# آزمایشگاه ژنتیک پزشکی

## دکتر رحمانی

**متخصص ژنتیک پزشکی**

**عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی تبریز**

**عضو انجمن ژنتیک انسانی آمریکا**

## لیست آزمایشات مولکولی و سیتوژنتیکی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی

## دکتر رحمانی

| لیست آزمایشات مولکولی |
| --- |
| تب مدیترانه Familial Mediterranean Fever (FMF) |
| ناشنوایی Connexin 26 and connexin 30 |
| بررسی فاکتور های انعقادی ( Fv, FII, Mthfr, pal 4G/ 5G)<br>مربوط به مرگ داخل رحمی و سقط جنین |
| Spinal Muscular Atrophy (SMA) |
| سیستیک فیبروزیس (CF) تعیین توالی ۸ اگزون |
| سیستیک فیبروزیس (CF) تعیین توالی ۱۴ اگزون |
| سندرم x شکننده (Fragile x) |
| هانتیگتون |
| دیستروفی میوتونیک |
| دیستروفی عضلانی دوشن و بکر |
| آتاکسی های مخچه ای و نخاعی (SCA) |
| بررسی حذف های مولکولی کروموزوم Y (Y chromosome microdeletion) |
| آکندروپلازیا |
| هیپوکندروپلازیا |
| هموکروماتوزیس |
| ویلسون تعیین توالی ۱۰ اگزون |
| بررسی مولکولی Jack2 |
| بررسی مولکولی ABL/BCR |
| هموفیلی نوع A |
| **لیست آزمایشات سیتوژنتیک** |
| آزمایش کشت کروموزومی(کاریوتایپ) از خون محیطی |
| آزمایش کشت کروموزومی(کاریوتایپ) از بافت جنین |
| آزمایش کشت کروموزومی(کاریوتایپ) از مایع آمنیون(آمنیوسنتز) |
| آزمایش کشت کروموزومی(کاریوتایپ) از مغز استخوان |
| آزمایش کشت کروموزومی(کاریوتایپ) پرزهای کوریونی(CVS) |

# تشخیص پیش کاشتی ناهنجاری های مادرزادی با تکنیک های ژنتیک

# (Preimplantion Genetic Diagnosis)

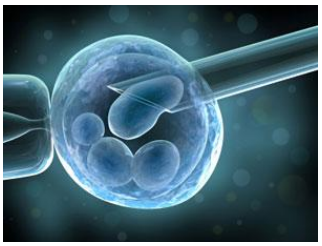
PGD راهی است که بوسیله آن به خانواده هایی که دارای نقص ژنتیکی و یا ناقل بیماری های ژنتیکی می باشند امکان داشتن فرزند سالم را فراهم می آورد.

بیماری های ژنتیکی به ۴دسته

- ✓ اتوزومال غالب
- ✓ اتوزومال مغلوب
- ✓ وابسته به جنس
- ✓ و میتوکندریایی تقسیم می شود.

تشخیص پیش کاشتی (PGD) در اولین مراحل رشدونمو رویان و قبل از انتقال آن به داخل رحم به منظور شناسایی بیماری‌های خطرناک و کشنده، صورت می گیرد. این تکنیک امکان تشخیص بیماری‌هایی از قبیل سیستیک فیبروزیس، بیماری سلول داسی شکل، هموفیلی AوB، سندرم لش نیهان، سندرم دیستروفی عضلانی دوشن و شناسایی ناهنجاریهای ژنتیکی افزاینده با شناسایی لوکوس های بیماری را فراهم می‌آورد.

همچنین بیماریهای وابسته به جنس یک هدف بسیار مهم برای PGD هستند. در PGD، سلول‌های رویان اولیه که در محیط کشت رشد داده شده برای ناهنجاری های خاص مورد آزمایش قرار می گیرند، بعد از تشخیص، تنها رویان های سالم برای انتقال به رحم انتخاب می شوند



## PGD برای ۳ گروه زیر دارای کاربرد است

- گروه اول، شامل ناهنجاریهای تک ژنی می باشد که شامل اتوزومال غالب، مغلوب یا مغلوب وابسته به X است که در آن ها موتاسیون ویژه منجر به بیماری می شود این موتاسیون ها شناخته شده و قابلیت تکثیر با PCR را دارند.

- در گروه دوم، ناهنجاری های وابسته به X وجود دارند که در این گروه از بیماری ها با sex selection می توان جلو انتقال رویان های مبتلا را به رحم گرفت. همچنین بیماری های وابسته به جنسی که در آن ها ژن ویژه معیوب شناخته نشده است ویا هتروژنیتی در آن وجود دارد (مانند DMD) در این گروه قرار می گیرند.

– بازآرایی کروموزومال، مانند جابجایی متقابل یا روبرت سونین در دسته سوم قرار می گیرند. قبل از گسترش PGD، راههای محدودی برای کاهش ریسک باروری زوج ها وجود داشت، زوج های تحت درمان برای تشخیص قبل از تولد بسته به شرایط بارداری شان آمینوسنتز یا نمونه گیری از پرزهای کوریونی انجام می دادند و در صورت تشخیص ناهنجاری تصمیم ختم بارداری را اتخاذ می کنند.

PGD شامل جداسازی یک سلول از رویان قبل از انتقال به رحم مادر می‌باشد. این عمل ۳روز بعد از لقاح زمانی که رویان هشت سلول دارد و فعلا به سمت تکوین پیش نرفته است، انجام می شود. رویان هایی با شرایط ژنتیکی دلخواه انتخاب و به رحم انتقال داده می شود.

برای تشخیص جنسیت در PGD از روشهای متفاوتی استفاده می شود که شامل موارد زیر می باشد:

- ✓ با استفاده از PCR نواحی تکراری ویژه روی کروموزوم Y را تکثیر می‌کنند و برای تعیین جنسیت بکار می رود.
- ✓ روش دوم استفاده از PCR-هاپلوتایپینگ پیش کاشتی ژنتیک است. که برای مثال، ۶ مارکر میکروستلایت در ناحیه بازوی بلند کروموزوم X برای ژن های هموفیلی A، آدرنولکودیستروفی، هیدروسفال و ایکانتینیتی پیگمانتی شناسایی شده است.
- ✓ FISH برای تعیین جنسیت و آنالیز حذف های ویژه وخاص می باشد. شناسایی رویان های دختری وپسری با استفاده از FISH در بیشتر مراکز PGD تکنیک استانداردی است. ستهای پروبی تجاری برای سانترومرهای کروموزوم X، کروموزوم Yوکروموزوم ۱۸یا سایر کرموزوم ها مورد استفاده قرار می گیرد. سانترومرهای متفاوت بوسیله رنگ های فلوروسنتی مرتبط با پروب های ویژه DNA از هم متمایز می شوند. عدم تشخیص درست رویان با استفاده از تکنیک FISH تقریبا غیر قابل تصور است. علاوه بر شناسایی جنسیت رویان، این آزمایش همچنین تعداد کپی های آنورمال کروموزوم های جنسی را نیز نشان می دهد برای مثال فقط یک سیگنال کروموزوم Xبرای دختران ترنر و دوسیگنالX برای پسران کلاین فلتر (XXY) وهمینطور آنیوپلوییدی مثل مونوزومی و تریزومی برای کروموزوم های اتوزوم رانیز نشان می‌دهد.

# تشخیص پیش از تولد ناهنجاری های مادرزادی (Prenatal Diagnosis)

تشخیص قبل از تولدPND در حال حاضر مطمئن ترین راه پیشگیری ازبیماریهای ژنتیک در جامعه است. با انجام به موقع تشخیص قبل از تولد میتوان از تولد نوزادان با بیماری ها و ناهنجاری های مختلف جلوگیری نمود. تشخیص قبل از تولد در واقع به کارگیری روش های تشخیصی مختلف جهت بررسی وضعیت جنین در دوران حاملگی می باشد. از آنجایی که بیماریهای ژنتیکی پس از تولد اصولا قابل درمان نمی باشند لذا تشخیص پیش از تولد از اهمیت فوق العاده زیادی برخوردار می باشد.

امروزه با پیشرفت های به عمل آمده در ژنتیک پزشکی، امکان تشخیص قبل از تولد ناهنجاری های کروموزومی و بیماری های ژنتیکی که ژن بیماری زا در آن ها شناسایی شده، وجود دارد.

## مراحل تشخیص قبل از تولد بیماری های ژنتیک

اولین قدم در تشخیص قبل از تولد بیماری های ژنتیک انجام یک مشاوره ژنتیک می باشد. در مشاوره ژنتیک وضعیت بیماری های ژنتیک در خانواده زوجین بررسی شده و اطلاعات لازم در خصوص توارث، ریسک بروز و نحوه (امکان) تشخیص این بیمار ها در اختیار آن ها گذاشته می شود بیماری های ژنتیک به دو دسته تقسیم می شوند: بیماری های ژنی و کروموزومی.

## تشخیص بیماری های ژنی

آن دسته از بیماری های ژنتیکی که ناشی از جهش در یک یا چند ژن باشند، بیماری های ژنی نامیده می شوند. بیماری هایی نظیر تالاسمی، هموفیلی، دیستروفی عضلانی دوشن، فنیل کتونوری و بیماری عضلانی-نخاعی وردینگ هافمن که اختلال (جهش) در یک ژن شناخته شده در بروز آن ها دخالت دارد، از جمله بیماری های ژنی شایع در کشور می‌باشند.

## روش های مولکولی در تشخیص قبل از تولد

روش های مختلف در بررسی بیماری های ژنتیکی به منظور تشخیص قبل از تولد روز به روز در حال گسترش می باشند .این بررسی شامل بیماری هایی می شود که عامل بیماری زا نقص ژنی شناخته شده ای باشد. به عبارتی هر بیماری ژنتیک که ژن موثر در آن شناسایی شده باشد از لحاظ مولکولی قابل بررسی و تشخیص است. در تمامی سلول های انسانی ماده ژنتیکی یا ژن ها (ماده وراثتی) از جنس DNA می باشد. این ماده در همه سلول های هسته دار بدن مشابه بوده و توالی یکسانی دارند. در تشخیص قبل از تولد بیماری های ژنتیک با نقص ژنی شناخته شده، بررسی بر روی هر نوع بافت جنینی امکان پذیر می باشد .بافت هایی که به طور متداول برای این منظور مورد استفاده قرار می گیرند شامل موارد زیر می باشد:

- ✓ بافت پرزهای جفتی
- ✓ سلول های مایع آمنیوتیک
- ✓ خون بند ناف
- ✓ سلول ها یا DNA جنین در خون مادر

## بررسی ژنتیک نمونه جنینی در تشخیص قبل از تولد

نمونه جنینی اخذ شده از جنین به منظور تشخیص قبل از تولد مورد آزمایش های ژنتیک مختلفی قرار می گیرد. آزمایش های تشخیص ژنتیک به دو صورت سیتوژنتیک (آنالیز کروموزومی) و مولکولی انجام می شوند.

## روش های کروموزومی در تشخیص قبل از تولد

بررسی کروموزومی (سیتوژنتیک) بر روی نمونه های جنینی در موارد زیر انجام می شود.

۱-سن مادر در هنگام حاملگی ۳۵ سال یا بیشتر باشد.

۲-وجود فرزند قبلی با یکی از سندرم های تریزومی (مثال سندرم های داون، کلاین فلتر) یا هر اختلال کرومزومی دیگر (سندرم ترنر).

۳-وجود اختلال کروموزومی در هر کدام از زوجین از جمله آنیوپلوئیدی (کاهش یا افزایش کروموزوم)، جابجایی، حذف یا وارونگی کروموزومی دارای ارزش کلینیکی.

۴-وجود خطر بالا در جنین برای یک بیماری وابسته به جنس که تشخیص قبل از تولد برای آن بیماری خاص وجود ندارد یا در مواردی که تشخیص ژنتیک قبل از تولد وجود دارد ولی لازم است جنسیت جنین قبل از انجام آزمایش مشخص گردد.

۵-در مواردی که یک والد ناقل کروموزوم X شکننده

( syndrome X Fragile) باشد.

۶-آزمایش های غربالگری مشکوک بر اساس نتایج حاصل از بررسی فاکتورهایی بیوشیمیایی در خون مادر.

۷-در موارد سونوگرافی غیر طبیعی از جمله اختلالات آناتومیک در جنین نظیر هیدروسفالوس یا سایر اختلالات که می توانند مرتبط با نقص کروموزومی باشند.

## روش های تشخیص قبل از تولد

انجام تشخیص قبل از تولد مستلزم دسترسی به جنین یا نمونه جنینی می باشد که با روش های مختلفی به صورت تهاجمی( Invasive) و غیر تهاجمی (Non-invasive)صورت می پذیرد.

## روش های غیرتهاجمی

۱-اولتراسونوگرافی

۲-تشخیص بر روی سلول ها و DNA جنینی در خون مادر

۳-تشخیص بر روی سرم مادر

در زیر روش های نمونه برداری از جنین و اهمیت آن ها در تشخیص قبل از تولد به اختصار بررسی می شود.

## روش های تهاجمی

۱- آمنیوسنتز (Amniocentesis)

۲- نمونه گیری از پرزهای جفتی (sampling villi Chorionic) یا به اختصار CVS

۳-نمونه گیری از خون بند ناف

(Percutaneous umbilical blood sampling) یا به اختصار PUBS

۴-بیوپسی از پوست، اندام ها و یا عضله جنین

۵-تشخیص بر روی جنین قبل از کاشت

(Preimplantion Genetic Diagnosis)یا به اختصار PGD در حاملگی های انجام شده با IVF

## روش های غیر تهاجمی تشخیص قبل از تولد

**۱-اولتراسونوگرافی:** روش اولتراسونوگرافی از متداولترین روش های غیر تهاجمی تشخیص قبل از تولد می باشد. در روش مزبور هیچ خطری مادر یا جنین را تهدید نمی کند.

**۲-تشخیص بر اساس DNA جنینی در خون مادر:** مشخص شده از هفته ۸ حاملگی به بعد اسید های نوکلئیک شامل RNA و DNA جنینی در خون مادر قابل تشخیص می باشد. با دستیابی به این DNA یا RNAامکان تشخیص قبل از تولد را فراهم نموده است .ارزیابی جنسیت جنین، Rhو چند بیماری ژنتیکی مختلف با استفاده از DNA جنینی در خون مادر امکان پذیر شده است. علاوه بر اسید های نوکلئیک جنینی در خون مادر باردار، سلول های جنینی نیز در خون مادر قابل شناسایی می باشند .در حال حاضر تحقیقات گسترده ای در خصوص روشهای جدا سازی سلول های مزبور در دست انجام است.

**۳-تشخیص قبل از تولد با بررسی بیوشیمیایی سرم مادر:** اندازه گیری برخی فاکتورهای بیوشیمیایی در خون (سرم)مادران باردار به عنوان یکی از روش های غیر تهاجمی تشخیص قبل از تولد، متداول می باشد. با توجه به اهمیت بالینی فاکتورهای مزبور و غیر تهاجمی بودن اندازه گیری آنها، در بسیاری از کشورها به صورت همگانی برای تمامی مادران باردار انجام می شوند. در این ارتباط نقش فاکتورهای زیر در ارتباط با وضعیت جنین از اهمیت تشخیصی بالینی برخوردار است

- ✓ آلفا-فتوپروتئین( Alpha-fetoprotein ,MSAFP)
- ✓ گونادوتروپین جفت بتای انسانی

(Beta human chorionic gonadotropin, b-hCG)

- ✓ استریول آزاد(unconjugated steriol, uE3)
- ✓ اینهیبین A (Inhibin A)
- ✓ پروتئین A پلاسمای مرتبط با حاملگی

Pregnancy- associated plasma protein A, PAPPA

جدول ۱ :ارتباط سطح فاکتورهای بیوشیمیایی در خون مادر با اختلالات جنینی در سه ماهه اول و دوم بارداری را نشان می دهد.

سه ماهه اول

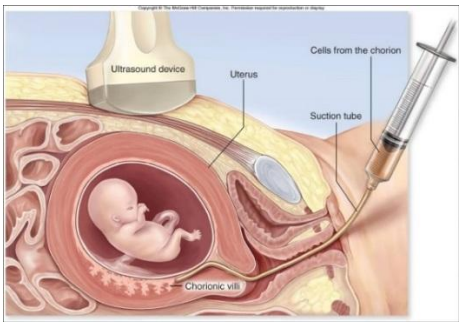
| شرایط | NT | PAPP-A | Free-b-hCG |
|---|---|---|---|
| **نقص لوله عصبی** | نرمال | نرمال | نرمال |
| **تریزومی ۲۱** | افزایش | کاهش | افزایش |
| **تریزومی ۱۸** | افزایش | کاهش | کاهش |
| **تریزومی ۱۳** | افزایش | کاهش | کاهش |

سه ماهه دوم

| شرایط | MSAFP | uE3 | Free-b-hCG | Inhibin A |
|---|---|---|---|---|
| نقص لوله عصبی | افزایش | نرمال | نرمال | نرمال |
| تریزومی۲۱ | کاهش | کاهش | افزایش | افزایش |
| تریزومی۱۸ | کاهش | کاهش | کاهش | نرمال |
| تریزومی۱۳ | کاهش | کاهش | کاهش | نرمال |

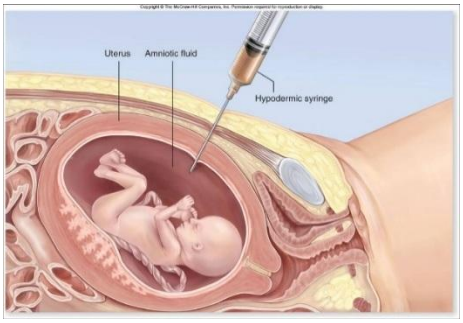
## روش های تهاجمی تشخیص قبل از تولد

**۱-نمونه برداری از پرزهای جفتی (CVS)** :مهمترین مزیت استفاده از بافت پرزهای جفتی امکان تشخیص زود هنگام بر روی جنین می باشد. بافت مزبور در هفته ۱۲-۱۰ حاملگی با استفاده از کاتتر مخصوص تحت سونوگرافی به صورت ترانس واژینال یا از روی شکم از جفت گرفته می شود. البته خطر سقط جنین در روش CVSبه میزان نیم تا یک درصد بیشتر از آمنیوسنتز میباشد مطالعات نشان داده است که نمونه گیری های به عمل آمده در هفته نهم حاملگی و کمتر از آن می تواند با نقص عضو و اختلالات صورت و اندام در جنین همراه باشند که لازم است در هنگام نمونه گیری مورد توجه قرار گیرد. از معایب روش نمونه گیری پرزهای جفتی، امکان آلودگی نمونه جنینی با سلول های مادری می‌باشد که در مقایسه با آمنیوسنتز این آلودگی نیز بیشتر است.




**۲-نمونه برداری سلول های آمنیوتیک (آمنیوسنتز)**

آمنیوسنتز در هفته ۱۶-۱۴هفته حاملگی به صورت نمونه برداری از روی شکم از جمله روش های تهاجمی متداول برای سلول های جنینی و مایع آمنیوتیک می باشد.خطر سقط جنین در روش مزبور حدود نیم درصد برآورد شده است. این روش بیشتر جهت بررسی سیتوژنتیک مورد استفاده میباشد .




## تشخیص ژنتیکی جنین قبل از کاشت(PGD)

در حاملگی های صورت گرفته از طریق IVF امکان بررسی وضعیت رویان قبل از کاشت وجود دارد. در این روش از رویان در مرحله بلاستوسیست هشت سلولی یک یا دو بلاستومر جدا شده و مورد ارزیابی ژنتیک قرار میگیرد .در حال حاضر این روش برای تعیین جنسیت جنین و برخی از بیماری های ژنتیک انجام پذیر است.

## معایب روش آمنیوسنتز و CVS

یکی از محدودیت‌های آمنیوسنتز این است که به دلیل دستیابی به تعداد اندکی از سلولهای جنینی ممکن است قادر به تشخیص موزائیسم نباشد. از طرف دیگر علیرغم اینکه احتمال سقط کمتری نسبت به CVS دارد انجام و تهیه دیررس پاسخ آزمایش، می‌تواند تصمیم گیری برای حاملگی مبتلا را در سنین بالای حاملگی مشکل سازد. البته استفاده از تکنیک هیبریداسیون درجای فلورسنت ( FISH) می‌تواند پاسخ سریعتری نسبت به کاریوتایپ ظرف ۲-۱ روز فراهم کرده و موزائیسم کروموزوم های ۱۳، ۱۸، ۲۱ و کروموزوم های جنسی را نیز مشخص می نماید.

# تب مدیترانه ای فامیلی بیماری ارثی شایع شمالغرب کشور ( FMF)

بیماری های ارثی-ژنتیکی شیوع و توزیع یکنواختی را در سطوح قاره ها، حتی کشورها و بعضا حتی اغلب شهرهای یک کشور ندارند. بیماری ارثی تب مدیترانه ای فامیلی یکی از شایعترین بیماری های ارثی در منطقه خاورمیانه علی الخصوص ایران و شمالغرب کشور می باشد.

این بیماری که افراد مبتلا را در طول عمر با دردهای دوره ای شدیدی مواجه می کند، از الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب پیروی می کند و ازدواجهای خویشاوندی یک عامل مهم در ابتلا فرزندان به FMF می باشد.

این بیماری اولین بار قبل ازسال ۱۹۰۰ میلادی توصیف گردید ولی شناسایی کامل آن به ۵۰ سال اخیر برمی گردد.

## علائم بیماری FMF

مشخصه کلاسیک آن شامل دوره های خود محدود شونده تب و سروزیت می باشد. حملات تب حدود۱ تا ۳ روز و حتی بیشتر نیز در جریان حمله های این بیماری دیده می شود . این حملات تب اغلب با دردهای ناشی از پریتونیت، پلوریت و یا سینوویت حاد مفاصل بزرگ همراه است. فرکانس این حملات از یک بار در هفته تا یک بار در دهه متغیر می باشد.

## ژن مسئول تب مدیترانه ای فامیلی

ژن مسئول بیماری، ژن MEFV نام دارد و روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ نزدیک ژن مسئول بیماری کلیه

پلی کیستیک بالغین قرار دارد. این ژن از ۱۰ اگزون تشکیل یافته و پروتئینی به نام پیرین-مارنوسترین را کُد می کند. این پروتئین به طور طبیعی با واسطه

پروتئین های دخیل در مرگ سلولی در کنترل و مهار چرخه التهابی نقش دارد و نقص آن منجر به التهاب ادامه دار و انفجار التهابی و در نهایت سروزیت تب دار می گردد.

## جهش های دخیل در ایجاد FMF

تا به حال ۱۲۰ جهش و پلی مورفیسم گزارش شده است که ۵ جهش شایع M694I، E148Q، M680I، V720S و M694V در اکثر گروه های نژادی درحدود ۵۰ تا ۶۰ درصد مبتلایان یافت می شوند.

جهش M694V شایع ترین جهش در اکثر گروه‌های نژادی است و شکل هموزیگوت این جهش یکی از فاکتورهای مهم در پیشروی آمیلوئیدوزیس است.

## تکنیک های تشخیصی

به منظور بررسی این ۵ جهش از تکنیک PCR-ARMS استفاده میگردد. در صورتی که هیچ کدام از این ۵ جهش با تکنیک PCR-ARMS یافت نشد، از تکنیک تعیین توالی DNA برای بررسی سایر جهش ها استفاده خواهد شد.

## راه های پیشگیری از این بیماری

تشخیص پیش از تولد برای این بیماری وجود دارد، ولی مجوز سقط قانونی ندارد.

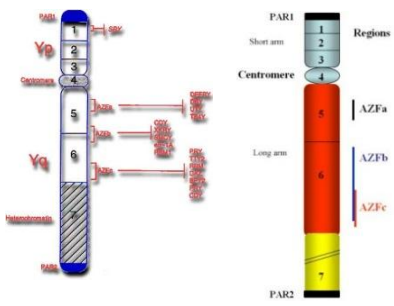
با انجام آزمایش مولکولی ناقلین بیماری در خانواده هایی که سابقه مثبت دارند می توان با توضیح و تشریح عواقب این نوع ازدواج را پیش بینی کرد.

آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر رحمانی بعنوان اولین و مجهزترین آزمایشگاه خصوصی ژنتیک پزشکی شمالغرب کشور با مطالعه و تشخیص جهش های مربوط به بیماری FMF مسیر درمان صحیح را پیش روی متخصصین مرتبط و خانواده های درگیر با این مشکل قرار می دهد.

# حذف های کوچک کروموزوم Y یک عامل مهم در ناباروری مردان

## تشخیص به روش مولکولی در آزمایشگاه های ژنتیک پزشکی

مطالعات نشان می دهد که ۱۰ تا ۱۵ درصد ازدواجها با ناباروری همراه می باشند.مطالعات تکمیلی بیانگر آنست که ۴۰٪ علت ناباروری مربوط به آقایان، ۴۰٪ مربوط به خانم ها، ۱۰٪ مربوط به هر دو بوده و در ۱۰٪ دیگر علت آن ناشناخته می باشد. از مهمترین علل ناباروری مردان نقایص عددی کروموزومی من جمله کلاین فلتر و یا ناهنجاری های ساختمانی کروموزومی من جمله ریز حذف های کروموزومY می باشد. با استناد به یافته ها وپیشرفتهای سریع درحوزه ی بیولوژی مولکولی مشخص شده است که ریزحذفهای کروموزوم Yازعلل بسیارمهم ناباروری در مردان محسوب می شوند. بنابراین چندین دستاورد در جهت تشخیص دقیق ناباروری مردان و درمان آن بنیادین هستند و امروزه غربالگری کروموزوم Yبه عنوان یک اصل اساسی در بسیاری از مراکز ناباروری محسوب میشود. مسلما تشخیص این نوع حذفها دریک مرد نابارور به تشخیص صحیح بیماری کمک کرده و نهایتا از درمانهای غیر عملی، غیرضروری واغلب پرهزینه (همچون درمانهای هورمونی) ممانعت میکند. جریان ژنهایی که درجریان اسپرماتوژنز بیان میگردند باعث کُدکردن پروتئینهای لازم جهت مراحل اختصاصی تولید اسپرم می شوند. کروموزوم Y یکی ازکوچکترین کروموزوم ها درژنوم انسان است که با دارا بودن حدوداً ۶۰ میلیون توالی بازی در DNA خود، نزدیک به ۲ ٪ کل ژنوم انسانی را تشکیل می دهد. نقش اصلی کروموزوم Y در تکثیر گونه ها، تعیین جنسیت و کنترل اسپرماتوژنز می باشد. عوامل کنترل اسپرماتوژنز شامل AZFa، AZFb، AZFc و AZFd می باشند که بر روی چهار منطقه از Yq11 قرار گرفته اند. حذف AZFa بافقدان کامل سلولهای زایشی همراه می شود،




حذف AZFb موجب توقف رشد سلولهای زایشی در مرحله پاکیتن وتوقف میوز می گردد و حذفهای AZFc با کاهش اسپرم سازی یا توقف بلوغ اسپرم و کاهش اسپرم، همراه می شود. ناحیه AZFd نیز به صورت overlapبا AZFb و AZFc می باشد و درصورت حذف این ناحیه، الیگواسپرمی و یا اختلالات مورفولوژیک اسپرم بروز خواهد کرد.

### ضرورت بررسی ریز حذفهای کروموزوم Y

ریزحذفهای هرکدام از ژنهای ناحیه AZF با توجه به این که ژن های هر ناحیه در مرحله ویژه ای از تمایز سلولهای زایشی عمل می کنند با الیگو اسپرمی خفیف و یا شدید و یا آزواسپرمی و در نتیجه فنوتیپ های متفاوت همراه خواهد بود. بنابراین بررسی ریز حذفهای نواحی AZF به علت توارث آنها به ویژه در موارد استفاده از روشها ی کمک باروری (ART Assistant Reproductive Technology)دارای اهمیت فوقالعاده ای می باشد، که می تواند در موارد ناباروری های آزواسپرمی یا الیگواسپرمی، کمک کننده باشد. از جمله این تکنیکها میتوان به IUI، IVFوICS اشاره کرد.

### تکنیک های تشخیصی ریزحذفهای کروموزوم Y

تکنیک Multiplex PCR بااستفاده از مارکرهای STS: توالی های STSیکسری توالی های غیر پلیمورف و به عنوان مارکر های ژنتیکی هستند. این توالیها به طول ۲۰ نوکلئوتید و اختصاصی بوده به طوری که در هیچ جای ژنوم تکرار نشده اند. برای بررسی ریزحذفهای کروموزوم Y میتوان از STS های روی این کروموزوم استفاده کرد. STS ها جهت شخیص به وسیله PCR تکثیر می یابند و هر پرایمر طراحی شده برای یک ناحیهSTS، توالی شناخته شده ای از DNA را تکثیر می کند و غیاب آن STSحذف درآن ناحیه را نشان می دهد و عدم تکثیر آن حذف STSمربوطه را نشان می دهد.

# مدیریت درمان اختلالات میلوپرولیفراتیو (بیماری های مربوط به مغز استخوان)

# با آزمایش ژنتیکی ژن JAK2

اختلالات میلوپرولیفراتیو زمانی بروز می نمایند که سلول ها بدون نیاز به فاکتورهای رشد، تقسیم شده و سلول های حاصله نیز عملکرد طبیعی نمی توانند داشته باشند در اثر این اختلال چنانچه افزایش بیش از حد گلبول قرمز ایجاد شود بیماری پلی سیتمی ورا (P.vera) اگر پلاکت ها افزایش داشته باشند بیماری ET و در صورت افزایش میلوسیت ها بیماری CML و میلوفیبروز (MF) ایجاد می شود. این بیماری ها اغلب افراد مسن را تحت تاثیر قرار می دهد و میانگین سن شروع ۶۱ سال می باشد. شروع این نئوپلاسم معمولا موذی، با یک یا چند سری از سلول های خون محیطی بالا، اغلب با بزرگی کبد و طحال همراه است. MPN های تمایز نیافته،۲۰-۱۰درصد از همه ی موارد MPN را شامل می شود و به وسیله ی بزرگی کبد و طحال و لکوسیتوز، ترومبوسیتوز و داشتن کروموزوم فیلادلفیا شناسایی شده است. بیماران درمان نشده ی مبتلا به MPN که پیش آگهی ضعیفی را نمایش می دهند، معمولا در عرض چند ماه پس از تشخیص تسلیم می شوند. با این حال، با درمان مناسب ممکن است برای سال ها زنده بمانند.

## ژنتیک اختلالات میلوپرولیفراتیو

شناسایی موتاسیون JAK2-V617F کشف جدیدی در نارسایی های میلوپرولیفراتیو مزمن می باشد. این موتاسیون اکتسابی به دنبال تبدیل G به T در نوکلئوتید ۱۸۴۹ اگزون ۱۲ ژن JAK2 ایجاد میشود که با جابجایی اسید آمینه والین توسط فنیل آلانین در جایگاه ۶۱۷ همراه خواهد بود.موتاسیون منجر به پرولیفراسیون و افزایش طول عمر سلول ها با حساس تر نمودن آنها به پیام های تحریک کننده شده و رشد کلونال پیش سازهای خونی در نارسائی‌ها میلوپرولیفراتیو را موجب خواهد شد.

## تکنیک تشخیصی جهش JAK2

تشخیص جهش JAK2، تشخیص افتراقی قابل اعتمادی را برای سایر انواع اختلالات پلی سیتمیک مادرزادی، اکتسابی و ایدیوپاتیک، افزایش پلاکت غیر قابل توضیح و فیبروز مغزاستخوان با منشاء نامشخص فراهم می کند همچنین آنالیز جهش به عنوان معیار اصلی افتراق میان بیماریهای IMF،ET،PV پیشنهاد شده است و امکان بررسی پیشرفت بیماری را به ما می دهد. در حال حاضر روش PCR- RFLP به عنوان یکی از سریع ترین، ساده ترین و ارزانترین روش‌ها جهت شناسایی جهش‌های نقطه‌ای نظیر جهش V617F محسوب می شود.

## موفقیت های دارویی

این کشف که جهش در Jak2 در اکثر MPN ها وجود دارد، توسعه ی مهارکننده های JAK2 را برای درمان MPN ها پایه ریزی کرده است که برخی از آن ها در حال حاضر در آزمایش های بالینی بررسی شده است. موفقیت بالینی قابل توجه با داروی imatinib mesylate یک مهارکننده ی فعالیت کینازی BCR/ABL در لوسمی میلوئیدی مزمن و در چندین نوع نادر از میلوئید نئوپلازیا، مورد توجه محققان زیادی قرار گرفته است.

# با آزمایش ژنتیک از ابتلا به سرطان سینه و تخمدان جلوگیری کنیم

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در کشور می‌باشد. بر اساس آمارهای موجود به‌طور متوسط سالانه حدود ۸۰۰۰ نفر در کشور ما به سرطان پستان مبتلا می‌شوند و شیوع آن در قرن اخیر در تمام جهان رو به افزایش بوده است. سرطان پستان تومور بدخیمی است که از سلول‌های پستان منشاء می‌گیرد. این بیماری بیشتر در زنان دیده می‌شود و بروز آن در مردان بسیار نادر است.

## آیا بیش از یک نفر از بستگان شما به سرطان تخمدان یا پستان مبتلا است:

تاکنون علت دقیق سرطان پستان مشخص نشده است و عوامل محیطی و ژنتیکی مختلفی را در ایجاد آن دخیل می‌دانند. این بیماری در بسیاری از خانواده‌ها به صورت خوشه‌ای بروز می‌کند، یعنی در یک خانواده چند بیمار وجود دارد. با بررسی این فرضیه دانشمندان به این نتیجه رسیدند که سرطان پستان در پاره‌ای از موارد ارثی است و این موضوع به دلیل جهش در ژن‌هایی است که از پدر و مادر به فرزندان منتقل شده‌است. حدود ۷۵ درصد از موارد سرطان پستان ارثی توسط ژن‌های BRCA1/2 از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌شوند. در این حالت به جز فرد بیمار سایر اعضاء خانواده نیز در صورت داشتن ژن معیوب، یا مبتلا هستند و یا احتمال دارد به این بیماری مبتلا شوند. با انجام آزمایشات ژنتیکی می‌توان افراد ناقل ژن‌های معیوب که احتمال ابتلا به سرطان سینه در آن‌ها بیش از سایرین است را شناسایی کرد. آزمایشات مولکولی برای جهش‌های ایجاد کننده سرطان در ژن‌های BRCA1/2 بر اساس علایم بالینی بیمار و یا فردی که در خطر ابتلاء به این بیماری است، انجام می‌گیرد. حذف‌ها و افزودگی‌های این ژن معمولا با توالی‌یابی کامل ژن‌های BRCA1/2 نیز قابل تشخیص نیستند. آنالیز به روش MLPA راهی آسان و مطمئن در تشخیص انواع حذف‌ها، افزودگی‌ها و نوآرایی‌ها است که حتی قادر به شناسایی CNVها و افزودگی‌های جدید می‌باشد. آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر رحمانی یکی از معتبرترین مراکز تعیین جهش‌های ژن‌های دخیل سرطان پستان و تخمدان به روش MLPA بوده و موجبات جلوگیری از ابتلا به این بیماری‌ها را فراهم می‌آورد. با تشخیص بموقع جهش‌های فوق‌الذکر می‌توان جلو ابتلا خانم‌هایی که در خانواده و فامیل آنان سابقه مثبت این بیماری وجود دارد را گرفت.

## توصیه‌های کلی به کسانی که یک فرد مبتلا به سرطان در بستگان آنها وجود دارد:

۱. مشاوره با متخصص ژنتیک در رابطه با احتمال میزان به ارث رسیدن سرطان به این افراد
۲. آموزش انجام خودآزمایی پستان به صورت ماهیانه از سن ۱۸ سالگی
۳. معاینه پستان توسط پزشک ۲ بار در سال از سن ۲۵ سالگی
۴. ماموگرافی سالیانه و MRI پستان جهت غربالگری
۵. مشاوره با پزشک جهت دریافت داروهای پیشگیرانه

# تکنیک هیبریداسیون در محل با مواد فلورسنت FISH

این روش مکان یابی ژن ها یا توالی های RNA یا DNA را به طور مستقیم روی کروموزوم ها امکان پذیر ساخته است. در تکنیک FISH اسید های نوکلئیک تک رشته ای (معمولا DNA و گاهی اوقات RNA )با یکدیگر برهمکنش داده می شوند به طوری که کمپلکس ها یا هیبرید هایی را با ایجاد مولکول هایی با تشابه زیاد یا توالی های مکمل را تشکیل دهند. پس از هیبریداسیون اسید های نوکلئیک، میزان همسانی توالی ها تعیین می شود. در نتیجه، توالی های خاص شناسایی شده و روی کروموزوم های خاص مکان یابی می شوند.

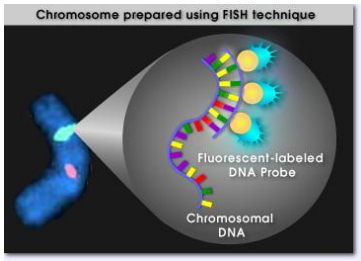
## مزایای FISH

۱)دقت بالا

۲)نیاز نداشتن به کشت سلول که وقت گیر و زمان بر است.

قدرت پاسخگویی حداکثر تا ۲۴ ساعت در ازمایشاتی که نیاز به تشخیص سریع در موارد اورژانسی مثل سقط جنین مطرح است.

۳)امکان ازمایش روی سلولهای زنده




## تشخیص ناهنجاری های کروموزومی جنین سقط شده با استفاده از تکنیک FISH

عوامل ایجاد کننده ناهنجاریهای کروموزومی ، با ایجاد ناهنجاری در تعداد یا ساختار کروموزومها ، از علل مهم ایجاد نقایص مادرزادی و سقط های خودبخودی به شمار می‌روند. که از این میان ناهنجاری های تعدادی نقش عمده ای را تشکیل داده و قابل تشخیص با تکنیک FISH هستند.

ناهنجاریهای تعدادی کروموزومها در جنین های سقط شده مثل :

### سندرم داون یا تریزومی ۲۱

سندرم داون معمولا به خاطر وجود یک نسخه اضافی از کروموزوم ۲۱ ایجاد می‌شود. ویژگی‌های جنین های مبتلا به سندرم داون شامل درجات مختلفی از عقب ماندگی ذهنی ، ناهنجاریهای سر و صورت ، نقایص قلبی و هیپوترنی هستند.

### تریزومی ۱۸

در مبتلایان به تریزومی ۱۸ ، مشکلاتی نظیر ، عقب ماندگی ذهنی نقایص قلبی مادرزادی ، همچنین در این بیماران میکروگنادی ، ناهنجاریهای کلیوی دیده می شود.

### تریزومی ۱۳

ناهنجاریهای اصلی در تریزومی ۱۳ شامل عقب افتادگی ذهنی ، هولو پروزنسفالی ، نقایص قلبی مادرزادی ، ناشنوایی و نقایص چشمی از جمله کوچکی چشمها (میکروفتالمی) ، عدم تشکیل چشم(آنوفتالمی) می‌باشند.

تری پلوئیدی و تتراپلوئیدی ها هم سبب سقط جنین می شوند.

ناهنجاری تعدادی کروموزوم های جنسی:

### کلاین فلتر XXY

تاخیر در بلوغ

بیضه های کوچک و سفت

بزرگ شدن غیرعادی پستان ها

ناباروری طبیعی

نشانگان ترنرXO:

عدم وجود تخمدان و ناباروری

قد کوتاه

عقب ماندگی ذهنی

موزائیسم تعدادی کروموزوم ها

ناهنجاریهای ساختمانی

ناهنجاریهای ساختمانی کروموزوم ، در یک یا چند کروموزوم وجود دارند و معمولا به علت شکستن کروموزوم ایجاد می‌شوند. این شکستگیها در اثر عوامل محیطی مانند ویروسها ، اشعه و داروها بوجود می‌آیند

ازمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر رحمانی به عنوان اولین و مجهزترین ازمایشگاه خصوصی ژنتیک پزشکی شمالغرب کشور با مطالعه و تشخیص ناهنجاری های کروموزومی جنین سقط شده با تکنیک FISH مسیر درمان صحیح را پیش روی متخصصین مرتبط و خانواده های درگیر با این مشکل قرار می دهد.

# تشخیص ناهنجاری های کروموزومی موجود در بافت های سرطانی با استفاده از FISH

## تکنیک هیبریداسیون در محل با مواد فلورسنت (FISH)

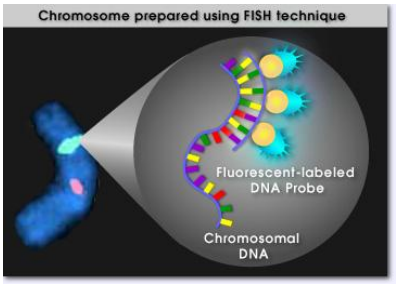
این روش مکان یابی ژن ها یا توالی های RNA یا DNA را به مستقیم روی کروموزوم ها امکان پذیر ساخته است. در تکنیک FISH اسید های نوکلئیک تک رشته ای (معمولا DNA و گاهی اوقات RNA )با یکدیگر برهمکنش داده می شوند به طوری که کمپلکس ها یا هیبرید هایی را با ایجاد مولکول هایی با تشابه زیاد یا توالی های مکمل را تشکیل دهند. پس از هیبریداسیون اسید های نوکلئیک، میزان همسانی توالی ها تعیین می‌شود. در نتیجه، توالی های خاص شناسایی شده و روی کروموزوم های خاص مکان یابی می شوند.

مزایای FISH :

۱)دقت بالا

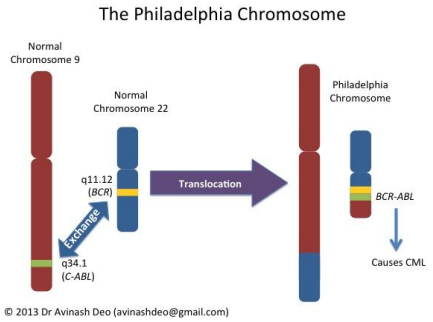
۲)نیاز نداشتن به کشت سلول که وقت گیر و زمان بر است.

قدرت پاسخگویی حداکثر تا ۲۴ ساعت در ازمایشاتی که نیاز به تشخیص سریع در موارد اورژانسی مثل سقط جنین مطرح است.



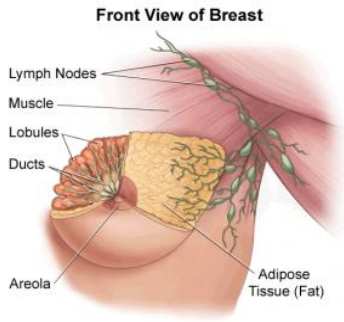

## کروموزوم فیلادلفیا در سرطان خون

بدخیمی‌ها علاوه بر تغییرات ژنی با تغییرات کروموزمی نیز همراه هستند. یکی از شناخته شده‌ترین این ناهنجاری‌ها ایجاد کروموزمی به نام کروموزم فیلادلفیا است. این کروموزم در نتیجه جابه‌جایی متقابل میان کروموزم‌های شماره ۹و شماره۲۲ درموقعیت (9;22)(q34;q11) ایجاد می‌شود. در نتیجه این جابه‌جایی ژن BCR واقع در کروموزم ۲۲ با پروتوانکوژن ABL در کروموزم ۹ ادغام می‌شود. کروموزم فیلادلفیا تقریباً در ٪۹۵ افراد مبتلا به CML و حدود ٪۳۰ افراد مبتلا به ALL و تعداد کمی از مبتلایان به AML دیده می‌شود.




## HER2NU

ERBB2 یکی از اعضای گیرنده ی فاکتور رشد اپیدرمال می باشد که توسط HER2 کُد میشود. تکثیر و بیان بیش از حد این انکوژن نقش بسیار مهمی در رشد و توسعه ی نوع پیشرفته ی سرطان سینه دارد. در سالهای اخیر این پروتئین یکی از بیومارکرهای مهم و هدف درمانی در حدود ۳۰ درصد از مبتلایان به سرطان سینه بوده است.




## MDSیاMyelodysplastic syndromes

گروهی از سرطان ها هستند که سلولهای نابالغ خون در مغز استخوان به بلوغ نمی رسند یا سلولهای سالم خونی را ایجاد نمی‌کنند. در نوع زودرس علائمی ندارند ولی در نوع دیررس دارای علائمی مثل احساس خستگی , کوتاه بودن تنفس ,خون ریزی ساده ,یا عفونت های زیاد می باشد.

# تشخیص ناهنجاری های مادرزادی جنین از مایع امنیون ظرف ۲۴ ساعت با تکنیک FISH

داشتن فرزند سالم بزرگترین ارزوی هر پدر و مادری است.به همین منظور غربالگری های دوران بارداری انجام می‌پذیرد. این غربالگری‌ها شامل:

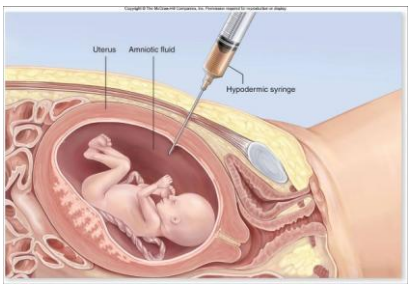
آزمایش های غربالگری(شامل غربالگری سه ماهه اول، غربالگری سه ماهه دوم و غربالگری یکپارچه)

در صورت مثبت بودن غربالگری های فوق الذکر و همچنین بالا بودن سن مادر ,انجام غربالگری مستقیم از سلولهای جنین که از مایع امنیون استخراج میشود را ضروری میسازد. بعد از نمونه گیری از مایع امنیون با انجام کشت کروموزومی ناهنجاری های کروموزومی جنین قابل تشخیص خواهد بود از انجایی که این روش ۱۰ روز زمان لازم دارد در این مدت استرس های روحی مادر از سوئی و از دست رفتن فرصت قانونی سقط در صورت وجود ناهنجاری از مشکلات عدیده می باشد تکنیک FISH موجب میشود ظرف ۲۴ ساعت ناهنجاری های احتمالی جنین را تشخیص داده و اقدامات لازم بعدی صورت گیرد.

## آمنیوسنتز بیش از ۹۹درصد ناهنجاری‌های کروموزومی را تشخیص می‌دهد

آمنیوسنتز عملی است که طی آن مقدار اندکی از مایع اطراف جنین (مایع آمنیوتیک) نمونه‌برداری می‌شود.

به گزارش ایسنا، عمده‌ترین اختلالات کروموزومی شناخته شده در انسان، سندرم داون است .




## تست‌های مربوط به بررسی اختلالات لوله عصبی

همچنین مایع آمنیوتیک را می‌توان برای بررسی اختلالات لوله عصبی (نظیر اسپاینا بیفیدا یا آنسفالی) مورد آزمایش قرار داد.

اختلالات لوله عصبی منجر به عدم تکامل مغز و یا طناب عصبی می‌شوند..

بعد انجام امنیوسنتز به جای استفاده از تکنیک کاریوتایپ میتوان تکنیک FISH به دلیل مزایایی که گفته شد انجام داد و ناهنجاری های کروموزومی را در جنین تشخیص داد.

## تکنیک هیبریداسیون در محل با مواد فلورسنت (FISH)

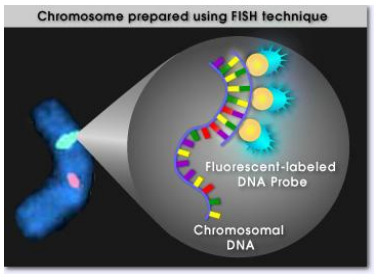
این روش مکان یابی ژن ها یا توالی های RNA یا DNA را به طور مستقیم روی کروموزوم ها امکان پذیر ساخته است. در تکنیک FISH اسید های نوکلئیک تک رشته ای (معمولا DNA و گاهی اوقات RNA )با یکدیگر برهمکنش داده می شوند به طوری که کمپلکس ها یا هیبرید هایی را با ایجاد مولکول هایی با تشابه زیاد یا توالی های مکمل را تشکیل دهند. پس از هیبریداسیون اسید های نوکلئیک، میزان همسانی توالی ها تعیین می شود. در نتیجه، توالی های خاص شناسایی شده و روی کروموزوم های خاص مکان یابی می شوند.

## مزایای FISH نسبت به تکنیک کاریوتایپ

۱)دقت بالا

۲)نیاز نداشتن به کشت سلول که وقت گیر و زمان بر است.

قدرت پاسخگویی حداکثر تا ۲۴ ساعت در ازمایشاتی که نیاز به تشخیص سریع در موارد اورژانسی مثل سقط جنین مطرح است.




ازمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر رحمانی به عنوان اولین و مجهزترین ازمایشگاه خصوصی ژنتیک پزشکی شمالغرب کشور با مطالعه و تشخیص ناهنجاری های مادرزادی جنین از مایع امنیون با تکنیک FISH مسیر درمان صحیح را پیش روی متخصصین مرتبط و خانواده های درگیر با این مشکل قرار می دهد.

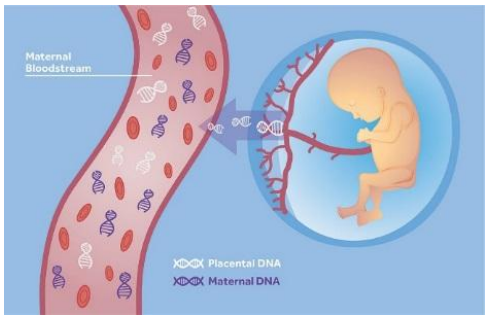
# جایگزینی روش‌های غیر تهاجمی تشخیص ناهنجاری‌های جنین با استفاده از خون مادر باردار(Cell Free DNA)

## تست NIPT چیست؟

Non Invasive prenatal Testing یا تست غربالگری غیر تهاجمی که به آن Cell Free DNA یا تست اندازه‌گیری DNA آزاد جنین هم می‌گویند، یک تست غربالگری نوین قبل از تولد برای غربال اختلالات کروموزومی شایع مثل تریزومی‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ همچنین ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی و تعیین جنسیت جنین می‌باشد.

## تاریخچه تست NIPT

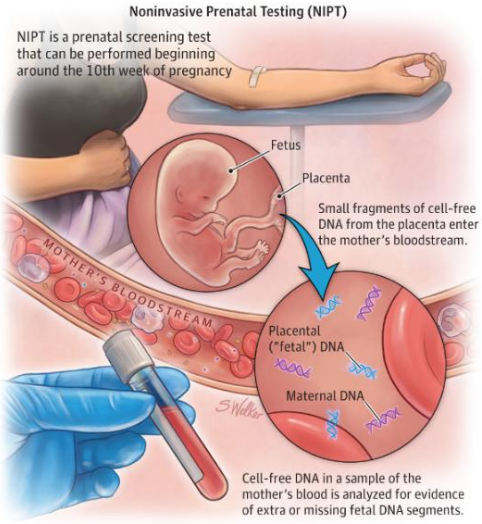
این تست از سال ۱۹۹۷ جای پای خود را در بین غربالگری‌های آنومالی جنین باز نموده است. از آنجایکه سلول‌های تروفوبلاست جفت وارد خون مادر می‌شوند لذا ۳ تا ۱۳ درصد کل DNA آزاد موجود در گردش خون مادر مربوط به DNA جنین می‌باشد.مزیت عمده این تکنیک غیر تهاجمی بودن آن از سویی و انجام آزمایش در اوایل ماه سوم بارداری می‌باشد.




## چه کسانی کاندیدای انجام تست NIPT هستند؟

طبق توصیه مشترک انجمن متخصصین زنان و زایمان آمریکا و انجمن طب مادر و جنین در سال ۲۰۱۵ و انجمن بین المللی غربالگری دوران بارداری در سال ۲۰۱۴ ، این تست را می‌توان به گروه‌های زیر پیشنهاد نمود:

- زنان با ۳۵ سال و بالاتر
- وجود یک تست غربالگری مثبت
- وجود یافته ای در سونوگرافی به نفع اختلال کروموزومی جنین
- وجود سابقه قبلی جنین و یا فرزند مبتلا به آنومالی‌های کروموزومی
- والدین حامل جابجایی متوازن رابرت سونین
- عدم انجام غربالگری‌های روتین تا هفته ۲۰ حاملگی
- زنانی که از آمنیوسنتز ویا CVS ترس زیادی دارند
- زنانی‌که دارای جنین طلایی (جنینی که بعد از چند سال ناباروری، والدین با سن بالا و یا حاصل از حاملگی با IVF) هستند




## نمونه مورد نیاز

۱۰ میلی لیتر خون از مادر در ماده ضد انعقادی EDTA

این آزمایش بصورت روتین در کشور ما انجام نمی پذیرد ولی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر رحمانی با قراردادی که با کشور آلمان دارد ظرف مدت ۱۰روز کاری با نمونه گیری از خون محیطی مادران باردار، این خدمت ارزشمند را ارائه می نماید.

# با انجام آزمایش ژنتیکی DVT جلوی مرگ داخل رحمی و سقط جنین را بگیریم

سقط مکرر جنین یک مشکل بالینی شایع طی بارداری می باشد و عمدتا به تعداد ۲ یا بیشتر سقط خود به خودی قبل از هفته بیستم حاملگی اطلاق می شود و حدود ۵٪ زنان در سن باوری را تحت تأثیر قرار می دهد. ترومبوفیلی یک علت شایع RPL است.

مسیر انعقاد نرمال برای بارداری موفق ضروری است. اختلال در مسیر انعقاد در مواقعی موجب انعقاد پذیری بیش از میزان طبیعی در عروق خونی شده و مانع اکسیژن رسانی و غذا رسانی به جنین گردیده و نارسایی جفتی و متعاقب آن مرگ داخل رحمی و سقط جنین را موجب می شود.

## جهش ژن های ترومبوفیلیک

عموما جهش در چهار ژن اشاره شده در زیر، موجب ایجاد لختگی در مسیر انتقال غذا و اکسیژن از مادر به جنین گردیده و ادامه رشد جنین را با مشکل مواجه می نماید.

- **فاکتور ۵ لیدن**

جهش نقطه‌ای G1691A باعث حذف یک جایگاه شکست در فاکتور ۵ انعقادی شده و در نتیجه با اثر بر عملکرد کمپلکس ترومبیناز، باعث مقاومت فاکتور ۵ انعقادی به پروتئین C فعال شده (APCR) می‌شود و با سقط مکرر ارتباط دارد.

- **فاکتور MTHFR**

دو جهش شایع از ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز از عوامل خطر برای سقط مکرر به حساب می آید.

MTHFR یکی از آنزیم های اصلی تنظیم متابولیسم هموسیستئین می باشد، جهش در این ژن منجر به کاهش فعالیت آنزیم و در نتیجه هیپرهموسیستئینمی می شود.

- **ژن PAI-1**

به عنوان یک عنصر نظارتی مهم در فیبرینولیز ایفای نقش می کند. شناخته شده ترین تنوع ژنتیکی PAI-1 پلی مورفیسم 4G/5G 675 - می باشد که منجر به افزایش سطح پلاسمایی PAI-1 شده و در نتیجه سبب افزایش تولید لخته می شود، چرا که در سیستم فیبرینولیز و انعقاد اختلال ایجاد می شود.

- **فاکتور پروترومبین (فاکتور II)**

سطح پروترومبین در افرادی که واریانت هتروزیگوت ژن پروترومبین G20210A را دارند، تقریبا ۲۵٪ بیش از میانگین سطح پروترومبین در افراد طبیعی است. در این جهش سطح پلاسمایی پروترومبین افزایش یافته و زمینه را برای ترومبوز وریدی فراهم می کند.

## روش های تشخیصی ژنتیکی

جهش این فاکتور ها با تکنیک PCR-RFLP قابل بررسی می‌باشد. در صورت وجود جهش در فاکتورهای ذکر شده، متخصصین محترم زنان با تجویز داروهای ضد انعقادی در دوران بارداری از مرگ داخل رحمی و سقط جنین جلوگیری می کنند.

# کاریوتایپینگ

**تعریف :**

به مطالعه کروموزومی سلول که در یکی از مراحل تقسیم سلولی صورت می پذیرد، کاریوتایپ گفته می شود.

مطالعات روی هزاران جنین نشان می دهد که از هر ۱۰۰ مورد حاملگی هشت درصد جنین ها و یک درصد تولد زنده در انسان با ناهنجاری کروموزومی همراه می باشد. تعداد هشت جنین به ناهنجاری کروموزومی مبتلا می باشد که هفت مورد آن سقط و تنها یک مورد به تولد زنده منتهی میشود. البته چنانچه حاملگی با آمادگی کامل صورت نگیرد و یا سن حاملگی از نظر علمی قابل قبول نبوده باشد، این ارقام به شدت افزایش خواهند یافت. از آنجایی که نقایص کروموزومی در تولد زنده، مجموعه ای از ناهنجاری ها را در فرد مبتلا موجب می شود و به هیچ وجه هم قابل درمان نمی باشد، لذا تشخیص پیش کاشتی و یا پیش از تولد مطمئن ترین و بهترین روش برای حل این مشکل شناخته شده است.

**اندیکاسیون های بررسی کروموزومی با استفاده از خون محیطی :**

–تشخیص سیتوژنتیکی علل سقط مکرر

–تشخیص سیتوژنتیکی علل ناباروری

–تشخیص سیتوژنتیکی وجود علائم دیسمورفیک در نوزاد

–تشخیص سیتوژنتیکی تاخیر در رشد

–تشخیص سیتوژنتیکی ابهام تاسلی یا ابهام جنسی

–تشخیص سیتوژنتیکی علل عقب ماندگی ذهنی

–تشخیص سیتوژنتیکی علل عقب ماندگی ذهنی

–تشخیص سیتوژنتیکی و بررسی ناهنجاری های کروموزومی و موزائیسم در انواع سندروم ها

**اندیکاسیون های بررسی کروموزومی از آمنیوسیت‌های مایع آمنیون :**

– بالا بودن سن مادر ( ۳۵ سال و بیشتر)

– تعیین جسیت در مواردیکه بیماری وابسته به X باشد.

– مارکرهای چندگانه سرم مادری غیرطبیعی (اندیکاسیون برای سندرم داون )

– سونوگرافی غیرطبیعی که نشانگر ناهنجاری کروموزومی باشد.

– فرزند قبلی واجد ناهنجاری کروموزومی باشد.

– یکی از والدین حامل یک ناهنجاری کروموزومی باشد مثل ترانسلوکاسیون

**اندیکاسیون های بررسی کروموزومی با استفاده از مغز استخوان :**

از آنجایی که در اکثر بدخیمی‌ها، انواع ناهنجاری های ثانویه کروموزومی اعم از عددی و ساختمانی ایجاد می‌شوند و از طرفی برای مدیریت درمان بیماران آگاهی از نوع و تعداد سلول‌های واجد آنومالی کروموزومی ضروری می‌باشد. لذا از دو دهه متعاقب تشخیص نوع سرطان مطالعه سیتوژنتیکی خون محیطی و خصوصاً مغز استخوان علی الخصوص در انواع لوسمی‌ها حائز اهمیت می‌باشد.

# ناشنوایی

ناشنوایی، شایعترین نقص حسی عصبی در انسان بوده که فراوانی آن حدود ۱ در ۱۰۰۰ تولد زنده را شامل می‌شود.

ناشنوایی و یا کم شنوایی در بسیاری از موارد به صورت توارثی در خانواده ها وجود دارد و در برخی موارد ژن عامل بیماری مشخص بوده و قابلیت پیش‌بینی، پیشگیری و یا جلوگیری از موارد جدید در خانواده با تست های ژنتیک فراهم می باشد.

تاکنون حداقل ۱۵۴ ژن مسبب ناشنوایی و کم شنوایی گزارش شده است . بعضی ژن ها فقط یک نوع ناشنوایی و برخی دیگر انواع مختلفی را ایجاد می نمایند. برخی از این ژن ها نوع سندرومیک و گروهی دیگر نوع غیر سندرومیک را ایجاد می نمایند. برای مثال جهش های ژن GJB2 عامل شایعی از ناشنوایی های پیش زبانی غیر سندرومیک می باشد. این ژن پروتئینی به نام کانکسین ۲۶ را تولید می کند. ژن بعدی به نام GJB6 هم تولید پروتئین کانکسین ۳۰ را به عهده دارد و جهش های ژنی در هر دو این ژن ها ایجاد ناشنوایی می نمایند. نوع دیگری از ناشنوایی به نام DNF3 به علت موتاسیون در ژن وابسته به جنس POU3F4 بوجود می آید و در اثر آن یکی از استخوانهای گوش میانی نمی تواند حرکت مناسب داشته باشد. جهش های ژن های میتوکندریال مانند ژن MT-RNR1 و MT-TS1 در بیماران ناشنوا و کم شنوا گزارش گردیده است. به خصوص بیماران با جهش در ژن MT- RNR1 در معرض ناشنوایی به علت مصرف برخی آنتی بیوتیک‌ها می‌باشند. دو ژن کانکسین ۲۶ و کانکسین ۳۰ در بروز ناشنوایی غیر سندرمی خفیف تا شدید مادر زادی و غیر پیشرونده (DFNB1) نقش عمده‌ای دارند. این نوع ناشنوایی‌ها در اثر آسیب پروتئین Gap Junction beta 2 یا کانکسین ۲۶ و پروتئین Gap Junction beta 6 یا کانکسین ۳۰ رخ می‌دهد. پروتئین‌های کانکسین سازنده کانال های ارتباطی بین سلولی موسوم به Gap Junction هستند. موتاسیون در ژن GJB2 عامل ابتلا به DFNB1 در ۹۸ درصد موارد است. در ۲ درصد موارد نیز ژن GJB6 جهش می‌یابد.

## چرا در ناشنوایی تست ژنتیک انجام می‌شود؟

شناخت نوع ناشنوایی و دلیل ژنتیکی بروز آن اهمیت زیادی دارد زیرا پزشک را قادر می‌سازد روش درمانی و مدیریتی مناسب وکارآمدی اتخاذ کند. همچنین در مواردی شناخت علت ژنتیکی ناشنوایی می‌تواند در پیشگویی یکسان ماندن و یا بدتر شدن وضعیت ناشنوایی فرد در آینده کمک کند. علاوه بر این اطلاع داشتن از وضعیت ژنتیک به فرد ناشنوا و یا والدین وی این امکان را می‌دهد که با آگاهی بیشتر برای بچه دارشدن در آینده اقدام کنند. در بعضی موارد حتی دو فرد ناشنوا ممکن است بتوانند فرزند شنوا داشته باشند . بررسی های ژنتیکی و تشخیص پیش از تولد در این موارد امکان پذیر است.

## چگونه می‌توان احتمال تولد فرزند کم شنوا یا نا شنوا را کاهش داد؟

۱) انجام مشاوره ژنتیکی قبل از ازدواج

۲) انجام آزمایشات خونی و بررسی عامل Rh

۳) مطالعه مولکولی جهش ژن های درگیر در ناشنوایی و تشخیص نوع و محل جهش ژنی

۴) مشاوره با پزشک قبل از بارداری در صورت ابتلاء به بیماری مزمن یا خاص .

۵) جلوگیری از ضربات فیزیکی و مکانیکی در دوران بارداری.

۶) مراقبت جهت پیشگیری از ابتلاء به بیماریهای مختلف در دوران بارداری .

۷) مبادرت به زدن واکسن سرخجه قبل از بارداری و ...

با انجام آزمایشات مولکولی، تشخیص جهش‌های ژن‌های درگیر در نقایص شنوایی، کمک شایانی را در کاهش ابتلاء فرزندان به این عارضه می‌توان معمول نمود.

# آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر رحمانی

۱۷ شهریور جدید-روبروی برج آذربایجان-جنب داروخانه دکتر خازن-مجتمع پزشکی سامان-طبقه آخر

تلفن: ۳۵۵۷۰۶۷۱ - ۳۵۵۷۰۶۷۲ - ۳۵۵۷۸۵۲۹ - ۳۵۵۷۸۵۲۸

آدرس سایت اینترنتی آزمایشگاه:

www.dr.rahmanigeneticlab.ir

آدرس ایمیل آزمایشگاه:

dr.rahmanigeneticlab@yahoo.com