

دلیل نیست. این شواهد بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی، مطالعات دوقلوها و خانواده‌ها، همراهی بیماریها، فاکتورهای بیوشیمیایی و مطالعات حیوانات بندست آمده است.

مطالعات اپیدمیولوژیکی

سرطان پستان شایعترین سرطان در زنان است. فاکتورهای خطر عبارتند از پیشینه تولید مثل و قاعدگی یعنی ندانستن فرزند سن حاملگی بالا، سن قاعدگی پایین. بروز آن در آمریکای شمالی و اروپای غربی نسبت به ژاپنی‌ها و چینی‌ها بالاست. فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در ایجاد سرطان پستان نقش دارند در افراد با وضعیت اجتماعی. - اقتصادی پایین، احتمال ایجاد سرطان مده بالاست. محرک‌های رژیم غذایی خاصی مثل نمک و نگاهارزنده‌ها و یا عواملی مثل نتراتها، کارسینوزن هستند. این سرطان، در جمعیت ژاپنی‌ها و چینی‌ها بالاتر است. مهاجرت از جمعیت‌های با خطر بالا به جمعیت‌های با خطر پایین، طی دو تا سه نسل میزان خطر پایین نمی‌آید که شاید به علت تماس با

سرطان بیماری ژنتیکی سلول‌های سوماتیک می‌باشد که ناشی از اختلال تقسیم سلولی و یا قتلن مرگ سلولی است؛ هرچند نسبت کمی از سرطان‌ها توسط جهش سلول‌های زایشی به ارث می‌رسند. در ایجاد سرطان فاکتورهای محیطی و ژنتیکی دخیلند مثلاً ارتباط بین سیگاری‌ها و سرطان ریه مشخص شده است. سیگاری‌هایی که طول تلومر کروموزوم آنها کمتر است خطر بالاتری نسبت به افراد غیرسیگاری با تلومر کوتاه و یا سیگاری‌های با تلومر بلند دارند. اصولاً سرطان بعلت جهش‌های سوماتیکی و وراثتی در پروتئوکوزن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور و ژن‌های ترمیم ناخورد DNA رخ می‌دهد.

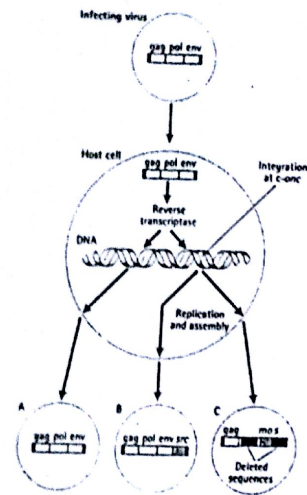
تمایز بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در سرطان

در اکثر سرطان‌ها مرز مشخصی میان اثرات وراثتی و محیطی وجود ندارد. در سرطان‌هایی نظیر پستان و روده نقش فاکتورهای ژنتیکی حایز اهمیت بوده اما تنها

جدول ۱-۱۴ ♦ ویروس‌های DNA دار مؤثر در کارسینوزن

خانواده ویروس	نوع	تومور
پاپیلوما (HPV)	زگیل‌ها (کف پا و تسلی)، سرطان‌های انحرافی- تناسلی (دهانه رجب، فرج و آلت مرده)، سرطان پوست	
اېپشتین-بار (EBV)	لنفوم بورکیت ^a ، کارسینوم نازوفارینژال، لنفوم‌ها در سینه‌های با سازش ایمنی	
هپاتیت B (HBV)	کارسینومای هپاتوسلولار ^a	

a برای سرطان‌زایی کامل نیاز به کارسینوزن کمکی نظیر اتانوتوکسین B می‌باشد.



رتروویروس‌ها

این ویروس‌های RNA دار توسط آنزیم ترانس کریپتاز معکوس RNA خود را به DNA تبدیل و تکثیر می‌یابند. DNA میانجی به ژنوم میزبان وارد شده و پروتئین‌ها و ویروس‌های جدید ساخته و بسته‌بندی می‌شوند. رتروویروس‌ها سه ژن gag (کدکننده پروتئین‌های ساختاری آنتی‌ژن‌های مرکزی)، pol (کدکننده آنزیم ترانس کریپتاز معکوس) و env (کدکننده پروتئین‌های گلیکوپروتئینی غشایی) دارند (شکل ۱-۱۳). ویروس سارکومای روس حاوی ژن چهارمی بود که باعث ترانسفورماسیون می‌شد (بنام آنکوژن).

انکوژن‌ها

پروتئین‌انکوژن‌ها در رشد و تمایز سلولی نقش دارند و توالی آنها همولوگ انکوژن‌های ویروسی می‌باشد. معمولاً پروتئین‌انکوژن، طبیعی یا c-onc یا انکوژن سلولی حالت جهش یافته آن است که مانند انکوژن ویروسی (v-onc) عمل می‌کند. تقریباً ۳۰ انکوژن شناسایی شده است.

شکل ۱-۱۴ ♦ مدلی برای کسب توانایی ترانسفورم کندیگی در رتروویروس‌ها. (A) تکثیر طبیعی، (B) ویروس سارکومای روس نزدیک انکوژن سلولی وارد می‌شود. توانایی ترانسفورم کندیگی این ویروس به دلیل همولوگ بخت آمده از انکوژن سلولی (v-src) است. (C) ویروس ترانسفورم کندیگی ناقص که یک انکوژن ناقص حمل می‌کند.

فاکتورهای محیطی در سننن پایین باشد عفونت زودهنگام با هلیکوباکتر پیلوری میزبان ایجاد سرطان معده را ۵ تا ۶ برابر بالا می‌برد.

فاکتورهای بیوشیمیایی

بین وضعیت استیلاتور- آهسته و وضعیت متابولیزه کندیگی دبریزوکوبین و استعداد ابتلا به سرطان مثانه و همچنین بین فعالیت گلوکوتائین S- ترانسفراز که خطر ابتلا به سرطان ریه در سیگاری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد همراهی وجود دارد.

مطالعات حیوانی

نوعی موش درون-زاد^(۱) از سوش بیتتر^(۲) A (اېپینو) مستعد ایجاد تومور ریه و پستان می‌باشد. نوع C3H مستعد ایجاد تومور پستان و گید است. C58 استعداد ابتلا به لوسمی دارد. استفاده از این موشها نشان داده است که فاکتورهای محیطی در ایجاد سرطان نقش دارند مثلاً فراوانی تومورهای پستان با محدودیت رژیم غذایی کاهش و با افزایش دما، بالا می‌رود.

فاکتورهای ویروسی

علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی، استعداد ابتلا به -یمور پستان در سویه‌های خاصی از موش، از طریق شیر مادر به نوزادان قابل انتقال است. عامل انتقال نوعی ویروس می‌باشد اگرچه از طریق اسپرم پدری نیز انتقال می‌یابد برخی ویروس‌های DNA با تومورهای انسانی در ارتباطند (جدول ۱-۱۴) و بعضی از RNA‌های ویروسی یا رتروویروس‌ها باعث تنوپلازی در حیوانات- می‌شوند.

1. Pernicious anemia
2. Inbred
3. Bittner

مطالعات خانوادگی

اگر سرطان مشابهی در افراد خانواده دیده شود اثر عوامل ژنتیکی مهمتر است. در اروپای شرقی خطر بروز سرطان پستان در اواسط ۷۰ سالگی ۱ در ۱۰ است. این خطر برای خوشخواندن درجه اول ۱/۵ تا ۳ برابر جمعیت عمومی می‌باشد. هر چه سن بروز پایین‌تر باشد، این خطر افزایش می‌یابد.

مطالعات مشابهی در مورد سرطان معده نشان داده است که بستگان درجه یک، احتمال ۲ تا ۳ برابر خطر ابتلا به سرطان، نسبت به جمعیت عمومی دارند. خطر نسبتاً پایین بروز سرطان معده در بستگان نزدیک نشان می‌دهد در این سرطان وجود فاکتورهای محیطی بسیار مهم است.

مطالعات دوقلوها

مقادیر هماهنگی سرطان پستان در دوقلوهای مونوزیگوت ۱۷٪ و در دی‌زیگوت‌ها ۱۳٪ می‌باشد که در کل پایین بوده و یعنی نقش فاکتورهای محیطی مهمتر می‌باشد. در مورد سرطان معده، میزان هماهنگی در مونوزیگوت‌ها بالاتر از دی‌زیگوت‌ها نیست.

همراهی‌های بیماریها

همراهی برخی بیماریها با گروه خونی مشخص شده است. افراد با گروه خونی A نسبت به جمعیت عمومی، ۲۰٪ احتمال خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان معده دارند. گروه خونی A خطر ایجاد انمی بدخیم^(۱) را بالاتر می‌برد و با التهاب مزمن معده همراه است. همچنین

ارتباط بین c-onc و v-onc

انکوژن سلولی طی تکامل حفظ شده است و این نشان می‌دهد که نقش مهمی در تنظیم رشد سلولی، پیشرفت منظم چرخه سلولی، تقسیم سلولی و تمایز دارد. انکوژن‌های ویروسی فعالیت ترانسفورمکنده را طی ترانسدوکسیون بدست می‌آورند که در آن طی تکثیر خطاهایی رخ می‌دهد و به صورت تصادفی در DNA میزبان وارد می‌شوند. در نتیجه، یک ژن ویروسی مشابه هستای سلولی بدست می‌آید که فعالیت آن متفاوت است.

شناسایی انکوژن‌ها

شناسایی انکوژن‌ها بر اساس (۱) قرارگیری آنها در نقاط شکست جابجایی کروموزومی، (۲) تکثیر (۳) آنها در کروموزوم‌های کوچک دوتایی (DM) (۴) یا نواحی رنگ‌بند همگن (HSR) کروموزومی و (۵) توانایی DNA توموری برای القاء تومور بوسیله ترانسفکسیون در شرایط آزمایشگاه، بوده است.

شناسایی انکوژن‌ها در نقاط شکست جابجایی کروموزومی

نقایص کروموزومی در سلول‌های بدخیم شایع‌اند. برخی کروموزوم‌ها بیشتر درگیرند و تغییرات ساختاری کروموزومی مثل جابجایی‌ها می‌توانند سبب ۱- نوآوری در داخل یا در نزدیکی پروتئین‌انکوژن‌ها شوند مثلاً در لوسمی میلوئید مزمن، ۲- ژن‌های کیمریک جدیدی ایجاد کنند که عملکرد بیوشیمیایی با سطح فعالیت پروتئین‌انکوژن را تغییر دهند مثلاً در لنفوم بزرگیت.

لوسمی میلوئید مزمن

کروموزوم غیرطبیعی به نام فیلادلفیا، با Ph¹ در سلول‌های خون و مغز استخوان بیماران لوسمی میلوئید مزمن (CML) می‌باشد و در بافت‌های دیگر یافت نمی‌شود. Ph¹ کروموزوم کوچک ۲۲ می‌باشد که بازوی بلند آن با بازوی بلند کروموزوم ۹ جابجایی دوطرفه پیدا کرده است (t(9;22)(q34;q11). این نوآوری که در ۹۰٪ بیماران دیده می‌شود باعث انتقال انکوژن ABL⁽³⁾ سلولی از کروموزوم ۹ به ناحیه کلاستر نقطه شکست (۵) یا BCR از کروموزوم ۲۲ می‌شود که در نتیجه رونوشت کیمرابی از ژن‌های c-ABL (۷۰٪) و BCR تشکیل می‌دهد. پروتئین فیوژنی حاصل می‌شود که در انتهای آمینوی آن پروتئین BCR و در انتهای کربوکسی آن پروتئین ABL وجود دارد.

لنفوم بزرگیت

این لنفوم در کودکان افریقایی شایع بوده و فک آنها را درگیر می‌کند. ۹۰٪ کودکان مبتلا دارای جابجایی انکوژن c-MYC از روی بازوی بلند کروموزوم ۸ به لکوس زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین روی کروموزوم ۱۳ می‌باشد. c-MYC با فراوانی کمتر به کروموزوم‌های ۲ و ۲۲ که به ترتیب محتوی ژن‌های کدکننده زنجیره‌های سبک کاپا (κ) و لامبدا (λ) هستند نیز جابه‌جا می‌شود. تحت تأثیر توالیهای تنظیمی ژن‌های ایمونوگلوبولین، بیان MYC ۱۰ برابر یا بیشتر می‌شود.

1. Amplification
2. Double minute
3. Homogenously staining regions
4. Abelson
5. Breakpoint cluster

تکثیر انکوژن

پروتئین‌انکوژن‌ها بر اثر تولید چندین نسخه ژنی نیز فعال شده (تکثیر ژنی) و محصولات انکوپروتئینی زیادی ایجاد می‌کنند. این مکانیسم برای بقای سلولی در شرایط استرس مهم است؛ برای مثال، سلول‌های لوسمی تحت تأثیر داروی متوتروکساید با ایجاد چندین نسخه از ژن دی‌هیدروفولات ردگنار مقاومت دارویی به دست می‌آورند. تقویت یا تکثیر توالی به صورت DM و HSR در ۱۰٪ تومورهای انسانی و اغلب در مراحل انتهایی بدخیمی (نه اولیه) وجود دارند. مثلاً ژن‌های خانواده MYC در تومورهای خاصی دیده می‌شوند. N-MYC در ۳۰٪ نوروبلاستوم‌ها و در ۵۰٪ موارد پیشرفته دیده می‌شود که تکثیر ژنی تا ۱۰۰۰ برابر شده است. کارسینومای ریه (سلول کوچک) نیز تکثیر MYC، N-MYC و L-MYC نشان می‌دهد. تکثیر MYC، ERB-B2، MYC و سیکلین DI در ۲۰٪ کارسینومای پستان دیده شده است و با فاکتورهای پیش‌آگهی دیگر مثل وضعیت گره لنفی، حالت رستور استروژن و پروژسترون، اندازه و درجه هیستولوژیک تومور در ارتباط است.

شناسایی انکوژن‌ها با مطالعات ترانسفکسیون DNA

توانایی DNA رده سلولی کارسینومای مثانه در ترانسفورم کردن رده سلولی فیبروبلاست موشی (NIH3T3) را ترانسفکسیون می‌گویند که در این حالت ممانعت تمامی سلول‌ها در کشت از بین می‌رود. این کار منجر به شناسایی ژن RAS از ویروس سارکومای موشی هاروی (۱) شد. خانواده RAS شامل K-RAS، H-RAS،

N-RAS می‌باشد. پروتئین‌های RAS همولوگ

هستند و ویروسی هستند و آنها در انتهای کربوکسی متفاوتند. خاصیت انکوژنی با ایجاد یک جهش نقطه‌ای اتفاق می‌افتد و در ۵۰٪ سرطان‌های کولورکتال و ۹۵٪ سرطان‌های پانکراس و بخشی از سرطان‌های تیروئید و ریه دیده می‌شود. خانواده RAS در مسیر RAS-MAPK در سندرم‌های نوروفیبروماتوز نوع ۱ و نوان / کاردیوفاسیو کوتانوس / گاسترو (۲) نقش کلیدی دارد. معطلمات ترانسفکسیون DNA انکوژن‌های دیگری مثل MMT⁽³⁾، TRK، MAS و RET⁽⁴⁾ یا نیز شناسایی کرد.

عملکرد انکوژن‌ها

انتقال سیگنال از غشا تا هسته شامل انواع مختلفی از پروتئین‌انکوژن‌های دخیل در تکثیر و تمایز سلولی می‌باشد (شکل ۲-۱۳). طی تکامل، پروتئین‌انکوژن‌ها در گونه‌های مختلف حفظ شده‌اند و این نشانه فعالیت مهم آنهاست. پروتئین‌انکوژن‌ها به سه طریق در فرایند اصلی انتقال سیگنال نقش دارند: (۱) فسفریلاسیون سرین، ترئونین و تیروزین پروتئین‌ها از فسفات ATP. بدین ترتیب فعالیت کیناز پروتئین‌ها شکل گرفته و مکانهای خالی برای پروتئین‌های هدف ایجاد می‌شود (۲) خانواده پروتئین‌انکوژن‌های RAS به عنوان GTPase ها. سیگنال‌ها از طریق تیروزین کینازهای غشایی به کینازهای سرین- ترئونین می‌رسند. (۳) پروتئین‌های موجود در هسته، در کنترل چرخه سلولی، تقسیم DNA و بیان ژن‌ها نقش دارند.

1. Harvey murine sarcoma
2. Noonan/cardio-facio- cutaneous/costello
3. Hereditary papillary renal cell carcinoma
4. Multiple endocrine neoplasia type 2

ژن های بازارنده تومور^(۳)

سرطان های وراثتی به شناسایی ژن های بازارنده یا سرکوپر تومور منجر شد. جهش های سلول های وراثتی ژن های بازارنده تومور به تنهایی باعث کارستیز نیستند و جهش های سوماتیک در یک یا چند لکوس و فاکتورهای محیطی مثل پروتئین های پوئیژه طایر اهمیت هستند

رتینوبلاستوم (Rb)

Rb جزء پنجمی های نادر دوران کودکی و مربوط به سلول های شبکیه چشم است. به دو صورت تکثیر و غیر وراثتی و یا وراثتی با الگوی اتوزومی غالب دیده می شود. در نوع غیر وراثتی معمولاً یک چشم درگیر است و دیرتر انتقالی افتاده درحالیکه در نوع وراثتی معمولاً دو طرفه یا یک طرفه ای بوده که در چند ناحیه درگیر است و در ستین پایین تری دیده می شود

فرضیه دو ضربه ای^(۴)

در سال ۱۹۷۱، نادسون^(۵) فرضیه دو ضربه ای را در مورد ژن های بازارنده تومور در مورد هر دو نوع Rb بیان کرد. افرادی که در سلول های وراثتی جهش دارند (ضربه اول)، برای بروز بیماری باید آل دوم نیز در همان

1. Phakomatoses
2. Nevroid basal cell carcinoma
3. Peutz-Jegher syndrome
4. Tumor suppressor genes
5. Retinoblastoma
6. Two-hit hypothesis
7. Knudson

پروتئین های هسته ای متصل شونده به DNA

لکوسوزن های ERB-A, JUN, FOS که کشف شدند؛ فاکتورهای رونویسی در تنظیم بیان ژن هستند عملکرد MYC و ژن های وابسته ظاهراً مربوط به کنترل چرخه سلول می باشد. MYC و MYTB باعث تحریک سلول از G1 به فاز S سلول می شوند. مقدار بیش از حد آنها از ورود سلول به فاز G1 جلوگیری می کند. کرده و تکثیر سلول را ایفاء می کنند

فاکتورهای چرخه سلولی

چرخه سلولی در دو نقطه توسط کینازهای وابسته به سیکلین ها تنظیم می شود (۱) در G1 زمانی که سلول متعهد به سنتز DNA در مرحله S می شود (۲) در G2 زمانی که سلول برای میتوز آماده می شود. ناانجاری های چرخه سلولی منجر به فعال شدن کینازهای وابسته به سیکلین مانند سیکلین D1 شده که باعث ایجاد سلول ترانسفورم شده با تقسیمات سلولی غیرقابل کنترل می شود. همچنین ارزست دادن فاکتورهای آپوئوز موجب بقای سلولی شده و تومورها ایجاد می شوند. فعال شدن bcl-2 بر اثر نواریس کروموزومی از آپوئوز جلوگیری کرده و باعث برخی لنتومها می شود

انتقال سیکنال و فاکتورهای توموریزاسیون^(۶)

فاکتوس به سه بیماری اشاره دارد: نوروفیروماتوز، تومورس اسکروز و بیماری وان هیلل لیدو. سندرم کارسینومای سلول های نوپید بازال^(۷) (گورلین) بیماری کاردن، آنومالی پلیپوز فامیلی، سندرم بوتز-چکر^(۸) و پلیپوز جوانی نیز به آنها اضافه شده اند. ژن های مربوطه به این بیماریها در انتقال سیکنال داخل سلولی دخیلند و

مجموعه لکوز که با فاکتورهای رشد فسو و لکوز (FGF) همولوژی دارند شامل HST و INT-2 هستند که به ترتیب در سرطان های صده و سلولها تکثیر می شوند

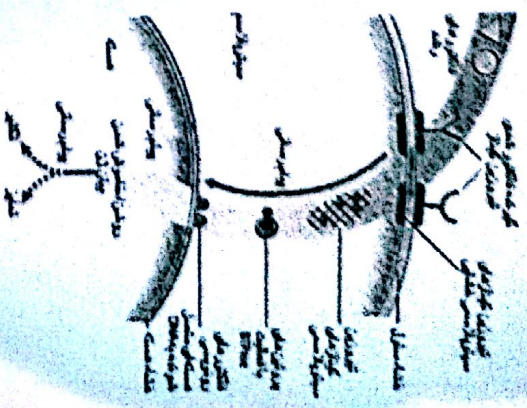
گیرنده های فاکتور رشد

بسیاری از لکوزها که کشف شدند؛ گیرنده های فاکتور رشد بوده و حاوی فعالیت و توانی تیروزین کینازی هستند. تیروزین کینازها به دو گروه عمده طبقه بندی می شوند (۱) درون غشایی، گیرنده فاکتور رشد تیروزین کینازی مثل گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و انکوزن ERB-B2 که با سرطان شکر، پانکراس و تخمدان همراه است. (۲) سیتوپلاسمی (تیروزین کینازهای غیر کینزهای). جهش های KIT در سندرم توموری وراثتی باعث همبند صده - روده اتفاق می افتند. این جهش های تقابلی که به ارت می رسند کشف شده بوده و به تنهایی باعث کارستیز می شوند. در مورد MEIT (بر روی کروموزوم ۱۲، تومور کارسینومای سلول های پایلاری کلیه باعث تومورومی کروموزوم ۷ ایجاد می شود و دو نسخه جهش یافته MEIT دارند نسبت ۱:۱ جهش یافته به سالم باعث کارستیز شده و ۲:۱ نیاز است.

فاکتورهای انتقال سیکنال درون سلولی

۱- پروتئین های با فعالیت GTPase

جهش در ژن های ras باعث افزایش رشد می شود
۲- کینازهای سیتوپلاسمی سرین - ترئونین جهش انکوزن RAF باعث پایلاری و افزایش انتقال سیکنال محرک رشد به هسته می شود

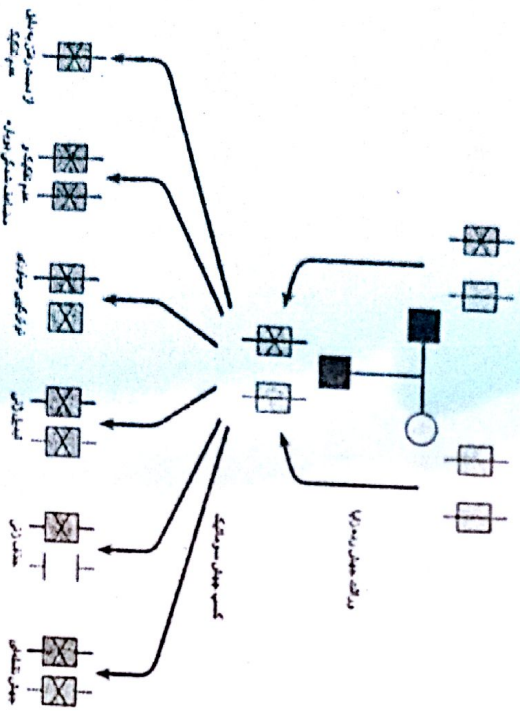
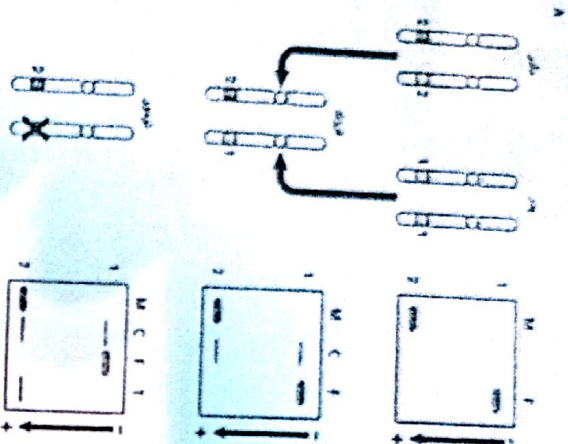


شکل ۲-۱۴: مسیر انتقال سیکنال از سطح سلول تا هسته داخل سلولی. پیوسته ای برای جهت مرحله تقویت می شود

انواع انکوزن ها

فاکتورهای رشد

انکوزن v-SIS، به عنوان فاکتور رشد بخشی از فعالیت بیولوژیکی فیبروبلاست B فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) را بهبود دارد. هرگاه این انکوزن به کنت NIH3T3 اضافه شود باعث ترانسفورم شدن سلولها شده و مهار تناسی از بین می رود. در شرایط موجود ژنده نیز باعث ایجاد تومور در موش Nude می شود



شکل ۳-۱۴ ♦ LOH (A) و ایجاد تومور M، p53، F، p16 و Rb برای آلل های مختلف در یک لکوس. هموزیگوت هستند (در تریس ۳-۱ و ۱-۱) فرزند (C) هموزیگوت است (۱-۱) اگر آلل های DNA تومور در آن لکوس، تنها آلل ۲ را نشان دهد LOH اتفاق افتاده است (B) متکلیسهای ایجاد رتشیپلاستوما بر اثر ضربه دوم

عملکرد ژن های بازدارنده تومور
 بر خلافی لکوزن ها، این ژن ها مسئول سلامت از تکثیر نامناسب سلول بوده و بخشی آنها به خاطر جهش فقدان عملکرد است. عدم وجود محصول ژنی در حالت هموزیگوت منجر به Rb می شود. ژن RB1 به صورت بازدارنده تومور عمل می کند چراکه افراد مبتلا به شکل وراثتی آن بعدها خطر بروز بدخیمی های دیگری مثل استروسارکوما، فیروسارکوما و کندروسارکوما دارند. فعالیت بازدارندگی توموری RB1 در شرایط آزمایش نیز نشان داده شده است.

ژن RB1/پروتئین p110RB

ژن RB1 کسکنده رونشود ۳۷Kb و پروتئین محتای p110RB تنظیم کننده چرخه سلول است. p110RB با E2F-1 (فاکتور رونشود) کمپلکس تشکیل می دهد هیستونفریلاسیون p110RB باعث جلوگیری از کمپلکس شده و پروتئین های مورد نیاز برای ورود به مرحله S چرخه سلول سنتز می شوند. p110RB با لکوپروتئین های ویروسی دیگری مثل پروتئین های ترانسفورم کننده SV40 (انسی ژن T بزرگ) و ویروس پاپیلوما (پروتئین E7) برهمکنش داده و غیرفعال می گردد و سلول از رشد طبیعی خارج می شود. این اطلاعات نشان می دهد که لکوزن ها با ژن های بازدارنده تومور در ارتباط هستند.

TP53

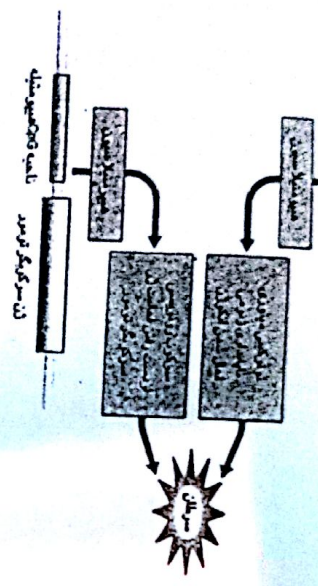
پروتئین p53 اولین بار به عنوان پروتئین سلول میزبان که به انسی ژن T (لکوزن ترانسفورم کننده ویروس

1 Loss of Heterozygosity

لکوس به صورت جهش سوماریتیک غیرقابل شود (شوره دوم) در نوع غیر وراثتی به دو جهش سوماریتیک در یک سلول احتیاج است که احتمال آن کمتر بوده و توضیحی برای یک نظریه بودن آن است. گروه نوع وراثتی RB [در سطح قوتش و شش درجه] الگوی وراثتی انیزوس عالی دارد ولی در سطح سواکولی به صورت سلول عمل می کند و هر دو آلل باید از دست بروند.
 تقریباً ۵۵٪ کوکون مبتلا به RB دارای نقایس فزونی دیگری نیز می باشد که مربوط به حذفهای مولی باوزی، بند کروموزوم ۱۲ می باشد. مطالعه دقیقتر این ناحیه نشان داد که ناحیه حذف شده ۱۲q۱۳ می باشد. مسائلات خللناکی با استفاده از آنزیم پیل مورفیک استراز D که در آن ناحیه قرار دارد بیوسکی شکل وراثتی RB را با این ناحیه نشان می دهد.

از دست رفتن هموزیگوتی (۱)

مقایسه تریالی DNA سلول های خون و توموری میلایلین RB وراثتی در ناحیه کروموزوم ۱۲ نشان داد که در سلول های توموری یک آلل RB وجود ندارد و به از دست رفتن هموزیگوتی (LOH) معروف است (شکل ۳-۱۴). LOH ناحیه ناسمین در ارنیها است [در واقع LOH ناحیه دوم است، یعنی آلل سالم در فرد هموزیگوت غیرفعال می شود] و از چندین طریق اتفاق می افتد (۱) از دست دادن کروموزوم از طریق عدم تکلیک میتوزی ۲ حذف آلل ۳ کرسیک اور بین ژن های همولوگ که منجر به هموزیگوتی آلل جهش یافته شود LOH در بدخیمی های دیگر نیز نظیر تومور ویلز، MEN1، FAP، NF1، ۲ - دیده شده است.



شکل ۴-۱۴ ♦ متیلایون DNA و سرطان قسمت بالا یک ناحیه از توالی تکرای هیپوتیله (هتروکروماتین) نشان می‌دهد وقتی این حالت از دست برود ممکن است منجر به ناپایداری کروموزومی و فعال شدن لکوزن‌ها گردد در قسمت پایین، نواحی هیپوتیله دیده می‌شوند که متیله شده و منجر به سرکوب رونویسی زن‌های بازازنده تومور و تنظیمی چرخه سلولی می‌گردد

افزاده و مسوجب تغییر ساختار کروماتینی (هیپرمیتیلایون هیپوتن‌ها) و خاموشی رونویسی می‌شود هیپرمیتیلایون اولیه در سرطان کولون دیده شده است (شکل ۴-۱۳)

طول تلومر و سرطان

تلومر ۱۵۰-۱۷۵ kb از توالیهای تکرای در رشته‌های TTAGGG است که با پروتئین‌های خاصی پوشیده شده است و نقش محافظتی دارد این توالی سوبسترای انزیم تلومراز است، در انتهای تلومر ۲۰-۱۵۰ نوکلئید به صورت تک رشته‌ای ادامه دارد در هر تقسیم طول تلومر بر اثر اشکال در همانندسازی انتهایی کروموزوم کوتاهتر می‌شود این ساعت سلولی با پیری و بیماریهای انسانی در ارتباط است، با افزایش سن، طول تلومر در سلول‌های سوماتیک (و نه سلول‌های زایشی)

ژنتیک سرطان‌های شایع

۵٪ سرطان‌های کولورکتال و سرطان نتیجه زن‌های وراثتی است.

این ژنتیک و سرطان

متیلایون DNA و نقش‌گذاری ژنومی^(۱)

متیلایون DNA به‌عنوان یک فرایند اپی‌ژنتیک، مسئول غیرفعال شدن X و نقش‌گذاری ژنومی بوده و در خاموش کردن بیان زن‌ها و حفظ پایداری ژنوم مخصوصاً در نواحی تکرای (هتروکروماتین) نقش دارد مشخص شده که ژنوم سلول‌های سرطانی در نواحی تک‌کرای هیپوتیله می‌شود این امر از دست دادن نقش‌گذاری (LOI) منجر به فعال شدن آل‌های خاموش و بیان محصولات دخیل در رشد سلولی می‌شود این اتفاق در اراایل مراحل سرطانی شدن دیده می‌شود و با شدت بیماری ارتباط دارد ناپایداری کروموزومی با افزایش فراوانی تومور در ارتباط است و تمام سترده‌های شکست کروموزومی، افزایش خطر ابتلا به سرطان، به ویژه لوسمی و لنوم نشان می‌دهند LOI ممکن است باعث فعال شدن انگوزن‌ها و افزایش خطر ابتلا به سرطان شود برای مثال، فاکتور ۲ رشد مشابه انسولین (IGF2) و H19 به طور طبیعی به ترتیب از آل‌های پدری و مادری بیان می‌شوند ولی هیپومیتیلایون آل مادری باعث افزایش بیان IGF2 می‌شود که این، شایعترین رویداد LOI در تومورهای ممول مثل ریه، کبد، کولون، تخمدان و تومور ویلمر است.

ستندرم لی فراوانی^(۲)

جهش TP53 به صورت وراثتی اثرات زوادی دارد که در سندرم لی فراوانی دیده شده است. اعضای خانوادگی با این سندرم تلومر که به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد مستعد ایجاد برخی‌های بسیاری در سنین پایین می‌باشند مثل سارکوم‌ها، کارسینومای آدنومال و سرطان پستان. جهش‌های نقطه‌ای در نواحی حساس‌شده TP53 (کدون‌های ۲۵۸-۲۷۵) در سلول‌های زایشی افراد خانواده دیده شده است که در تومور آل طبیعی را از دست داده‌اند.

1. Li-Fraumeni syndrome
2. Genomic imprinting
3. Loss of imprinting

کولونی ویژه جایگاه خوانده می شود احتمال سرطان روده کوچک، سینه، اندومتر و سرطان های دیگر نیز وجود دارد

ژن های ترمیم ناچهار DNA

در بسیاری از موارد HNPCC، نابینایی میکروماهوارایی (MSI) یا خطای همبستگی (M) (RER) در تمام مارکرهای میکروماهوارایی وجود دارد و منوط به جایگاه کروموزومی خاصی نمی شود این پدیده مشابه جهش در ژن های هموگن جهش دهنده (H) انسانی در ایجاد HNPCC است (جدول ۱۳-۲)

ژن های جهش دهنده با موتاتور کنگنند آتریه های غلظت ترمیم هستند که به آنها ژن های ترمیم ناچهار نیز گفته می شود فردی که حامل جهش ارثی در ژن های ترمیم ناچهار مسئول HNPCC است هتروزیگوت می باشد و برای ازن دست دادن عملکرد هتروزیگوت می باشد و یکی از مکانیسم های LOH دارد که بدین ترتیب سیستم ناچهار ناقص شده و احتمال خطر بدخیمی افزایش می یابد برخی جهش های رده زای نیز اثرات منفی - غالب دارند گرچه HNPCC مسئول ۳-۲٪ سرطان های کولون است ولی ۴-۲٪ سرطان های کولورکتال حاوی MSI در ژن های ترمیم ناچهار هستند در زنان با جهش ارثی ژن های ترمیم

1. Familial adenomatous polyposis
2. Adenomatous polyposis coli
3. Mutated in colorectal cancer
4. Deleted in colorectal cancer
5. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)
6. Microsatellite instability
7. Replication error
8. Mutator

مختلف است. نمایر بین ژن های بازارنده تومور و لکوزن ها مثلاً در مورد RET و MEN2 کاملاً روشن نیست

پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (FAP)

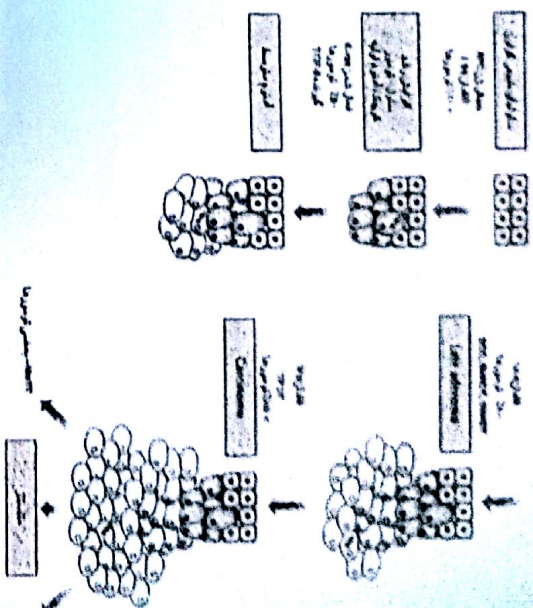
تقریباً ۱٪ افرادی که سرطان کولورکتال دارند اختلال وراثتی اتوزومی غالب FAP نیز دارند پولیپ های زیادی در روده بزرگ افراد مبتلا دیده می شود که خطر سرطانی شدن دارند ۹۰٪ افراد واجد FAP، در نهایت به سرطان روده مبتلا می گردند FAP به دلیل حذف ناحیه 5q21 ایجاد می شود LOH در ژن APC (M) در سرطان روده ۹۰٪ ناحیه 5q با حذف ژن FAP دیده می شود LOH ناحیه 5q با حذف ژن 13-12-17p (TP53) و ژن دیگری در 21-5q به نام MCC (M) در سرطان کولون شایع است.

حذف شده در سرطان کولورکتال (DCC)

حذف آلی کروموزوم 18q حامل ژن DCC (M) در ایجاد بیش از ۷۰٪ کارسینوم های کولورکتال نقش دارد این ژن با ژن های کنگنند خانواده مولکول های چسبنده سلولی همولوژی دارد و در موکوس کولون طبیعی، اما نه در کارسینوم کولورکتال، بیان می شود DCC در برهمکنش غشای سلول - سلول و سلول به غشای پایه اهمیت دارد ژن های دیگری در این ناحیه مثل DPC4 (تغییر نام به SMAD4) و 18-17p (تغییر نام به SMAD2) در ایجاد تومورهای کولورکتال نقش دارند

سرطان کولورکتال غیر پولیپوز وراثتی (e)

سرطان HNPCC وراثت اتوزومی غالب دارد و نسبتی از بیماران دارای تعدادی پولیپ کوچک در نواحی نزدیک، یا طرف راست کولون هستند که گاهی سرطان



شکل ۱۴-۵ ♦ تکثیر سرطان کولورکتال یک فرآیند چند مرحله ای از تجمع ضلای ژنتیکی است.

سرطان کولورکتال

حذف کروموزوم 5 (ژن APC)، حذف 17p (ژن TP53)، حذف ناحیه 18q [مربوط به لکوس های DCC، SMAD2، SMAD4] (قسمتی از مسیر TGF-β) چهار تغییر لازم برای تبدیل آدنومای خوش خیم به کارسینوم هستند. جهش در گیرنده TGF-β نیز شناسایی شده است (شکل ۱۴-۵). تجمع این تغییرات مهمتر از ترتیب آنها در ایجاد کارسینوم است. در ۹۰٪ کارسینوم ها دو یا چند تغییر در ۴۰٪ موارد سه تغییر دیده می شود.

فرآیند چند مرحله ای کارسینوزوز

بیشتر سرطان های کولورکتال از آدنومای خوش خیم به وجود می آیند از نظر هستولوژیکی، قطر پولیپ کمتر از ۱cm سرطانی نمی شود با افزایش اندازه پولیپ احتمال جهش های ژن ras افزایش می یابد. با افزایش پولیپ و شدت بدخیمی، میزان جهش ها و فراوانی کارسینوم بیشتر می شود جهش های ژن RAS،

سرطان پستان شایعترین نوع سرطان است که در زنان و مردان رخ می‌دهد. این سرطان می‌تواند در بافت‌های پستان یا در غدد پستان ایجاد شود. علائم آن می‌تواند شامل توده در پستان، تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سرطان معمولاً با سونوگرافی، ماموگرافی و بیوپسی انجام می‌شود. درمان آن شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است.

سرطان پروستات

سرطان پروستات شایعترین سرطان در مردان است. این سرطان می‌تواند در پروستات ایجاد شود. علائم آن می‌تواند شامل تغییر در جریان ادرار، درد در ناحیه لگن و خونریزی در ادرار است. تشخیص این سرطان معمولاً با سونوگرافی، آزمایش خون (PSA) و بیوپسی انجام می‌شود. درمان آن شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است.

سرطان پستان

سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان است. این سرطان می‌تواند در بافت‌های پستان یا در غدد پستان ایجاد شود. علائم آن می‌تواند شامل توده در پستان، تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سرطان معمولاً با سونوگرافی، ماموگرافی و بیوپسی انجام می‌شود. درمان آن شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است.

ژن‌های BRCA1 و BRCA2

ژن‌های BRCA1 و BRCA2 از جمله ژن‌های سرکوب‌کننده تومور هستند. جهش در این ژن‌ها می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان و تخمدان را افزایش دهد. این جهش‌ها همچنین می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش دهد. تشخیص این جهش‌ها معمولاً با آزمایش ژنتیک انجام می‌شود.

مقایسه ژنتیک در سرطان‌های خوشخوابندگی

مقایسه ژنتیک در سرطان‌های خوشخوابندگی شامل بررسی جهش‌های ژن‌های سرکوب‌کننده تومور است. این جهش‌ها می‌تواند خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهد. تشخیص این جهش‌ها معمولاً با آزمایش ژنتیک انجام می‌شود.

سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان است. این سرطان می‌تواند در بافت‌های پستان یا در غدد پستان ایجاد شود. علائم آن می‌تواند شامل توده در پستان، تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سرطان معمولاً با سونوگرافی، ماموگرافی و بیوپسی انجام می‌شود. درمان آن شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است.

سرطان پروستات

سرطان پروستات شایعترین سرطان در مردان است. این سرطان می‌تواند در پروستات ایجاد شود. علائم آن می‌تواند شامل تغییر در جریان ادرار، درد در ناحیه لگن و خونریزی در ادرار است. تشخیص این سرطان معمولاً با سونوگرافی، آزمایش خون (PSA) و بیوپسی انجام می‌شود. درمان آن شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است.

بیماری کاون

بیماری کاون یک سندرم ژنتیکی است که با جهش در ژن PTEN مرتبط است. این سندرم می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان، تخمدان، پروستات و سایر سرطان‌ها را افزایش دهد. علائم آن می‌تواند شامل تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سندرم معمولاً با آزمایش ژنتیک انجام می‌شود.

سندرم پوتز-جکی (PJS)

سندرم پوتز-جکی یک سندرم ژنتیکی است که با جهش در ژن PTEN مرتبط است. این سندرم می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان، تخمدان، پروستات و سایر سرطان‌ها را افزایش دهد. علائم آن می‌تواند شامل تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سندرم معمولاً با آزمایش ژنتیک انجام می‌شود.

1. Cowden disease
2. Multiple hamartoma syndrome
3. Bannayan-Riley-Ruvatkaba
4. Peutz-Jegher syndrome

سرطان	ژن	نوع جهش	نوع سرطان
سرطان پستان	BRCA1, BRCA2	بازگشت	سرطان پستان
سرطان پروستات	BRCA1, BRCA2	بازگشت	سرطان پروستات
سرطان تخمدان	BRCA1, BRCA2	بازگشت	سرطان تخمدان
سرطان کولون	MLH1, MSH2	بازگشت	سرطان کولون
سرطان ریه	TP53	بازگشت	سرطان ریه
سرطان معده	TP53	بازگشت	سرطان معده
سرطان کبد	TP53	بازگشت	سرطان کبد
سرطان پانکراس	TP53	بازگشت	سرطان پانکراس
سرطان کلیه	TP53	بازگشت	سرطان کلیه
سرطان مغز	TP53	بازگشت	سرطان مغز
سرطان استخوان	TP53	بازگشت	سرطان استخوان
سرطان مری	TP53	بازگشت	سرطان مری
سرطان ریه کوچک	TP53	بازگشت	سرطان ریه کوچک
سرطان لوزالمعده	TP53	بازگشت	سرطان لوزالمعده
سرطان بیضچه	TP53	بازگشت	سرطان بیضچه
سرطان تیروئید	TP53	بازگشت	سرطان تیروئید
سرطان پستان	BRCA1, BRCA2	بازگشت	سرطان پستان
سرطان پروستات	BRCA1, BRCA2	بازگشت	سرطان پروستات
سرطان تخمدان	BRCA1, BRCA2	بازگشت	سرطان تخمدان
سرطان کولون	MLH1, MSH2	بازگشت	سرطان کولون
سرطان ریه	TP53	بازگشت	سرطان ریه
سرطان معده	TP53	بازگشت	سرطان معده
سرطان کبد	TP53	بازگشت	سرطان کبد
سرطان پانکراس	TP53	بازگشت	سرطان پانکراس
سرطان کلیه	TP53	بازگشت	سرطان کلیه
سرطان مغز	TP53	بازگشت	سرطان مغز
سرطان استخوان	TP53	بازگشت	سرطان استخوان
سرطان مری	TP53	بازگشت	سرطان مری
سرطان ریه کوچک	TP53	بازگشت	سرطان ریه کوچک
سرطان لوزالمعده	TP53	بازگشت	سرطان لوزالمعده
سرطان بیضچه	TP53	بازگشت	سرطان بیضچه
سرطان تیروئید	TP53	بازگشت	سرطان تیروئید

دیگر سندرم‌های پولیپوز

دیگر سندرم‌های پولیپوز شامل سندرم فامیلار آدنوماتوز کولون (FAP)، سندرم تورنت (TSC) و سندرم کولون-پولپوز (COP) است. این سندرم‌ها می‌تواند خطر ابتلا به سرطان کولون را افزایش دهد. علائم آن می‌تواند شامل تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سندرم‌ها معمولاً با آزمایش ژنتیک انجام می‌شود.

پولیپوز MYH

پولیپوز MYH یک سندرم ژنتیکی است که با جهش در ژن MYH7 مرتبط است. این سندرم می‌تواند خطر ابتلا به سرطان کولون را افزایش دهد. علائم آن می‌تواند شامل تغییر در ظاهر پستان، سوزش یا خارش پستان، تغییر در نوک پستان و تغییر در نوک پستان است. تشخیص این سندرم معمولاً با آزمایش ژنتیک انجام می‌شود.

انجام می‌شود غربالگری باید ۵ سال زودتر از سن بروز در اولین فرد مبتلای خانواده انجام گیرد بجز در مورد رتینوبلاستوما که باید در دوران پس از تولدی انجام شود

فواصل غربالگری به ویژگی طبیعی هر سرطان برمی‌گردد ایجاد سرطان کولورکتال از آن‌ها چند سال طول می‌کشد و غربالگری هر ۵ سال کافی است. اگر بولیب پیدا شود این فاصله کمتر می‌شود سرطان پستان در مراحل اولیه بولیب تشخیص قابل شناسایی نیست و بنابراین، ماموگرافی سالیانه از سن ۳۵ سالگی پیشنهاد می‌شود

چه قسمت‌هایی باید غربالگری شود؟
بر اساس نوع سرطان و اندام‌های درگیر بدن، غربالگری انجام می‌شود

مستند طای مستعدکننده سرطان خانوادگی در مورد نوع Lynch II از HNPCC که ممکن است در نقاط مختلفی دیده شود غربالگری مشکل است. به‌عنوان بجز ماموگرافی منظم، برای تشخیص‌های دیگر، غربالگری رضایت‌بخشی وجود ندارد

استعداد ارثی برای سرطان‌های شایع
سرطان کولورکتال

غربالگری پیوسته کولونوسکوپی انجام می‌شود اکثر مراکز ژنتیکی مهارت‌های استاندارد برای انتخاب افراد در خطر بالا را پذیرفته‌اند (۱) حداقل سه فوبی‌اند سیلا (درجه اول)، یکی از آنها فوبی‌اند درجه اول دو نای دیگر باشد به استثنای FAP، ۲) حداقل دو نسل متوالی سیلا باشد ۳) تشخیص سرطان حداقل در یکی از

سندرم‌های مستعدکننده سرطان خانوادگی روند تواتر اکثر این سندرم‌ها انوزومی غالب است و نرفوبندوبری کامل دارند در نتیجه، به غربالگری بیشتری احتیاج است.

استعداد ارثی ابتلا برای سرطان‌های شایع

آزمایش غربالگری باید (۱) تشخیص را پیش از بروز علامه و با حساسیت و اختصاصیت بالا شناسایی کند (۲) تبار افراد شناسایی شده باید پیش‌آگهی خوب داشته باشد (۳) مزیت تشخیص زودهنگام باید بیشتر از ضرر آزمایش غربالگری باشد (۴) غیرتهاجمی، (۵) مقررات کافی برای مشاوره پیش از غربالگری و پیگیری وجود داشته باشد

چه کسانی باید غربالگری شوند؟

در سرطان‌هایی نظیر انوزومی غالب و سندرم‌های مستعد کننده سرطان قلیلی که تک‌زنی هستند مثل FAP، VHL و نئوپلازی انسوکربین چنگ‌گانه (MEN) غربالگری انجام می‌شود در مورد رتینوبلاستوما اکثر جنبش‌ها RB1 شناسایی نشده باشد آزمایش ژنتیکی پیش از بروز علائم را نمی‌توان انجام داد از طرفی، RB نوزادگامی ندارد برای سرطان‌هایی شایع یا داشتن تاریخچه خانوادگی غربالگری انجام می‌شود

چه سنی و چند مرتبه غربالگری انجام شود؟

در مورد سندرم‌های مستعدکننده سرطان سن غربالگری پایین (پس از ۳۵ سالگی) است به جز FAP. سن خطر احتمالی در مورد استعداد ارثی ابتلا، بین ۳۵-۵۰ سالگی است ولی غربالگری در سنین بالاتر نیز

استعداد ارثی برای سرطان‌های شایع

اگر افراد با تاریخچه خانوادگی سرطان، سندرم مستعد کننده سرطان ارثی ندارند و نتیجه برای میزان خطر احتمالی، فاکتورهای دیگر نیز لازم است؛ مثل تعداد افراد مبتلا در خانواده نسبت خوشایندی و سن ابتلا خطر تجربی و مطالعات اپیدمیولوژی برای تعیین وقوع سرطان در موارد مشکوک کمک می‌کند

غربالگری سرطان خانوادگی

هدف پهای غربالگری، جلوگیری و شناسایی زودهنگام سرطان است. در غربالگری به صورت مستقیم شناسایی بیان فنوتیپی یک ژنوتیپ انجام می‌شود آزمایشات تشخیصی و علائم بالینی به صورت غیرمستقیم از وجود یا عدم وجود ژن خبر می‌دهند. مثلاً افراد در خطر FAP یا سینه شبکه برای یافتن نولیب هیپرنتروفی ملانوزی اپیتلیوم رنگانه شبکه‌ای (CHRP) برای ژن APC غربالگری می‌شوند وجود CHRPها احتمال هتروزیگوت بودن برای ژن APC و ایجاد بولیب و بولیب بالا می‌برد

شناسایی ژن مسئول تمایز از سندرومی مستعد کننده سرطان و تعیین حالت ژنتیکی فرد در معرض خطر یعنی آزمایش پیش از بروز علائم، غربالگری فنوتیپی را ساده‌تر می‌کند مثلاً سرطان کبد، تومورهای سیستم عصبی مرکزی و فنوکروموسیتوم در بسیاری از - هیل - لیندو.

1. Lynch
2. Turcot syndrome
3. Muir-Torre
4. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium

بسیار نادر است که در یک خانواده هستند که همزمان (۱) وجود چندین خوشایند با یک سرطان شایع، (۲) چندین خوشایند با سرطان‌های مرتبط، (۳) دو عضو یک خانواده با سرطان‌های نادر، (۴) بروز زودهنگام و غیرمعمول، (۵) تومور دو طرفه در اندام‌های جفتی، (۶) تومورهای متوالی یا همزمان و (۷) تومور در دو اندام متکثر یک فرد

سندرم‌های مستعدکننده سرطان

وراثتی

کلی سرطان در یک فرد در بیش از یک جایگاه و با در جایگاه‌های مختلفی از چندین عضو خانواده به وجود می‌آید به این دسته از سرطان‌ها، سندرم‌های مستعد کننده سرطان وراثتی اطلاق می‌شود که بیشتر به صورت انوزومی غالب هستند. موارد با وراثت انوزومی مستعد این سندرم‌ها به سندرم‌های شکست کروموزومی معروفند

افراد مبتلا به سندرم مستعد کننده سرطان وراثتی، احتمال بالایی برای بروز تومور، سن وقوع پایین‌تر سرطان و ایجاد تومور در جایگاه‌های مختلف دارند مثل سندرم لی فرلنسی. سندرم مستعد کننده سرطان HNPCC به دو دسته تقسیم می‌شود لینچ (۱) نوع I که تنها در خطر سرطان کولون هستند و لینچ نوع II که اعضای خانواده درگیر سرطان‌های دیگری مثل سینه، ریه، پستان و کلیه بروز می‌دهند در سندرم تورکوت (۲) جنبش در ژن APC و دو ژن ترمیم ناچون اتفاق افتاده است در حالی که سندرم سوزر-تور (۳) جنبش در hMSH2 دارد

فاکتورهای ژنتیکی در بیماریهای رایج



فصل

۱۵

بیماری منجر نمی‌گردد در افرادی که نقص الفس - یک ائنی تریپسین دارند، اگر در معرض عامل‌های محیطی خاصی مثل سیگار کشیدن و گرد و غبار قرار گیرند، به آمفیوزم روی مبتلا می‌شوند.

بلی مورفسم تک زنی می‌تواند سبب اختلالات در استعداد ابتلاء به بیماری شود مثل فعالیت استالوئید دهیدروژناز و الکلیسم، ظاهراً این بلی مورفسم‌ها به فاکتورهای محیطی نامشخصی پاسخ می‌دهند مثل ائنی‌زن‌های کمپلکس اصلی ساژاری بافتی (HLA) و همراهی‌های بیماری‌های مانند دیابت وابسته به انسولین، آرتریت روماتوئید و سلیاک. نهایتاً استعداد ژنتیکی می‌تواند سبب تفاوت در پاسخ به درمان پزشکی گردد، مثل وضعیت غیرفعال شدن ایزونازید در درمان سل.

1. Multifactorial inheritance

در بیماریهای رایج یا شایع نظیر دیابت، فشارخون، بیماری شریان کرونری و قلبی - عروقی، اسکیزوفرنی، اختلالات تحلیل‌برندهٔ عصبی و سلامت ذهنی و سرطان، عامل‌های ژنتیکی و محیطی نقش دارند. در واقع، این اختلالات نتیجهٔ تعامل پیچیدهٔ چندین ژن متفاوت (بلی‌ژنیک) با تأثیرات محیطی می‌باشند که وراثت چندعاملی (۱) (مانند فاکتوربال) نیز نامیده می‌شود. بنابراین، در این بیماری‌ها یک استعداد یا قابلیت ابتلائی وراثتی مطرح است که هر چه سهم ژنتیک بیشتر باشد، خطر تکرار افزایش می‌یابد.

انواع استعداد ژنتیکی و مکانیسم‌های آن

جهش در ژن هیپرکلوسترولمی خانوادگی (FH)، زمینهٔ ژنتیکی اصلی ایجاد بیماری شریان کرونری است اما عامل‌های محیطی مثل کاهش کلسترول رژیم غذایی و پرهیز از دیگر عامل‌های خطرناک مانند چاقی، ورزش نکردن و سیگار کشیدن، آن را تغییر می‌دهند. البته، استعداد ابتلا به صورت تک‌ژنی ضرورتاً به ایجاد

سوزن CA125 (شاخص آنتی‌ژنی گل‌کوبروتینی) در خون بیشتر افراد مبتلا به سرطان تخمدان و ائموئپروز افزایش می‌یابد.

چه نوع درمائی مناسب است؟

جراحی برای بعضی سندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی مثل تیروئیدکتومی پروفیلاکتیک در نوع MEN2 یا کولکتومی در FAP درمان انتخابی است. همچنین در مورد سرطان‌های شایع (کولون و پستان/ تخمدان) جراحی پیشگیری کننده ممکن است، استفاده از داروهای ضداستروژنی مثل تاموکسیفن به جای پروفایلکسی پستان و با استفاده از رژیم غذایی مناسب یا داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی در سرطان کولون ارزشمند است.

بستگان قبل از ۵۰ سالگی صورت گرفته باشد
سرطان پستان

غیرالگوری افراد در سنین ۲۵ سالگی بوسیه ماموگرافی انجام می‌شود اگر زودتر انجام شود احتمال ضایعات ائمه در سنین پایین برای افراد با خطر بالا بیشتر است. این حالت در مورد سندرم لی - فاولسی که در زن ۳۵٪ جهش دارد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. از طرفی، تفسیر ماموگرام قبل از ۲۵ سالگی دشوار است.

سرطان تخمدان

در سنین پایین بدون علامت است و تشخیص زودهنگام آن با برداشتن تخمدان، تنها روش درمان است. غربالگری یا اولتراسونوگرافی انجام می‌شود تصویب‌پذیری از وائرن و استفاده از تصویر جویان خون قابل‌زرگی، غربالگر را بهبود داده و در صورت شک، برای تأیید تشخیص از لاپاروسکپی یا لاپاروتومی استفاده می‌شود.

شایع‌تر بوده که تا ۱۰٪ جمعیت مبتلا می‌باشد. T2DM به محدودیت مصرف کربوهیدرات غذایی پاسخ می‌دهد و برخی نیازمند تریاق انسولین هستند. ۱-۲٪ موارد دیابت به صورت تک‌زنی هستند (جدول ۱-۱۵). دیابت دوران بارداری در ۳-۱٪ زنان دیده می‌شود نصف تا سه چهارم این زنان بعدها در زندگی به دیابت مبتلا می‌گردند. دیابت ثانویه در سندرم‌های ژنتیکی و اختلالات غیر ژنتیکی نیز اتفاق می‌افتد مثل سندرم پرادر-ولبی، سندرم باره-بیل، سندرم ولترام و اتاکسی فردریش.

اشکال مونوژنیک دیابت

تقریباً به ۲۰ شکل مونوژنیک دیابت مشخص شده است (جدول ۱-۱۵).

دیابت با سن بروز جوانی (MODY)
 MODY شکل اتوزومی غالب دیابت است که با عملکرد بد سلول بتا مشخص می‌شود. MODY ناممکنی بالینی و ژنتیکی دارد. جهش‌های زن کلوکوکیناز (فستوبیب خفیف)، زن‌های فاکتورهای رونویسی، HNF-1α (فاکتور هستمای هپاتوسیت) و HNF-4α (تکامل پیشرونده شدید) که به قرص‌های سولفونیل‌اوره حساس‌اند (مثالی از فارباماکورتیک)، HNF-1β، جهش‌های فاکتور پروموتور انسولین ۱ (PEP-1)، NEUROD1، و زن‌های دیگر (MODYX) از عمل MODY هستند. جهش‌های HNF-1α شایع‌ترین علت MODY (۵٪) بیماران در UK می‌باشند. جهش‌های HNF-1β سن کیست کرب و دیابت (BCAD) و برخی سالقو-ما-سویونهای متاسلی در بیشتر از بیماران مبتلا می‌شوند.

ممکن است با ژن‌هایی از یک زن نزدیک در حالت یونسکی غیرمتاسلی باشد که در ایجاد بیماری دخالت دارد. مطالعه SNPها (هاپلوژن‌های SNP) از پروژه HapMap در بیماری‌های رایج، نگارش جدیدی برای یافتن واریانت‌های استعداد ایجاد فراهم می‌آورد.

مطالعات بیوشیمیایی

بررسی سطح فعالیت آنزیمی یا متابولیت می‌تواند شواهدی از مشارکت ژنتیک، در برخی از بیماری‌های رایج، ارائه دهد.

الگوی حیوانی

شناسایی اختلالاتی که هم در انسان و هم در گونه‌های دیگر مانند موش رخ می‌دهد امکان مطالعات تجربی را که در انسان ممکن نیست فراهم نموده است.

الگوهای بیماری برای وراثت چند عاملی

جستجوی الگوس‌های استعداد ایجاد یا پلی‌ژن‌ها (الگوس‌های صفت کیفی یا QTL) در اختلالات چند عاملی انسان به دلیل پروژه‌های ژنوم انسان و HapMap همراه با تکنولوژی تعیین SNP، پیشرفت‌هایی داشته است.

دیابت شیرین

در شکل مجزای بالینی دیابت شیرین (DM) عبارتند از (۱) نوع ۱ (T1DM) که شکل وابسته به انسولین (فوق IDDM خوانده می‌شود) با سن بروز جوانی و نادرتر بوده که ۰.۴٪ جمعیت را مبتلا کرده و بروز بالایی از مشکلات کلوی، رتینال و عیروقی دارد (۲) نوع ۲ دیابت که غیر وابسته به انسولین با سن بروز دیرتر و

اصطلاح نام‌های بکار می‌رود دو قلوهای دوتخمی (DZ) یا غیرهمسان و تک‌تخمی (MZ) یا همسان در محیط یکسانی شریک هستند اما دو قلوهای همسان ژنوتیپ‌های یکسانی نیز دارند بنابراین، اگر یک بیماری کاملاً ژنتیکی باشد به استثناء مواردی مانند عدم تفکیک صحیح کروموزومی یا جهش جدید در یکی از دو قلوها، هر دو عضو یک جفت دوقلوی همسان همانند هم مبتلا خواهند بود اما دو قلوهای غیرهمسان متفاوت‌اند در صورتی که یک بیماری کاملاً توسط فاکتورهای محیطی ایجاد شود دو قلوهای همسان و غیرهمسان، میزان هماهنگی مشابهی دارند.

در مطالعه دو قلوهای همسانی که دور از هم پرورش یافتند، اگر یک بیماری کاملاً ژنتیکی باشد هر دو عضو را مبتلا می‌کند دو قلوهای دور از هم اندکی در طول قد و بیشتر در وزن بدن تفاوت دارند که بناگردد نقش بیشتر وراثت در تعیین قد نسبت به وزن بدن است.

مطالعات فرزندخواندگی

اگر فرزندی بسیاری در افراد پذیرفته شده در یک خانواده، مشابه والدین زیستی آنها باشد می‌توان پیشنهاد نمود که احتمالاً فاکتورهای ژنتیکی نقش مهم‌تری داشته باشد. علی‌رغم این، اگر فرزندی بسیاری در افراد پذیرفته شده مشابه والدین پذیرنده آنها باشد احتمالاً فاکتورهای محیطی نقش مهم‌تری دارند.

مطالعات هم‌زایی پلی‌مورفیسم

هم‌زایی یک پلی‌مورفیسم می‌تواند پیشنهاد کند که این پلی‌مورفیسم در علت بیماری دخالت دارد. مثلاً هم‌زایی‌های HLA در ایجاد بیماری‌های خودآیند

1 Concordant

دو شش‌های نشان دادن استعداد ابتلا ژنتیکی به بیماری‌های رایج

این روش‌ها عبارتند از مقایسه فروانی و بروز در گروه‌های جمعیتی متنوع، تأثیرات مهاجرت، بررسی بروز بیماری در میان خویشاوندان (مطالعات خانوادگی)، مقایسه بروز در دو قلوهای همسان و غیرهمسان، تعیین اثر تغییرات محیطی با مطالعات فرزندخواندگی، بررسی هم‌زایی بسیاری یا شاخص‌های مختلف، مطالعات بیوشیمیایی و الگوهای حیوانی.

مطالعات جمعیت/مهاجرت

وقتی که مهاجرتی با بروز پایین وارد جمعیتی می‌شوند اگر بروز بیماری در گروه مهاجر به اندازه گروه جمعیتی جدید افزایش یابد یعنی عامل‌های محیطی نقش مهم‌تری دارند در مقابل، چنانچه بروز پایین بیماری در جمعیت مهاجر حفظ شود اهمیت نقش عامل‌های ژنتیکی مورد تأکید قرار می‌گیرد.

مطالعات خانوادگی

استعداد ژنتیکی را می‌توان با مشاهده فروانی بالاتر سابقه خانوادگی، بسیاری در خویشاوندان نسبت به جمعیت عمومی، مطابقت کرد به هر حال، با توجه به محیط مشترک خانواده، تجمع خانوادگی، استعداد ابتلا ژنتیکی وراثت نمی‌کند. فروانی بسیاری در همسران می‌تواند به‌عنوان کنترل برای فاکتورهای محیطی در زندگی بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

مطالعات دوقلویی

وقتی که هر دو عضو یک زوج دوقلو، مبتلا باشند یا هر دو مبتلا نباشند، گفته می‌شود که هماهنگی (۱) هستند یا ناهمگونی دارند، اگر تنها یکی از اعضای دوقلو مبتلا باشد

جدول ۲-۱۵ ♦ ارتباطات در ژن‌های که نسبت به T2DM مستندکننده هستند

ژن	وابستگی	علاقه ژنتیکی	استرلاری
CAMP110	SNM43 در اپیترون ۲	مستقیم پروتار	کدون‌سازی مگلی در چند موافق برادرها
PPARG	PP2A (آل P10)	نمایز آدیپوسیت همچنین اتصال به داروهای حساس به انسولین	ژن کاندیدار مدل اصلی
KCNJ11	E23K	زیر واحد β کانل K-ATP	کاندید بیولوژیکی
HNF1A (TCF1)	G319S	فاکتور رونویسی در تکومین و عملکرد سلول β	کاندید از مدل اصلی
PF-1	D76N	فاکتور رونویسی در تکومین و عملکرد سلول β	کاندید از مدل اصلی
HNF4A	SNP3 در پروموتور P2	فاکتور رونویسی در تکومین و عملکرد سلول β	کدون‌سازی مگلی و کاندید
TCF7L2	(مدل آل T)	وابستگی‌های اپیترون ۲ فاکتور رونویسی تنظیم کننده بیان کدون‌سازی مگلی در خوشه‌های اپیسی	

غیرت و پاسخ ایمنی ناهنجار تخریب شوند.

این ژن‌های HLA-B8، B15 و B15 با آل‌های DR3 و DR4 در عدم تعامل پیوستگی هستند نقش HLA در استناد T1DM بویله بجهت و هفتمین رشته استیواسیجیدی در لاکروس DQ تعیین می‌شود (IDDM1). لاکروس بدنی، مربوط به ژن انسولین بر روی 11p15 می‌باشد که VNTR (۱۴ جفت بازوی) فراوانست این ژن (INSVNTR) استناد بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تکرارهای طولانی باعث افزایش بیان ژن انسولین و کاهش احتمال شناخته شدن سلول‌های β به عنوان آنتی‌ژن خارجی در پاسخ به سیستم ایمنی می‌گردند.

دبایت نوع ۲

شیوع T2DM رو به افزایش است (طبق پیش‌بینی تا سال ۲۰۱۰، به ۲۱۵ میلیون می‌رسد). سن بروز، معاملات خانوادگی، یا مشکل کرده است. وابستگی ژنی استناد به T2DM در جدول ۲-۱۵ آمده است. لاکروس‌ها بین جمعیت‌ها متنوع می‌باشند مثلاً پارکات

جدول ۱-۱۵ ♦ زیررده‌های دبایت

زیررده‌های دبایت	دبایت نوع ۱	دبایت نوع ۲	دبایت نوزادی
شیوع (%)	< ۱	< ۱۰	< ۱۰۰۰۱
سن بروز	کودکی/نوجوانی	سن سبزه و ببری	قبل از غرضگی
وراثت	پلگزیبیک	پلگزیبیک	موزوزبیک
تعداد ژن‌ها	> ۲۰ لاکروس	متعدد	حاصل از ۱۰ ژن
پاتوفیزیولوژی	انسولین	مقاومت عملکرد سلول β	عملکرد سلول β

دبایت نوزادی

دبایت قبل از ۶ ماهگی نادر است که می‌تواند به دو صورت موقتی یا دائمی باشد. بیش از ۷۰٪ موارد موقت، نتیجه بیان بیش از حد یک ژن ببری بر روی کروموزوم 6q24 می‌باشند. این نوزادان معمولاً در هفته اول زندگی تشخیص داده و با انسولین درمان می‌شوند. بیش از ۵۰٪ موارد دائمی دبایت نوزادی به دلیل جهش‌های KCNJ11 یا ABCO8 کسکننده زیرواحد‌های Kir62 و SUR1 از کانال آنتوزین تری‌فسفات حساس به پتاسیم (K-ATP) در سلول‌ها هستند. داروهای سولفونیل‌اوره به کمال متصل شده و سبب بسته شدن کانال به‌طور مستقل از ATP می‌گردند.

دبایت نوع ۱

تجمع خانوادگی T1DM بیشتر است (به برادر ۱۵ برای T1DM در مقابل ۷/۵ برای T2DM). میزان همادگی دو قلوهای موزوزبیکوت و دی‌زبیکوت به ترتیب ۵۰٪ و ۱۲٪ است که نشان‌دهنده عمل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی می‌باشد. فاکتورهای محیطی عبارتند از رژیم غذایی، تماس ویروسی در اوایل بچگی و داروهای خاص. سلول‌های بتا شاید در اثر تعامل بین

1. Wolcott-Rallison
2. Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked

چندول ۲-۱۵	شیرین-همبستگ، برای فشارخون در مسنگان مختلف
گروه	شیرین-همبستگ
خواهر-برادرها	۰۱۲-۰۳۴
والدین/زادگان	۰۱۲-۰۳۷
دوقلوهای دوتخمکی	۰۲۵-۰۲۷
دوقلوهای تک‌تخمکی	۰۲۵-۰۲۳

جدول ۳-۱۵	عوامل وقوع مجدد فشارخون
گروه	درصد
جمعیت	۵
دو والد با فشارخون طبیعی	۲
یک والد با فشارخون بالا	۸-۱۸
دو والد با فشارخون بالا	۷۵-۲۵

مطالعات خانوادگی و دوقلویی

خطر تکرار بیماری شریان کرونری برای خوشنژاد درجه اول از ۲ تا شش برابر جمعیت، متغیر است (جدول ۱۵-۵). تطابق در دوقلوهای دوتخمکی، برابر ۲۵-۱۵٪ و در دوقلوهای تک‌تخمکی از ۲۹ تا ۲۸٪ متغیر می‌باشد؛ یعنی دخالت عوامل محیطی و ژنتیکی وجود دارد.

جدول ۵-۱۵	عوامل وقوع مجدد بیماری شریان کرونری زودهنگام
پروپاند	۵
مردان (>۵۵ سال)	۷/۵
خواهر-برادرها	۷

میگاردی شده که اگر شدید باشد به انفراکتوس میگرداد می‌انجامد. اکثر موارد این بیماری منشاء مالتی فاکتوریال یا پلی‌ژنیک دارد. از جمله فاکتورهای محیطی می‌توان ورزش نکردن، کاسترول و سیگار کشیدن را نام برد.

مقایسه لیپید

شیلومیکرون‌ها در روده تشکیل شده به لنف ترشح گشته و به کبد می‌رسند. در کبد به VLDL (لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین) بسته‌بندی شده و به گردش خون ترشح می‌شوند. VLDL به IDL (با چگالی متوسط) و IDL (با چگالی پایین) تخریب می‌گردد. HDL نیز از لیپوپروتئین‌های کبد، شیلومیکرون‌ها و باقیمانده‌های VLDL تشکیل می‌شود. نسبت LDL:HDL به عنوان پیش‌بینی کننده خطر برای بیماری شریان کرونری و شاخصی برای صلاحات درمانی استفاده می‌شود. سطح بالای LDL با افزایش و سطح بالای HDL با کاهش خطر بیماری همراه است. استاتین‌ها مؤثرترین داروها برای کاهش سطح LDL-کاسترول هستند.

دیگری نظیر بیماری کایه یا ناهنجاری غدد درون‌ریز بوجود می‌آید و یا به صورت فشارخون بالای اصلی یا قانی است که شایع‌تر می‌باشد و علت شناخته شده‌ای ندارد. فشارخون بالای اصلی مورد بحث قرار می‌گیرد.

عوامل محیطی در فشار خون

عوامل محیطی عبارتند از سدیم بالا در غذای مصرفی، الکل و کاهش ورزش. مطالعات فزینژنولوژی و مهاجرت، اهمیت عوامل محیطی در فشارخون بالا را نشان می‌دهند.

عوامل ژنتیکی در فشار خون

مطالعات خانوادگی و دوقلویی نشان داده‌اند که فشارخون، خانوادگی بوده (جدول ۳-۱۵) و با درجه خوشنژادی ارتباط دارد (جدول ۳-۱۵).

ژن‌های مستعدکننده

سه لگوس بر روی کروموزوم‌های 17q(HYT1)، 3q(HYT3) بر روی کروموزوم ۱۶ همولوگ SA در موش صحرایی و لگوس HYT2 بر روی 15q در قابلیت ابتلا به فشارخون بالا سهیم‌اند. یک لگوس اصلی بر روی 6q و لگوس‌های فرعی بر روی 2q، 5q و 9q نیز در یک مطالعه تأیید شده‌اند.

بیماری شریان کرونری

بیماری شریان کرونری که از آنرواسکلروز ناشی می‌شود، شایع‌ترین علت مرگ در کشورهای صنعتی است. باریک شدن شریان کرونری در اثر توسعه پلاک‌های آنرواسکلروتیک فیبروس منجر به ایسکمی

1. Oji Cree
2. Crohn disease

G3V5 در ژن HNF1A تنها در جمعیت آبی‌کروی (۱) در ایتالیو کالابا یافت شده است. خطر دریاقت نوع ۲ به دلیل تأثیرات نژادی، واریانت‌های مستعدکننده در چندین ژن می‌باشد.

بیماری کرون

دو زیررده کلینیکی بیماری روده ملتهب (IBD): بیماری کرون (۱) و التهاب کولیت زخم‌شونده می‌باشد. لگوس‌های 16p، 12q، 6p و 3p برای IBD شناسایی شده‌اند که 16p12 با بیماری کرون مرتبط بوده ولی با کولیت زخم‌شونده پیوسته نیست. ژن CARD15 (قبلاً به NOD2 معروف بود) درون این ناحیه قرار دارد. سه واریانت این ژن که با بیماری کرون همراهی دارند G908R، R702W و 3020mnc هستند. گیرنده شبه‌میسلایی (محصول ژن NOD2)، NF-κB را فعال، یعنی آن را نسبت به لیپولی‌ساکارید باکتریایی، پاسخ‌دهنده می‌کند. بیماری کرون با کنترل نامنظم التهاب در روده و با تعامل آن با باکتری‌ها مشخص می‌گردد.

واریانت‌های فوق در ۱۵٪ بیماران و تنها ۵٪ افراد کنترل یافت می‌شود. هنوز داروهایی که کمپلکس NF-κB را هدف قرار می‌دهند مؤثرترین داروها هستند. تکرش درمانی در آینده بر افزایش عملکرد NOD2 در افراد مستعد به بیماری تکیه دارد.

فشار خون

۲۵-۱٪ جمعیت فشارخون بالا دارند. هرچند با افزایش سن (۷۵ تا ۷۹ سالگی) این شیوع (تا ۴۰٪) افزایش می‌یابد. فشارخون بالا یا بصورت ثانویه می‌باشد که سن بروز آن در اوایل بلوغ بوده و در بس اختلال

اختلالات تک‌ژنی متابولیسم لیپید

که به بیماری شریان کرونری منجر می‌شوند

هیپرکلسترولمی خانوادگی

FTT به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد و در ۵۰۰ فرد در جمعیت عمومی مبتلا بوده و ۱ در ۲۰۰ فرد با بیماری شریان کرونری برای جهش فن LDLR (گیرنده LDL) هتروزیگوس هستند

فاکتور 2A افزایش دهنده موندسیپیت (1)

جهش‌های MEF2A از جمله حذف هفت آمینواسید با بیماری شریان کرونری غالب همراه است.

ژن‌های مستعد کننده

اسکن‌های سراسر ژنومی، دو لکوس اصلی را مشخص کرده است 2q و 3q26؛ لکوس 2q34-37 شامل چندین ژن از جمله فن UGT1A1 (ژن بی‌رودین) می‌باشد. فن‌های گلکوزیل ترانسفراز (۱) است. یک واریمت پروتوز در این ژن سبب افزایش بیلی‌روبین در بیماران مبتلا به سندرم گیلبرت و هرلوی سطح بیلی‌روبین بیلی‌روبین با بیماری شریان کرونری از UGT1A1 به عنوان یک فن کاندید حمایت می‌نماید.

مرجع‌ها

مرجع یک اختلال مزمن با تشبیهات تجربی‌کننده و مکرر است. علل صرع شدیداً نامعین بوده و شامل آسیب الکتریکی مزمن، مستزیت و اسهالیت هستند. در ۳۰٪ موارد، یک علت ژنتیکی وجود دارد و در فاکتور ساقه اختلالی مثبت خطر عمومی صرع برای فرزندان مبتلایان، تقریباً ۲٪ است. در برخی از موارد، ل و جمعیت

گستره 16-17 درصدی عمومی ساده‌های از صرع‌ها

ژن‌های اموشی)

ایدیوپاتیکی

• مرصه‌ها بهمانی شده با انورث اتوزومی غالب

• مرصه‌ها بهمانی‌های نامیلی

• مستیوماژیک

• مستوره

• ایدوپاتیکی

• تشبیهات خوش‌خیم قلبی دوران نوزادی

• مرصه‌ها کلونیک جولی

• کریپتوزیک

• سندرم West (السام‌های نوزادی)

• سندرم لورس-گانسلی (Lennar Gaital)

• مستیوماژیک

• سندرم‌های عصبی-جلدی (نوزاد اسکروز)

• سندرم‌های تک‌ژنی (سندرم‌های لیزینسانی، سندرم رت)

• اختلالات متولیک (رولستی بی‌رودکسین، اختلالات میکروپاتی، اختلالات اسکول‌ایره لکودستروف‌ها)

• مرصه‌های میکولونیک پیش‌زوده

• بیماری Unruh-Lundborg

• بیماری انورث

• مرصه‌ها و سندرم‌های جزئی با موشی نامعین

• تشبیهات مربوط به بواسط (febrile)

صرع‌ها و نااهنجاری‌های

گرموزومی

بیماری‌هایی که در آنها مجموعاً تشبیهات فراوان است عبارتند از سندرم انجلمن (حذف 15q11-12)، کروروزوم حلقوی، ۱۲۰ سندرم لیزینسانی، جیلر-دیگر (حذف 17p13)، ترازومی 15q، سندرم حذف 1p36، سندرم ولف-هیرش هورن (حذف 4p) و سندرم پالستر-گیلان (ترازومی 12p).

صرع‌های مندی نشانه‌ای

این گروه شامل توبروس اسکروز، یک بیماری غالب اتوزومی است که در آن تنهایی از انواع متفاوت تشبیه مشترک بر اساس‌های نوزادی سندرم لورس-گانسلی (1) تشبیهات پیچیده چنگانه) و تشبیهات تونیک کلونیک مستوره اشفاق می‌باشد سندرم جیلر-دیگر، لیزینسانی کلاسیک با هفت‌مادگی ذهنی و مشخصات نامتعارف صورتی می‌باشد که ممکن است به دلیل حذف همی‌زیگوس، یا جهش در فن ESI در 17p13 رخ دهد. بیماری‌های آنورکت-لوزیدورگی (ML) و بیماری لانورث (LD) هر دو مرصه‌های میکولونیک پیش‌زوده با تغییرات عصبی و روند نوزادی اتوزومی متلوب می‌باشند که به دلیل جهش‌های فن سیستمین B (ULP) و فن‌های FPN2A و NHRCT (LD) اتفاق می‌افتد.

صرع و کاتال‌های یونی

جهش در فن‌های کد کننده پروتئین‌های کاتال‌های یونی منجر به مرصه‌ها کاتالورثی‌ها (السام‌های کاتال) می‌شود. سندرمی از سندرم‌های صرع نوع ایدوپاتیکی (انورث‌های تشبیه‌کننده) در این گروه شامل نارسه تشبیهات نوزادی کاتالورثی خورش‌خیمه خالص، سگ‌دول

جهش‌های ژن‌های کاتال به‌شماره 12 در 16٪ KCON1 اتفاق می‌افتد. در حالی که مرصه‌های ژن‌های پیشانی غالب اتوزومی به دلیل جهش‌های در ژن‌های گیرنده نیوکوتینیک استیل‌کولین نوزومی CTRNA1 و CTRNA2 ایجاد می‌شود که اختلالاً نوزادپدیوی

بدون‌های Ca²⁺ را کاهش می‌دهد. جهش‌های فن‌های کاتال سندیه، SCN1A و SCN1B، در مرصه مستوره با تشبیهات فیبرول و جهش‌های فن کاتال کبر (CLCN2) در تنهایی از بیماران با مرصه مستوره ایدوپاتیکی یافت شده‌اند.

صرع‌های غیر مندی

در این گروه مرصه‌های میکولونیک نوزومی، مرصه خوش‌خیم بچگی، و مرصه فاقد فن (1) هستند که با مهالمانتانورثی، نقش ژنتیک در آنها مشخص شده است. تاکنون دو فن CACNA1H و GABRD واریانت‌هایی داشته‌اند که با مرصه ضایع همراه هستند.

الیهام

الیسام یک اختلال شدید تکامل جسمی است که بین ۳ تا ۱۰ ساله در ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ بیمار نوزاد اول زندگی مبتلا می‌گردد. نوزاد در همان سه تا چهار برابر - اکثر آن در همان دوره و مشخصات تشبیهاتی شامل آسیب شدید در کورتکس باسج استهانی، آرپالمان، سول‌سول‌های ژلی و غیره واریان و رفتار کاتالورثی و نوزادی هستند. رفتار استیجیک در برخی از مبتلایان - به نوزادان استیجیک اولاد استیجیک اختلال منتهای اختلال کرونوزومی و تعیین ظهور در

1. Panayiotakou syndrom

2. Panayiotakou syndrome

3. Panayiotakou syndrome

4. Panayiotakou syndrome

والف شادمان

بر اساس مقالات پوستاکی و همکاران، آن‌ها،
ZOHRE ABEDIPOUR, FATHMA
ZAHEDI, FERESHTE
REISA, TRABA
AKTI, NISLAMI, SHANDE SHANDE برای DTPHP1 و
NROGI قوی تر است

بیماری آلزایمر (AD)

دهانه با آسیب برگشتناپذیر و پیشرونده حوش،
مهارت‌های اجتماعی و کنترل واکنش‌های هیجانی در
حضور هشدار طبیعی مشخص می‌شود. علل دهانه
ناممکن بوده از ژنتیکی و غیر ژنتیکی (علل غیر ژنتیکی
مانند بیماری عروقی و عفونت‌های نظیر اینز هستند
بیماری آلزایمر شایعترین علت دهانه است. افراد مبتلا
به سندرم داون نیز خطر بالای بروز دهانه دارند

ایندمیولوژی

هر چند فاکتورهای محیطی در بیماری آلزایمر نقش
دارند، خطر بروز AD به‌طور قابل توجهی با سن
افزایش می‌یابد.

مطالعات دو قلوایی و خانوادگی

تفاوت‌های سن بروز در دو قلوهای همسان با نقش مهم
فاکتورهای محیطی مسازگار است. مطالعات خانوادگی
خطر ابتلا، خواهر-برادرها تنها شیوه قابل اعتماد برای
کسب اطلاعات است. در تعدادی از مطالعات، خطر
تکرار برای بستگان درجه اول کمتر از ۱٪ است.

مطالعات بیوشیمیایی

تجزیات اسیدها در (سرفوئیدها) شامل پروتئین
پیش‌ساز اسیدها (Aβ42) هستند. علاوه بر این،

شواهدی برای فاکتورهای ژنتیکی

طرح و رابطه مهم ژنتیک در اسکیزوفرنی، مشخص
شده است. بر اساس ششگانه، ۱٪ جمعیت عمومی
اسکیزوفرنی به اختلال ششگانه شیزوفرنی درازد
اختلال شیزوفرنی را برای فردی با ششگانه اصلی
اسکیزوفرنی اما به شکل شلیفوز به‌کار می‌برند.

مطالعات خانوادگی و دو قلوایی

اگر تنها اسکیزوفرنی مورد توجه باشد میزان همبستگی
برای دو قلوهای همسان فقط ۴۶٪ است که اهمیت
فاکتورهای محیطی را پیشنهاد می‌کند. و اگر
اسکیزوفرنی و اختلال شخصیتی شیزوفرنی را با هم
در نظر بگیرند تقریباً ۹۰٪ دو قلوهای همسان، همانگی
هستند.

مطالعات فرزندخواندگی

فرزانی‌های بالاتر اسکیزوفرنی در افراد پذیرفته‌شده از
اساس ژنتیکی آن حمایت می‌کند

ژن‌های مستعدکننده

برخی بررسی‌ها نتواندی را در رابطه با همراهی‌های
احتمال واریات‌های آلی خاصی مانند کپی‌نومو-
هیدروکسی تریپتوفن نوع 2a نشان دادند. بالاین
خطر برای یکی از قلوهای دو قلوهای همسان (که قلو
دیگر مبتلاست) از دو وال مویلا می‌باشد. خطر مشابهی
نیز برای افراد مبتلا به سندرم حلقه 22q11 (دی‌جرجه)
سیدلاکسفا/ لوسکار دیورفاسال) وجود دارد. ژن‌های
PRDM1 (برونین دهن‌روزیان) و COMT (کاتولگ)
O - منیل ترانسفراز) در این ناحیه، بسیار مورد توجه

1. Asperger syndrome

139

سودا منو به دستور لا شکفته شده می‌تواند آرسنه
بسیار آری یک طرف است که شامل مستقر اسپرم (۱)
می‌باشد.

عفت لوتیسه غیر مستقیم، دانشمندان است اما
نوعی برای فاکتورهای ژنتیکی وجود دارد. میزان
همبستگی در دو قلوهای یک‌ششگانه و دو قلوهای
به ترتیب ۱۲٪ و ۱۰٪ است. خطر کلیه وقوع مجدد
برای برادر-خواهرها بین ۱۲٪ و ۱۶٪ بسیار بیشتر از
۱-۱۰-۳-۱٪ در جمعیت عمومی می‌باشد. یک اکوس

سندمکننده بر روی 7۹٪ و شواهدی برای پیوستگی با
۱7۹، 89، ۱۹، ۳ و ۹ وجود دارد. واریات‌های ژن
گیرنده سروتوپین (5-HTT) بر روی 17۹ در افراد
مبتلا به اوتیسمه شایعتر از افراد نرمال هستند.

اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی، بیماری روانی وضعی است که بطور
معمول در اواخر دوره نوجویی یا اوایل بلوغ بروز می‌کند
این بیماری با رفتار و افکار انعطاف و نوحات و خیالات
بناظر همراه است.

ایندمیولوژی

یک درصد خطر بروز این بیماری در طول زندگی فرد
وجود دارد و در هر زمان تقریباً ۰.۴٪ از جمعیت مبتلا
می‌شود. اسکیزوفرنی، در افراد با وضعیت اجتماعی-
اقتصادی فقیرتر شایعتر بوده و در مردان، سن بروز
پایین‌تر و پیش‌آگهی بدتری دارد. در افراد متولد شده در
فصل زمستان بیشتر دیده می‌شود که پیشنهاد می‌کند
فاکتورهای محیطی نظیر عفونت‌های ویروسی خاص
با فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد آن سهم داشته‌اند.

شناسایی ژن‌ها

جهش فاکتور V پروتئین (RS06Q) پروتئین فاکتور V را به شکل مقاوم به شکستن توسط پروتئین فعال شده C درمی‌آورد بنابراین، موجب افزایش تولید ترومبین می‌گردد. واریانت A > 20210G پروترومبین در UTR 3' با افزایش سطوح پروترومبین همراه است. این واریانت‌ها در حالت هتروزایگوس یک افزایش خطر چهار تا پنج برابری ابتدا به ترومبوز بوجود می‌آورند اما افراد هموزایگوس برای یکی یا هتروزایگوس برای هر دوی آنها در خطر فوق العاده افزایش یافته (تا ۸۰ برابری) هستند.

آزمایش ژنتیکی

بیشتر از ۵۰٪ موارد ترومبوسمبول‌های سیاه‌رنگی را می‌توان با فاکتور V لینن و واریانت پروترومبین توضیح داد. آزمون را می‌توان برای بستگان درجه اول پیشنهاد نمود. آگاهی از استعداد ژنتیکی به ترومبوز حتی بر روی انتخاب فرص خوراکی جلوگیری از بارداری تأثیر خواهد گذاشت.

بیماری اتوبی

بیماری اتوبی، که شامل اسه، اکزما و ریشیت اکروزیک است، تا ۲۰٪ جمعیت در کشورهای توسعه‌یافته را مبتلا می‌سازد. مطالعات دوقلوئی و خانوادگی نشان داده‌اند که اکزموئی اتوبی، با درجه بالایی وراثتی است. نقص سند پوروسی در بیماری اریکتوس و اکزیمس (17) اغلب تجمع خانوادگی دارد. درمان‌های اتوبی، یا اکزما مکرر در افراد با IV متوسط مشاهده می‌شود. دو جهش فعال

1. *Ichthyosis vulgaris*

کادر ۱۵-۲ ♦ عمل ارثی و اکتسابی ترومبوز

بیماری	وراثتی	شایع
فاکتور V لینن (RS06Q)	پروترومبین واریانت G20210A	
جهش همتروبولات ردکاتر (MTHFR)	C677T در ژن همتان	
کسود اتوبی ترومبین	کسود پروتئین C	کسود پروتئین S
اکتسابی	جراحی و تزریقات	تایت نگه‌داشتن طولانی مدت
	ترومبوز قلبی	بارداری
	قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری و درمان با جایگزینی هورمون	سن بالاتر

ترومبوز سیاه‌رنگی

ترومبوسمبول سیاه‌رنگی، شامل اختلالی سیاه‌رنگ عمقی و آمبولی ریوی، بیماری پیچیده‌ای است که از تعامل چندگانه بین فاکتورهای خطر ارثی و اکتسابی حاصل می‌شود (کادر ۱۵-۲). ترومبوفیلی‌های ارثی خطر سقط جنین، تولد مرده و سقط اولیه را نیز افزایش می‌دهند.

جدول ۱۵-۶ ♦ هتروزایگوتی ژنتیکی در هموکروماتوز

نوع	وراثت	ژن	مکان کروموزومی	سین بوز (اسان)
HFE	اتوزومی مغلوب	HFE	6p21.3	۴۰-۶۰
HFE2A	اتوزومی مغلوب	HFE2	1q21	< ۲۰ (مغلوب)
HFE2B	اتوزومی مغلوب	HAMP	19q13	< ۲۰ (مغلوب)
HFE3	اتوزومی مغلوب	TFR2	7q22	۴۰-۶۰
HFE4	اتوزومی غالب	SLC6A413	2q32	۹۷.۱۶۰ تا

۵: تا ۶۰-۶۵٪ برای مردان و تا ۲۰-۳۰٪ برای زنان

همراه است. هتروزایگوت مرکب H63D و C282Y موجب کاهش تیزو می‌گردد.

آزمایش ژنتیکی

امروزه آزمایش ژنتیکی در خانواده‌های با یک فرد شاخص هموزایگوس برای C282Y یا هتروزایگوس مرکب برای C282Y و H63D انجام می‌شود. ابتدا، همسران برای حالت حامل بودن آزمایش می‌شوند چراکه شانس ۱ در ۱۰ برای هتروزایگوس C282Y وجود دارد. اگر فرزندان، یک ژنوتیپ مستند را به ارث برده باشند ابتدا بررسی سالیانه فریتین سرم و سپس درمان فوری صورت می‌گیرد.

هتروزایگوتی ژنتیکی

هموکروماتوز، یک اختلال ناهمگن ژنتیکی (جدول ۱۵-۶) با جهش‌هایی در ژن گیرنده ۲ ترانسفرین و ژن SLC6A413 کدکننده فوریترین می‌باشد. هموکروماتوز نوزادی شکل شدیدی با علت ناشناخته است.

برای بروز AD نه کافی و نه ضروری است که بر اهمیت فاکتورهای محیطی و ژنتیکی دیگر تأکید دارد. بیش از ۳۰٪ کس برای AD دیررس گزارش شده‌اند.

هموکروماتوز

هموکروماتوز، اختلال رایج مغلوبیم آهن بوده که به تجمع آهن منجر می‌گردد. نشانه‌های درگیر شامل کبد (سیروز کبدی)، پانکراس، قلب، غده هیپوفیز، پوست و مفاصل هستند. نسبت موطن به زنان مسلا برابر ۵ به ۱ است.

پیوستگی و شناسایی ژن

دو واریانت C282Y و H63D در ژن HFE نشانایی شده است. بین ۵۵ تا ۱۰۰٪ افراد مسلا برای C282Y هموزایگوس هستند. H63D در جمعیت عمومی شایعتر بوده و هتروزایگوتی این واریانت تنها با افزایش مستقل خطر (در حدود چهار برابر) هموکروماتوز

می‌شود AMD یک بیماری چندعاملی پیچیده است. قوی‌ترین پیوستگی در کروموزوم‌های 1q25-33 و 10q26 مشاهده شده است. بر اساس آنالیز هابلوتیپ، واریانت‌های چندگانه زن HFI1 (اکتکنده فاکتور H) با کاهش یا افزایش خطر بروز AMD همراه هستند. سیگار کشیدن منجر به فال شدن مسیر متابولیکمان از طریق C3 و استناد ژنتیکی به AMD در هابلوتیپ در خطر HFI1 می‌گردد.

1. Flagrain
2. Age-related macular degeneration

دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (AMD) با افتادن پیش‌رونده دید مرکزی، به دلیل تغییرات تنوع‌های ژن در بستر ژنتیکی نورونی و کورویید زمینتلی، مشخص

تحلیل ماکولار وابسته به سن

دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (AMD) با افتادن پیش‌رونده دید مرکزی، به دلیل تغییرات تنوع‌های ژن در بستر ژنتیکی نورونی و کورویید زمینتلی، مشخص