"هوالعلیم"

اساس سلولی و مولکولی و ژن درمانی بیماری های تک ژنی شایع

گردآوری و تالیف :

حسن عشوری

کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهران

دکتر احسان فراشاهی یزد

استادیار ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلول های بنیادی،پژوهشکده علوم تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

زهرا هاتفی مجومرد

کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

سروش صرامی

کارشناس ارشد ایمونولوژی، دپارتمان ایمونولوژی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

محمد ذوالفقاری

دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

فاطمه قاسمی

کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران

انتشارات ارسطو

(چاپ و نشر ایران)

۱۳۹۶

این کتاب با حمایت و تحت نظارت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد و
با همکاری و حمایت مرکز تحقیقات بیولوژی سلول های بنیادی، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد منتشر گردید.

شابک : ۲-۱۵۳-۴۳۲-۶۰۰-۹۷۸
شماره کتابشناسی ملی : ۴۷۰۱۳۲۹
عنوان و نام پدیدآور : اساس سلولی و مولکولی و ژن‌درمانی بیماری‌های تک‌ژنی شایع/ تالیف و گردآوری حسن عشوری... [و دیگران].
مشخصات نشر : مشهد: ارسطو، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری : ۲۳۰ص.: مصور(رنگی)، جدول(رنگی).
یادداشت : تالیف و گردآوری حسن عشوری، احسان فراشاهی یزد، زهرا هاتفی مجومرد، سروش صرامی، محمد ذوالفقاری، فاطمه قاسمی.
یادداشت : کتابنامه.
موضوع : ناهنجاری اندام‌ها -- ژنتیک
موضوع : Abnormalities, Human -- Genetic aspects
موضوع : ژنتیک انسانی
موضوع : Human genetics
موضوع : ژن درمانی
موضوع : Gene therapy
موضوع : اختلالات ژنتیکی
موضوع : Genetic disorders
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۰۴۲
رده بندی کنگره : ۱۳۹۶ ۱۵الف/RB۱۵۵
شناسه افزوده : عشوری، حسن، ۱۳۶۹ -، گردآورنده
وضعیت فهرست نویسی : فیپا

نام کتاب : اساس سلولی و مولکولی و ژن‌درمانی بیماری‌های تک‌ژنی شایع

مولفان: حسن عشوری - دکتر احسان فراشاهی یزد
زهرا هاتفی مجومرد - سروش صرامی
محمد ذوالفقاری - فاطمه قاسمی

ناشر : ارسطو
(با همکاری سامانه اطلاع رسانی چاپ و نشر ایران)

صفحه آرایی، تنظیم و طرح جلد : پروانه مهاجر
تیراژ : ۱۰۰۰ جلد
نوبت چاپ : اول - ۱۳۹۶
چاپ : مدیران
قیمت : ۱۹۰۰۰ تومان

شابک : ۲-۱۵۳-۴۳۲-۶۰۰-۹۷۸

تلفن های مرکز پخش : ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵

www.chaponashr.ir

چاپ و نشر ایران

انتشارات ارسطو

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
پیشگفتار	۵
آلکاپتونوریا	۷
سندروم آپرت	۱۷
اوتیسم	۲۶
دیستروفی عضلانی دوشن	۳۶
سندروم اهلرز- دانلوس	۴۷
نقص آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز	۵۶
گالاکتوزمیا	۶۷
بیماری گوشه	۷۶
هانتینگتون	۸۸
هموفیلی	۱۰۱
لش نیهان	۱۱۲
سندروم مارفان	۱۲۳

عنوان صفحه

بیماری منکس ۱۳۵

دیستروفی میوتونیک ۱۴۷

نوروفیبروماتوز نوع ۱ ..... ۱۵۸

بیماری نیمن پیک ۱۶۹

فنیل کتونوریا ۱۷۸

بیماری تای ساکس ۱۸۹

ویلسون ۹۹

بخش دوم: ژن درمانی ۲۱۱

باسمه تعالی

پیشگفتار

از دیرباز بیماری های ژنتیکی در زمره بیماری های درمان نشـدی یا دسـتِ کم، سخت درمان در زندگی بشـری قرار داشته‌اند. پژوهشـگران و دانشمندان بسیاری در این زمینه، با انجام پژوهش های گسترده و تلاش های علمی خستگی ناپذیر، همواره به دنبال راه های مناسبی برای شناسایی، پیشگیری، و مدیریت این بیماری ها بوده‌اند و درمان هدفی دور از دسترس تلقی می‌شده است. در سـال های اخیر، همگام با پیشرفت های شـگرفی که در حوزه مهندسی و دست ورزی ژنتیکی در سطوح سلولی و ارگانیسمی به دست آمده، افق درمان بیماری های ژنتیکی بیش از پیش روشن تر به نظر می‌رسـد. این ابزارهای نوین در حوزه مهندسـی سلولی و بافت تنها با شناخت کامل ماهیت و مکانیسـم های سـلولی و مولکولی حاکم بر اینگونه بیماری ها و طراحی ساز و کارهای سازگار با آنهاست که می‌توانند به ابزاری موثر و کم خطر برای درمان تبدیل شوند.

هرچه اطلاعات و دانش ما از این مکانیسـم ها و برهمکنش های سلولی مرتبط با بیماری های ژنتیکی بیشـتر باشـد، یافتن راه های جدید تشخیصی و درمانی دسـت یافتنی و دقیق تر می‌گردد. کتاب حاضر در دو بخش، گردآوری و نگارش شده است. بخش اول شامل معرفی و مرور مکانیسم های سلولی و مولکولی حاکم بر نوزده بیماری ژنتیکی شایع است. در مورد هر بیماری مواردی مثل ویژگـی های بالینی، علت نام گذاری، فیزیوپاتولوژی، جنبه هـای وراثی، جهش ها و بیماری های مرتبـط مورد بحث قرار گرفته اند. بخش دوم کتاب، به مقدماتی درباره ژن درمانی شـامل معرفی اصول و تجربیات ژن درمانی چند بیماری ژنتیکی می‌پردازد و قسـمتی است که در شمارگان بعدی کتاب تصمیم به تقویت و نوسازی بیشتر آن داریم.

ایــن کتاب در قالــب حاضر در صدد ایجاد نگرشــی نوین در عرصه شــناخت و مطالعه بیماری های ژنتیکی اســت و با اطمینان می‌توان گفت برای رســیدن به نقطه‌ای مطلوب نیازمند تلاشــی گســترده برای نوســازی و روزآمدی دارد اما برای رســیدن به این نقطه از همکاری و حمایت همه جانبه دانشــجویان سخت کوش در رشته‌های ژنتیک پزشــکی (آقای حسن عشوری و خانم فاطمه قاسمی)، ایمنولوژی (آقای سروش صرامی)، بیوتکنولوژی (خانم زهرا هاتفی) و رشته پزشکی (آقای محمــد ذوالفقاری) بهره‌مند شــدیم که خود حکایت از تاثیر نگرش هــای حوزه‌های مختلف دانش زیست‌شناسی و پزشکی بر گردآوری و تهیه مطالب دارد. امیدواریم در آینده پیش رو در پناه حمایت علمــی، معنــوی و نقد تمام تلاشــگران و فعالان حوزه دانش، پژوهش و آمــوزش در گرایش های مختلف علوم ســلولی و مولکولی اعم از پزشــکی و غیرپزشکی محصولی جامع و کامل تر به جامعه علمی میهن مان تقدیم کنیم.

در پایان این پیشــگفتار، از همه اســاتید، دانشــجویان و صاحب نظران خواهشــمندیم نظرات و پیشنهادات خود را به آدرس ایمیل ehsanfarashahi@yahoo.com ارسال نمایند.

دکتر احسان فراشاهی یزد. بهار ۱۳۹۶

آلکاپتونوریا

کادر ۱: معرفی بیماری آلکاپتونوریا
نام بیماری: آلکاپتونوریا (Alkaptonuria)
اسامی دیگر بیماری: نقص هموجنتیسیک اسید اکسیداز، هموجنتیسیک اسیدوریا
اسم کوتاه شده بیماری: AKU
جایگاه کروموزومی در ژنوم: 3q13.33
شناسه ثبت بیماری در OMIM: ۲۰۳۵۰۰
طبقه بندی بیماری: بیماری نادر ژنتیکی، نادر پوستی، اختلال مادرزادی متابولیسم
تعریف بیماری: آلکاپتونوریا یک اختلال متابولیکی نادر در کاتابولیسم اسیدهای آمینه فنیل آلانین و تیروزین می‌باشد که به علت کمبود آنزیم هموجنتیسیک اسید اکسیداز یا هموجنتیسیک اسید دی اکسیژناز ایجاد شده و سه ویژگی عمده آن حضور هموجنتیسیک اسید[1] در ادرار، اکورنوزیس[2] و آرتریت می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

در سال ۱۹۰۱ آرچیبلد گارود[3] موفق به توصیف یک بیماری متابولیک با نام آلکاپتونوریا شد. بیماری آلکاپتونوریا سه نشانه بالینی عمده دارد که عبارتند از:

۱) تیره شدن ادرار فرد در تماس با هوا: هموجنتیسیک اسید موجود در ادرار فرد مبتلا در

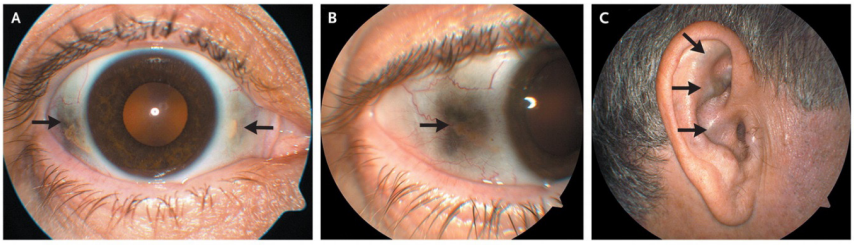
1.. Homogentisic Acid

2.. Ochoronosis

3. Archibald Garrod

مجاورت هوا به بنزوکوئینون استات[۴] اکسید شده و پلیمرهایی شبیه رنگدانه‌های ملانینی را ایجاد می‌کند که مسئول رنگ سیاه ادرار است. ادرار مبتلایان تا زمانی که تازه است رنگ طبیعی داشته ولی با ماندن در معرض هوا و در صورت داشتن PH قلیایی، تیره رنگ می‌شود.

۲) اکورنوزیس: همان تجمع پیگمان‌های مشکی مایل به آبی در بافت‌های پیوندی است؛ تجمع هموجنتیسیک اسید و فرآورده های حاصل از اکسیداسیون آن مثل بنزوکوئینون استات در بافت‌های پیوندی باعث ایجاد این علامت بالینی می‌شود. از دیگر نشانه‌های مشابه می‌توان به تغییر رنگ غضروف گوش به آبی یا خاکستری و همچنین کلسیفیکه شدن آن، حضور پیگمان‌های قهوه‌ای در صلبیه چشم که معمولاً بینایی فرد را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند، خاکستری یا مشکی شدن غضروف‌ها در مفاصل و تغییر رنگ احتمالی پوست ناحیه دست اشاره کرد. تجمع هموجنتیسیک اسید می‌تواند در اندوکارد قلب و دریچه‌های آن و همچنین در کلیه نیز اتفاق افتاده و بنابراین بیماران با افزایش سن ممکن است دچار بیماری‌های دریچه قلب، نفرولیت[۵] و یا سایر اختلال‌های کلیوی شوند. پیگمان‌های مشکی مایل به آبی را می‌توان در بافت‌های خارجی چشم مثل صلبیه، قرنیه و ملتحمه نیز مشاهده کرد. پیگمان‌های درون صلبیه یا نشانه اوسلر[۶] در حدود دهه سوم زندگی فرد مبتلا شروع به ظاهر شدن می‌کنند و معمولاً باعث اختلال در بینایی فرد نمی‌شوند. یکی از اولین مناطقی که طی این بیماری درگیر می‌شود غضروف گوش بوده و به خاطر رسوب پیگمان‌ها، رنگ مشکی مایل به آبی و ظاهری ضخیم پیدا می‌کند.

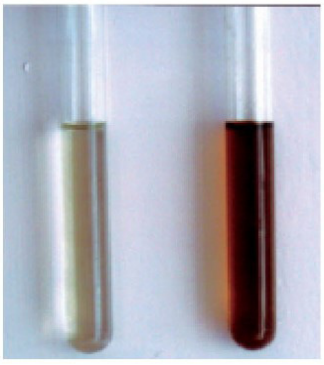


تصویر شماره ۱: علایم بالینی بیماری آلکاپتونوریا؛ نشانه اوسلر در صلبیه چشم (A و B) و تجمع پیگمان‌ها در غضروف گوش (C).

4. Benzoquinone Acetat
5. Nephrolith
6. Osler's Sign

۳) آرتریت[۷]**:** که معمولاً با ستون فقرات شروع می‌شود به طوری که تغییرات تخریبی در مهره‌های کمر را می‌توان در کل ستون فقرات فرد مبتلا مشاهده کرد. بیمار می‌تواند بدون آنکه هیچ نشانه دیگری از بیماری در ستون فقرات خود داشته باشد، تنها از سفتی کمر خود شکایت کند. زانوها، لگن و شانه‌های فرد نیز معمولاً درگیر می‌شوند؛ به طوری که حدود ۵۰ درصد از افراد مبتلا تا سن ۵۵ سالگی حداقل مجبور به تعویض یکی از مفاصل خود شده و یا تا سن ۶۴ سالگی دچار سنگ‌های کلیوی یا پروستاتی می‌شوند.

معمولاً مشاهده لکه‌های سیاه در پوشک نوزاد اولین نشانه بارز ابتلای نوزاد به این بیماری است که باعث می‌شود حدود ۲۱ درصد از مبتلایان به این بیماری تا پیش از یک سالگی شناسایی شوند و به غیر از این نشانه معمولاً بیمار تا دهه سوم و چهارم زندگی خود علامتی از خود نشان نمی‌دهد. تشخیص فرد بیمار با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی صورت می‌گیرد که از آن جمله می‌توان به سیاه شدن ادرار فرد با اضافه کردن سدیم هیدروکسید و یا پس از چند ساعت ماندن در معرض هوا و همچنین تست فریک کلرید[۸] که در آن ادرار فرد رنگ سبز موقتی به خود می‌گیرد و همچنین اندازه‌گیری غلظت هموجنتیسیک اسید در ادرار فرد اشاره کرد. عکس‌های رادیولوژی از مفاصل و تاندون‌ها و همچنین کبد نیز می‌تواند مفید باشد.

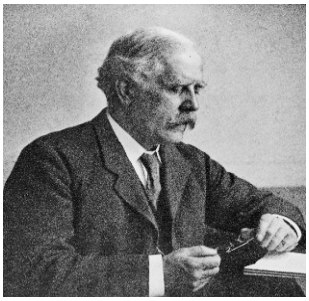


تصویر شماره ۲: سیاه شدن رنگ ادرار در مجاورت هوا، یک یافته مهم تشخیصی برای بیماری آلکاپتونوریا می‌باشد.

7. Arthritis

8. Ferric Chloride Test

کادر ۲: علت نام گذاری بیماری



آلکاپتون[۹]، فرم اکسید شده هموجنتیسیک اسید است که به عنوان یک متابولیت حد واسط در کاتابولیسم دو اسید آمینه تیروزین و فنیل آلانین و طی اکسیداسیون ناکامل آنها تولید شده و در ادرار دفع می‌شود. علت نامگذاری این بیماری نیز حضور بالای این ماده در ادرار می‌باشد. گاهی در برخی متون، آلکاپتون را معادل هموجنتیسیک اسید در نظر می‌گیرند. آرچیبلد گارود[۴] (تصویر روبرو)، یک پزشک انگلیسی و استاد دانشگاه آکسفورد بود که توانست این بیماری را در سال ۱۹۰۸ توصیف کند. البته حدود ۹۰ سال بعد با راه‌اندازی پروژه ژنوم انسانی[۵]، اطلاعات ژنتیکی آن کاملاً مشخص شد. در سال ۱۹۷۷ پژوهش‌های انجام شده بر روی یک مومیایی در مصر باستان نشان داد که احتمالاً او نیز در گذشته به این بیماری مبتلا بوده است!

فیزیوپاتولوژی

سطح هموجنتیسیک اسید در خون به وسیله دفع سریع آن از طریق کلیه‌ها، در حد پایینی نگه داشته می‌شود ولی در مبتلایان به بیماری آلکاپتونوریا، به دلیل غلظت بالای این ماده در خون، هموجنتیسیک اسید در بافت‌های مختلف و مفاصل رسوب کرده و نشانه‌های بالینی این بیماری را ایجاد می‌کند. در مورد اینکه چگونه این ماده شیمیایی موجب بیماری‌زایی در آلکاپتونوریا می‌شود، فرضیه‌های علمی مختلفی وجود دارد، که از جمله آن‌ها می‌توان به این موارد اشاره کرد: هموجنتیسیک اسید در بافت‌ها به بنزوکوئینون‌ها پلی مریزه شده و پلی‌مرهای شبه ملانینی را ایجاد می‌کند. اعتقاد بر این است که هموجنتیسیک اسید به عنوان یک ماده شیمیایی باعث ایجاد التهاب و تخریب بافت‌ها و مفاصل می‌شود. همچنین احتمال دارد هموجنتیسیک اسید به طور فیزیکی

9. Alkapton

بــه بافت‌های پیوندی متصل شــده و باعث تغییر در ســاختار و ارتباط بیــن ماکرومولکول‌ها در این بافت‌ها شــود. نظر دیگر این اســت که هموجنتیسیک اســید در داخل و بین سلول‌ها تجمع کرده و در ادامه به کمک آنزیم هموجنتیســیک اسید پلی فنول اکسیداز[۱۰] که در پوست و بافت‌های پیوندی یافت می‌شــود به ماده بنزوکوئینون اســتات اکسید شده و پلی‌مرهای شــبه رنگدانه‌های ملانینی را ایجاد می‌کند که با ماکرومولکول‌های بافت پیوندی اتصال شــیمیایی بر قرار کرده و باعث تخریب این بافت‌ها می‌شــود. فرضیه دیگر این است که هموجنتیسیک اسید به طور خود به خودی و بدون دخالت آنزیم، دچار اکسیداســیون شــده و رادیکال‌های فعال اکســیژن مثل پراکسید هیدروژن[۱۱] یا یون سوپراکســید[۱۲] را ایجاد می‌کند که این رادیکال‌ها باعث آســیب به بافت‌های پیوندی می‌شوند. غلظت پلاسمایی هموجنتیسیک اسید در افراد سالم با توجه به رژیم غذایی فرد ۱۲ – ۲/۴ نانوگرم در میلی‌لیتــر اســت در حالی که غلظت آن در افراد مبتلا بــه آلکاپتونوریا به حدود ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌رسد.

الگوی وراثتی

بیماری آلکاپتونوریا یک اختلال اتوزومی مغلوب[۱۳] است. بیماری فقط در حالتی که دو آلل جهش یافته به صورت هموزیگوت باشند، بروز می‌کند. در این توارث، افراد هتروزیگوت هیچ علامتی ندارند و به آن‌ها ناقل[۱۴] بیماری گفته می‌شــود. در شجره نامه بیماری‌های اتوزومی مغلوب، معمولاً انتقال نســل به نســل دیده نمی‌شود و گفته می‌شــود انتقال افقی اســت؛ یعنی فقط بین خواهر و برادرها، بیماری دیده می‌شود. بیماری آلکاپتونوریا بسیار نادر است و شیوعی بین ۱ در ۲۵۰ هزار تا ۱ میلیون تولد زنده دارد. در برخی مقالات آمده اســت که این بیماری در کشــورهای اســلواکی و جمهوری دومنیکن شــیوع بالا و در حدود یک مورد در هر ۱۹ هزار نفر از ســاکنین را دارد. تا سال ۲۰۱۳ تنها ۹۵۰ مورد از این بیماری در ۴۰ کشور گزارش شده است.

10. Homogentisic Acid Polyphenol Oxidase
11. H_2O_2
12. O_2-
13. Autosomal Recessive
14. Carrier

کادر ۳: خلاصه روش‌های تشخیصی بیماری آلکاپتونوریا

۱- تشخیص اولیه معمولاً با مشاهده اینکه ادرار کودک مبتلا در معرض هوا رنگ سیاه پیدا می‌کند.

۲- روش کروماتوگرافی گازی می تواند به تشـخیص دقیق هموجنتیسـیک اسید در ادرار منجر شود.

۳- تشخیص جهش در ژن HGD با استفاده از روش‌های مولکولی

اساس سلولی و مولکولی

معرفی ژن بیماری

ژن HGD، آنزیم هموجنتیسـیک اسـید اکسـیداز[۱۵] را رمزدهی می‌کنـد و از ۵۴۳۹۸ جفت باز تشـکیل شـده و بر کروموزم ۳ قرار دارد. این ژن دارای ۴۲ اگزون اسـت و از روی رشته reverse رونویسی شده و ۱۰ واریانت پیرایشی ایجاد می‌کند. این ژن ۲۳۶۶ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی[۱۶] دارد و ۱۲ ناحیه تنظیمی، بیان آن را تنظیم می‌کنند.

معرفی جهش‌های ژنی

جهش‌های متعددی در ژن HGD گزارش شده است که اکثر آن‌ها از نوع بدمعنی[۱۷] و بی‌معنی[۱۸] هستند. یک سری پژوهش جامع بیش از ۱۰۰ فرد مبتلا به آلکاپتونوریا از کشورهای مختلف جهان را مورد بررسی قرار داده و ۴۰ جهش شایع در ژن HGD را گزارش نموده‌اند. جدول زیر نشان دهنده

15. Homogentisic Acid Oxidase (HGO)
16. Single Nucleotide Polymorphism (SNP)
17. Missense
18. Nonsense

برخی جهش‌های شایع در بیماری آلکاپتونوریا می‌باشد.

	Name	Mutation	Position Nucleotide change	Amino Acid change/ predicted Consequence	Number of Families	Countries of Origin
1	IVS1-1G→A	Splice site	c.183-1G→A	Aberrant splicing	10	Poland, Argelia, Slovakia, Czech
2	c.198GG→ATT	Frameshift	c.198GG→ATT	Frameshift after phe10	1	Italy
3	L25P	Missense	c241T→C	Leu25Pro	2	Germany
4	E42A	Missense	c.292A→C	Glu42Ala	1	UK
5	S47L	Missense	c.307C→T	Ser47Leu	1	Slovakia
6	R53W	Missense	c.324C→T	Arg53Trp	1	U.S.A
7	R58fs	Frameshift	c.342delA	Frameshift after Arg58	3	Finland, India, Slovakia
8	W60G	Missense	c.345T→G	Trp60Gly	1	U.S.A
9	Y62C	Missense	c.352A→G	Tyr62Cys	1	France
10	W97G	Missense	c.456T→G	Trp97Gly	2	France, Switzerland
11	IVS5+1G→T	Splice site	c.509+1G→T	Aberrant splicing	1	Holland
12	IVS5+1G→A	Splice site	c.509+1G→A	Aberrant splicing	4	Slovakia, Czech
13	A122D	Missense	c.532C→A	Ala122Asp	1	Netherlands
14	A122V	Missense	c.532C→T	Ala122Val	1	India
15	G152fs	Frameshift	c.621insG	Frameshift after Gly152	14	Italy, France, Slovakia
16	D153G	Missense	c.625A→G	Asp153Gly	2	France
17	IVS7+5G→S	Splice site	c.636+5G→A	Aberrant splicing	1	Italy
18	G161R	Missense	c.648G→A	Gly161Arg	23	Slovakia, Czech, Germany, U.S.A
19	E168K	Missense	c.669G→A	Glu168Lys	1	Japan
20	V181F	Missense	c.708G→T	Val181Phe	1	France

جدول شماره ۱: برخی جهش‌های شایع در بیماری آلکاپتونوریا

معرفی پروتئین بیماری

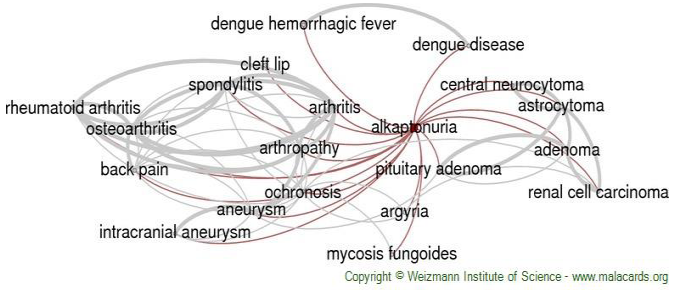
آنزیم هموجنتیسیک اسید دی اکسیژناز، یک آنزیم با ۴۴۵ اسید آمینه و وزن مولکولی حدود ۵۰ کیلو دالتون اســت. این آنزیم یک هموهگزامر بوده و به صورت یک دایمر سه رشته‌ای می‌باشد که بیش‌ترین بیان را در کبد، سلول‌های پروستات، روده باریک و کلیه داشته و کوفاکتور مورد نیاز برای عمل آن آهن است. این آنزیم یک آنزیم سیتوپلاسمی می‌باشد.

بررسی فرآیندهای سلولی

آنزیم هموجنتیســیک اسید ۱ و ۲ دی اکسیژناز[۱۹] یا هموجنتیسیک اسید اکسیداز مسئول کاتالیز واکنش تبدیل هموجنتیســیک اســید به مالئیل استو استیک اسید[۲۰] در مســیر کاتابولیسم اسیدهای آمینه فنیل الانین و تیروزین اســت. در نبود این آنزیم غلظت هموجنتیسیک اسید در خون بالا رفته و این ماده به ســرعت به بنزوکوئینون اســتات تبدیل شــده و در بافت‌های پیوندی پلی‌مرهای شبه رنگدانه ملانینی را ایجاد می‌کند.

بیماری آلکاپتونوریا و بیماری‌های مرتبط

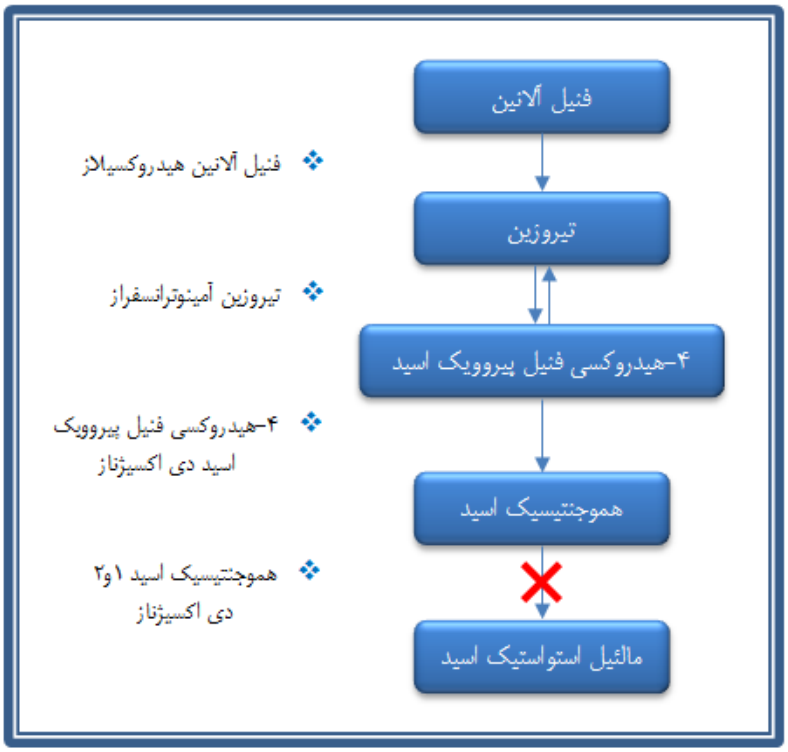
بیماری‌های متعددی وجود دارند که از نظر ویژگی‌های بالینی و یا ژنتیکی با بیماری آلکاپتونوریا شباهت یا ارتباط دارند. تصویر شماتیک زیر نام تعدادی از این بیماری‌ها را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۳: بیماری‌های مرتبط با آلکاپتونوریا

19.. Homogentisate 1,2-Dioxygenase

20.. Maleyl Aceto Acetic Acid



تصویر شماره ۵- مکانیسم مولکولی بیماری آلکاپتونوریا: فنیل آلانین که به عنوان یکی از اسیدهای آمینه ضروری شـناخته می‌شـود، آغازگر زنجیره بیماری آلکاپتونوریا می‌باشـد. فنیل آلانین توسط آنزیم هیدروکسـیلاز به یک اسـید آمینه غیرضروری به نام تیروزین تبدیل می‌شـود. سپس با واکنش دیگری شـاهد تولید ۴-هیدروکسی فنیل پیرووِیک اسـید خواهیم بود. هموجینتیسک اسید که پیش ماده اصلیِ آنزیم HGD اسـت، به علت اختلال عملکرد این آنزیم به مالئواستواسـتیک اسید تبدیل نمی‌شود و در خون تجمع می‌یابد. سـپس به ادرار منتقل شده و به علت دارا بودن حلقه‌ی آروماتیک، قادر به جذب نور می‌باشـد. این ویژگی، سـبب تیره شدن رنگ ادرار در مقابل نور می‌شـود. به همین دلیل به آلکاپتونوریا، بیماری ادرار سـیاه نیز می‌گویند. در شـکل بالا محلی که در فرآیند متابولسیم فنیل آلانین دچار اختلال شده، با علامت ضربدر مشخص شده است.

منابع و مآخذ این فصل:

1- Jacomelli G, Micheli V, Bernardini G, Millucci L, Santucci A. Quick Diagnosis of Alkaptonuria by Homogentisic Acid Determination in Urine Paper Spots.

2- Braconi D, Millucci L, Bernardini G, Santucci A. Oxidative stress and mechanisms of ochronosis in alkaptonuria. Free Radical Biology and Medicine. 2015 Nov 30;88:70-80.

3- Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. Rare Diseases. 2013 Jan 1;1(1):e27475.

4- Braconi D, Millucci L, Ghezzi L, Santucci A. Redox proteomics gives insights into the role of oxidative stress in alkaptonuria. Expert review of proteomics. 2013 Dec 1;10(6):521-35.

5- Ranganath LR, Jarvis JC, Gallagher JA. Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). Journal of clinical pathology. 2013 Mar 13:jclinpath-2012.

6- Aquaron RR. Alkaptonuria in France: past experience and lessons for the future. Journal of inherited metabolic disease. 2011 Dec 1;34(6):1115-26.

7- Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). Journal of inherited metabolic disease. 2011 Dec 1;34(6):1127-36.

8- Laschi M, Tinti L, Braconi D, Millucci L, Ghezzi L, Amato L, Selvi E, Spreafico A, Bernardini G, Santucci A. Homogentisate 1, 2 dioxygenase is expressed in human osteoarticular cells: implications in alkaptonuria. Journal of cellular physiology. 2012 Sep 1;227(9):3254-7.

9- Ranganath LR, Cox TF. Natural history of alkaptonuria revisited: analyses based on scoring systems. Journal of inherited metabolic disease. 2011 Dec 1;34(6):1141-51.

10- Usher JL, Ascher DB, Pires DE, Milan AM, Blundell TL, Ranganath LR. Analysis of HGD gene mutations in patients with alkaptonuria from the United Kingdom: identification of novel mutations. InJIMD Reports, Volume 24 2014 (pp. 3-11). Springer Berlin Heidelberg.

سندروم آپرت

کادر ۱: معرفی سندروم آپرت
نام بیماری: سندروم آپرت (Apert syndrome)
اسامی دیگر بیماری: Acrocephalosyndactyly, type 1
اسم کوتاه شده بیماری: ACS1
جایگاه ژنومی: 10q26.13
شناسه ثبت بیماری در OMIM: ۱۰۱۲۰۰
طبقه بندی بیماری: ژنتیکی، نادر، جنینی
تعریف بیماری: سندروم آپرت یک اختلال ژنتیکی و مادرزادی است که با نقص در بسته شدن استخوان‌های مشخصی در جمجمه نوزاد مشخص می‌شود. این اختلال باعث عدم رشد مغزی و تغییرات صورت می‌شود.

ویژگی های بالینی

کودکان متولد شده با سندروم آپرت به علت نقص‌های مشهود در صورت و اعضای بدن به راحتی قابل شناسایی هستند. از جمله این نقص‌ها و علایم می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- بسته شدن زودرس درزهای جمجمه[1]: به طور معمول در نوزادان درزهای جمجمه‌ایی به طور کامل بسته نشده است که این امر اجازه رشد سر را به کودک می‌دهد. در کودکان مبتلا به سندروم آپرت قبل از اینکه کودک متولد شود درزهای جمجمه‌ای به هم جوش خورده‌اند. معمولاً این جوش خوردن درز جمجمه بر روی رشد صورت میانی[2] (بینی و فک) جنین نیز اثر گذاشته و می‌تواند باعث انسداد راه تنفس او شود.

1. Early Cranial Suture Closure
2. Midface

۲- پیشانی بلند و صاف بودن بخش پشتی استخوان جمجمه

۳- هیپوپلازی استخوان‌های میان صورت[3]: استخوان‌های میان صورت به خوبی رشد نکرده‌اند و این در حالی است که فک پایین و پیشانی رشد طبیعی خود را دارند و این امر سبب می‌گردد که صورت مقعر به نظر برسد. لبه بینی فرو رفته و پوزه مانند است. فاصله چشم‌ها از هم زیاد بوده و اغلب بر آمده (اگزوفتالمی[4]) به نظر می‌رسد.

٤- انگشت شست کوتاه با انحراف شعاعی

۵- به هم چسبیدگی پیچیده انگشت ۲،۳ و ٤ و در مواردی به هم چسبیده بودن تمامی انگشت‌ها[5]**:** در تکامل نرمال جنین، در سلول‌های دست و پا سلسله‌ای از مرگ‌های از پیش برنامه ریزی شده (آپوپتوز[6]) رخ می‌دهد که باعث جدا شدن انگشت‌ها از یکدیگر می‌شوند ولی در مبتلایان به سندروم آپرت این مرگ انتخابی در سلول‌های دست و پا رخ نداده و بنابراین باعث متصل ماندن پوست و در برخی موارد استخوان‌های انگشت‌های دست و پا به یکدیگر می‌شود. گونه‌های صاف، بینی کوتاه، نقص در رشد مغز، افزایش فشار داخل جمجمه[7]، لب شکری، مشکلات قلبی عروقی، گوارشی، کلیوی و وابسته به دستگاه تناسلی نیز دراین کودکان شایع تر از حد معمول است، مشکلات یادگیری، عرق کردن بیش از اندازه، وجود جوش‌های بیش از اندازه نیز کم و بیش دیده خواهد شد.

٦- عقب ماندگی ذهنی[8]

۷- چسبندگی نخاعی-گردنی[9]**:** در برخی از کودکان مبتلا، برخی از استخوان‌های گردن به هم چسبیده‌اند.

3. Midface Hypoplasia
4. Exophthalmos
5. Fusion of the Toes
6. Apoptosis
7. Increased Intracranial Pressure (ICP)
8. Mental Retardation
9. Cervical Spinal Fusion

۸- اتصال ناقص یکسری از استخوان‌های جمجمه که باعث رشد غیر طبیعی جمجمه[۱۰] شده و شکل سر و صورت فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

تصویر شماره ۱: انگشتان پرده دار[۱۱] در دست و پا از علایم بالینی سندروم آپرت می‌باشد.

تصویر شماره ۲: وضعیت صورت و دندان‌های فرد مبتلا به سندروم آپرت

10. Skeletal Abnormalities
11.. Webbing of the Toes

کادر ۲: علت نام گذاری بیماری

یوگن آپرت[۱۲]، یک متخصص اطفال فرانسوی بود که توانست در سال ۱۹۰۶، ویژگی‌های بالینی مشابهی را در ۹ نفر از بیماران خود شرح داده و علایم سه گانه بیماری را توضیح دهد. به همین علت، این بیماری به افتخار او، به این نام خوانده می‌شود. همچنین او تألیفات بسیار زیادی در زمینه تربیت کودک و بیماری‌های اطفال دارد.

فیزیوپاتولوژی

سندروم آپرت یک اختلال ژنتیکی بسیار نادر می‌باشد که با کرانیوسینوستوزیس[۱۳] یعنی بسته‌شدن زودرس یک یا چند درز جمجمه که قبل یا بلافاصله بعد از تولد اتفاق می‌افتد و باعث مهار رشد استخوان‌هایی از جمجمه که مجاور این درز می‌باشند، می‌گردد. بنابراین قطر جمجمه در این جهت کوچک می‌شود ولی رشد جمجمه به طور جبرانی در سایر جهات از طریق درزهای باز و ملاج‌ها[۱۴] ادامه می‌یابد که منجر به اشکال غیر معمول جمجمه می‌گردد. این بیماری با هیپوپلازی ضایعات نیمه میانی صورت، به هم چسبیدگی انگشت‌های دست و پا و تمایل به ادغام ساختارهای استخوانی مشخص می‌شود.

الگوی وراثتی

با وجود اینکه اغلب موارد این بیماری تک گیر[۱۵] هستند، مواردی هم با وراثت اتوزومی غالب[۱۶] دیده شده‌اند و وجود یک نسخه از ژن جهش یافته برای ایجاد این اختلال کافی است. شیوع این

12. Eugène Charles Apert
13. Cranyosynostosis
14. Fontanelle
15. Sporadic
16. Autosomal Dominant

سـندروم در آمریکا حدود ۱ مورد در هر ۶۵۰۰۰ تولد زنده (حدود ۱۵,۵ در هر ۱ میلیون تولد زنده) می‌باشـد. شـیوع آن در بین آسـیایی ها بالاتر و ۲۲,۳ مورد در هر ۱ میلیون تولد زنده می‌باشد. این سـندروم کمترین شـیوع را با ۷,۶ در هر ۱ میلیون تولد زنده در بین اسـپانیایی–پرتقالی زبان‌های آمریکای لاتین دارد.

کادر ۳: خلاصه روش‌های تشخیصی بیماری سندروم آلپرت

۱- ارزیابی روانشناختی و شنوایی سنجی
۲- تشخیص رادیولوژی استخوان جمجمه (بررسی کرانیوسینوستوزیس) و دندان‌ها.
۳- تشخیص جنین مبتلا در هفته ۱۸–۲۰ حاملگی با عکس برداری‌های اولتراسوند
۴- بررسی مولکولی جهش‌های شایع ژن FGFR2

اساس سلولی و مولکولی بیماری

معرفی ژن بیماری

ژن FGFR2 روی بـازوی بلنـد کروموزم ۱۰ قرار دارد و اندازه حدود ۱۲۰ کیلوباز دارد. این ژن کدکننده گیرنده‌ی فاکتور رشـد فیبروبلاستی اسـت و دارای ۸۳ اگزون روی رشته reverse است و از روی آن ۲۵ رونوشـت پیرایشـی ایجاد می‌شـود؛ این ژن ۵۲۵۳ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی دارد و ۲۲ ناحیه تنظیمی آن را کنترل می‌کند.

معرفی جهش‌های ژنی

جهش‌هـای خود به خـودی Ser252Trp و یـا Pro253Arg در ژن گیرنده ۲ فاکتور رشـد فیبروبلاستی (FGFR2) تقریباً مسئول تمامی موارد شناخته شده سندروم آپرت می‌باشند. به طوری که دو سـوم موارد سـندروم آپرت به دلیل یک جهش سـیتوزین به گوآنین در موقعیت نوکلئوتیدی

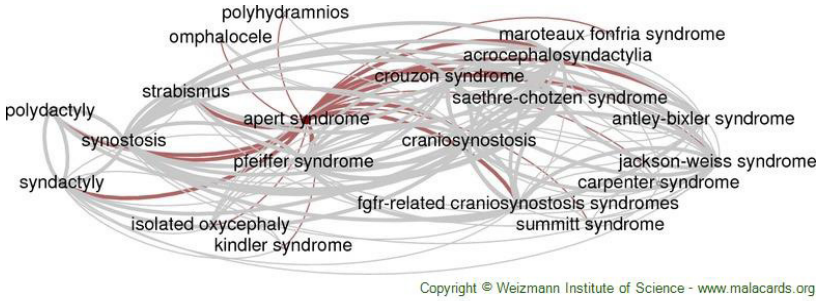
۷۵۵ ژن FGFR2 می‌باشد که باعث جایگزینی اسیدآمینه سرین با تریپتوفان در توالی پروتئین می‌شود. بیش از ۹۸ درصد موارد این سندروم به واسطه جهش‌های جدید و بدون سابقه خانوادگی ایجاد می‌شوند. این بیماری در هر دو جنس شیوع یکسانی داشته و نشان داده شده با افزایش سن والدین میزان بروز آن افزایش می‌یابد. جهش‌ها بیشتر در اسپرماتوسیت‌های پدری رخ می‌دهند. این جهش ژنی جزو معدود مشکلات ژنتیکی است که می‌تواند با سن بالای پدر (بالای ۵۰ سال) مرتبط باشد. یکسری جهش‌های منحصر به فرد در ژن FGFR2 باعث افزایش تعداد سلول‌های پیش ساز می‌شود که وارد مسیر استئوژنیک می‌شوند و در نهایت باعث افزایش تشکیل ماتریکس استخوانی ناحیه Subperiosteal و استخوان‌سازی نارس و ناکامل جمجمه می‌شود. مشاهده شده است که بین بیان گیرنده فاکتور رشد کراتینوسیتی و (KGFR)، میزان به هم چسبیدگی انگشتان فرد مبتلا ارتباط وجود دارد.

معرفی پروتئین بیماری و فرآیندهای سلولی:

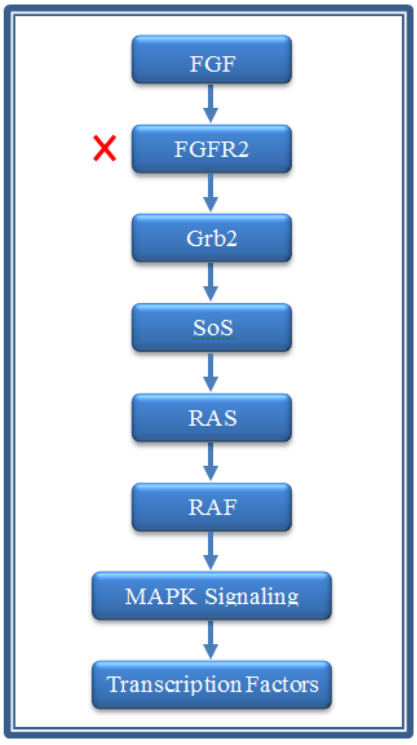
پروتئین FGFR2 یا CD332 که با نام BEK نیز شناخته می‌شود یک پروتئین ۸۲۱ اسید آمینه‌ای با خاصیت تیروزین پروتئین کینازی است که به عنوان یک گیرنده سطح سلولی برای فاکتور رشد فیبروبلاستی عمل کرده و در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز، مهاجرت و آپوپتوز سلول‌ها و همچنین تکامل جنین نقش دارد. این پروتئین برای عملکرد طبیعی تروفوبلاست‌ها و تکامل جوانه اندام‌های حرکتی، شکل گیری طبیعی ریه‌ها، استخوان سازی و تکامل پوست مورد نیاز است. این پروتئین همچنین در تنظیم تمایز سلول‌های استئوبلاست‌ها و تکثیر و آپوپتوز آن‌ها نقش کلیدی داشته و در نتیجه برای تکامل طبیعی اسکلت بدن مورد نیاز است. پروتئین FGFR2 دارای فعالیت‌های مختلف دیگری است که یکی از آن‌ها این است که طی تکامل جنینی پیام‌هایی را مبنی بر تمایز سلول‌های نابالغ به سلول‌های استخوانی مخابره می‌کند. جهش در نقاط مشخصی از این پروتئین باعث تغییر در عملکرد آن شده و باعث تداوم پیام رسانی توسط آن می‌شود که همین امر می‌تواند باعث اتصال ناقص استخوان‌ها در جمجمه، دست ها و پاها می‌شود. همچنین باعث القای تکثیر و رشد سلولی در کراتینوسیت‌ها و استئوبلاست‌های نابالغ می‌شود درحالی که آپوپتوز را در سلول‌های استئوبلاست تمایز یافته افزایش می‌دهد.

سندروم آپرت و بیماری‌های مرتبط

بیماری‌هـای مختلفی از نظر ویژگی‌های بالینی یا ژنتیکی با سـندروم آپرت در ارتباط هسـتند؛ تصویر شماتیک زیر تعدادی از این بیماری‌ها را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ٤: بیماری‌های مرتبط با سندروم آپرت



تصویر شـماره ۵– مکانیسـم سلولی سـندروم آپرت: جهش در ژن گیرنده ۲ فاکتور رشد فیبروبلاستی

(FGFR2) تقریباً در تمامی بیماران مبتلا به سـندروم آپرت مشـاهده شده است. بنابراین بررسی مسیر اثر فاکتور رشـد فیبروبلاسـتی (FGF) از غشـای سلول تا هسـته، که حامل یک پیام مهم برای سلول است؛ ضروری به نظر می‌رسد. FGF باعث تحریک گیرنده خود که در اینجا FGFR2 نام دارد، می‌شود. تحریک گیرنده، سـبب فعالسـازی یک پروتئین داخل سـلولیِ نزدیک به غشـا، به نام Grb2[۱۷] می شود. Grb2 از طریق دامین مخصوص خود به نام SH3 سـبب فراخوانی پروتئین تبادلیِ SoS[۱۸] به غشـا می‌شـود. سپس این پروتئین وظیفه فعال کردن یک "نقش آفرین اصلیِ" مسـیرهای داخل سـلولی به نام Ras را بر عهده دارد. این فرآیند باعث اتصال یک GTP به Ras شـده و آن را به صورت فعال در می‌آورد. Raf به عنوان یکی از عمل‌کنندگان اصلی، سـبب فعال شـدن یک آبشار مهم داخل سلولی به نام "آبشار MAP کیناز[۱۹]" می‌شود؛ که با فعال شدن این آبشار (MEK, ERK1/2)، پیام‌های خارج سلولیِ FGF از طریق فاکتورهای رونویسـی مختلفی مانند AP-۱ و Myc به هسـته می‌رسـد و پیام‌های مختلفی از قبیل آپوپتوز، مهاجرت، تمایز و تنظیم تکثیر سـلولی را ایجاد می‌کند. در سـندروم آپرت به دلیل اختلال در اولین گام این زنجیره (FGFR2) پیام‌ها به درسـتی به داخل سـلول مخابره نمی‌شوند. آپوپتوز اتفاق نمی‌افتد و سبب عدم جدایی انگشتان در دوران جنینی[۲۰] می‌شود.

17. Growth Factor Receptor-Bound Protein 2

18. Son Of Sevenless

19. Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs) Cascade

20. Syndactyly

منابع و مآخذ این فصل:

1- Liu C, Cui Y, Luan J, Zhou X, Han J. The molecular and cellular basis of Apert syndrome. Intractable & Rare Diseases Research. 2013 Nov 30;2(4):115-22.

2- Benmiloud S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Apert syndrome. The Pan African medical journal. 2012 Dec;14:66-9.

3- Roje Z, Ninković M, Dokuzović S, Varvodić J. Reconstruction of the hand in Apert syndrome: two case reports and a literature review of updated strategies for diagnosis and management. Acta chirurgiae plasticae. 2011 Dec;54(1):13-8.

4- Zhou J, Deng YJ, Sima XQ. Autopsy of a fetus with Apert syndrome and review of the literature. Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University. 2011 Mar;31(3):557.

5- Maria RL, Robert S, Andrzej Z, Malgorzata SM. Progressive development of sonographic features in prenatal diagnosis of Apert syndrome–case report and literature review.Ginekol Pol.2010;81:935-9.

6- Kreiborg S, Cohen Jr MM. Ocular manifestations of Apert and Crouzon syndromes: qualitative and quantitative findings.Journal of Craniofacial Surgery.2010 Sep1;21(5):1354-7.

7- ŞOANCĂ A, Dudea D, Gocan H, Roman A, Culic B. Oral manifestations in Apert syndrome: Case presentation and a brief review of the literature. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2010;51(3):581-4.

8- Pettitt DA, Arshad Z, Mishra A, McArthur P. Apert syndrome: A consensus on the management of apert hands. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2016 Dec 10.

9- Kakutani H, Sato Y, Tsukamoto-Takakusagi Y, Saito F, Oyama A, Iida J. Evaluation of the maxillofacial morphological characteristics of Apert syndrome infants. Congenital Anomalies. 2017 Jan 1;57(1):15-23.

10- Breik O, Mahindu A, Moore MH, Molloy CJ, Santoreneos S, David DJ. Apert syndrome: Surgical outcomes and perspectives. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2016 Sep 30;44(9):1238-45.