بیماری بسیار نادر، با خمیدگی استخوان‌های بلند و قدرت بقاء ضعیف مشخص می‌شود.

SOX9 در رویان در حال تکوین، در بافت‌های اولیه اسکلتی بیان می‌شود که در آنجا بیان کلژن تیپ دو را کنترل می‌کند و در برآمدگی تناسلی (genita ridge) و گندهای اولیه نیز بیان می‌شود. اکنون تصور می‌شود SOX9 یکی از چندین ژنی است که

پایین دست SRY در فرآیند تعیین جنسیت مردان بیان می‌شود. جهش‌های ژن SOX10 یکی از عوامل ایجاد سندرم واردن برگ تیپ دو است و احتمالاً در نوروپاتی محیطی و بیماری هیرشپرون (Hirschsprun) نیز نقش دارد.

جهش‌های ژن SOX2 (کروموزوم 3q26) به عنوان عامل فقدان چشم‌ها (anophthalmia) یا کوچکی چشم‌ها (microphthalmia) نشان داده شده‌اند. اما همچنین عامل یک سندرم یا علائم گسترده‌تر و همراه با انسداد مری و هیپوپلازی تناسلی در مردان به نام سندرم فقدان چشم‌ها - مری - تناسلی (anophthalmia- esophageal- genital syndrome) می‌باشد.

۱۸ سوال دکتری ۹۴

ژن‌های T-Box(TBX)

ژن T در موش نقش مهمی در تعیین اختصاصیت مزودرم پاراکسایل و تمایز نوتوکورد ایفا می‌کند. این ژن که به نام براکی‌یوری (Brachyury) نیز شناخته می‌شود، یک فاکتور رونویسی کد می‌کند که دارای هر دو دومن فعال کننده و مهار کننده است. ژن‌های TBX یا T-box در سراسر ژنوم انسان پراکنده شده‌اند و برخی از اعضاء این خانواده‌های ژنی در خوشه‌های کوچکی حضور دارند. جهش‌های فقدان عملکرد TBX3 موجب سندرم زند زیرین - پستانی (ulnar- mammary syndrome) می‌شود که در آن ناهنجاری‌های تکوینی پیش ساز زنده زیرین در اندام‌های (دست و پاها) فوقانی به همراه هیپوپلازی غدد پستان مشاهده می‌شود. جهش‌های فقدان عملکرد TBX5 موجب سندرم هولت - اورام (Holt - Oram Syndrome) می‌گردند. این بیماری آتوزوم غالب با نهنجاری‌های قلبی مادرزادی مشخص می‌شود که به خصوص شامل نقائص دیواره دهلیزی، نقائص کاهش رادیال اندام فوقانی است که می‌تواند از یک هیپوپلازی خفیف (گاهی مضاعف شدن) انگشتان شست تا فقدان کامل ساعد دست را در بگیرد. ژن TBX6 در ایجاد بیماری اسکولیوز آتوزوم غالب و حالت‌های آتوزوم مغلوب نقص استخوانی شدن مهره‌ای - دنده‌ای (Spondylocostal dysostosis) و آپلازی مجاری مولرین (ناهنجاری‌های مربوط به دستگاه تناسلی زنان) نقش دارد.

ژن‌های انگشت روی (Zinc Finger Genes)

ژن‌هایی که حاوی موتیف انگشت روی می‌باشند به عنوان فاکتور رونویسی (با اتصال انگشت روی به DNA) عمل می‌کنند. برای مثال یک ژن حاوی موتیف انگشت روی به نام GL13 است به عنوان عامل دو بیماری تکوینی مشخص شده است. حذف‌های بزرگ یا جابه‌جایی‌های در برگیرنده GL13 موجب سفالوپلی سین داکتیلی گریک (Greig cephalopolysyndactyly) شده، ه با ناهنجاری‌های سر، دست و پا مثل پلی داکتیلی و سین داکتیلی مشاهده می‌شود. در مقابل جهش‌های تغییر چهارچوب در GL13 در سندرم پالیسترهال (Pallister-Hall syndrome) گزارش شده‌اند که علائم اصلی آن پلی داکتیلی، هامارتوما هیپوتالاموس و مقعد بدون منفذ می‌باشد.

جدول ۳-۹ ناهنجاری‌های تکوینی در ارتباط با ژن‌های دارای یک موتیف انگشت روی

ژن	موقعیت کروموزومی	ناهنجاری تکوینی
GL13	7p13	سندرم گریگ و سندرم پالیسترهال
WT1	11p13	سندرم دنیس - دراش
ZIC2	13q32	هولوپروزنسفالی
ZIC3	Xq26	نقائص جانبیت

سوال: کدامیک از بیماری‌های زیر حاصل جهش در ژن‌های Zinc finger می‌باشد؟ (ارشد ۹۴-۹۳)

Wilson disease (ب)

Holoprosencephaly (الف)

Patau syndrome (د)

Synpolydactyly (ج)

پاسخ گزینه الف / هولوپروزنسفالی، نوعی مالوفورماسیون شدید در اثر عدم تسهیم مغز پیشین رویانی یا پروزنسفالون است که در حالت طبیعی به تلونسفالون و دیانسفالون تقسیم می‌گردد. نقص در این فرایند تقسیم، باعث ایجاد شکل بدون لوب و ظاهر غیرطبیعی و نقایص نورولوژیکی می‌شود. هولوپروزنسفالی به صورت منفرد، سندرمی و کروموزومی وجود دارد. در ۴۰-۳۰٪ موارد به صورت کروموزومی دیده می‌شود که تریزومی ۱۳ شایع‌ترین آنهاست. نوع منفرد آن در ارتباط با سه ژن شناخته شده است. جهش‌های هتروزیگوت در این ژن‌ها، می‌تواند اشکال مختلفی از خفیف مثل آنوزمیا(فقدان حس بویایی) تا حالت کشنده بدون لوب را به وجود آورد. ژن سونیک هیچ‌هاگ (SHH) بر روی کروموزوم 7q36، ZIC2 بر روی کروموزوم 13q32 و SIX3 بر روی کروموزوم 2q21 در ایجاد این حالت دخالت دارند که در این میان SHH بیشترین نقش را دارد. ژن ZIC2 از خانواده ژن‌های انگشت روی است. ژن SHH از خانواده پروتئین‌های ترشچی در مسیر پیام‌رسانی است که مسئول الگوبندی لوبه عصبی، سومیت‌ها و جوانه‌های حرکتی و گوارشی می‌باشد. سایر ژن‌هایی که مربوط به خانواده ژن‌های انگشت روی هستند عبارتند از:

۱- WT1 (سبب سندرم دنیس دراش می‌شود)

۲- GLI3 (سبب سندرم پالیسترهال و سندرم گریگ می‌شود)

۳- ZIC3 (سبب سندرم کارتاجز یا دیس‌کینزی مژه‌ای می‌شود)

سوال ۲۳ دکتری ۹۵

نقایص جانبیت: نقایص مربوط به محور چپ - راست بدن

ناهنجاری‌های عدم تقارن چپ - راست می‌تواند باعث قرار گرفتن اندام‌ها در موقعیت‌های تصادفی (situs ambiguous) و یا در موقعیت‌های معکوس (situs inversus) شود. افراد با قلب در سمت راست، حالتی که به dextrocardia مشهور است. عملکرد زنبی این مژه‌ها باعث حرکت مایع اطراف گره رو به جانبین می‌شود و احتمالاً حرکت این مایع باعث رها شدن مورفوژن‌هایی (morphogens) می‌شود که در از بین بردن تقارن درگیر هستند.

عملکرد این مژه‌ها تا حدی به بیان دو پروتئین، left-right dynein (Ird) و polycystin-2 بستگی دارد. ناهنجاری‌های مربوط به dynein در انسان باعث ایجاد دسته‌ای از ناهنجاری‌ها موسوم به primary ciliary dyskinesias می‌شود، که اکثر بیماران مبتلا دارای situs inversus هستند. عملکرد غیرطبیعی مژه‌ها در این افراد با سینوزیت‌های مکرر، ناباروری و هیدروسفالوی مرتبط است. جهش در PKD1 که ژن کدکننده پروتئین polycystin-2 است در موش ایجاد نقص جانبیت می‌کند و در انسان نیز باعث بیماری کلیه پلی کیستی با توارث آتوزومی مغلوب می‌شود.

شایعترین علت ژنتیکی نقص جانبیت در انسان جهش در ژن ZIC3 یکی از اعضای خانواده فاکتور رونویسی Gli است. ZIC بر روی کروموزوم X واقع شده است. این بیماری به صورت وابسته به X مغلوب به ارث می‌رسد و مردان مبتلا نقایص تصادفی نشان می‌دهند و برخی از زنان حامل نیز دارای situs inversus هستند.

قرارگیری تصادفی قلب، ریه‌ها، کبد، طحال و معده نسبت به خط میانی (به این حالت situs ambiguous یا heterotaxy می‌گویند). این حالت اغلب با ناهنجاری‌های قلبی مادرزادی مرتبط است. ژنهای دیگر که باعث نقص جانبیت می‌شوند شامل LEF-1، TYA، CRYPTIC و ACVR2B هستند.

به محض اینکه عدم تقارن چپ - راست در جنین اولیه برقرار شد، حال نوبت به برقراری الگوی چپ - راست هر یک از اندامها می‌شود. مثلاً دو فاکتور رونویسی dHAND و eHAND نقش مهمی را ایجاد الگوی بطن‌های چپ و راست بدن ایفاء می‌کنند.

استفاده از جزوات فقط مخصوص افراد ثبت نامی موسسه فرهنگ گستر نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد.

در موش جهش‌های هموزیگوت dHAND باعث ایجاد حیواناتی می‌شود که فاقد بطن راست بوده و این به معنای آن است که dHAND در تمایز قلبی نقش دارد.

نقایص عدم تقارن L/R در دوقلوهای بهم چسبیده انسان، نسبت به دیگر دوقلوهای تک تخمی و دو تخمی بیشتر دیده می‌شود. در اکثر موارد جنینی که در سمت راست قرار گرفته، نقایص جانبیت نشان می‌دهد. پیشنهاد شده که نقص در جانبیت جنین سمت راست، به خاطر عدم دریافت سیگنال کافی از جنین سمت چپ است.

جهش‌های ژن دیگر حاوی موتیف انگشت روی (zfm-c) به نام WT1 بر روی کروموزوم ۱۱ موجب هر دو مورد تومور ویلمز و یک بیماری نادر تکوینی به نام سندرم دنیس - دراش (Denys-Drash syndrome) می‌شود که در آن دستگاه تناسلی خارجی مبهم بوده و نارسایی کلیوی پیشرونده به دلیل نفریت (التهاب کلیه) مشاهده می‌گردد. جهش‌های دو ژن دیگر دارای موتیف انگشت روی (zfm-c) به نام‌های ZIC2 و ZIC3 به ترتیب به عنوان عامل هولوپروزنسفالی و نقائص جانبیت نشان داده شده‌اند.

از لحاظ بالینی سیتوس سالیستوس (Situs solitus) اصطلاحی است که به عدم تقارن طبیعی راست - چپ بدن گفته می‌شود و سیتوس اینورسوس (Situs Inversus) به معکوس شدن آرایش طبیعی اندام‌های بدن اطلاق می‌گردد. بیش از ۲۵٪ افراد دارای Situs Inversus یک بیماری آتوزوم مغلوب به نام سندرم کارتاجنر (Kartagener syndrome) یا اختلال حرکتی مژه‌های heterotaxy, isomerism sequence, دارند. سایر اصطلاحات به کار رفته عبارتند از: polyasplenia/asplenia و سندرم Invemark.

ژن‌های انتقال پیام (سیگنال دهی)

پروتوانکوژن RET

پروتوانکوژن RET واقع در 10q11.2 یک تیروزین کیناز سطح سلولی را کد می‌کند. جهش‌های کسب عملکرد، چه اکتسابی و چه به صورت ارثی، در نسبت بالایی از سرطان‌های مدولاری تیروئید وجود دارند. جهش‌های از دست رفتن عملکرد تقریباً در ۵۰ درصد موارد ارثی بیماری هیرشپرونک (Hirschsprung) شناسایی شده‌اند. در این بیماری نقص در مهاجرت سلول‌های گانگلیونی به شبکه عصبی زیر غشای مخاطی و عضلانی روده بزرگ وجود دارد. علائم بالینی کمی بعد از تولد ظاهر شده و معمولاً به صورت تورم شکمی و انسداد روده‌ای دیده می‌شود.

سوال: کدامیک از انکوژن‌های زیر در سرطان تیروئید دخالت دارد؟ (کارشناسی ۹۳-۹۲)

الف) RET ب) MET ج) MLH1 د) MSH2

پاسخ گزینه الف / انکوژن RET در بروز سرطان تیروئید نقش دارد. لازم به ذکر است که جهش فقدان عملکرد در ژن RET موجب هیرشپرونک می‌شود، اما جهش کسب عملکرد در این ژن منجر به بروز سندرم MEN2 (سرطان غده تیروئید خانوادگی یا پراکنده) می‌شود.

سوال ۵ دکتری ۹۴ و ۹ دکتری ۹۶

گیرنده‌های FGF

انتقال پیام‌های FGF خارج سلولی با واسطه خانواده چهار عضوی از گیرنده‌های تیروزین کینازی درون غشایی انجام می‌گیرد. این خانواده گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاستی (FGFRs) هستند که هر یک دارای سه جز مهم می‌باشند؛ یک ناحیه خارج سلولی با سه دومن شبه-ایمنوگلوبولینی، یک قطعه درون غشایی (transmembrane) و دو دومن تیروزین کینازی درون سلولی.

جهش در ژن‌های کد کننده FGFRs در دو گروه از نقائص تکوینی شناسایی شده‌اند که معمولاً جهش‌های کسب عملکرد و یا فعال کننده می‌باشند. این نقائص شامل سندرم‌های کرانیوسینوستوزیس و خانواده دیسپلازی‌های اسکلتی آکندروپلازیایی هستند. در سندرم‌های کرانیوسینوستوزیس که از بین آنها سندرم آپرت (Apert syndrome) به خوبی شناخته شده است، مشخصه اصلی بسته شدن زود هنگام درزهای جمجمه‌ای است، که اغلب با وجود ناهنجاری در دست‌ها و پاها همچون سین داکتیلی (چسبیده بودن انگشت‌ها) همراه است. علت ایجاد سندرم آپرت جهش در ژن FGFR2 در یکی از اسیدهای آمینه متعلق به پپتیدی است که حلقه دوم و سوم ایمنوگلوبولینی را به هم متصل می‌کند.

در مقابل، جهش در سومین لوپ ایمنوگلوبولینی می‌تواند سبب ایجاد سندرم کروزن (Crouzon syndrome) که افراد مبتلا ارای دست و پاهای نرمال هستند، و یا سندرم پفایفر (Pfeiffer syndrome) که در افراد مبتلا شست‌ها و انگشت‌های بزرگ پا پهن هستند، شود.

جدول ۴-۹: ناهنجاری‌های تکوینی که در اثر جهش درگیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ایجاد می‌شود.

ژن	کروموزوم	سندرم
سندرم‌های بسته شدن زودرس درزهای جمجمه (کرانیوسینوستوزیس)		
FCFR1	8p11	پفایفر
FGFR2	10q25	آپرت کروزن جکسون - ویس پفایفر کروزن
FGFR3	4p16	(همراه با آکانتوز نیگریکانس)
دیسپلازی‌های اسکلتی		
FGFR3	4p16	آکندروپلازی هیپوکندروپلازی دیسپلازی تاناتوفوریک

شایع‌ترین نقص کوتاهی قد ژنتیکی آکندروپلازی (achondroplasia) است. بخش پروکسیمال دست و پاها کوتاه است (کوتاه شدن ریزوملیک) و همچنین سر بزرگ بوده و پیشانی بیرون زده می‌باشد. هوش و امید به زندگی کاملاً طبیعی است. علت ایجاد آکندروپلازی جهش در، و یا در نزدیکی، دومن FGFR3 است. جهش شایع (در حدود ۹۸٪ موارد) دومن درون غشایی منجر به جایگزینی اسید آمینه گلایسین توسط آرژنین (G380R or c.1138G>A) می‌شود. این جهش دایمریزه شدن پروتئین را تشدید کرده که باعث ایجاد سیگنال دهی در بخش فرودست گیرنده می‌شود. در فرم خفیف‌تر دیسپلازی‌های اسکلتی، یعنی

هیپوکندروپلازی (hypochondroplasia) تغییرات مشابه‌ای در تنه و اندام‌ها (دست و پا) دیده می‌شود، اما اندازه و شکل سر طبیعی است. این بیماری در اثر جهش در دومن تیروزین کینازی پروکسیمال (درون سلولی) ژن FGFR3 ایجاد می‌شود.

دیسپلازی تاناتوفوریک (thanatophoric dysplasia) شکل شدیدتر و کشنده دیسپلازی اسکلتی است که در اثر ایجاد جهش در پپتید متصل کننده دومین و سومین دومن ایمنوگلوبولینی (خارج سلولی) ژن FGFR3 و یا جهش در دومن تیروزین کینازی دیستال FGFR3 ایجاد می‌شود.

این جهش‌ها نمی‌توانند با مکانیسم از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) باعث کوتاهی قامت شوند، زیرا در کودکان مبتلا به سندرم ولف - هیرشهورن که ریز حذف کروموزومی در ناحیه‌ای وجود دارد که FGFR3 در آن قرار گرفته است، چنین ناهنجاری‌های اسکلتی دیده نمی‌شود.

سوال: جهش‌های ایجاد کننده آکندروپلازی، احتمالاً با کدام یک از مکانیسم‌های زیر عمل می‌کند؟ (دکتری ۹۱-۹۰)

- الف) Gain-of-function
ب) Loss-of-function
ج) Dominant negative
د) Haploinsufficiency

پاسخ گزینه الف /

سوال: در خصوص گیرنده‌های FGFR، کدام گزینه زیر درست است؟ (دکتری ۹۲-۹۱)

- الف) جهش‌های ژن‌های مرتبط با این گیرنده‌ها تنها منجر به سندروم‌های کرانیوسینوستوزیس می‌گردد.
ب) شایع‌ترین نقص کوتاهی قد ژنتیکی با جهش در این دسته ژنی اتفاق می‌افتد.
ج) در سندرم Wolf-Hirschhorn با ریز حذف کروموزومی ناحیه مشابه، منجر به ناهنجاری اسکلتی می‌شود.
د) سندرم Alport همان دیس پلازی اسکلتی شدید و کشنده است.

پاسخ گزینه ب /

۳۲ دکتری ۹۴

قوس‌های حلقی

قوس‌های حلقی (pharyngeal arches) در هفته چهارم و پنجم تکوین ظاهر می‌شوند. لایه مفروش کننده حلق، تیروئید و پاراتیروئیدها از اندودرم (endoderm)، لایه خارجی اپیدرمی این اندام‌ها نیز از اکتودرم (ectoderm) منشاء گرفته است و همچنین ماهیچه‌های آنها از مزودرم (mesoderm) و بخش استخوانی‌شان نیز از سلول‌های شتیغ عصبی ایجاد می‌شود.

الگوی توارثی و مکانیسم ژنتیکی برخی از سندرم‌ها که با تکوین قوس‌های حلقی اول و دوم همراه هستند، یکی از این بیماری‌ها سندرم برانش (ریه) - چشم - صورت (Branchio- oculo - facial syndrome (BOFS) است.

هر چند مشهورترین و شاید شایع‌ترین بیماری مرتبط با تکوین نابهنجار ساختارهای حلقی - کیسه‌های سوم و چهارم - سندرم دی جورج (DiGeorge syndrome) یا DGS است که به سندرم کام - قلب - صورت یا سندرم ولوکاردیوفشال (Velocardiofacial syndrome = VCFS) نیز معروف است.

این سندرم در اثر حذف کروموزومی تحت میکروسکوپی ۳ میلیون بازی نوار 22q11 که باعث حذف ۳۰ ژن می‌شود، ایجاد می‌شود. پیشنهاد می‌شود که مهم‌ترین حذف ژنی مربوط به Tbx1 است که بیان بسیار بالایی در تمام بخش‌های دستگاه حلقی دارد.

نقش مژه‌ها در ناهنجاری‌های تکوینی

مژه‌ها بیرون‌زدگی‌های مو مانند (hair like) سطح سلولی می‌باشند. در برش عرضی، آنها دارای یک اسکلت متشکل از نه عدد میکروتوبول مضاعف (دوتایی) بوده که یک جفت میکروتوبول مرکزی را احاطه کرده‌اند.

جدول ۵-۹: برخی از سندرم‌ها و بدشکلی‌های مرتبط با قوس‌های حلقی اول و دوم

مکانیسم‌ها	توارث	بدشکلی‌ها	سندرم
عوامل غیرژنتیکی احتمالی - لکوس محتمل در 14q32.1 AD نیز گزارش شده است.	معمولاً اسپورادیک بوده و گاهی موارد ارثی AR و AD نیز گزارش شده است.	کوچک بودن یک طرف صورت، ناهنجاری‌های گوش؛ کیست پوستی روی کره چشم، شکاف- های موردی؛ (آنومالی‌های مهره‌های گردنی)	Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS)
جهش در ژن TCOF1	AD	هیپوپلازی آرواره تحتانی و فوفانی، شکاف پلکی رو به پایین همراه با کلوبوما پلک پایین، شکاف کام و اختلال در شنوایی	Treacher Collins Syndrome
جهش در ژن TFAP24	AD	نقص سینوسی شکاف برانش، شکاف / شکاف کاذب لب و کام، ناهنجاری‌های چشمی از جمله میکروفتالمی و انسداد مجاری اشکی	Branchio-oculo- facial syndrome (BOFS)
جهش در EYA1, SLX5, لکوس محتمل در 1q31	AD	صورت باریک و کشیده، آپلازی یا انسداد مجاری اشکی، ناهنجاری‌های داخلی و خارجی گوش، فرو رفتگی در جلوی لاله گوش	Branchio- oto – renal syndrome
موارد اسپورادیک ممکن است یک توالی دفرم کننده باشد که در اثر اولیگوهدرامنیوز ایجاد شده باشد. یک فرم AD با حذف ۷۵ کیلوبازی در 17q24 پیوستگی دارد که ممکن بیان SOX9 را متاثر سازد (دیسپلازی کامپوملیک)	متنوع: اگر به صورت یک کمپلکس بدشکلی ایزوله باشد، اسپورادیک است. اشکال سندرمی ارثی AD و AR گزارش شده است.	چانه کوچک، شکاف کام، افتادگی زبان رو به سمت عقب (زبان در بخش خلفی قرار گرفته) - اگر بیماری سندرمی باشد ناهنجاری‌های دست و پا و بیماری مادرزادی قلبی نیز دیده می‌شود. گوش‌های بدشکل (کشیده، Satyr)، ناشنوایی حسی - عصبی، برجستگی‌های پوستی	Pierre – Robin sequence

<p>جهش در SALL1</p> <p>یک جایگاه نقشه برداری شده در 1q21-q23</p> <p>OFD1 به دلیل جهش CXORF5 در XP22 ایجاد می شود.</p> <p>جهش در FLNA در Xq28</p>	<p>AD</p> <p>AD</p> <p>XLD(OFD1, OFD7)</p> <p>XLR(OFD8, OFD9)</p> <p>AR(OFD2, OFD3, OFD4, OFD5, OFD6, OFD9)</p> <p>AD(OFD7)</p> <p>XL نیمه غالب</p>	<p>بر روی لاله گوش؛ مقعد بودن منفذ، شست دارای سه بند، نقایص کلیوی - قلبی</p> <p>گوش های بدشکل و بیرون زده، مفصل غیرطبیعی استخوان های شقیقه و فک پایینی، دهان کوچک</p> <p>زبان شکافته و یا قطعه شده؛ کام شکافته، فرنلوم ها(چین- های کوچک) دهانی؛ (ناهنجاریهای انگشتان، انگشتان کوتاه، پلی داکتیلی، سین داکتیلی، کلینوداکتیلی)</p> <p>برآمدگی لبه بالایی کاسه چشم؛ پل بینی پهن، شکاف پلکی رو به پایین؛ گوش های قرار گرفته در موقعیت پایین تر؛ دهان کوچک؛ چانه کوچک؛ (ناهنجاری های اسکلتی - رشد محدود، قفسه سینه باریک، پلاتی اسپوندیلی(مهره مسطح)، استخوان های بلند خمیده)</p>	<p>Townes – Brock syndrome</p> <p>Auriculo-Condylar syndrome</p> <p>Oro-Facial – digital syndromes (type I to X)</p> <p>Otopalatodigital syndrome</p>
--	---	--	---

بازوهای از جنس داینین (dynein) نیز این حرکت مژه ها را تسهیل می کنند. مشخص شده که مژه ها شبیه آنتن های ملکولی عمل کرده و حضور ملکول های سیگنال دهنده خارج سلولی را حس می کنند. مسیره های سیگنال دهنده Wnt و Sonic hedgehog برای انتقال پیام به صورت موثر، تا حدی به سازماندهی و انسجام صحیح مژه ها وابسته هستند. بنابراین عملکرد معیوب مژه ها می تواند بر طیف وسیعی از مسیره ها و فرآیندهای تکوینی تاثیر بگذارد. نقص در زواید مژه های می تواند منجر به اثرات وسیع فنوتیپی همچون تحلیل شبکیه، عدم احساس بو (anosmia)، ایجاد کیست های کلیوی، کبدی و پانکراسی، وجود انگشت اضافه در کنار انگشت کوچک یا پلی داکتیلی پس محوری (postaxial polydactyly) معکوس شدن محور جانبی(راست - چپ بدن) (situs inversus) شود. امروزه این موارد، نقایص مژه ای یا «سیلیوپاتی» (Ciliopathies) نامید می شوند.

یکی از این موارد نقلیص مژه ای موسوم به سندرم پلی داکتیلی - دنده کوتاه (Short – rib polydactyly) که از الگوی توارثی آتوزومی مغلوب پیروی می کند، به علت جهش در DYNC2H1 است.

جدول ۶-۹ ناهنجاری های مژه (Ciliopathies) در انسان؛ بیماری های تکوینی که به علت نقص در مژه ها ایجاد می شوند.

بیماری / سندرم	ژن	جایگاه کروموزومی	سیستم بدن که تحت تاثیر قرار می گیرد
----------------	----	------------------	-------------------------------------

شبکیه، بافت چربی، دستگاه درون ریز، قلب	2q13	ALMSI	سندرم آلستروم (Alstrom)
دستگاه اصلی	15q13	IFT80	Jeune asphyxiating thoracic dystrophy
چندین دستگاه از جمله شبکیه، کلیه و دستگاه اسکلتی کلیه، کبد	جایگاه‌های کروموزومی متعدد	BSSI-BBS14	سندرم باردت - بیدل (Bardet - Biedl syndrome) Cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner syndrome)
دستگاه اسکلتی، قلب	4q16	EVC1, EVC2	Ellis- Van Crefeld syndrome
مغز	9q34.3	JBTS1+(دیگر ژن‌ها)	Joubert syndrome
اندام‌ها(دستها و پاها)، قلب، مجاری ادراری	20p12	BBS6	McKusick - Kaufman syndrome
شبکیه	17p13, 11p31 (و دیگر ژن‌ها)	GUCY2D, RPE65 (و دیگر ژن‌ها)	نابینایی مادرزادی لبر (Leber congenital amaurosis)
مغز، کلیه، کبد	17q23 (و دیگر جایگاه‌ها)	MKSI (و دیگر ژن‌ها)	Meckel - Gruber syndrome
کلیه	چندین جایگاه	Nephrocyston (و دیگر ژن‌ها)	Nephronophthisis (type1-4)
دستگاه اسکلتی(اندام‌ها و صورت)	Xp.22 (و دیگر جایگاه‌ها)	OFD1 (و دیگر ژن‌ها)	Oro-facio-digital syndrome type 1
کلیه	چندین جایگاه	چندین ژن	Polycystic kidney disease
چندین سیستم بدن	چندین جایگاه	چندین ژن	Primary ciliary dyskinesia (kartagener syndrome)
شبکیه، کلیه	چندین جایگاه	چندین ژن	Senior - Loken syndrome
دستگاه اسکلتی، کلیه، مجاری ادراری - تناسلی	11q13	DYNC2H1	Short - rib polydactyly syndrome

فاز شروع و تخصصی شدن

تصور بر این است که آغاز جوانه زنی دست‌ها و پا حوالی روز ۲۸ با واسطه اعضای خانواده EGF آغاز می‌شود

تمایز و رشد بافتی

به محض اینکه شکل‌گیری اندام‌ها آغاز شد، ناحیه‌ای از اکتودرم ضخیم شده در نوک اندام به نام تیغه اکتودرمی راسی (apical ectodermal ridge = AER) با تولید سیگنال‌های رشد مثل FGF4 و FGF8 باعث حفظ رشد و برقراری محور دور - نزدیک (proximo - distal axis) می‌شود. بیان ژن TP63 برای حفظ AER ضروری است و اگر این ژن جهش پیدا کند بدشکلی دست - پا شکافته (Split hand- Foot malformations) یا اکتروداکتیلی (ectrodactyly) ایجاد می‌شود که اغلب همراه با شکاف دهانی و دیگر ناهنجاری‌های همراه است که به آن سندرم (Ectrodactyly - ectodermal dysplasia - clefting syndrome) ECC نیز می‌گویند.

جهش در SALL4 باعث ایجاد سندرم اوکی هیرو (Okihiro) می‌شود. (در این سندرم نقایص زند زبرین (radial ray defects) به همراه حرکات غیرطبیعی چشم که حاصل فلج شدن مادرزادی عصب ششم مغزی است دیده می‌شود).

FGFs در مراحل پایانی تکوین دست‌ها و پاها نیز مهم هستند. در این رابطه به سادگی متوجه می‌شویم که چرا ناهنجاری‌های دست و پا یک ویژگی ناهنجاری‌هایی چون سندرم آپرت (Apert) است. که در آن جهش‌هایی در ناحیه خارج سلولی FGFR2 شناسایی شده است. مسیر پیام‌رسانی Wnt نیز در تکوین اندام‌ها بسیار مهم می‌باشد و جهش‌های هموزیگوت (یا هتروزیگوت مرکب) در LRP4 پروتئینی که با Frizzled در مسیر پیام‌رسانی معمول Wnt کمپلکس تشکیل می‌دهد. باعث بروز سندرم سنانی - لنز (Cenani - Lenz syndrome) می‌گردد که با ادغام انگشتان (یا سین داکتیلی)، اولیگو داکتیلی، ناهنجاری‌های کلیوی و دسمورفیسیم صورت مشخص می‌شود.

ژن‌های تکوینی و سرطان

جدول ۷-۹ ژن‌هایی که در ایجاد ناهنجاری‌های تکوین و نیز سرطان نقش دارند.

ژن	کروموزوم	نقص تکوینی	سرطان
PAX3	2q35	سندرم واردنبرگ تیپ I	رابدومیوسارکومای آلوئولی
KIT	4q12	دورنگی پوست (Piebaldism)	Mast cell leukemia
PTCH(Patched)	9q22	سندرم گورلین	Basal cell carcinoma
RET	10q11	بیماری هیرشپرونک	MEN2B, MEN2A کارسینوم تیروئید
WT1	11q13	سندرم دیس - دراش	تومور ویلمز

سوال: سندروم سلول خال پایه‌ای Gorlin توسط جهش در کدام یک از ژن‌های بازدارنده تومور زیر به وجود می‌آید؟

(دکتری ۹۴-۹۳)

الف) APC

ب) TP53

ج) MSH2

د) PTCH1

پاسخ گزینه د/

سوال: در ارتباط با ژن‌های مسبب ناهنجاری‌های نمو و تکوینی و سرطان، ژن‌های KIT و PTCH به ترتیب (از

راست به چپ) مربوط به کدام سرطان‌ها هستند؟ (دکتری ۹۴-۹۳)

الف) Mast cell leukemia ← Thyroid carcinoma

ب) Thyroid carcinoma ← Alveolar rhabdomyosarcoma

ج) Basal cell carcinoma ← Alveolar rhabdomyosarcoma

Basal cell carcinoma ← Mast cell leukemia (د)

پاسخ گزینه د /

سوال: جهش در ژن KIT به ترتیب باعث کدام سرطان و Developmental Anomaly می شود؟ (ارشد ۱۴۰۲)

الف) Piebaldism, Mast cell leukemia

ب) Hirschsprung disease, Wilms tumor

ج) Denys-Drash syndrome, Basal cell carcinoma

د) Gorlin syndrome, Alveolar Rhabdomyosarcoma

پاسخ صحیح گزینه الف

جهش‌های کسب عملکرد در مقابل جهش‌های از دست رفتن عملکرد

یک مثال مناسب در این زمینه جهش در پروتوانکوژن RET در بیماری ارثی هیپرشیپرونک و همچنین سرطان‌های تیروئید ارثی و تک‌گیر (پراکنده) است. جهش‌های غیرفعال کننده که سبب از دست رفتن عملکرد ژن (loss – of – function) می‌شوند بیماری هیپرشیپرونک را ایجاد می‌کنند. این نوع جهش‌ها شامل حذف کل ژن، حذف‌های درون ژنی کوچک، جهش‌های بی معنی (nonsense) و جهش‌های پیرایش (Splicing) که منجر به تولید پروتئین کوتاه شده می‌شود؛ می‌باشند.

در مقابل جهش‌های کسب عملکرد (gain – of – function) منجر به نئوپلازی درون‌ریز چندگانه – (multiple endocrine – neoplasia = MEN) تیپ 2A یا 2B می‌شود. در این ناهنجاری‌ها بروز بالای فئوکروموسیتوم (pheochromocytoma) (تومور بافت کرومافین مدولاری غدد فوق کلیه) و کارسینوم مدولاری تیروئید دیده می‌شود.

جهش‌های فعال کننده که سبب MEN-2A می‌شود در یک بخش ۵ اسید آمینه‌ای (حاوی ۵ سیستئین) در ناحیه خارج سلولی رخ می‌دهند. در MEN-2B برخلاف MEN-2A که افراد مبتلا بلند قد و لاغر بوده، جهش فعال کننده در اسید آمینه متیونین در دومین تیروزین کینازی عامل بیماری است.

****برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.**

۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶-۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)

خرید اینترنتی :

<https://nk1.ir>