

Genetics and its Approach in the Diagnosis of Diseases with Familial History

Ashraf Mohamadkhani^{1*}

Review Article

¹ Assistant Professor, Digestive Diseases Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

In general, both common illnesses and rare diseases can develop in people and their relatives in families. Therefore, taking family history is an effective screening tool to detect such diseases and patients should be aware of its importance in families' health with updating information in regular visiting. For more information on identifying the genetic pattern of diseases, in this article, we will first explain the evidence for genetic similarities within and between human populations and the human genetic variation. Then, we will address the importance of medical counseling and pedigree drawing and will clarify the necessity of biological samples and their collection in human genetic studies.

Keywords: Genetics; Inheritance; Familial History; Pedigree; Genetic counseling

please cite this paper as:

Mohamadkhani A. Genetics and its Approach in the Diagnosis of Diseases with Familial History. Govareh 2017;21:211-220.

*Corresponding author:

Ashraf Mohamadkhani , PhD
Digestive Diseases Research Institute,
Shariati Hospital, N. Kargar St.,
Tehran 14117, Iran
Tel: + 98 21 8241 5227
Fax: + 98 21 8241 5400
E-mail: mohamadkhani.ashraf@gmail.com

Received: 12 Sep. 2016

Edited: 21 Nov. 2016

Accepted: 22 Nov. 2016

ژنتیک و رویکرد آن در تشخیص بیماریهای با سابقه فAMILIAL

اشرف محمدخانی^{۱*}استادیار، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران^۱

چکیده

بطور کلی هر دو شکل بیماری های رایج و بیماری های نادر می توانند در افراد خانواده ها بروز نمایند، بنابراین، جمع آوری سابقه خانوادگی می تواند یک ابزار غربالگری قدرتمند برای شناسایی این بیماری ها بشمار رود که باید در هر بار مراجعه افراد به روز شده و افراد بیمار باید از اهمیت آن در حفظ سلامت خود و بستگان آگاه شوند. برای آگاهی بیشتر در مشخص نمودن الگوی وراثتی بیماری ها، در این مقاله در ابتدا شواهد موجود در شباهت ژنتیکی درون و بین جمعیت های انسانی و تنوع ژنتیکی بشر را به اختصار توضیح خواهیم داد و سپس به اهمیت انجام مشاوره پزشکی و رسم شجره نامه و لزوم جمع آوری نمونه های بیولوژی برای انجام مطالعات ژنتیکی خواهیم پرداخت.

کلید واژه: ژنتیک؛ وراثت؛ سابقه خانوادگی؛ شجره نامه؛ مشاوره ژنتیک

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۵ / ۲۲۰-۲۱۱

رابطه ژنتیک و نژاد:

طبقه بندی انسانها از طریق نژاد تاریخچه طولانی و پر سروصدایی در تحقیقات زیست پزشکی، و پیامدهای مهم برای علم و جامعه دارد. علی رغم تاثیرات منفی که تفاوت های ژنتیکی می تواند بر هویت اجتماعی افراد ایجاد کند اما اثر آن در ایجاد ویژگی نابرابر افراد در حفظ سلامت فردی مهم است و می تواند به استراتژی های بهتر در پیشگیری و درمان بیماری هایی عفونی، قلبی و سرطان منجر شود. تفاوت های بیولوژیکی بین جمعیت که توسط برجسب قومی و نژادی تعریف می شود، با مطالعه تعداد پلی مورفیسمرتبط با خصوصیات ظاهری، استعداد ابتلا به بیماری و پاسخ زیست محیطی مشخص می گردد. (۱)

ما عموماً افراد را بر اساس ویژگی هایی از قبیل ظاهر فیزیکی و یا زبان گروه بندی می کنیم. برای مثال، بیشتر دانمارکی ها بیشتر به یکدیگر شبیه هستند تا به ایتالیایی ها. اما دانمارکی ها و ایتالیایی ها بیشتر شبیه یکدیگر هستند از شباهت هر کدام به افراد صحرای آفریقا.

*نویسنده مسئول: اشرف محمدخانی

تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، پژوهشکده گوارش و کبد

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۲۲۷

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: mohamadkhani.ashraf@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۹/۱

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۲

تنوع ژنتیکی افراد با موقعیت جغرافیایی ارتباط دارد به طوری که افراد یک منطقه جغرافیایی دارای شباهت بیشتری بوده و موانع جغرافیایی از قبیل کوه در جدا کردن گروه های مشابه جمعیتی موثر بوده اند. از سال ۱۹۸۰ مشخص شد که تنوع ژنتیکی بین افراد انسان ها در مقایسه با بسیاری از گونه ها کم است. این بدان معنی است که انسان یک گونه نسبتاً جوان بوده و جمعیت های انسانی زمان نسبتاً کمی برای افتراق از یکدیگر داشته اند. برای مثال، در انتخاب تصادفی دو انسان، تنها در حدود یک نوکلئوتید در ۱۰۰۰ جفت نوکلئوتید تفاوت وجود دارد، در حالی که این تفاوت یک نوکلئوتید در ۵۰۰ جفت نوکلئوتید در مقایسه دو شامپانزه است. با این وجود هر دو انسان به طور متوسط در حدود ۳ میلیون باز با یکدیگر متفاوت هستند. بیشتر این پلی مورفیسیم ها خنثی اما تعدادی هم کاربردی بوده که بر روی تفاوت فنوتیپی دو فرد تاثیر می گذارند. توزیع پلی مورفیسیم خنثی در بین انسان ها بازتاب تاریخ جمعیتی ما انسان ها است. شواهد ژنتیکی و باستان شناسی نشان می دهد در طول ۱۰۰ هزار سال گذشته، اندازه جمعیت انسان افزایش قابل توجهی یافته و پراکندگی انسان از آفریقا به سایر نقاط جهان صورت گرفته است. این فرایند توزیع جغرافیایی تنوع ژنتیکی را با دو رویکرد مهم تحت تاثیر قرار داده است. نخست آنکه اثر بنیانگذار^۱ اتفاق افتاده، رخدادی در ژنتیک جمعیت که با کاهش تنوع ژنتیکی رخ می دهد که در آن یک جمعیت جدید توسط یک تعداد بسیار کمی از افراد جمعیت پایه یا به عبارتی جمعیت والد ایجاد می شود که این جمعیت می تواند بطور مشخصی هم از نظر ژنوتیپ و هم فنوتیپ از جمعیت والد خود متفاوت باشد و علی رغم کاهش تنوع ژنتیکی سبب زایایی و تکامل در گونه جدید می گردد. (۲ و ۳) دوم این که همانطور که این گونه های جدید ایجاد می شوند احتمال ازدواج های انتخابی دو نفر با یکدیگر

1. Founder effect

می دهند اهمیت داشت درحالی که نوع زندگی شان در این مورد نقشی ندارد اما گروه دیگری از دانشمندان اکنون دلایل قانع کننده ای ارائه کرده اند که نشان می دهد توارث ممکن است به واقع آنقدر که ژنتیک دان های کلاسیک معتقدند، ساخته و پرداخته نباشد. این نظریه اپی ژنتیک نامیده شد. (۷، ۸) اپی ژنتیک نظریه ای در زمینه توارث است که می گوید ژن دارای «حافظه ای» برای یک واقعه است. ممکن است دو نسل در معرض واقعه یا رخدادی قرار بگیرند و این رخداد در ژن های آن نسل نشان گذاری شود و موضوع برای ۴ یا ۵ نسل بعد یا بیشتر ادامه یابد. این خود شاخه کاملی از ژنتیک با مفاهیمی گسترده است که اغلب ما در مورد آن چیزی نشنیده ایم. اپی ژنتیک که به طور تحت اللفظی به معنی «روی» ژن ها است، اصلاحاتی است که می تواند به صورت حذف یا اضافه شدن مولکول های خاص از DNA باشد و این امر به نوبه خود بر چگونگی تفسیر ژن ها توسط هسته سلول تاثیر می گذارد. (۹) اپی ژنتیک، ویژگی یک سلول که به طور عمده به الگوی بیان ژنی آن بستگی دارد، را نیز توضیح می دهد. در طول نمو موجود چند سلولی، رده های سلولی مختلفی از یک سلول تخم تشکیل می شود. الگوی بیان ژنی در هر یک از رده های سلولی به صورت ویژه و منحصر به فرد است. این الگو در سلول نهایی تمایز یافته به حد اعلا می رسد و تقریباً به حالت پایدار خواهد ماند. در طی این فرایند، برخی از ژن ها برای فعالیت آینده سلول انتخاب می شوند، در حالی که برخی دیگر از صلاحیت خارج و برای مدت زمان طولانی خاموش می شوند. پدیده هایی مانند ایمپرینت ژنومی و غیر فعال شدن یکی از کروموزوم های X در جنس مونث و نیز تنظیم الگوی بیانی دسته های ژنی که در فرایند تکوین مراحل اولیه جنینی بسیار حائز اهمیت اند به طور قابل توجهی با مکانیسم های اپی ژنتیکی مرتبط است. (۱۰)

وراثت گم شده و تعامل بین عناصر کروموزومی و غیر کروموزومی:

یک مشکل اساسی در ژنتیک کشف ارتباط بین ژنوتیپ و فنوتیپ است. حصول اطمینان از وراثت یک صفت یک گام مهم به سمت امکان احتمال پیش بینی و ارزیابی ریسک بیماری های انسان و درمان آنها با استفاده از اطلاعات ژنتیکی می باشد. دانستن تمام عناصری که در وراثت دخالت دارند امکان وجود یک رابطه معلولی بین اطلاعاتی که نسل به نسل منتقل و منجر به فنوتیپ مورد نظر می شود را تسهیل می کند. مطالعات مرتبط با گستره ژنوم (GWAS) موفق به شناسایی بسیاری از پلی مورفیسم های انسان وابسته به صفات قد، رنگ چشم، و یا استعداد ابتلا به بیماری های شایع را نشان دادند اما این وارینت ها تنها بخش کوچکی از وراثت وابسته به یک صفت را شرح می دهند. (۱۱، ۱۲) از مواردی که می توان به وراثت گم شده اشاره کرد، وجود تعداد زیادی از واریانت ها با اثرات بیش از حد کوچک برای رسیدن به اهمیت آماری، تعاملات بین انواع واریانت ها که با مطالعات GWAS قابل شناسایی نیستند و اثرات اپی ژنتیک و بالاخره سهم اطلاعات غیر کروموزومی که به ندرت در نظر گرفته شده است علی رغم اینکه اثر عناصر سیتوپلاسمی گوناگون بر فنوتیپ در بسیاری از موجودات سابقه ای طولانی و مستند دارد را می توان نام برد. مطالعات جدید نشان می دهد فنوتیپ یک جهش تحت تاثیر ویروس

به طور فزاینده ای افزایش می یابد. افرادی که از گروه های متفاوت به یکدیگر نزدیک تر زندگی می کنند احتمال آمیزش بیشتر و در نتیجه شکل گرفتن آمیزش جور شده^۱ می شود که در آن افراد با ژنوتیپ یا فنوتیپ مشابه بیشتر از آنچه که در الگوی آمیزش تصادفی انتظاری رود زوج گیری انجام می شود. در نتیجه این الگوی آمیزش سبب محدود کردن درهم آمیختگی و برهم خوردن پلی مورفیسم در میان افرادی که در مناطق مختلف جغرافیایی زندگی می کردند شده و در عین حال طول زمان منجر به تمایز ژنتیکی بین گروه ها شده است. (۱، ۴)

نقش عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی در بروز صفات:

تا مدت ها فقط در مورد صفات و شرایطی که توسط ژن ها در یک جایگاه منفرد در کنترل ژنوم انسان بحث میشد. امروزه همه ما می دانیم که بسیاری از اختلالات شناخته شده با توارث مندلی مطابقت ندارد و هرصفت تنها توسط ژن هایی در یک لکوس تعیین نمی شود. در واقع، بسیاری از صفات توسط ترکیبی از ژن ها در بیش از یک محل در ژنوم انسان و همچنین عوامل غیر ژنتیکی تعیین می شود. صفات چند عاملی صفاتی هستند که توسط عوامل متعدد ایجاد می شوند. در اغلب موارد، هر دو عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی در ایجاد یک فنوتیپ کمک می کند. به طور مثال قد انسان یک نمونه از یک صفت چند عاملی است. با این حال، بسیاری از متخصصان ژنتیک انسانی در مورد قد انسان نگران نیستند، در عوض، ژنتیک انسانی به طور عمده در مورد بیماری های انسان نگران هستند. برخی از رایج ترین بیماری های ویرانگر انسان مانند دیابت، بیماری قلبی، بیماری آلزایمر، آرتروز روماتوئید و سرطان از جمله بیمار های چند عاملی هستند که تصور می شود در همه این بیماری ها چند جایگاه های متعدد ژن ها و همچنین عوامل غیر ژنتیکی متعدد درگیر هستند و یک متخصص ژنتیک ممکن است آنها را بیماری که توسط عوامل متعدد ایجاد می شود و تحت عنوان بیماری های پیچیده مطرح نماید. یکی از ویژگی های مشترک از بیماری پیچیده طیف وسیعی از شدت و سن بیماری است. اضافه بر این پیچیدگی این واقعیت که برخی از این بیماری ها در واقع به وقوع یکدیگر کمک می کنند را نیز باید عنوان کرد، به عنوان مثال، دیابت خود یک عامل خطر برای بیماری قلبی است. (۵، ۶)

نقش بسیاری از عوامل - ژنتیک و زیست محیطی در بروز بسیاری از ناهنجاری مادرزادی و بیماری های شایع دوران کودکی و بزرگسالی این سوال را مطرح کرد که آیا این امکان که برخی صفات اکتسابی از طریق نسل ها منتقل شوند وجود دارد؟ چنین نظری در قرن نوزدهم رایج شد و اولین بار توسط لامارک دانشمند فرانسوی پیشنهاد شد اما این نظریه با پیدایش ژنتیک کلاسیک و تکامل داروینی از اعتبار ساقط شد و کشف DNA در سال ۱۹۵۳ آخرین میخ تابوت تکامل لامارکی بود. این مولکول کارآمد و منظم که رمزهایی برای حیات را در توالی های بسته بندی شده ای به نام ژن حمل می کند ثابت می کند که یک خصوصیت ژنتیکی مثل رنگ چشم می تواند به ارث برسد. در آن زمان برای دانشمندان علم ژنتیک، والدین واجداد به عنوان افرادی که ژن هایشان را انتقال

1. Assortative mating

تعیین توالی های ژنتیک می توانند تعداد زیادی ژن (همه ۲۰ هزار ژن انسان یا حتی همه ژنوم انسان) را در یک نوبت آزمایش تعیین توالی نموده و جهش ها را پیدا کنند. تعیین توالی مانند خواندن یک کتاب است یعنی این که بتوانیم کتاب ژنتیک یک فرد را کلمه به کلمه و حرف به حرف بخوانیم و غلط ها یا همان جهش ها را پیدا کنیم. مطالعات انجام شده در پروژه ژنوم انسان نشان داد که ۹۹٪ توالی ژنوم در افراد بشر یکسان است. این بدان معنی است که افراد در این سباره، به طور متوسط، از نظر ژنتیکی ۱٪ با یکدیگر اختلاف دارند و راز این که چرا برخی افراد بیشتر از اعضای دیگر جمعیت مستعد ابتلا به یک بیماری خاص شوند، و یا سالم باشند، در این ۱٪ نهفته است. با جمع آوری سابقه خانوادگی و ایجاد شجره نامه، اغلب می توان اطلاعاتی زیادی در مورد یک بیماری ژنتیکی، مانند غالب یا مغلوب بودن آن و این که آیا یک بیماری توسط ژن هایی بر روی کروموزوم X یا کروموزوم های غیر جنسی انسان شامل هر یک از کروموزوم شماره یک تا بیست و دو و تحت عنوان اتوزومال ایجاد می شود، بدست آورد. (۱۷-۱۴).

سابقه خانوادگی ژنتیکی چیست؟

اطلاعات یک درخت خانواده می تواند در تشخیص و کمک به مدیریت بالینی ارزشمند باشد. سابقه خانوادگی ژنتیکی شامل اطلاعاتی در مورد روابط بیولوژیکی بین اعضای خانواده و همچنین هر گونه شرایط پزشکی که ممکن است فرد با آن مواجه باشد، می باشد. هرچند این اطلاعات می تواند به شکل متن نوشته شود اما سابقه خانوادگی معمولاً به صورت یک درخت خانواده (شجره نامه) ثبت می گردد تا یک نمایش تصویری از روابط خانواده و اعضای خانواده که تحت تاثیر شرایط پزشکی خاص هستند را ارائه دهد. راه های دیگر جمع آوری اطلاعات سابقه خانوادگی وجود دارد، به عنوان مثال، ممکن است بیمار یا خانواده آن برای تکمیل فرم سابقه خانوادگی موافقت نمایند. با این حال، بسیاری از کارکنان امور بهداشتی و پزشکی وجود یک نمای کلی در یک شجره نامه برای دیدن همه موارد را آسان تر میابند. این اطلاعات معمولاً در طی مشاوره پزشکی و رسم شجره نامه در حضور فرد و دادن اطلاعات جمع آوری می گردد. بر اساس توافق بین المللی باید از علامت های استاندارد در رسم شجره نامه استفاده شود. برای متخصصان بهداشتی مفید است که قادر به "خواندن" یک شجره نامه، حتی اگر وظیفه گرفتن سابقه فامیلی را ندارند، نیز باشند. (۱۸، ۱۹)

چرا در نظر گرفتن سابقه خانوادگی ژنتیکی مهم است؟

به غیر از شرایط ناشی از تروما و تصادف، بروز هر بیماری دارای زمینه ژنتیکی است. با این حال قدرت ژنتیک در یک خانواده با افراد خانواده که تحت تاثیر یک بیماری خاص قرار می گیرند انعکاس می یابد و به همین دلیل است که گرفتن یک سابقه خانوادگی مهم است.

ها و سایر عناصر غیر کروموزومی که به ارث برده می شوند مانند میتوکندری، که در طی میوزسلول زایا منتقل می شوند، اصلاح می گردد. همچنین نشان داده شده است وراثت یک صفت به تقابل غیرخطی بین اطلاعات کروموزومی و غیر کروموزومی که از نسلی به نسل دیگر منتقل می شود بستگی دارد. مطالعات اخیر در یک مدل موش کرون، ترکیبی از صفات پیچیده که در آن ایجاد آسیب و بیماری نیاز به تعامل بین یک جهش خاص در موش و یک سویه خاص از ویروس را دارد، نشان داد. اخیراً مطالعه دیگری اثرات قوی متابولوم ناشی از تنوع ژنوم میتوکندری و کلروپلاست در گیاه را نیز نشان داد. در انسان، اهمیت اطلاعات غیر کروموزومی نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اما تاثیر آن بر نقش وراثت بخوبی روشن نیست. چنین تعاملات غیر کروموزومی ممکن است این که چرا جهش مشترک در انسان ها همیشه فنوتیپ مشابه را تولید نمی کند را توضیح دهد. (۱۱ و ۵) اطلاعات غیر کروموزومی می تواند با آلل های مختلف کروموزومی در یک لکوس واکنش داده تا فنوتیپ را بطور معنی دار تغییر دهد. توانایی ما برای تغییر در اطلاعات غیر کروموزومی در حالی که ساختار کروموزومی و محیط در شرایط تغییرناپذیر حفظ گردد، نشان می دهد که سهم اثر اطلاعات غیر کروموزومی در وراثت می تواند زیاد و در برخی موارد، اثریک جهش کروموزومی را به طور کامل پنهان نماید. اثر عناصر غیر کروموزومی در مطالعات مخمر حامل یک ویروس dsRNA و بسیاری از سویه های مخمر "وحشی" به عنوان مرجع می تواند بخشی از موفقیت اخیر در مطالعات ژنتیکی که بر اساس یک مدل برای جمعیت های انسانی متمرکز شده است به حساب بیاید. یافته های این مطالعات اثرات پیامدهای عمیق عناصر غیر کروموزومی و استعداد ابتلا به بیماری و تنوع ژنتیکی در انسان را تایید کرد. (۱۳ و ۹)

محدودیت مطالعات ژنتیکی در انسان ها :

تحصیل در رشته ژنتیک انسانی بر خلاف مطالعه ژنتیک در هر یک از موجودات دیگر نشان می دهد که از بسیاری از جهات انسان از سایر موجودات مدل های بسیار محدودتری برای مطالعه ژنتیک می باشد. بنابراین متخصصان علم ژنتیک باید به مطالعه ژنوم انسان در بستر طبیعی خود و بدون دستکاری در آن بپردازند. در واقع این علم باید به جای بررسی اثر ایجاد جهش ها به مطالعه جهش هایی که به طور طبیعی اتفاق می افتد بپردازند. همچنین به جای انجام فرایند های دوره سازی در ژنتیک باید به مطالعه و بررسی چگونگی توارث ژن ها و فنوتیپ مرتبط با آن در افراد خانواده با تجزیه و تحلیل شجره نامه، که شکلی از نمایش فنوتیپ و روابط خانوادگی افراد خانواده را نشان می دهد، پرداخت. نسل جدید در تعیین توالی ژنومی NGS در سال ۲۰۰۵ یک تحول تاریخی در علم ژنتیک ایجاد کرد. اگر چه این سیستم در طراحی و فرایند شیمیایی متفاوت از نسل تعیین توالی سانجر بود، اما اساساً دارای الگوی تعیین توالی فضایی است که در آن محصول PCR و یا ملکول DNA استخراج شده از نمونه مستقیماً مورد استفاده قرار می گیرد. روش های نسل جدید

1. Next Generation Sequencing

جمله تاثیر روانی و عواقب دیگر، و این که آیا باید قصد خود را برای انجام آزمون به اطلاع بستگان رساند یا نه، و در نهایت الگوی پیشرفت بیماری درمان بالقوه آن را شامل می شود. این اطلاعات عموماً در یک حالت غیر بخشنامه داده می شود چرا که مهم است خانواده خود در مورد اقدامات بعدی تصمیم گیری کند، و همچنین بشکل گزینه های در دسترس در افرادی که تحت تاثیر خطر انتقال یک اختلال، افزایش شدت بیماری، امکان انجام تشخیص قبل از تولد و بالاخره افرادی که دارای اعتقادات مذهبی، اجتماعی و اخلاقی خاصی هستند، قرار می گیرد. همچنین مشاوری پس آزمون نیز میتواند در مواجهه با نتایج حاصل از آزمون به افراد کمک کند. (۲۷، ۲۸) نتایج حاصل از آزمایش ژنتیک می تواند تاثیر عمیقی بر زندگی افراد داشته باشد بنابراین مشاوره ژنتیک می تواند برای حمایت هر فرد که مورد نظر برای هر نوع آزمون ژنتیکی است، انجام گیرد.

تاریخچه خانواده

تاریخچه خانوادگی اطلاعات مهمی در مورد زندگی گذشته و آینده فرد می دهد که می تواند به عنوان یک ابزار تشخیصی و همچنین تصمیم گیری در مورد آزمون های ژنتیکی برای بیمار و اعضای در معرض خطر خانواده کمک کننده باشد. اگر اعضای یک خانواده تحت تاثیر یک بیماری قرار گیرد، جمع آوری تاریخچه خانوادگی دقیق برای تعیین الگوی انتقال مهم خواهد بود. علاوه بر این، می تواند در حذف بیماری های ژنتیکی به خصوص بیماری های شایع که در آن شیوه زندگی و محیط زیست نقش مهم دارند، کمک نماید. در نهایت تاریخچه خانوادگی می تواند مشکلات بالقوه سلامت که یک فرد می تواند در معرض خطر آن باشد را شناسایی کند. بر این اساس شناسایی زودرس افزایش خطر بیماری، به افراد و بهداشت حرفه ای اجازه می دهد تا با اقداماتی مانند تغییر در شیوه زندگی و افزایش نظارت بر بیماری میزان خطر ابتلا را کاهش دهد. (۲۹ و ۳۰)

در حالی که بسیاری از اختلالات ژنتیکی شناخته شده از دوران کودکی آغاز می شوند، بسیاری از شرایط پیچیده در خانواده ها نیز در بزرگسالی شروع می شوند. به عنوان مثال، حدود ۵ تا ۱۰ درصد از تمام سرطان های پستان ارثی هستند. این سرطان ها ممکن است توسط جهش در ژن های خاص، مانند BRCA1 و BRCA2 ایجاد شوند. فردی که سابقه خانوادگی او شامل بیش از یک مورد از بستگان درجه اول (مادر، خواهر یا دختر) و یا درجه دوم نسبی (عمه، مادر بزرگ، و یا خواهرزاده) با سرطان پستان یا تخمدان به خصوص اگر تشخیص در سن جوانی بوده باشد، می تواند در معرض خطر بالای سرطان ارثی پستان یا تخمدان باشد و باید آزمایش های ژنتیکی در نظر گرفته شود. (۲۰) مثال دیگر از بیماری در شروع بزرگسالی که می تواند به ارث برده شده باشد، بیماری آلزایمر است. (۲۴) اگر چه بسیاری از موارد بیماری آلزایمر از نوع پراکنده هستند، اما تعداد کمی هم ارثی بوده که فرم بسیار تهاجمی این بیماری است و به طور واضح قبل از سن ۶۵ سالگی بروز می کند و سه ژن

بنابراین سابقه خانوادگی مثبت می تواند یک عامل خطر مهم برای بروز بیماری هایی چون آسم، دیابت و انواع خاصی از سرطان باشد و همچنین قادر به شناسایی خانواده هایی با بیماری های تک ژنی شناخته شده است. به همین دلیل برخی دستورالعمل های بالینی ملی بریتانیا اهمیت گرفتن سابقه خانوادگی ژنتیکی را مشخص می کند و در صورتی که سابقه خانوادگی در نظر گرفته نشود، اطلاعات بالینی معناداری ممکن است نادیده گرفته شود. در مدیریت بالینی، اطلاعات بدست آمده از درخت خانواده می تواند به اندازه اطلاعات حاصل از یک روش آزمایشگاهی اهمیت داشته باشد. (۵ و ۲۴-۲۰)

سابقه خانوادگی ژنتیکی الگوهای وراثت را نشان می دهد که به راحتی در یک خانواده در قالب یک شجره نامه قابل مشاهده است. الگوی وراثت همچنین قادر به تمایز بین شرایطی مشابه در حالی که وراثت متفاوتی را دارند می باشد. سابقه خانوادگی ژنتیکی ممکن است کمک به تشخیص بیماری نماید. در نظر گرفتن علائم مشابه یا مرتبط که در چندین نفر از اعضای یک خانواده رخ می دهد، این حقیقت را نشان می دهد که در واقع همه آنها یک تشخیص واحد دارند. بعلاوه اطلاعات سابقه خانوادگی می تواند استراتژی های مدیریت، آزمایش ها و درمان را تحت تاثیر قرار دهد و برای شناسایی صحیح رابطه بیولوژیکی هر یک از اعضا خانواده با فرد مبتلا ضروری است، بنابراین مدیریت صحیح درمان و دستورالعمل های مناسب را می توان ارائه داد و افرادی که از این سابقه خانوادگی شناخته شده برای انجام آزمایش ژنتیک بهره مند شوند نیز ممکن است شناخته شوند. در این موارد راهکارهای مدیریت، بررسی و نظارت مانند کولونوسکوپی و یا مطالعه جهش های به ارث برده شده برای سایر اعضای خانواده که ممکن است در معرض خطر باشند، مفید است. سابقه خانوادگی ژنتیکی ممکن است نیاز به ارجاع برای نظر متخصص برجسته را روشن نماید، چنانچه فردی که در معرض خطر بالاتر یک بیماری در نتیجه سابقه فامیلی مثبت می باشد (مانند تشخیص مشکوک به سندرم مارفان)، ممکن است برای ارجاع به نظر متخصص مناسب باشد. و در آخر این که جمع آوری سابقه خانوادگی ژنتیکی به توافق در ایجاد ارتباط با بیماران کمک می کند و علاوه بر داشتن مزایای پزشکی فرصت هایی برای بیمار ایجاد می کند تا با ایجاد اعتماد و پرسش در مورد هرگونه تصورات غلط در مورد نشانه یا بیماری خود را اصلاح نماید. از آنجا که اطلاعات سابقه خانوادگی برای مواردی چون تولد، مرگ، و دیگر رویدادهای مهم در یک خانواده به روز می شود، بنابراین می تواند با زمان بروز گردند. (۲۲، ۲۷-۲۵)

مشاوره ژنتیک چیست؟

مشاوره ژنتیک یک درمان روانی نیست بلکه در آن فرد را با تمام اطلاعات مورد نیاز به تصمیم گیری در مورد این که آیا باید یک آزمون ژنتیکی انجام شود آشنا می کنند. بنابراین هدف از مشاوره ژنتیک ممکن است ارائه اطلاعاتی در مورد: پیامدهای آزمایش مثبت برای این بیماری، از

آزمایش ژنتیک چیست؟

آزمایش های ژنتیک به شناسایی تغییرات در کروموزوم، ژن یا پروتئین می پردازد. آزمون اختلال ژن ها در واقع مطالعه DNA گرفته شده از خون، مایعات بدن یک فرد و یا بافت می باشد که در آن خطاهای بزرگ ژن ها شامل از دست رفتن یا اضافه شدن یک بخش از DNA، تغییرات کوچک در DNA و دیگر خطاها شامل ژن هایی که بیش از حد فعال هستند، ژن هایی که خاموش هستند، و یا به طور کامل از دست رفته اند می باشد. همه این آزمون ها برای شناسایی تفاوت بین ژن در حال آزمایش و آنچه که می توان به عنوان یک نسخه طبیعی ژن نام برد طراحی شده است. (۱۷، ۳۲) با این حال، در انجام آزمایش ژنتیک محدودیت وجود دارد چرا که تنها در صورتی مفید است که یک جهش ژنتیکی خاص باعث یک بیماری خاص می شود مثلا یک جهش شناخته شده در ژن بیماری هانتینگتون، اما برای بسیاری از شرایط برای مثال، دیابت ممکن است صدها و یا حتی هزاران جهش مختلف در یک ژن خاص اتفاق بیفتد و عملا انجام آزمایش ژنتیک را غیر ممکن می کند. (۱۵، ۱۶) مطالعه ویژگی های کروموزوم یک شخص، از جمله ساختار، تعداد و آرایش نیز دارای اهمیت است. این مطالعات نشان میدهد که قطعاتی از یک کروموزوم می تواند از دست رفته، اضافه و یا حتی به بخش های مختلف بر روی کروموزوم دیگری نقل مکان کند و با روش های مختلف مانند کاریوگرام یک عکس از همه کروموزوم های یک فرد برای مثال، در مطالعه سندرم داون که در آن کروموزوم اضافی ۲۱ وجود دارد و همچنین آزمون تجزیه و تحلیل فلورسنت هیبریدیزاسیون در محل (FISH) که در آن می توان بخش های خاصی از کروموزوم که یا کم و یا اضافه شده (دیستروپی عضلانی دوشن) مطالعه کرد. (۱۲، ۳۳)

انجام تست های بیوشیمیایی برای مطالعه مقدار و یا فعالیت های پروتئین های کلیدی دارای اهمیت هستند. هر تغییر در ژن حاوی کد DNA برای ساخت پروتئین، می تواند فعالیت و یا با مقدار غیر طبیعی پروتئین ها همراه باشد. برای مثال در غربالگری بیوشیمیایی نوزادان می توان شیرخواران مبتلا به شرایط متابولیکی مانند فنیل کتون اوری را تشخیص داد. (۳۴) نتایج حاصل از یک آزمون ژنتیکی می تواند در تایید و یا رد یک بیماری ژنتیکی مشکوک، یا کمک به تعیین احتمال ابتلای فرد و یا انتقال یک اختلال ژنتیکی کمک کند. در حال حاضر بیش از ۱۰۰۰ تست ژنتیکی در حال استفاده و تعداد بیشتری نیز در حال توسعه است. این آزمایش ها در غربالگری نوزادان برای شناسایی اختلالات ژنتیکی بعد از تولد، آزمون های تشخیصی برای تعریف و یا رد کردن یک بیماری ژنتیکی خاص، برای شناسایی افرادی که حامل یک نسخه از یک جهش ژنی هستند، آزمایش های قبل از تولد (دوران بارداری) برای تشخیص تغییرات ژنی در جنین، آزمایش تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی

برای بیماری ارثی آلیزایمر مشخص شده است. بنابراین تاریخچه خانوادگی دقیق برای کمک به تعریف وقوع یک اختلال ژنتیکی در یک خانواده بسیار سودمند می باشد. (۵، ۲۳، ۲۴)

باید توجه داشت که برخی از بیماری های ژنتیکی مانند دیستروپی عضلانی دوشن، هموفیلی و بسیاری از موارد سندرم داون، سندرم حذف کروموزومی، و دیگر اختلالات کروموزومی می تواند در نتیجه جهش های خود بخودی ایجاد گردد، بنابراین باید توجه داشت، بروز یک اختلال ژنتیکی در عدم وجود یک سابقه خانوادگی را نمی توان رد کرد. (۲۹)

چه و چه مقدار اطلاعات باید در یک شجره نامه وجود وارد شود؟

برای گرفتن سابقه خانوادگی، تصمیم گیری برای آنکه چه میزان اطلاعات و این که از چه افرادی نیاز به جمع آوری هستند، مهم می باشد. گاهی اوقات پرسش هایی با هدف شناسایی اعضای خاص خانواده به جای گرفتن یک سابقه خانوادگی در مورد تمام شرایط پزشکی لازم است و شناسایی افرادی که حامل یا دارای یک بیماری ژنتیکی می باشند که اخیرا شناخته شده است یا پیشنهاد انجام آزمایش خاص در سایر اعضای خانواده که در برنامه های غربالگری پیش از تولد و یا نوزادان را پیشنهاد می کند، را شامل می شود. در زمان های دیگر ممکن است برای ایجاد یک تصویر دقیق از سابقه خانوادگی سوالاتی در مورد شرایط پزشکی پرسیده شود از جمله این که آیا هرگونه اختلالات ژنتیکی در یک خانواده وجود دارد و این که سوالاتی مبنی بر تعداد افراد مبتلا به اختلالات مانند دیابت، بیماری های قلبی عروقی و سرطان که برای استفاده از سابقه خانوادگی به عنوان شناسایی عوامل خطر در طی مشاوره به یک فرد برای پیشگیری ارائه می شود، نیز پرسیده می شود. در نهایت پرسش در رابطه با اختلالات شایع در خانواده (به عنوان مثال سرطان پستان یا روده بزرگ) که در آن یک اختلال تک ژنی ممکن است مستعد کننده این بیماری باشد، این افراد را می توان برای نیل به هدف تحت نظر قرارداد. (۱۸، ۲۷)

چند نسل برای گرفتن سابقه خانوادگی باید وارد شوند؟

در موارد مشکوک و در اهداف ویژه برای ایجاد یک تصویر کامل از بیماری در خانواده، و یا سعی در کاهش الگوی ارث در اعضای خانواده که تحت تاثیر بیماری قرار دارند بهتر است سه نسل مورد بررسی قرار گیرند. سوالاتی در مورد دو و یا بیش از چهار نسل نیز ممکن است بسته به اساس ژنتیکی بیماری و اندازه خانواده مرتبط باشد. حداقل افرادی که برای جمع آوری اطلاعات در سابقه خانوادگی لازم است شامل بستگان درجه یک فرد شامل کودکان، خواهر و برادر و پدر و مادری باشد. این تعداد ممکن است برای اطلاع رسانی به یک تصمیم بالینی کافی باشد اما ممکن است برای تکمیل این اطلاعات و ایجاد اطمینان و یا ارجاع به یک متخصص، سایر بستگان نیز نیاز باشد. (۲۸، ۳۱)

باشند (۳۸ و ۳۹) از رایج ترین بیماری های ژنتیکی بالینی که منجر به اختلال عملکرد کبد در بزرگسالان می گردد بیماری ویلسون، هموکروماتوز ارثی و کمبود آلفا-۱-آنتی تریپسین را می توان نام برد. پیشرفت در زیست شناسی مولکولی به شناسایی و توصیف نقص ژنتیکی این بیماری ها شد و در نتیجه، آزمایش ژنتیک برای جهش های بیماری زا برای بسیاری از این اختلالات البته با نقاط قوت و محدودیت هایی در دسترس است. به طوری که آزمایش ژنتیک در هموکروماتوز ارثی به دلیل درجه بالایی از تکرار جهش هموزیگوت C282Y در میان بیماران اروپایی تبار شمال و تاثیر زیاد آن بر وضعیت بالینی دارای اهمیت بیشتری می باشد. در حالی که در سایر بیماری های کبدی ژنتیکی به دلیل بالا بودن تعداد جهش های احتمالی و تاثیر بالینی متغیر آزمایش ژنتیک کمتر مفید است. با این حال، آزمایش غربالگری مبتنی بر فنوتیپ غیرتهاجمی و درمان های خاص برای اکثر بیماری های کبدی ژنتیکی در دسترس هستند (۳۶ و ۴۰).

روایت بیماری در یک خانواده به عنوان فرصتی برای مطالعه شجره نامه

خانواده مورد بحث حاوی اطلاعات مفید و آموزنده ای بوده و بحث پیرامون شرایط بالینی افراد خانواده نشان می دهد که افرادی از این خانواده از بیماری ارثی که بروز آن به طر. عمدتاً در جوانی رخ می دهد، رنج می بردند. همانطور که در شکل ۱ در شجره نامه این خانواده مشاهده می شود هفت نفر از افراد خانواده ای شامل پدر و شش فرزند (یک فرزند از همسر اول و پنج فرزند از همسر دوم)، در طی مدت ۳۸ سال (سال های ۲۰۰۵-۱۹۶۸ میلادی) در نتیجه ابتلا به بیماری با علائم کبدی و ریوی فوت شدند. مطالعات بالینی و آزمایشگاهی در کشورهای آمریکا و اطریش نشان داد که پدر خانواده در سن ۴۸ سالگی و در نهایت با آنمی ثانویه و سیروز کبد فوت کرده اند. همزمان با پدر فرزند پنجم در آمریکا با علائم بیماری قلبی مورد عمل جراحی کامل شکم قرار می گیرند و با خارج کردن طحال پس از ۵ سال و در سن ۲۶ سالگی فوت کردند. در طی سال های بیماری ایشان فرزند دوم بدلیل وضعیت غیر طبیعی ریه ها و کبد در بیمارستانی در کشور کانادا تحت بررسی قرار گرفتند، که در گزارشی از شرایط بسیار نادر بیماری و نبود شواهد قبلی از این بیماری اشاره شده است که منجر به فوت بیمار در سن ۳۳ سالگی شد. پس از حدود ۱۰ سال فرزند اول با تشخیص فیروز بینایی ریه در سن ۵۰ سالگی فوت می شوند. و همزمان با ایشان در فرزند نهم بیماری شدت یافته که با نظر متخصصان ایرانی مبنی بر ناشناخته بودن بیماری و لزوم پیوند کبد در سال ۱۹۹۲ به انگلستان منتقل شدند که در طی انتظار در لیست پیوند در سن ۳۵ سالگی در اثر خونریزی مغزی فوت می کنند. کمتر از پنج سال بعد فرزند دهم در کشور آمریکا تحت عمل جراحی پیوند کبد قرار گرفتند اما ایشان نیز در سن ۴۲ سالگی فوت می کنند. و در نهایت در سال ۲۰۰۵ فرزند ششم خانواده در اثر بیماری مشابه در آمریکا کاندید پیوند کبد بودند که در اثر خونریزی مغزی در بیمارستانی در سانفرانسیسکو فوت کردند. گزارش اتوپسی بیمار به نارسایی کبد با منشا ناشناخته اشاره شده است.

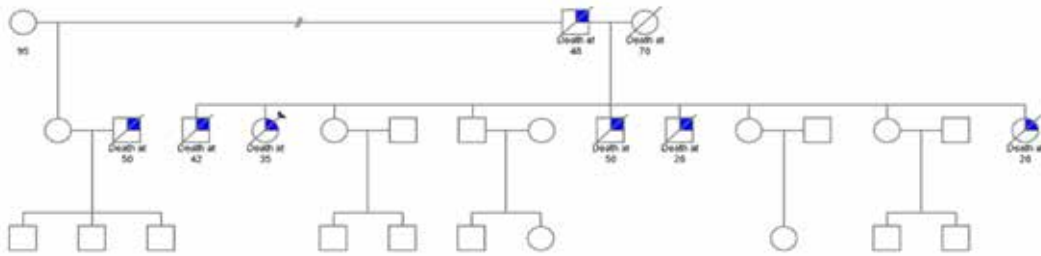
(PGD) برای تشخیص تغییرات ژنتیکی در جنین با استفاده از روش هایی مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF) و انواعی از تست های پیش بینی برای تشخیص جهش های ژنتیکی در ارتباط با اختلالات پس از تولد در افرادی که یکی از اعضای خانواده با یک اختلال ژنتیکی همراه هستند برای مثال، اختلال ژنتیکی هموکروماتوز ارثی قبل از هر گونه علائم یا نشانه انجام می شوند. (۳۲، ۳۵)

آزمایش ژنتیک و مدیریت بیماری های گوارشی ارثی: سیروز کبدی

ارزیابی اولیه از یک سابقه خانوادگی در یک بیمار گوارشی یا کبد و سرطان های مرتبط به آن اطلاعات با ارزشی در تعیین میزان خطر ابتلا در سایر افراد خانواده به خصوص در بستگان درجه یک و دو را فراهم می کند. در این صورت آزمایش های ژنتیک در افرادی که از طریق ارزیابی سابقه خانوادگی بیشترین شانس ابتلا به بیماری را دارند، برای تایید تشخیص و یا میزان خطر ابتلا به بیماری انجام می گیرد. بیمارانی که معیارهای بالینی برای یک سندرم و همچنین افرادی که جهش سلول زایا در آن ها مشخص شده، باید اقدامات نظارتی مناسب به منظور به حداقل رساندن خطر ابتلا به بیماری و یا سندرم خاص را انجام دهند. (۳۶) بیماری های ارثی کبد یک گروه از اختلالات متابولیکی و ژنتیکی هستند که به طور معمول سبب نارسایی مزمن کبدی می شوند، دارای شیوع متغیر اما بسیاری از آنها جزء بیماری های نادر بوده که اغلب ناشی نقص و تغییر در عملکرد یک پروتئین، آنزیم یا ناقل مسیر سوخت و ساز هستند. با توجه به افزایش تعداد بیماری های ژنتیکی کبد و پیچیدگی ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ و نیاز به مشاوره چند منظوره به خانواده ها، همکاری دقیق بین پزشکان و آزمایشگاه مولکولی در این فیلد اجباری است. (۲۶، ۳۷)

نارسایی مزمن کبدی مستعد کننده سیروز، در تعدادی از بیماری های ژنتیکی و با درجات متفاوتی از پیامد و سن شروع علائم بالینی و داده های آزمایشگاهی بوده که می توانند با هم تداخل داشته بنابراین ارائه یک تشخیص افتراقی ضروری است. پیشرفت های اخیر در فهم ژنتیک و پاتوفیزیولوژی بیماری های کبدی ارثی در بکارگیری استراتژی های جدیدی برای تشخیص این شرایط گردیده است. این روش های تشخیصی در این بیماری های ژنتیکی منجر به کاهش روش های تهاجمی و گران قیمت و در عین حال پرهیز از خطا در تشخیص شده است. در واقع، شناسایی ژن بیماری یک راهکار مهم در تشخیص در افرادی است که در معرض سیروز کبدی زود هنگام است. فن آوری های جدید در دسترس بودن تعیین توالی با توان بالا میتواند به تجزیه و تحلیل مولکولی گسترده و با هزینه های معقول بکار گرفته می شود، بویژه در نوع نادر بیماری های کبدی. با این حال، ما معمولاً با عدم ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ برخورد می کنیم، بنابراین مطالعات پروتئوم و ژنومیکس کاربردی برای مطالعه اثر جهش ممکن است راهنمای پزشکان در تجویز درمان

1. Pre-implantation genetic diagnosis (PGD or PIGD)
2. In vitro fertilization (IVF)



Family with several liver cirrhosis death

شکل ۱: شجره نامه مربوط به یک خانواده با مرگ ناشی از سیروز کبدی که به تکرار رخ داده است.



جمع آوری نمونه‌های بیولوژی برای انجام مطالعات ژنتیکی - بیوبانک‌ها

لزوم وجود امکانات لازم در پژوهش‌های بالینی توسط مجموعه‌ای از ذخیره‌سازی، پردازش، حفظ و عرضه مواد بیولوژی و اطلاعات مرتبط به آن‌ها براساس روش‌های عملیاتی و استاندارد حقوقی و اخلاقی، ایجاد بانک‌های ذخایر زیستی را رقم زده است. این ذخایر زیستی علاوه بر مطالعات در مفاهیم پزشکی و فارماکوژنومیک می‌توانند در توسعه فن‌آوری‌های جدید مانند تعیین توالی ژنوم با توان بالا، ریزآرایه‌های بافتی و پروتئومیکس اهمیت داشته باشند، و همچنین برای به حداقل رساندن زمان تشخیص و به حداکثر رساندن دسترسی به بافت مورد نظر در درمان مفید باشند. بر این اساس بیوبانک‌ها منابعی از نمونه‌های زیستی، اطلاعات وضعیت فیزیکی و رفتاری افراد و همچنین پیامد بیماری‌ها است که برای انجام تحقیقات، آزمایشات بالینی و یا دنبال نمودن وضعیت سلامت جامعه شکل می‌گیرند. (۱۷، ۴۲، ۴۳)

مشارکت افراد جامعه و بیماران برای توسعه بیوبانک حیاتی است. یک نظرسنجی گسترده در سطح اروپا نشان داد که دوسوم از پاسخ‌دهندگان اطلاعی از بیوبانک ندارند. با این حال، تحقیقات مشابه نشان می‌دهد آگاهی دادن افراد جامعه عامل تاثیر گذار در حمایت از بیوبانک است. بیوبانک نیاز به افرادی دارد که وقت و نمونه‌های بیولوژیکی خود را اهدا نمایند و آمادگی برای رضایت از استفاده نمونه‌ها و اطلاعات خود را در آینده داشته باشند. این فرایند با نظارت اخلاقی در اصل تاسیس و اداره هر بیوبانک صورت می‌گیرد. مشارکت شرکت‌کنندگان ممکن است براساس یک انتظار متقابل، چه انتظارات فردی مانند بازپرداخت سود مشارکت و یا انتظارات اجتماعی مانند توسعه پژوهش صورت پذیرد. گفتگوی عمومی بین محققان، عموم مردم و شرکت‌کنندگان بالقوه می‌تواند این فرصت را برای افراد ایجاد نماید تا نگرانی‌های خود را در رابطه با مشارکت آنها اظهارکنند. این عملکرد به بیوبانک کمک خواهد کرد تا بهترین دستورالعمل کاری را برای محافظت از حقوق شرکت‌کنندگان بکار برد. (۴۴) تحقیقات نشان داده است که افراد تمایل بیشتری به شرکت و استفاده از نمونه‌ها و داده‌های مربوط به آن در تحقیقاتی که توسط دولت پایه‌گذاری شده هستند و بسیاری از شرکت‌کنندگان نظرات منفی در مورد استفاده‌های تجاری از

اطلاعات بالینی و بررسی سوابق بیماران این خانواده در ابتدا تشخیص Osler-Weber-Rendu Syndrome (OWR) را مطرح می‌کند. این بیماری با تظاهرات بالینی متفاوت بروز می‌کند اما معمول‌ترین تظاهرات بالینی آن تلانژکتازی پوستی است. تلانژکتازی بیماری است که در هر موضع از بدن امکان بروز دارد که با اتساع مویرگ‌ها، که عموماً بشکل خوشه‌های کوچک قرمز یا بنفش رنگ به نظر می‌رسد، و اغلب در ظاهر شبیه تار عنکبوت بر روی پوست و یا سطح عضوهای دیگر نمایان می‌شود. هرچند که گزارش بالینی و آزمایشگاهی این بیماران OWR را نشان نمی‌داد، اما در همه افراد فوت شده درگیری کبد و ریه با فیستول‌های شریانی گزارش شده است. به طور کلی در کبد فیستول‌های ارتریوونوس و یا ارتریوپورتال سبب گردش خون پرفشار می‌گردند که در نهایت پورتال هیپرشن حاد با یا بدون فیروز را ایجاد می‌کند. در این شرایط شاید پیوند کبد بهترین گزینه درمانی برای این بیماران نبوده باشد. بنابراین لزوم کاربرد آزمایش‌های ژنتیکی برای تشخیص یا رد این بیماری ضروری بنظر می‌رسید. امروزه انجام آزمایش‌های ژنتیک برای تشخیص این گونه بیماری‌های ناشناخته بسیار ارزشمند است. بیماری OWR که تحت عنوان Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) نیز شناخته شده است، یک اختلال ژنتیکی با الگوی اتوزومال غالب، می‌باشد که در آن فرد مبتلا حامل ژن غیر طبیعی بوده و ۵۰٪ شانس انتقال ژن معیوب به فرزندان برای به ارث دادن بیماری را دارد. دارا بودن دو نسخه غیر طبیعی از ژن سازگار با زندگی نیست و از این رو هیچ هموزیگوت این بیماری گزارش نشده است. کسانی که با علائم این بیماری هیچ یک از بستگان مبتلا به این بیماری را ندارند به نظر می‌رسد حامل یک جهش جدید باشند. تاکنون پنج نوع ژنتیکی این بیماری شناخته شده است، که سه نوع آن به ژن‌های خاصی در ارتباط است در حالی که دو نوع باقی مانده با یک لکوس ویژه مربوط می‌شوند. بیش از ۸۰٪ از تمام موارد بیماری به علت جهش در ژن‌های ENG و ACVRL1 رخ میدهد اما بیش از ۶۰٪ جهش‌های مختلف شناخته شده است که لزوم استفاده از روش تعیین توالی با توان بالا برای لکوس این ژن‌ها را ضروری می‌سازد. (۴۱)

محیطی مشخص نیست. در اکثر بیماری‌ها در انسان، نه الگوی واضح وراثتی و نه علت محیطی کاملاً تعریف شده‌ای وجود دارد. در سرطان‌ها ی مشخصی از انواع شایع مانند سرطان روده عوامل ژنتیکی در سبب شناسی نقش حائز اهمیت اما نه انحصاری ایفا می‌کنند. در حالی که در انواع غیر ارثی سرطان روده بزرگ، سن بروز بیماری بالای ۶۰ سال است اما نوع ژنتیکی این سرطان در افراد جوان و کمتر از ۵۰ سال دیده می‌شود. لازم است مشاوره ژنتیک و رسم شجره نامه بعنوان یک فرآیند ارتباطی به منظور بررسی مشکلات ناشی از رخ دادن یا احتمال رخ دادن یک بیماری در خانواده و همچنین ایجاد زمینه پژوهش‌های تکمیلی بر روی علل ژنتیکی آن انجام گیرد. در بسیاری موارد، بیماری‌های ناشی از عوامل ژنتیکی با تشخیص زودرس، قابل پیشگیری بوده و با غربالگری افراد به ویژه افرادی که در خانواده سابقه ابتلا به بیماری وجود دارد می‌توان افراد و استعداد ابتلا به بیماری را قبل از بروز علائم بیماری شناسایی و درمان‌های لازم را برای آنان به کار برد.

نمونه‌هایشان را داشتند. این فرآیند می‌تواند روابط متقابل بین شرکت‌کنندگان و بیوبانک را به چالش کشد چرا که نمونه‌های بیولوژیکی افراد و اطلاعات وضعیت سلامتی آنها که برای استفاده درصنعت بیمه، پلیس و یا کارفرمای شرکت‌کنندگان استفاده می‌شود، ممکن است به منازعه کشیده شود. بنابراین این سوء ظن بین انواع بیوبانک باید به اطمینان تبدیل شود. شرکت‌کنندگان در بیوبانک برخی از بیماری‌های خاص نیز باید مزایای استفاده از نمونه خود توسط شرکت‌های دارویی برای توسعه درمان یا داروهای جدید را درک نمایند. بنابراین در فرم رضایت نامه‌ها، درساماندهی بیوبانک در آغازنمونه‌گیری اجازه می‌دهد تا نمونه و اطلاعات فردی به دست آمده برای هر دو مجموعه عمومی و تجاری در دسترس باشد. (۴۵)

نتیجه‌گیری

در بسیاری از بیماری‌ها تمایز بین عوامل سبب شناسی ژنتیکی و

REFERENCES:

1. Serre D, Pääbo S. Evidence for gradients of human genetic diversity within and among continents. *Genome Res* 2004;14:1679-85.
2. Banoei MM, Chaleshtori MH, Sanati MH, Panahi MS, Majidizadeh T, Rostami M, et al. Diversity and relationship between Iranian ethnic groups: human dopamine transporter gene (DAT1) VNTR genotyping. *Am J Hum Biol* 2007;19:821-6.
3. Bherer C, Labuda D, Roy-Gagnon MH, Houde L, Tremblay M, Vézina H. Admixed ancestry and stratification of Quebec regional populations. *Am J Phys Anthropol* 2011;144:432-41.
4. Guo G, Wang L, Liu H, Randall T. Genomic assortative mating in marriages in the United States. *PLoS One* 2014;9:e112322.
5. Hohman TJ, Bush WS, Jiang L, Brown-Gentry KD, Torstenon ES, Dudek SM, et al. Discovery of gene-gene interactions across multiple independent data sets of late onset Alzheimer disease from the Alzheimer Disease Genetics Consortium. *Neurobiology of aging*. 2016;38:141-50.
6. Pattin KA, Moore JH. Role for protein-protein interaction databases in human genetics. *Expert Rev Proteomics* 2009;6:647-59.
7. Skinner MK. Environmental Epigenetics and a Unified Theory of the Molecular Aspects of Evolution: A Neo-Lamarckian Concept that Facilitates Neo-Darwinian Evolution. *Genome Biol Evol* 2015;7:1296-302.
8. Penny D. Epigenetics, Darwin, and Lamarck. *Genome Biol Evol* 2015;7:1758-60.
9. Morgan DK, Whitelaw E. The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mamm Genome* 2008;19:394-7.
10. Skuse DH. Genomic imprinting of the X chromosome: a novel mechanism for the evolution of sexual dimorphism. *J Lab Clin Med* 1999;133:23-32.
11. Trerotola M, Reli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics* 2015;9:17.
12. Ligon AH, Kashork CD, Richards CS, Shaffer LG. Identification of female carriers for Duchenne and Becker muscular dystrophies using a FISH-based approach. *Eur J Hum Genet* 2000;8:293-8.
13. Bloom JS, Ehrenreich IM, Loo WT, Lite TL, Kruglyak L. Finding the sources of missing heritability in a yeast cross. *Nature* 2013;494:234-7.
14. Matullo G, Di Gaetano C, Guarrera S. Next generation sequencing and rare genetic variants: from human population studies to medical genetics. *Environ Mol Mutagen* 2013;54:518-32.
15. Al-Allaf FA, Athar M, Abduljaleel Z, Taher MM, Khan W, Ba-Hammam FA, et al. Next generation sequencing to identify novel genetic variants causative of autosomal dominant familial hypercholesterolemia associated with increased risk of coronary heart disease. *Gene* 2015;565:76-84.
16. Bahassi el M, Stambrook PJ. Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics. *Mutagenesis* 2014;29:303-10.
17. Blackburn HL, Schroeder B, Turner C, Shriver CD, Ellsworth DL, Ellsworth RE. Management of Incidental Findings in the Era of Next-generation Sequencing. *Curr Genomics* 2015;16:159-74.
18. Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, Gwinn M, Faucett A, Houry MJ. Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? *Genet Med* 2002;4:304-10.
19. Beadles CA, Ryan Wu R, Himmel T, Buchanan AH, Powell KP, Hauser E, et al. Providing patient education: impact on quantity and quality of family health history collection. *Fam Cancer* 2014;13:325-32.
20. Armel SR, McCuaig J, Finch A, Demsky R, Panzarella T, Murphy J, et al. The effectiveness of family history ques-

- tionnaires in cancer genetic counseling. *J Genet Couns* 2009;18:366-78.
21. Mohamadkhani A, Katoonizadeh A, Poustchi H. Immune-Regulatory Events in the Clearance of HBsAg in Chronic Hepatitis B: Focuses on HLA-DP. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:5-13.
 22. Marino MJ. Lessons learned from family history in ocular genetics. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:341-5.
 23. Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015;38:295-308.
 24. Alexander EL, Butler RK, Guimond C, Butler B, Sadovnick AD. Accuracy of reported family history and effectiveness of medical record requests in genetic counseling for Alzheimer disease. *J Genet Couns* 2011;20:129-35.
 25. Thomas MJ, Battle RW. Something Old, Something New: Using Family History and Genetic Testing to Diagnose and Manage Athletes with Inherited Cardiovascular Disease. *Clin Sports Med* 2015;34:517-37.
 26. Wood ME, Flynn BS, Stockdale A. Primary care physician management, referral, and relations with specialists concerning patients at risk for cancer due to family history. *Public Health Genomics* 2013;16:75-82.
 27. Bernhardt BA, Biesecker BB, Mastromarino CL. Goals, benefits, and outcomes of genetic counseling: client and genetic counselor assessment. *Am J Med Genet* 2000;94:189-97.
 28. Miller EM, Hinton RB. A pediatric approach to family history of cardiovascular disease: diagnosis, risk assessment, and management. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:187-205.
 29. Lubin MB, Lin HJ, Vadheim CM, Rotter JI. Genetics of common diseases of adulthood. Implications for prenatal counseling and diagnosis. *Clin Perinatol* 1990;17:889-910.
 30. Mohamadkhani A, Akbari MR, Ghanbari R, Naderi E, Rezanejad-Asl P, Pourshams A. Direct Sequencing of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Revealed an Intronic Variant rs201231411 in Iranian Patients with Pancreatic Cancer. *Middle East J Dig Dis*. 2015;7:14-8.
 31. Gaff CL. Identifying clients who might benefit from genetic services and information. *Nurs Stand* 2005;20:49-53.
 32. Guo L, Milburn MV, Ryals JA, Lonergan SC, Mitchell MW, Wulff JE, et al. Plasma metabolomic profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E4901-10.
 33. Geigl JB, Uhrig S, Speicher MR. Multiplex-fluorescence in situ hybridization for chromosome karyotyping. *Nat Protoc* 2006;1:1172-84.
 34. Aroor AR. Molecular clinical biochemistry in laboratory medicine: the present and the future. *Indian J Clin Biochem* 2011;26:101-3.
 35. Annan JJ, Gudi A, Bhide P, Shah A, Homburg R. Biochemical pregnancy during assisted conception: a little bit pregnant. *J Clin Med Res* 2013;5:269-74.
 36. Rinaldo P, Hahn S, Matern D. Clinical biochemical genetics in the twenty-first century. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:22-6; discussion 27.
 37. Mohamadkhani A, Bastani F, Khorrami S, Ghanbari R, Eghtesad S, Sharafkhah M, et al. Negative Association of Plasma Levels of Vitamin D and miR-378 With Viral Load in Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Hepat Mon* 2015;15:e28315.
 38. Scorza M, Elce A, Zarrilli F3, Liguori R, Amato F, Castaldo G. Genetic diseases that predispose to early liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2014;2014:713754.
 39. Shahnazari P, Sayehmiri K, Minuchehr Z, Parhizkar A, Poustchi H, Montazeri G, et al. The Increased Level of Serum p53 in Hepatitis B-Associated Liver Cirrhosis. *Iran J Med Sci* 2014;39:446-51.
 40. Ala A, Schilsky M. Genetic modifiers of liver injury in hereditary liver disease. *Semin Liver Dis* 2011;31:208-14.
 41. Rozenberg D, Leek E, Faughnan ME. Prevalence and nature of dyspnea in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Respir Med* 2015;109:768-77.
 42. Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *EPMA J* 2016;7:4.
 43. Mohamadkhani A, Poustchi H. Repository of Human Blood Derivative Biospecimens in Biobank: Technical Implications. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:61-8.
 44. Kobayashi E, Satoh N. Public involvement in pharmacogenomics research: a national survey on public attitudes towards pharmacogenomics research and the willingness to donate DNA samples to a DNA bank in Japan. *Cell Tissue Bank* 2009;10:281-91.
 45. Capocasa M, Anagnostou P, D'Abramo F, Matteucci G, Dominici V, Destro Bisol G, et al. Samples and data accessibility in research biobanks: an exploratory survey. *Peer J* 2016;4:e1613.