

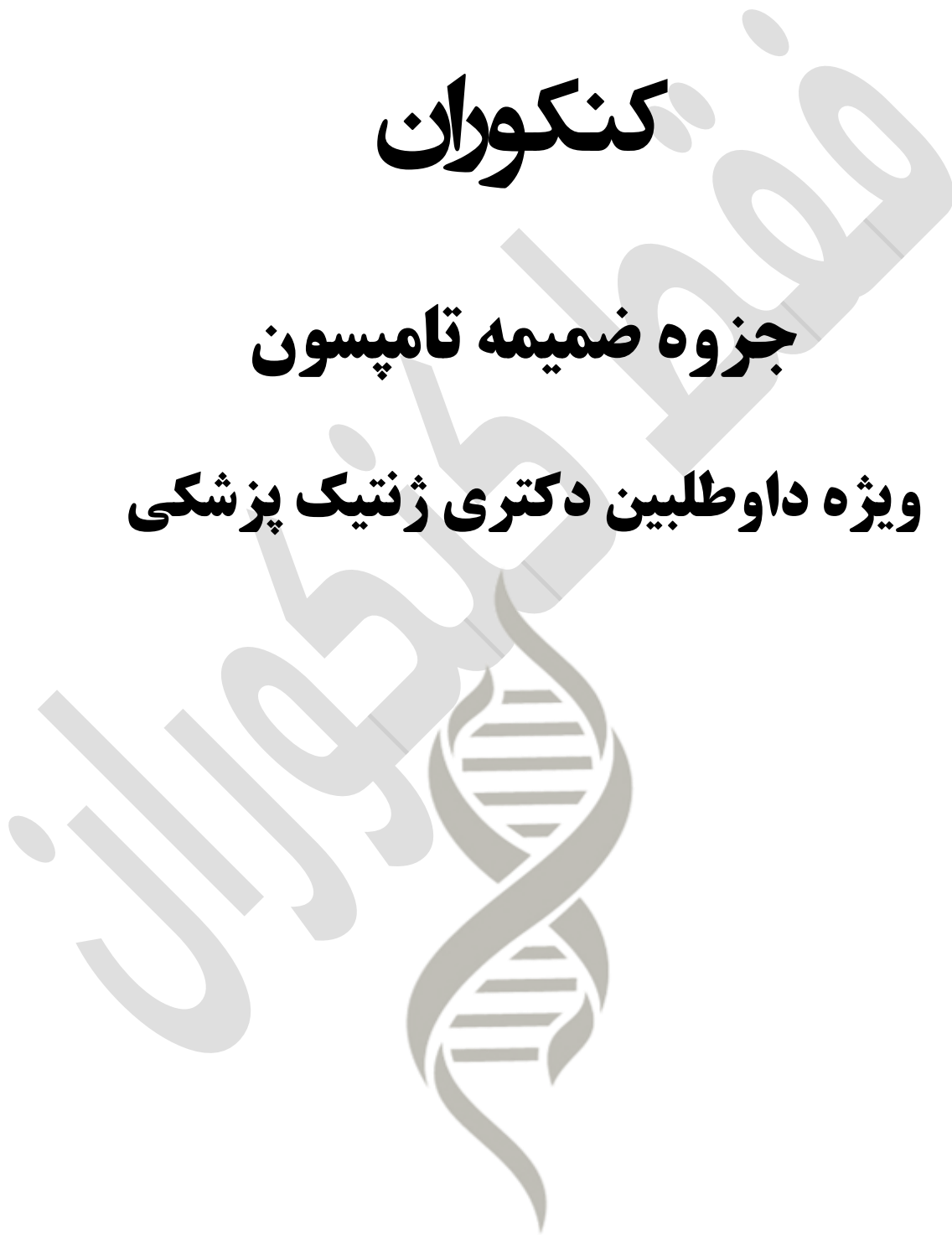


موسسه علمی آموزشی

کنکوران

جزوه ضمیمه تامپسون

ویژه داوطلبین دکتری ژنتیک پزشکی





جزوه حال حاضر حاصل بررسی کامل بخش های سوال خیز کتاب تامپسون می باشد که به همت اساتید کنکور ان برای موفقیت بیشتر شما عزیزان آماده شده است. و تعداد زیادی از سوالات طلایی کنکورهای سال های اخیر را پوشش داده است. امید است با فراگیری خط به خط آن ها به راحتی بتوانید از سد کنکور دکتری ژنتیک پزشکی با موفقیت عبور کنید. با کنکور ان پیروزی از آن شماست.

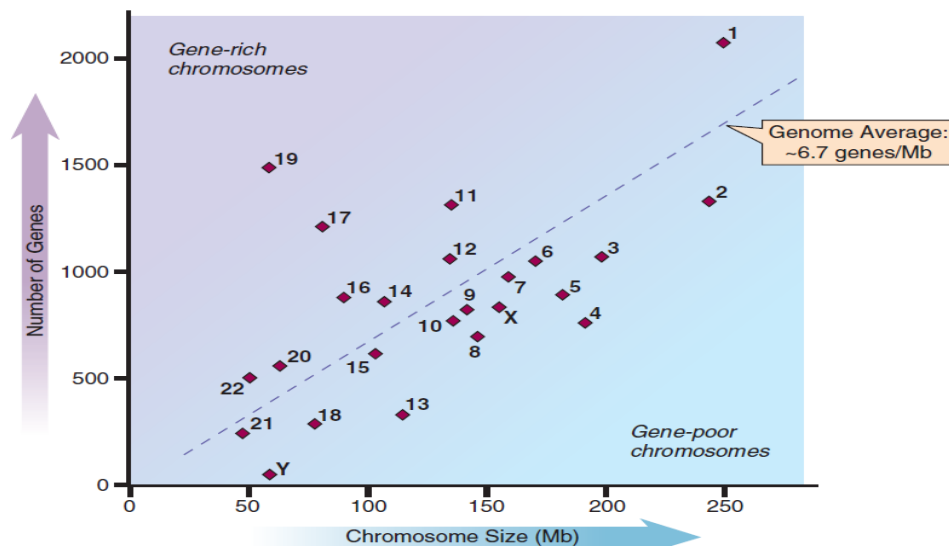


Figure 2.7 Size and gene content of the 24 human chromosomes. Dotted diagonal line corresponds to the average density of genes in the genome, approximately 6.7 protein-coding genes per megabase (Mb). Chromosomes that are relatively gene rich are above the diagonal and trend to the upper left. Chromosomes that are relatively gene poor are below the diagonal and trend to the lower right. (Based on data from European Bioinformatics Institute and Wellcome Trust Sanger Institute: *Ensembl release 70*, January 2013. Available from <http://www.ensembl.org>, v37.)

تعداد ترکیبات احتمالی ۲۳ جفت کروموزوم که می توانند در گامت ها وجود داشته باشند، ۲^{۲۳} (بیش از ۸ میلیون) است.

اگرچه تعداد کمی از ژن ها در ژنوم انسان فاقد اینترون هستند، اکثر ژن ها حداقل دارای یک اینترون هستند و در میانگین نه آگزون و طول ۲۵Kb به ازای هر ژن دارند.

در حالی که برخی از ژن ها فقط چند جفت کیلوباز طول دارند، برخی دیگر تا صدها کیلوباز طول دارند. همچنین، تعداد کمی از ژن ها بسیار بزرگ هستند (مانند ژن CTNAP2 در کروموزوم Y و ژن دیستروفین در کروموزوم X که منجر به دیستروفی عضلانی دوشن/بکر می شود و بیش از ۲ Mb اندازه دارد و البته کمتر از ۱٪ آن از آگزون های کد کننده تشکیل شده است. ژن کانال پتاسیم KCNIP4 دارای یک اینترون منفرد است که بیش از ۱ Mb اندازه دارد.

توالی های DNA که شباهت زیادی به ژن های شناخته شده دارند، اما غیرعملکردی هستند، pseudogenes نامیده می شوند و حدود ۲۰۰۰۰ شبه ژن مربوط به بسیاری از ژن ها و خانواده های ژنی مختلف در اطراف ژنوم وجود دارد.

بر اساس برآوردهای فعلی، حدود ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ ژن ncRNA به اضافه ۲۰۰۰۰ ژن کد کننده پروتئین وجود دارد. بنابراین مجموعه ncRNA ها تقریباً نیمی از ژن های انسانی شناسایی شده را نشان می دهد.

بیش از ۱۰۰۰ ژن miRNA شناسایی شده است. برخی از miRNA ها صدها mRNA را با ترکیب های متفاوتی از RNA های هدف در بافت های مختلف تنظیم می کنند. پیش بینی می شود که miRNA ها فعالیت ۳۰ درصد از کل ژن های کد کننده پروتئین در ژنوم را کنترل کنند.

واربانت های بیماری زا در ژن miRNA MIR96، در ناحیه ژنی که برای تشخیص mRNA (های) هدف آن حیاتی است، می تواند منجر به کاهش شنوایی پیشرونده در بزرگسالان شود.

سطوح نابجای کلاس های خاصی از miRNA ها در طیف گسترده ای از سرطان ها، اختلالات سیستم عصبی مرکزی و بیماری های قلبی عروقی گزارش شده است.



در سطح مولکولی، ژنوم به خوشه‌هایی از برهمکنش‌های ژنومی تقسیم می‌شوند که زمین‌های مرتبط توپولوژیکی (TADs) نامیده می‌شوند. مرزهای TAD ها اغلب غنی از CTCF، cohesion و پروتئین‌های mediator را نشان می‌دهند که با ایجاد حلقه‌های کروماتین به توپولوژی و ساختار TAD سه بعدی (۳D) ژنوم کمک می‌کنند. مرزهای ضعیف تر TAD ممکن است امکان تعامل بین TAD های مختلف (Inter TAD) را برای تنظیم ژن ها در فواصل ژنومی بزرگتر فراهم کند. با این حال، این اتفاق کمتر از فعل و انفعالات درون یک TAD (intra TAD) رخ می‌دهد. اختلال در ویژگی‌های کروماتین و عناصر تنظیم کننده ژن ممکن است بر برنامه‌های رونویسی تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، حذف ژنومی می‌تواند منجر به ترکیب (اتصال) TAD ها شود. مضاعف‌شدگی‌ها ممکن است نئو-TAD را تشکیل دهند. وارونگی، TAD ها را تغییر می‌دهد (ترتیب عناصر TAD را تغییر می‌دهد) و جابجایی‌ها می‌توانند برهمکنش‌های بین کروموزومی غیر همولوگ را تغییر دهند.

بیان موناآلی

TABLE 3.2 Allelic Imbalance in Gene Expression

Type	Characteristics	Genes Affected	Basis	Developmental Origin
Unbalanced expression	Unequal RNA abundance from two alleles due to DNA variants and associated epigenetic changes; usually < twofold difference in expression	5–20% of autosomal genes	Sequence variants cause different levels of expression at the two alleles	Early embryogenesis
Monoallelic expression				
• Somatic rearrangement	Changes in DNA organization to produce functional gene at one allele, but not other	Immunoglobulin genes, T-cell receptor genes	Random choice of one allele	B- and T-cell lineages
• Random allelic silencing or activation	Expression from only one allele at a locus, due to differential epigenetic packaging at locus	Olfactory receptor genes in sensory neurons; other chemosensory or immune system genes; up to 10% of all genes in other cell types	Random choice of one allele	Specific cell types
• Genomic imprinting	Epigenetic silencing of allele(s) in imprinted region	>100 genes with functions in development	Imprinted region marked epigenetically according to parent of origin	Parental germline
• X chromosome inactivation	Epigenetic silencing of alleles on one X chromosome in females	Most X-linked genes in females	Random choice of one X chromosome	Early embryogenesis

TABLE 4.1 Useful Databases of Information on Human Genetic Diversity

Description	URL
The Human Genome Project, completed in 2003, was an international collaboration to map and sequence the genome of our species. The draft sequence of the genome was released in 2001, and the “essentially complete” reference genome assembly was published in 2004.	https://www.genome.gov/human-genome-project http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index
The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) and the Structural Variation Database (dbVar) are databases of small-scale and large-scale variations, including single nucleotide variants, microsatellites, indels, and CNVs.	ncbi.nlm.nih.gov/snp/ ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/
The 1000 Genomes Project created a catalogue of common human genetic variation, using openly consented samples from people who declared themselves to be healthy. All data are publicly available. The International Genome Sample Resource (IGSR) maintains and shares the human genetic variation resource.	www.internationalgenome.org
The Genome Aggregation Database (gnomAD) reports variants from 125,748 exomes and 15,708 genomes (141,456 unrelated individuals) aligned on GRCh37 in v2.1 and 76,156 genomes from unrelated individuals aligned on GRCh38 in v3.0.	gnomad.broadinstitute.org
ClinVar is a freely accessible, public archive of reports of the relationships among human variants and phenotypes, with supporting evidence.	www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
The Human Gene Mutation Database is a comprehensive collection of published germline variants associated with or causing human inherited disease (currently including over >210,000 mutations in 8519 genes).	www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
The Database of Genomic Variants is a curated catalogue of structural variation in the human genome. As of 2023, the database contains over 8 million entries.	dgv.tcag.ca

CNV, Copy number variant; SNV, single nucleotide variant.

Updated from Willard HF: The human genome: a window on human genetics, biology and medicine. In Ginsburg GS, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine*, ed 3, New York, 2016, Elsevier.

TABLE 4.2 Common Variation in the Human Genome

Type of Variation	Size Range (Approx.)	Basis for the Variant	Number of Alleles
Single nucleotide variant	1 bp	Substitution of one or another base pair at a particular location in the genome	Usually 2
Insertion/deletions (indels)	1 bp–1 kb	<i>Simple</i> : Presence or absence of a short segment of DNA 1–1000 bp in length <i>Microsatellites</i> : Generally, a 2-, 3-, or 4-nucleotide unit repeated in tandem 5–25 times	<i>Simple</i> : 2 <i>Microsatellites</i> : typically ≥ 5
Copy number variant	1 kb \rightarrow \cong 3 Mb	Typically the presence or absence of 1-kb to 1.5-Mb segments of DNA, although tandem duplication of 2, 3, 4, or more copies can also occur	≥ 2
Inversions	Few bp \rightarrow 1 Mb	A DNA segment present in either of two orientations with respect to the surrounding DNA	2

bp, Base pair; kb, kilobase pair; Mb, megabase pair.

ریزماهوره ها به ویژه برای نقشه برداری ژنتیکی مفید هستند. در حال حاضر تعیین آلل ها در مکان های ریزماهوره چندگانه، روش انتخابی برای انگشت نگاری DNA است که برای آزمایش هویت استفاده می شود. به عنوان مثال، اداره تحقیقات فدرال ایالات متحده (FBI) در حال حاضر از ۲۰ STR برای پانل انگشت نگاری DNA خود استفاده می کند. دو فرد (به غیر از دوقلوهای تک تخمکی) بعید است که در هر ۲۰ جایگاه دقیقاً الهای مشابهی داشته باشند که پانل به طور مؤثر امکان تعیین قطعی این را می دهد که آیا نمونه ها از یک فرد گرفته شده اند یا خیر. اطلاعات در سیستم فهرست ترکیبی DNA FBI (CODIS) ذخیره می شود.

ارزیابی اهمیت بالینی یک واریانت ژنتیکی:

Population frequency: گر یک واریانت به فراوانی در بخش قابل توجهی فراتر از حد انتظار بر اساس شیوع بیماری، از جمعیت عمومی دیده شده باشد، به احتمال کمتری مسبب بیماری در نظر گرفته می شود. با این حال، فراوان بودن هیچ تضمینی برای خوش خیم بودن یک واریانت نیست. واریانت های پاتوژنتیک هوموزیگوت ایجاد کننده بیماری های اتوزومال مغلوب ممکن است به طور شگفت انگیزی رایج باشند، که عمدتاً در ناقلان هتروزیگوت بدون علامت وجود دارند. برعکس، واریانت های نادر لزوماً بیماری زا نیستند. بیشتر واریانت های یافت شده در یک توالی یابی آگروم یا ژنوم نادر هستند.

In silico assessment: الگوریتم های محاسباتی (کامپیوتری) می توانند با استفاده از اطلاعاتی مانند اینکه آیا اسید آمینه در موقعیت حفاظت شده پروتئین های ارتولوگ (در گونه های دیگر) قرار دارد یا نه، مکان ساختاری واریانت، احتمال آسیب رسانی به پروتئین را در مورد یک جهش missense ارزیابی کنند. الگوریتم های یادگیری چینی ابزارهایی از نظر دقت برای پیش بینی تأثیر عملکردی محدود هستند و بنابراین هرگز نمی توان به تنهایی برای تعیین قطعی بیماری زایی استفاده کرد.

Functional data: اگر یک واریانت بر فعالیت بیوشیمیایی in vitro، عملکرد سلول های کشت شده یا سلامت ارگانیزم مدل تأثیر منفی بگذارد، احتمال خوش خیم بودن آن کمتر است.

Segregation data: توارث واریانت با بیماری در خانواده را بررسی می کند.

De novo variant: ظهور یک اختلال شدید در یک کودک همراه با یک واریانت جدید در یک آگرون کدکننده که هیچ یک از والدین حامل آن نیستند (نوعی de novo) شواهد اضافی برای بیماریزا بودن آن واریانت است.

Variant characterization

splice یا تغییر جاسگاه splice. تأثیر هر کدام از انواع جهش ها ر عملکرد ژن قابل استنباط است، اما قطعی نیست. به عنوان مثال، یک واریانت synonymous که کدون اسید آمینه را تغییر نمی دهد ممکن است خوش خیم باشد اما ممکن است اثرات مضر بر روی splicing طبیعی داشته باشد و بیماری زا باشد. برعکس، ممکن است فرض شود که واریانت های خاتمه زودرس یا تغییر چارچوب همیشه مضر بوده و باعث بیماری می شوند. با این حال، چنین تغییری در انتهای ۳' یک ژن ممکن است پروتئین کوتاه شده ای تولید کند که هنوز عملکرد دارد و بنابراین یک تغییر خوش خیم است.

Prior occurrence: مشاهده چندین باره در مجموعه ای از بیماران مبتلا به اختلال مشابه، شواهد اضافی مهمی است مبنی بر بیماریزا بودن یک واریانت. حتی اگر یک واریانت missense جدید باشد (یعنی قبلاً هرگز گزارش نشده باشد) اگر در همان موقعیتی در پروتئین رخ دهد که سایر واریانت های بیماریزای missense شناخته شده باشد، احتمال بیماریزایی آن بیشتر است.



MLPA یک سنجش تعداد کپی هدفمند است که برای تشخیص حذف و مضاعف شدگی در سطح اگزون در یک ژن یا ناحیه کروموزوم هدف استفاده می شود. به عنوان مثال برای بررسی یک ژن خاص (مانند، DMD) یا سندرم ریزحذف/ریز مضاعف شدگی شناخته شده (به عنوان مثال، ۲۲q۱۱.۲) استفاده می شود. MLPA را می توان با آنالیز متیلاسیون (MS-MLPA) ترکیب کرد تا به طور خاص مناطق کروموزوم مورد نظر را که متیله شده اند تکثیر کند تا وضعیت imprinting را تعیین کند. برای مثال برای تأیید تشخیص اختلال imprinting در ناحیه ۱۵q۱۱.۲q۱۳ در سندرم های پرادر ویلی و آنجلمن.

آزمایشگاه های بالینی شروع به پیاده سازی WGS برای تشخیص دقیق واریانت ها در سطح توالی (واریانت های تک نوکلئوتیدی)، درج/حذف (indels) تا ۵۰ جفت باز و CNV برای اختلالات ژنتیکی هتروژن کرده اند. با این حال، CMA و توالی یابی کل اگزوم تا کنون به دلیل هزینه کمتر، آزمایش های غالب برای این منظور بوده اند. توالی یابی اگزوم (ES) توالی ها از اگزون های کدکننده پروتئین تولید می کند که ۱/۵ درصد از ژنوم را شامل می شود. تشخیص CNV توسط ES نسبت به WGS دقت کمتری دارد، زیرا تعداد توالی های خوانده شده برای هر اگزون می تواند کمتر سازگار باشد، و به دلیل وجود مناطق کروموزوم خوانش نشده بزرگ بین اگزون ها، عدم قطعیت قابل توجهی در نقاط شکست CNV وجود دارد. علاوه بر این، ES نمی تواند بازآرایی های متعادل و واریانت های نواحی غیر کدکننده را تشخیص دهد.

اگرچه فناوری های WGS short-read پیشرفت قابل توجهی را نسبت به ریزآرایه و ES ارائه می کنند، short-read ها توانایی شناسایی واریانت های ساختاری پیچیده، نواحی تکراری و ژن هایی با توالی همولوگ را در سایر مناطق ژنوم (مانند ژن های کاذب) محدود می کنند. ظهور فن آوری های long-read sequencing که خوانش های با طول بیش از ۱۰ kb را تولید می کنند، راه حل این مشکل هستند. این فناوری قادر است (۱) ژن ها را بدون تداخل توالی همولوگ از ژن های کاذب توالی یابی کند، (۲) هاپلوتیپ ها و واریانت های فازی را در بخش های بزرگی از DNA ($kb > 10$) ارائه دهد، (۳) گسترش های تکراری بزرگ و توالی مداخله گر (intervening sequence) که ممکن است بر روی فنوتیپ و پایداری تکرارها تأثیر بگذارد شناسایی کند (به عنوان مثال در DMPK) و (۴) جابه جایی های متعادل و نامتعادل، درج ها، حذف ها، تکرارها و وارونگی ها را شناسایی کنند.

فراوانی قبل از تولد کروموزوم های مارکر اضافی de novo حدود ۱ در ۲۵۰۰ بارداری تخمین زده شده است. به دلیل ظاهر کوچک و نامشخص آنها، آنالیز ژنوم با وضوح بالا (به عنوان مثال، FISH و/یا CMA) معمولاً برای شناسایی منشا دقیق مورد نیاز است.

خطر متوسط برای تولد یک کودک مبتلا در یک والد ناقل یک insertion کروموزومی می تواند تا ۵۰٪ باشد و بنابراین تشخیص قبل از تولد نیاز است. تفکیک در یک حامل insertion می تواند فرزندان با مضاعف شدگی یا حذف بخش درج شده و همچنین فرزندان عادی و حامل های متعادل ایجاد کند.

به طور کلی، خطر داشتن کاریوتایپ نامتعادل برای فرزند حامل یک وارونگی پری سنتریک بین ۵ تا ۱۰ درصد برآورد شده است.

TABLE 6.2 Features of Autosomal Trisomies Compatible with Postnatal Survival

Feature	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13
Incidence (live births)	1 in 700	1 in 6000–8000	1 in 5000–15,000
Clinical presentation	Hypotonia, short stature, loose skin on nape, single palmar crease, clinodactyly	Hypertonia, prenatal growth deficiency, characteristic fist clench, rocker-bottom feet	Microcephaly, sloping forehead, characteristic fist clench, rocker-bottom feet, polydactyly
Dysmorphic facial features	Flat occiput, epicanthal folds, upslanting palpebral fissures	Receding jaw, low-set ears	Ocular abnormalities, cleft lip and palate
Intellectual disability	Moderate to mild	Severe	Severe
Other common features	Congenital heart disease	Severe heart malformations	Severe CNS malformations
	Duodenal atresia Risk for leukemia Risk for premature dementia	Feeding difficulties	Congenital heart defects
Life expectancy	60yr	Typically less than a few months; almost all <1 yr	50% die within first month, >90% within first year

CNS, Central nervous system.

TABLE 6.3 Examples of Mobile Element Insertions and Clinical Phenotypes

Mobile Element	Disease/Disorder
LINE-1	Hemophilia A, Duchenne muscular dystrophy, β -thalassemia trait, hemophilia B, cancer, neurofibromatosis
Alu	Geographic atrophy, familial hypercholesterolemia
SVA	Fukuyama-type congenital muscular dystrophy



مکانیسم های ایجاد Nonrecurrent Structural Variants: NHEJ و FoSteS و MMBIR

چندین سندرم حذف و مضاعف شدگی، از جمله سندرم حذف ۳q۲۹، سندرم های حذف و مضاعف شدگی ۱۶p۱۱.۲، و سندرم های حذف و مضاعف شدگی ۲۲q۱۱.۲، با افزایش خطر اختلالات neurodevelopmental و neuropsychiatric مرتبط هستند.

نتایج حاصل آنالیز گسترده ژنوم CNV های نادر در ۱۱۲۳ خانواده ASD، همراهی قوی بین ASD و مضاعف شدگی های de novo ۷q۱۱.۲۳ را نشان داده است.

X Inactivation: یک سری پیچیده از رویدادها با کمک یک ژن RNA غیر کد کننده به نام XIST که به نظر می رسد یک منبع اصلی تنظیم کننده برای شروع غیرفعال سازی X باشد، نیاز است. دو ژن RNA غیر کد کننده اضافی، DXZF و FIRRE در جنبه های مختلف توسعه و حفظ XIC (XIC maintenance) نقش دارند.

تقریباً ۱۵٪ از بیماران مبتلا به ۴۶، XY دیسژنزی کامل گنادی (CGD) دارای حذف یا واریانت هایی در ژن SRY هستند که با مسیر طبیعی مردانه تداخل دارد. با این حال، اکثر زنان با کاریوتیپ ۴۶، XY یک ژن SRY ظاهراً طبیعی دارند.

ژن DAX1 در Xp۲۱.۳ یک فاکتور رونویسی را رمزگذاری می کند که نقش حساس به دوز را در تعیین جنسیت ایفا می کند، که دلالت بر یک تعامل محکم بین DAX1 و SRY دارد. اگرچه تولید SRY در یک نقطه بحرانی در رشد اولیه معمولاً منجر به تشکیل بیضه می شود، اما DAX1 بیش از حد ناشی از مضاعف شدگی ژن ظاهراً می تواند عملکرد طبیعی تعیین کننده مردانه SRY را سرکوب کند و منجر به رشد تخمدان شود.

TABLE 6.9 Examples of Genes Involved in Disorders of Sex Development

Gene	Location	Genetic Abnormality	Phenotypic Sex, Disorder
46,XY Karyotype			
SRY	Yp11.3	SRY variant	Female, XY gonadal dysgenesis
DAX1 (NR0B1)	Xp21.3	DAX1 gene duplication	Female, XY gonadal dysgenesis
SOX9	17q24	SOX9 variant	Female, XY gonadal dysgenesis, with campomelic dysplasia
NR5A1	9q33	NR5A1 variant	Ambiguous genitalia, XY partial gonadal dysgenesis
WNT4	1p35	WNT4 gene duplication	Ambiguous genitalia, cryptorchidism
AR	Xq12	AR variant	Female, complete or partial androgen insensitivity syndrome
46,XX Karyotype			
SRY	Yp11.3	SRY gene translocated to X	Male, XX (ovo)testicular DSD
SOX3	Xq27.1	SOX3 gene duplication	Male, XX testicular DSD
SOX9	17q24	SOX9 gene duplication	Male, XX testicular DSD
CYP21A2	6p21.3	CYP21A2 variant	Ambiguous genitalia, virilization, micropenis

DSD, Disorder of sex development.

TABLE 6.10 Disorders of Sex Development and Their Characteristics

Disorder	Gonadal Sex	Phenotypic Sex	Characteristics
Sex chromosome DSDs			
Klinefelter syndrome (47,XXY and variants)	Testes (dysgenetic)	Male	Gonadal dysgenesis; hypogonadism; azoospermia
Turner syndrome (45,X)	Ovary (streak gonads)	Female	Gonadal dysgenesis; amenorrhea
46,XX testicular DSD	Testes (bilateral)	Normal male (≈80%) or ambiguous (≈20%)	Most present clinically after puberty with small testes, gynecomastia, azoospermia
46,XX ovotesticular DSD	Testicular and ovarian tissue (ovotestis or one of each)	Ambiguous	Uterus may be present; surgery often required to repair external genitalia; raised as male, female, or intersex
46,XY DSD	Testes (dysgenetic)	Ambiguous	Variable müllerian structures; penoscrotal hypospadias; risk for gonadoblastoma; raised as male or female
46,XY complete gonadal dysgenesis	Undeveloped streak gonads; no sperm production	Female	Normal müllerian structures; risk for gonadoblastoma
46,XY partial gonadal dysgenesis	Regressed testes	Variable (male, female, or ambiguous)	Ambiguous external genitalia with or without müllerian structures; raised as male, female, or intersex
45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis	Asymmetric (dysgenetic testis and streak gonad)	Variable (male, female, or ambiguous)	Variable phenotype, ranging from a typical (short) male to Turner syndrome female; risk for gonadoblastoma

برخی ژن های خاص در موارد خانوادگی premature ovarian failure در افراد ۴۶ XX gonadal dysgenesis نقش دارند از جمله ژن (desert hedgehog gene (DHH



برای ذکر یک مثال در مورد پلیوتروپی، افرادی که دارای یک واریانت بیماری زا در ژن VHL هستند، می توانند همانژیوبلاستوما مغز، نخاع و شبکه، کیست کلیه؛ کیست پانکراس؛ کارسینوم سلول کلیه؛ فئوکروموسیتوم؛ تومورهای اندولنفاتیک گوش داخلی؛ و همچنین تومورهای اپیدیدیم در مردان یا رباط پهن رحم در زنان داشته باشند. همه این تظاهرات بیماری از یک واریانت واحد سرچشمه می گیرند. در این شرایط، گفته می شود که این اختلال پلیوتروپی نشان می دهد و بیان نقص ژنی پلیوتروپیک است.

گسترش در آلل های HTT (بیماری هانتینگتون) یک سوگیری انتقال پذیری را نشان می دهد و اغلب در طول گامتوزن مذکر رخ می دهد. بنابراین، شکل شدید نوجوانی زودرس بیماری، که با بیشترین گسترش (۷۰-۱۲۱ تکرار) دیده می شود، همیشه از پدر به ارث می رسد.

سندرم فراژیل X به عنوان یک اختلال وابسته به X با نفوذ در زنان در محدوده ۵۰ تا ۶۰ درصد به ارث می رسد. فراوانی کلی پیش جهش در زنان در جمعیت بیش از ۱ در ۲۰۰ تخمین زده می شود.

آنزیم های TET پاک کننده های متیلاسیون DNA هستند که وجود دمتیلاز برای آنها مشخص نیست. پروتئین های TET یک فرآیند آنزیمی گام به گام حذف گروه متیل را آغاز می کنند که منجر به دی متیلاسیون می شود.

بسیاری از آنزیم هایی که برای حذف تغییرات شیمیایی دنباله های هیستونی عمل می کنند، دمیهای پروتئینی دارند که به متیلاسیون DNA حساس هستند. به عنوان مثال، SETDB1 و SETDB2 دو نویسنده اپی ژنتیکی (epigenetic writers) هستند که به عنوان متیل ترانسفراز هیستون-لیزین عمل می کنند.

در طول تمایز، متیلاسیون DNA برای خاموش کردن عوامل پرتوانی لازم است. محرک های ژن های مرتبط با پرتوانی، مانند Oct4 و Nanog، هیپرمتیله شده و خاموش می شوند.

در حالی که اختلالات ایمپرینتینگ معمولاً ناشی از اختلال متیلاسیون cis در یک مکان ایمپرینت شده است، گزارش هایی از افراد مبتلا به اختلالات ایمپرینتینگ چند لوکوسی (MLID) وجود دارد که در آنها متیلاسیون نابجای لکوس های ایمپرینت شده متعدد وجود دارد. MLID را می توان در کودکانی مشاهده کرد که از طریق ART دنیا آمده اند یا ناشی از جهش های بیماری زا در ژنوم بیمار (مانند ZFP57)، یا واریانت های بیماری زا در ژن های اثر مادری مانند NLRP5 یا PAD16 هستند، که پروتئین هایی را کد می کنند که بر جایگاه های اپیرینت شده به صورت trans تأثیر می گذارند.

دیستروفی میوتونیک مادرزادی (CDM1) شدیدترین شکل دیستروفی میوتونیک نوع ۱ است، یک بیماری عصبی عضلانی ناشی از گسترش تکرار CTG در ژن DMPK.

CDM1 پیش دستی (anticipation) ژنتیکی قوی و همچنین الگوهای تغییر یافته متیلاسیون DNA را نشان می دهد. به طور خاص، در افراد مبتلا به CDM1، عناصر تنظیم کننده سپس در بالادست و پایین دست ژن DMPK اغلب به طور نابجا متیله می شوند، در نتیجه ساختار کروماتین و بیان ژن در این مکان تغییر می کند - یعنی اختلال در این عناصر تنظیمی می تواند منجر به افزایش بی ثباتی تکرار شود که شواهدی برای دخالت اپی ژنتیک در پیش دستی ژنتیکی است.

اختلالات ماشین اپی ژنتیک: متیلاسیون DNA

جهش های پاتوژنیک هتروزیگوت از دست دادن عملکرد در DNA متیل ترانسفراز DNMT3A (writer) باعث سندرم Tatton-Brown-Rahman (TBRs)، یک اختلال رشد عصبی غیرپیش رونده می شود. جهش های سوماتیکی در این ژن علت ۲۰ درصد AML هستند. حتی برخی واریانت های پاتوژنیک در ارتباط با هر دو AML و TBRs گزارش شده است.

تنظیم کننده های اپی ژنتیک دیگری مرتبط با اختلالات مندلی وجود دارد که واریانت های بیماری زای اکتسابی سوماتیکی در سرطان ها درگیر هستند، از جمله EZH2 و NSD1 که دو هیستون متیل ترانسفراز (writer) را کد می کنند. به طور مشابه، فنوتیپ های مرتبط با واریانت های بیماری زای ژرمینال در این ژن ها (به ترتیب نشانگان سوتوس و سندرم Weaver) خطر ابتلا به سرطان را بالاتر از خطر جمعیت پایه دارند.

بیشتر موارد سندرم سوتوس de novo هستند، در حالی که سندرم ویور اغلب خانوادگی است، با تظاهرات خفیف تر در والدین که تنها پس از تولد کودک مبتلا تشخیص داده می شود.

واریانت های بیماری زا در DNMT1، متیل ترانسفراز حفظ کننده، با دو اختلال عصبی پیش رونده متمایز با شروع بزرگسالان مرتبط است. نوروپاتی ارثی حسی و اتونومیک نوع ۱ همراه با زوال عقل و کاهش شنوایی (HSANIE)، مرتبط با جهش آگزون ۲۰، اختلالی است که در اوایل بزرگسالی با نوروپاتی حسی و کاهش شنوایی ظاهر می شود و به سمت زوال عقل پیشرفت می کند. سندرم دوم که با جهش های آگزون ۲۱ DNMT1 همراه است، آتاکسی



مخچه اتوزومال غالب، ناشنوایی و نارکولپسی نامیده می شود و با شروع نارکولپسی در بزرگسالی و به دنبال آن شروع ناشنوایی حسی عصبی، آتاکسی مخچه و در نهایت زوال عقل مشخص می شود.

نقص ژن TET³ یا سندرم Beck-Fahrner (BEFAHRS) توسط جهش های بیماریزای تک و دو آلی در TET³ ایجاد می شود که متیل سیتوزین دی اکسیژناز را کد می کند و با ویژگی های بالینی بسیار متغیر و غیراختصاصی، از جمله ناتوانی ذهنی، ویژگی های اوتیسم، هیپوتونی، مشخص می شود. این سندرم می تواند به صورت اتوزومال مغلوب یا اتوزومال غالب منتقل شود.

اختلالات دستگاه اپی ژنتیک: هیستون ها

KMT_{2D} یک هیستون متیل ترانسفراز (writer) و KDM_{6A} یک هیستون دمتیلاز (eraser) را کد می کند، دو پروتئین که یک کمپلکس را تشکیل می دهند و نقش های مکمل در تنظیم حالت کروماتین و فعالیت رونویسی در مجموعه خاصی از ژن های هدف دارند. اختلال در عملکرد هر یک از ژن ها/پروتئین ها، تعادل کروماتین باز در مقابل کروماتین بسته را در ژن های هدف همپوشانی ایجاد می کند که منجر به نتیجه بالینی یکسان (سندرم کابوکی) می شود. شناسایی علت ژنتیکی مهم است زیرا واریانت های بیماری زا در KMT_{2D} به صورت اتوزومال غالب به ارث می رسند و معمولاً به صورت *de novo* رخ می دهند، در حالی که KDM_{6A} یک ژن مغلوب مرتبط با X است که در صورت به ارث بردن از یک مادر ناقل فنوتیپی طبیعی می تواند خطر عود بالایی داشته باشد.

همچنین بیماری های متمایز با فنوتیپ های همپوشان وجود دارد که توسط واریانت های بیماری زا در ژن های مختلف در یک مجموعه چند پروتئینی ایجاد می شود. از جمله سندرم Coffin-Siris (CSS) و سندرم Nicolaidis-Baraitser (NCBRS)، دو اختلال عصبی رشدی که توسط واریانت های بیماری زا در ژن های ARID1B، SMARCB1، و SMARCA4 (CSS) و ژن SMARCA2 (NCBRS) ایجاد می شود، مشاهده کرد. این ژن ها همگی بخشی از کمپلکس بازسازی کروماتین BAF (BAF chromatin remodeling) هستند.

BOX 11.4 METHODS OF DISCOVERY: COMPARISON OF LINKAGE, ASSOCIATION METHODS, AND GENOME-WIDE SEQUENCING

Linkage	Association	Genome-Wide Sequencing
<ul style="list-style-type: none"> Follows inheritance of a disease trait and regions of the genome from individual to individual in family pedigrees Looks for regions of the genome harboring disease alleles; uses polymorphic loci to mark which region an individual has inherited from which parent Uses hundreds to thousands of informative markers across the genome Not designed to find the specific variant responsible for or predisposing to the disease; can only demarcate where the variant can be found within (usually) one or a few megabases Relies on recombination events occurring in families during only a few generations to allow measurement of the genetic distance between a disease gene and markers on chromosomes Requires sampling of families, not just people affected by the disease Loses power when disease has complex inheritance with substantial lack of penetrance Most often used to map disease-causing variants with strong enough effects to cause a mendelian inheritance pattern 	<ul style="list-style-type: none"> Tests for altered frequency of particular alleles or haplotypes in individuals with a disease, compared with population controls Examines particular alleles or haplotypes for their contribution to the disease Uses anywhere from a few markers in targeted genes to hundreds of thousands of markers for genome-wide analyses Can occasionally pinpoint the variant functionally responsible for the disease; more often, defines a disease-containing haplotype over a 1- to 10-kb interval Relies on finding a set of alleles, including the disease gene, that remained together for many generations due to lack of recombination among the markers Can be carried out on case-control or cohort samples from populations Is sensitive to population stratification artifact, although this can be controlled by proper case-control designs or the use of family-based approaches Is the best approach for finding variants with small effect that contribute to complex traits 	<ul style="list-style-type: none"> Determines variation in the whole genome or coding sequence (exome) in unbiased approach in families or cohorts Requires robust filtering strategy to narrow down rare variants based on segregation and expected disease mode Filtering can be within a family or across individuals with the same clinical diagnosis Can be used in conjunction with linkage data to aid in narrowing down region of the genome with causative variant Designed to precisely identify causative variant that is functionally responsible for the disease Does not rely on linked variants and is particularly useful for finding <i>de novo</i> dominant variants that are intractable to linkage or association studies Can use either family- or cohort-based analysis Designed to identify rare disease-causing variants but can perform genome-wide association studies Confirmation of gene disease association greatly enhanced with submission to GeneMatcher

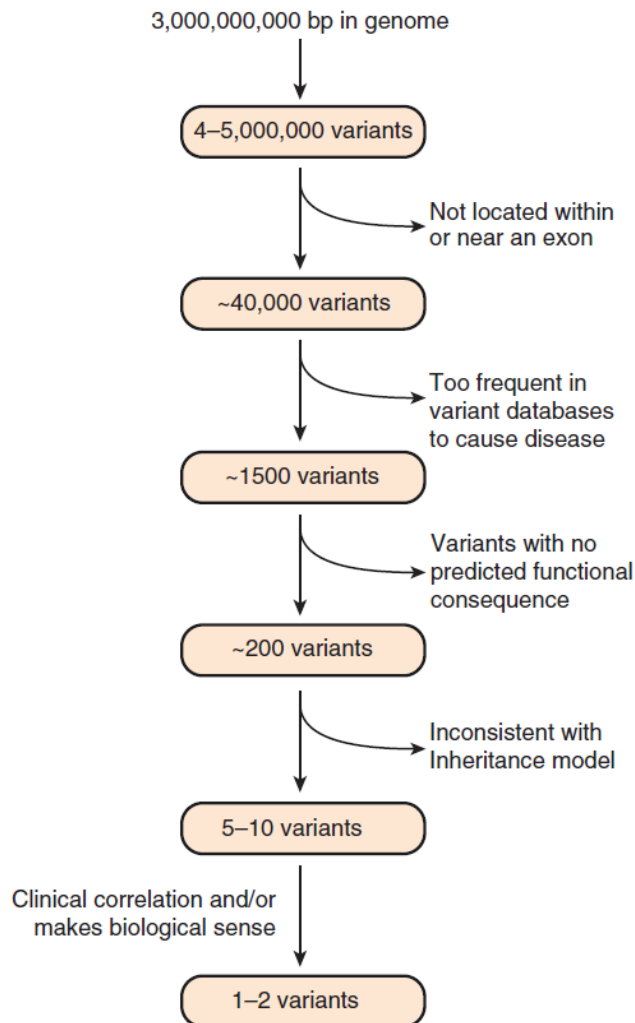


Figure 11.14 Representative filtering scheme for whole-genome sequencing of a family consisting of two unaffected parents and

TABLE 13.1 Locus Heterogeneity in the Hyperphenylalaninemias

Biochemical Defect	Incidence/10 ⁶ Births	Enzyme Affected	Treatment
Variants in the Gene Encoding Phenylalanine Hydroxylase			
Classic PKU	5-350 (depending on the population)	PAH	Low-phenylalanine diet*
Variant PKU	Less than classic PKU	PAH	Low-phenylalanine diet (less restrictive than that required to treat PKU); BH ₄
Non-PKU hyperphenylalaninemia	15-75	PAH	None, or a much less restrictive low-phenylalanine diet; BH ₄ in untreated individuals with phenylalanine levels >300
Variants in Genes Encoding Enzymes of Tetrahydrobiopterin Metabolism			
Impaired BH ₄ recycling	<1	PCD DHPR	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa (+ folic acid for DHPR patients)
Impaired BH ₄ synthesis	<1	GTP-CH 6-PTS	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa and pharmacological doses of BH ₄
Variants in the Gene Encoding the PAH chaperone			
Impaired chaperone and stabilization of PAH	<1	DNAJC12	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa and pharmacological doses of BH ₄

BH₄, Tetrahydrobiopterin; DHPR, dihydropteridine reductase; GTP-CH, guanosine triphosphate cyclohydrolase; 5-HT, 5-hydroxytryptophan; PAH, phenylalanine hydroxylase; PCD, pterin 4 α -carbinolamine dehydratase; PKU, phenylketonuria; 6-PTS, 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase.

*BH₄ supplementation may increase the PAH activity of some patients in this group.



TABLE 13.5 Genes and Proteins Associated With Inherited Susceptibility to Alzheimer Disease

Gene	Inheritance	% of FAD	Protein	Normal Function	Role in FAD
<i>PSEN1</i>	AD	50%	Presenilin 1 (PS1): A 5–10 membrane-spanning domain protein found in cell types both inside and outside the brain	Unknown, but required for γ -secretase cleavage of β APP	May participate in the abnormal cleavage at position 42 of β APP and its derivative proteins; >100 variants identified in Alzheimer disease
<i>PSEN2</i>	AD	1–2%	Presenilin 2 (PS2): structure similar to PS1, maximal expression outside the brain	Unknown, likely to be similar to PS1	At least 5 missense variants identified
<i>APP</i>	AD	1–2%	Amyloid precursor protein (β APP): an intracellular transmembrane protein. Normally, β APP is cleaved endoproteolytically within the transmembrane domain (see Fig. 13.24), so that little of the β -amyloid peptide ($A\beta$) is formed.	Unknown	β -amyloid peptide ($A\beta$) is the principal component of senile plaques. Increased $A\beta$ production, especially of the $A\beta_{42}$ form, is a key pathogenic event. Approximately 10 variants have been identified in FAD.
<i>APOE</i>	See Table 13.6	NA	Apolipoprotein E (apoE): a protein component of several plasma lipoproteins. The apoE protein is imported into the cytoplasm of neurons from the extracellular space.	Normal function in neurons is unknown. Outside the brain, apoE participates in lipid transport between tissues and cells. Loss of function causes one form (type III) of hyperlipoproteinemia.	An Alzheimer disease susceptibility gene (see Table 13.6). ApoE is a component of senile plaques.

AD, Autosomal dominant; FAD, familial Alzheimer disease; NA, not applicable

ژن های modifier بیماری آلزایمر: *SORL1* , *TREM2* gene

ایجاد یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس سفارشی، به نام میلانسن (milasen)، برای درمان یک بیمار منفرد مبتلا به بیماری باتن (Batten) استفاده شد تا آگزون اضافی ایجاد شده توسط فعال شدن یک محل اسپیلیسینگ مخفی به دلیل درج یک رتروترانسپون در *CLNY* را حذف کند. این رویکرد در کارآزمایی‌های بالینی برای درمان دو نوع اختلال تشنج زودرس شدید به دلیل جهش در کانال‌های سدیم انجام شده است.

TABLE 14.3 Treatment by Modification of the Genome or Its Expression

Type of Modification	Example	Status
RNA interference (RNAi) to reduce the abundance of a toxic or dominant negative protein	RNAi for transthyretin amyloidosis	Safe, effective, expensive
Induction of exon skipping	Use of antisense oligonucleotides to induce skipping of exon 7 in spinal muscular atrophy type I	Safe, effective, very expensive
Gene editing	CRISPR/Cas9 inactivation of the <i>BCL11</i> gene in hematopoietic stem cells from individuals with	Investigational; phase II trial successful
Partial modification of the somatic genotype	Bone marrow transplantation in β -thalassemia	Curative with HLA-matched donor; good results overall
By transplantation	Bone marrow transplantation in storage diseases (e.g., Hurler syndrome) Cord blood stem cell transplantation for Hurler syndrome Liver transplantation in α_1 -antitrypsin deficiency	Excellent results in some diseases, even if the brain is affected, such as Hurler syndrome Excellent results if transplanted before age 2 (the earlier the better) Up to 80% survival over 5 yr for genetic liver disease
By gene transfer into somatic tissues (see Table 14.4)	See Table 14.4	See Table 14.4

Cas, CRISPR-associated; CRISPR, clustered regularly interspaced short



TABLE 14.4 Examples of Inherited Diseases Treated by Gene Therapy of Somatic Tissues

Disease	Affected Protein (Gene)	Vector, Cell Transduced	Outcome
X-linked SCID	γ c-cytokine receptor subunit of several interleukin receptors (<i>IL2RG</i>)	Retroviral vector Allogenic hematopoietic stem cells; new self-inactivating (SIN) vectors that do not promote oncogene expression	Significant clinical improvement in 27 of 32 patients, 5 of whom developed a leukemia-like disorder that was treatable in 4; subsequent efficacy of SIN vectors in short-term follow-up of clinical trials
SCID due to ADA deficiency	Adenosine deaminase (<i>ADA</i>)	Retroviral vector Allogenic hematopoietic stem cells	29 of 40 treated patients are off PEG-ADA enzyme replacement therapy
X-linked adrenoleukodystrophy	A peroxisomal adenosine triphosphate-binding cassette transporter (<i>ABCD1</i>)	Lentiviral vector Autologous hematopoietic stem cells	Apparent arrest of cerebral demyelination in the 17 of 19 boys studied
Spinal muscular atrophy	Survival motor neuron (<i>SMN1</i>)	Adeno-associated virus vector injected IV	Marked improvement in respiratory and skeletal muscle strength in >1800 patients; FDA approved; extremely expensive
Hemophilia B	Factor IX (<i>F9</i>)	Adeno-associated virus vector Patients received a single IV injection	Stable expression of factor IX at 1–7% of normal levels up to 3 yr posttreatment; >20 patients able to stop prophylactic factor IX treatment
Leber congenital amaurosis or early-onset severe retinal dystrophy (one form)	RPE65, a protein required for the cycling of retinoids (vitamin A metabolites) to photoreceptors (<i>RPE65</i>)	Adeno-associated virus vector Retinal pigment epithelial cells	FDA approved for treatment of individuals age 12 mo–65 yr with either congenital or early-onset retinal dystrophy due to pathogenic variants in <i>RPE65</i>

ADA, Adenosine deaminase; *Hb*, hemoglobin; *IV*, intravenous; *PEG*, polyethylene glycol; *SCID*, severe combined immunodeficiency.

TABLE 16.4 Characteristic Chromosome Translocations in Selected Human Malignant Neoplasms

Neoplasm	Chromosome Translocation	Percentage of Cases	Proto-oncogene Affected
Burkitt lymphoma	t(8;14)(q24;q32)	80	<i>MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	15	
	t(2;8)(q11;q24)	5	
Chronic myelogenous leukemia	t(9;22)(q34;q11)	90–95	<i>BCR-ABL1</i>
Acute lymphocytic leukemia	t(9;22)(q34;q11)	10–15	<i>BCR-ABL1</i>
Acute lymphoblastic leukemia	t(1;19)(q23;p13)	3–6	<i>TCF3-PBX1</i>
Acute promyelocytic leukemia	t(15;17)(q22;q11)	≈95	<i>RARA-PML</i>
Chronic lymphocytic leukemia	t(11;14)(q13;q32)	10–30	<i>BCL1</i>
Follicular lymphoma	t(14;18)(q32;q21)	≈100	<i>BCL2</i>

Based on Croce CM: Role of chromosome translocations in human neoplasia, *Cell* 49:155–156, 1987; Park M, van de Woude GF: Oncogenes: Genes associated with neoplastic disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors: *The molecular and metabolic bases of inherited disease*, ed 6, New York, 1989, McGraw-Hill, pp 251–276; Nourse J, Mellentin JD, Galili N, et al: Chromosomal translocation t(1;19) results in synthesis of a homeobox fusion mRNA that codes for a potential chimeric transcription factor, *Cell* 60:535–545, 1990; Borrow J, Goddard AD, Sheer D, et al: Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17, *Science* 249:1577–1580, 1990.



اجسام Cajal مربوط به پردازش mRNA هستند و اجسام لوسمی پرومیلویتیک (PML) در فرآیندهای چرخه سلولی و ترمیم DNA نقش دارند.

DATABASES OF GENOMIC VARIANTS

Name	URL	Description
DECIPHER	https://www.deciphergenomics.org/	"The DECIPHER database contains data from <u>40,078 patients</u> who have given consent for broad data-sharing"
NCBI-ClinVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/	"ClinVar is a public archive with free access to reports on the relationships between human variations and phenotypes, with <u>supporting evidence.</u> "
OMIM	https://omim.org/	"Online Mendelian Inheritance in Man, An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders"
DGV	http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home	"Database of genomic variants containing variants identified in individuals <u>without any known diseases or disorders</u> "
gnomAD	https://gnomad.broadinstitute.org/	Genome Aggregation Database

نوعی از توارث اتوزوم غالب با انتقال مرد به مرد و انتقال زن ناقل به مرد. (بیماری تنها در مردان هتروزیگوت بروز می یابد) که تحت عنوان Sex-Limited Phenotype in Autosomal Dominant Disease نامیده می شود.

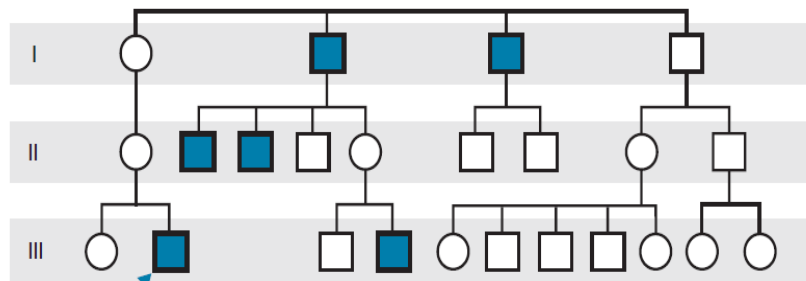
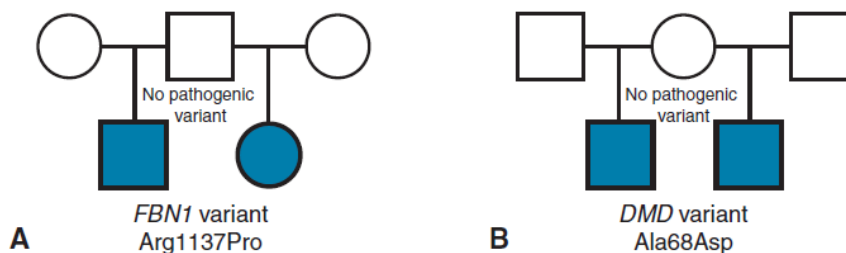


Figure 7.7 Part of a large pedigree of male-limited precocious puberty. This autosomal dominant disorder can be transmitted by affected males or by unaffected carrier females. Male-to-male transmission shows that inheritance is autosomal, not X linked. Transmission of the trait through carrier females shows that inheritance cannot be Y linked. *Arrow* indicates proband.

مثال هایی از شجره نامه موزایسم گنادی در والدین





گروه علمی آموزشی کنکوران - ضمیمه جزوه تامپسون ۱۴۰۵

شواهد اثربخشی داروهایی که اختلال تنظیم اپیژنتیک را هدف قرار می‌دهند، ابتدا در آزمایش‌های بالینی سرطان مشاهده شد. بر اساس این رویکرد، درمان‌های اپیژنتیکی در مدل‌های موشی دو اختلال عصبی-رشدی، به ویژه سندرم روبینشتاین-طیبی (RTS) و سندرم کابوکی (KS)، که به ترتیب ناشی از واریانت‌های بیماری‌زا در تنظیم‌کننده‌های اپیژنتیکی پروتئین اتصال‌دهنده CREB (CREBBP) و KMT2D بودند، آزمایش شدند.

Polygenic Risk Scores (PRS) یا «نمره خطر چندژنی» - یکی از مفاهیم کلیدی در ژنتیک پیچیده و پزشکی شخصی است. عددی است که میزان استعداد ژنتیکی یک فرد برای ابتلا به یک بیماری یا صفت چندژنی (مثل دیابت نوع ۲، افسردگی، یا قد) را برآورد می‌کند. این نمره از تجمیع اثرات تعداد زیادی از واریانت‌های ژنتیکی شایع (SNPs) به دست می‌آید که هرکدام سهم بسیار کوچکی در خطر بیماری دارند. اندازه اثر (Effect size) هر واریانت (معمولاً از مطالعات GWAS به دست می‌آید)

کاربردهای PRS: پیش‌بینی خطر بیماری‌ها: مثل بیماری‌های قلبی، دیابت نوع ۲، سرطان سینه، یا آلزایمر.

پزشکی شخصی: شناسایی افرادی که بیشتر از حد متوسط در معرض خطر هستند و می‌توان از روش‌های پیشگیری هدفمند استفاده کرد.

غربالگری جمعیتی: کمک به برنامه‌های سلامت عمومی در پیشگیری و مداخلات زودهنگام.

تحقیقات اپیدمیولوژیک: درک بهتر تعامل ژن و محیط (G×E interactions).

محدودیت‌ها: وابستگی به جمعیت (Ancestry bias) چون اغلب داده‌های GWAS از جمعیت‌های اروپایی است. PRS ممکن است در سایر نژادها عملکرد ضعیف‌تری داشته باشد: نبود اطلاعات محیطی: PRS فقط بخش ژنتیکی خطر را در نظر می‌گیرد و فاکتورهای محیطی یا اپیژنتیکی را لحاظ نمی‌کند.

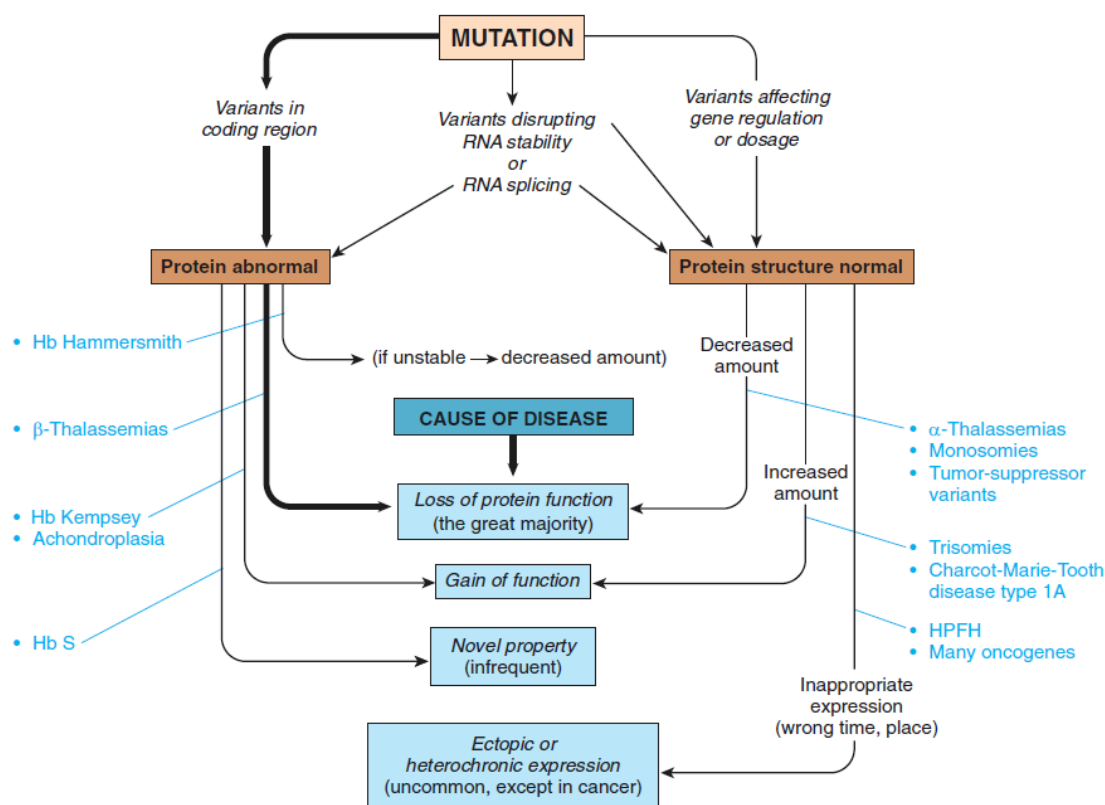


Figure 12.1 A general outline of the mechanisms by which disease-causing variants produce disease. Variants in the coding region result in structurally abnormal proteins that have a loss or gain of function or a novel property that causes disease. Variants in noncoding sequences are of two general types: those that alter the stability or splicing of the messenger RNA (mRNA) and those that disrupt regulatory elements or change gene dosage. Variants in regulatory elements alter the abundance of the mRNA or the time or cell type in which the gene is expressed. Variants in either the coding region or regulatory domains can decrease the amount of the protein produced. HPPFH, Hereditary persistence of fetal hemoglobin.

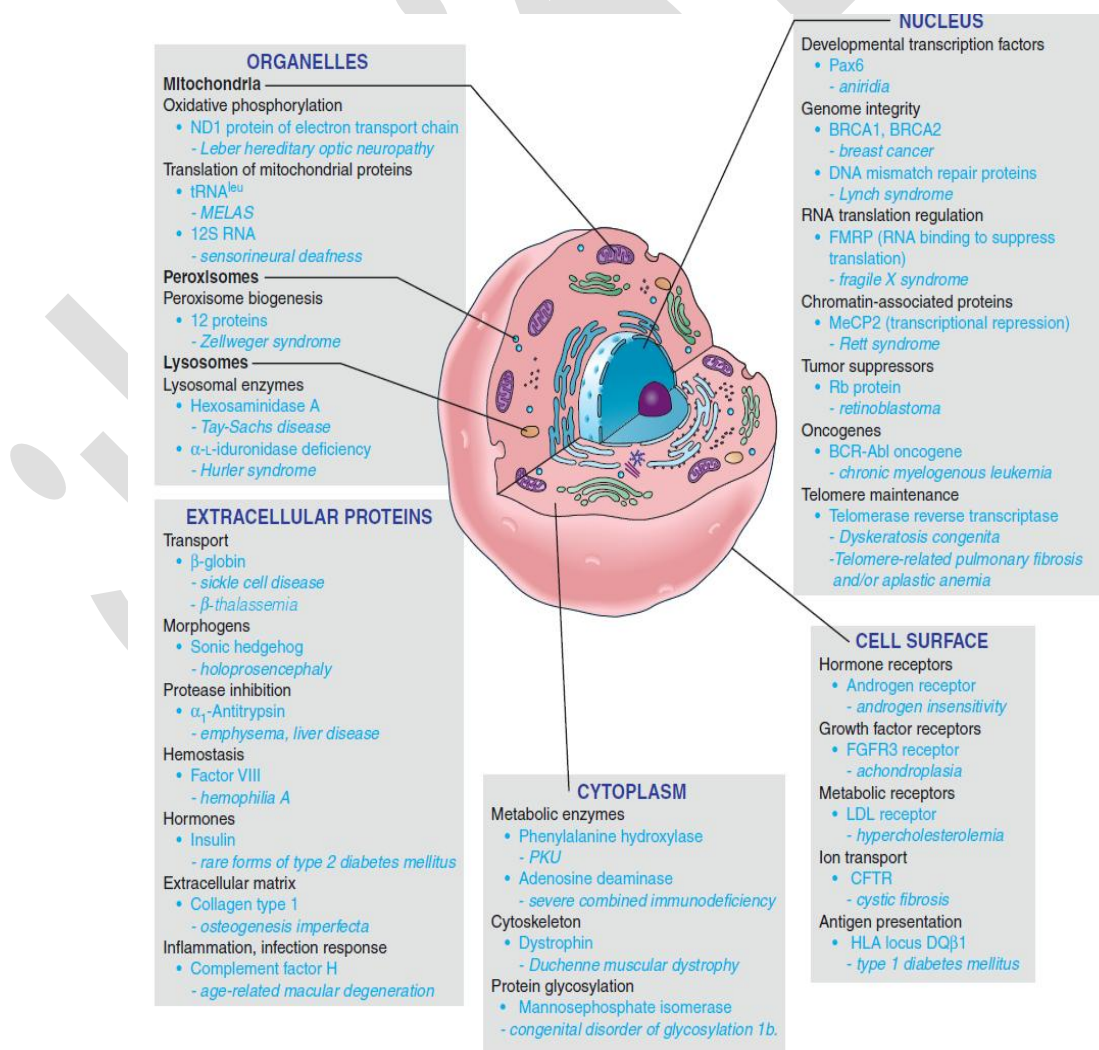


TABLE 12.1 Eight Steps at Which DNA Variants Can Disrupt the Production of a Normal Protein

Step	Phenotype Example
Transcription	Thalassemias due to reduced or absent production of a globin mRNA because of deletions or variants in regulatory or splice sites of a globin gene Hereditary persistence of fetal hemoglobin, which results from increased postnatal transcription of one or more γ -globin genes
Translation	Thalassemias due to nonfunctional or rapidly degraded mRNAs with nonsense or frameshift variants
Polypeptide folding	More than 70 hemoglobinopathies are due to abnormal hemoglobins with amino acid substitutions or deletions that lead to unstable globins that are prematurely degraded (e.g., Hb Hammersmith)
Posttranslational modification	I-cell disease, a lysosomal storage disease that is due to a failure to add a phosphate group to mannose residues of lysosomal enzymes. The mannose 6-phosphate residues are required to target the enzymes to lysosomes (see Chapter 13)
Assembly of monomers into a holomeric protein	Types of osteogenesis imperfecta in which an amino acid substitution in a procollagen chain impairs the assembly of a normal collagen triple helix (see Chapter 13)
Subcellular localization of the polypeptide or the holomer	Familial hypercholesterolemia variants (class 4), in the carboxyl terminus of the LDL receptor, that impair the localization of the receptor to clathrin-coated pits, preventing the internalization of the receptor and its subsequent recycling to the cell surface (see Chapter 13)
Cofactor or prosthetic group binding to the polypeptide	Types of homocystinuria due to poor or absent binding of the cofactor (pyridoxal phosphate) to the cystathionine synthase apoenzyme (see Chapter 13)
Function of a correctly folded, assembled, and localized protein produced in normal amounts	Diseases in which the altered protein is mostly normal but one of its critical biologic activities is altered by an amino acid substitution (e.g., in Hb Kempsey, impaired subunit interaction locks hemoglobin into its high oxygen affinity state)

LDL, Low-density lipoprotein; mRNA, messenger RNA.

نمونه‌هایی از دسته‌های پروتئین‌های مرتبط با بیماری‌هایی با مؤلفه ژنتیکی قوی به همراه مکان درگیری سلولی



**TABLE 13.4** Summary of the Genetic, Biochemical, and Molecular Features of the Types of Osteogenesis Imperfecta Due to Variants in Type I Collagen Genes

Type	Phenotype	Inheritance	Biochemical Defect	Gene Defect
Defective Production of Type I Collagen*				
I	Mild: blue sclerae, brittle bones but no bone deformity	Autosomal dominant	All the collagen made is normal (i.e., solely from the normal allele), but the quantity is reduced by half	Largely null alleles that impair the production of pro α 1(I) chains, such as defects that interfere with mRNA synthesis
Structural Defects in Type I Collagen				
II	Perinatal lethal: severe skeletal abnormalities, dark sclerae, death within 1 mo (see Fig. 13.18)	Autosomal dominant (new mutation)	Production of abnormal collagen molecules due to substitution of the glycine in Gly-X-Y of the triple helical domain located, in general, throughout the protein	Missense variants in the glycine codons of the genes for the α 1 and α 2 chains
III	Progressive deforming: with blue sclerae; fractures, often at birth; progressive bone deformity, limited growth	Autosomal dominant [†]		
IV	Normal sclerae, deforming: mild-moderate bone deformity, short stature, fractures	Autosomal dominant		

هفده شکل دیگر از OI که از نظر بالینی تعریف شده‌اند (انواع V-XXII، یا ۵-۲۲) ناشی از جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های کلاژن نوع I نیستند، بلکه شامل نقص‌هایی در ژن‌های دیگر می‌شوند. این ۵٪ از افراد OI با ژن‌های کلاژن طبیعی، یا گونه‌های غالب در ژن IFITM5 (رمزگذار پروتئین غشایی ۵ لقا شده توسط اینترفرون) یا واریانت‌های دو آلی در هر یک از بیش از دوازده ژن دیگر دارند که پروتئین‌هایی را رمزگذاری می‌کنند که توسعه استئوبلاست را تنظیم کرده و تشکیل استخوان را تسهیل می‌کنند یا با تعامل با کلاژن‌ها در طول سنتز و ترشح، واسطه مونتاژ کلاژن می‌شوند. این ژن‌ها، به عنوان مثال، شامل WNT1 هستند که یک پروتئین سیگنالینگ ترشحی را رمزگذاری می‌کند و BMP1 که پروتئین مورفوژنتیک استخوان ۱، القاکننده تشکیل غضروف، را رمزگذاری می‌کند.

TABLE 13.7 Representative Examples of Disorders due to Variants in Mitochondrial DNA and Their Inheritance

Disease	Phenotypes	Typical Variant in mtDNA	Homoplasmy vs Heteroplasmy	Inheritance
Leber hereditary optic neuropathy (LHON)	Rapid onset of blindness in young adult life due to optic nerve atrophy; some recovery of vision, depending on the variant. Strong sex bias: ~50% of male carriers have visual loss vs. ~10% of females.	m.1178A>G in the complex I gene <i>ND4</i>	Largely <u>homoplasmic</u>	Maternal
Leigh syndrome	Early-onset progressive neurodegeneration with characteristic necrosis of basal ganglia	m.8993T>G in the complex V gene <i>ATP6</i>	Heteroplasmic	Maternal
MELAS	Myopathy, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; may present only as diabetes mellitus and deafness	m.3243A>G in <i>MT-TL1</i> , encoding the tRNA ^{Leu(UUR)}	Heteroplasmic	Maternal
MERRF (Case 33)	Myoclonic epilepsy with ragged-red muscle fibers, myopathy, ataxia, sensorineural deafness, dementia	m.8344A>G in <i>MT-TK</i> , encoding the tRNA ^{lys}	Heteroplasmic	Maternal
Deafness	<u>Aminoglycoside-induced sensorineural deafness</u>	m.1555A>G in <i>MT-RNR1</i> , encoding the 12S rRNA	<u>Homoplasmic</u>	Maternal
Kearns-Sayre syndrome (KSS)	Progressive myopathy, progressive external ophthalmoplegia of early onset, cardiomyopathy, heart block, ptosis, retinal pigmentation, ataxia, diabetes	5-kb large deletion (see Fig. 13.24)	Heteroplasmic	Generally sporadic, likely due to <u>maternal gonadal mosaicism</u>

mtDNA, Mitochondrial DNA; rRNA, ribosomal RNA; tRNA, transfer RNA.

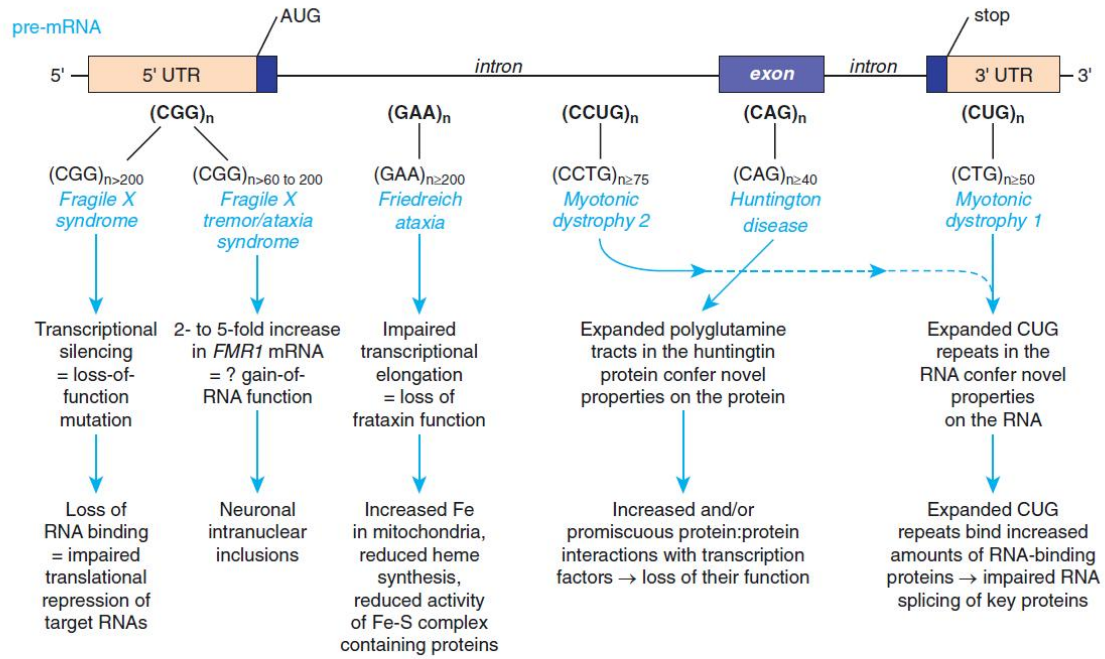


Figure 13.26 The locations of the nucleotide repeat expansions and the sequence of each nucleotide in five representative nucleotide repeat diseases, shown on a schematic of a generic pre-messenger RNA (mRNA). The minimal number of repeats in the DNA sequence of the affected gene associated with the disease is also indicated. The effect of the expansion on the mutant RNA or protein is also indicated. (Based partly on an unpublished figure courtesy John A. Phillips III, Vanderbilt University Nashville.)



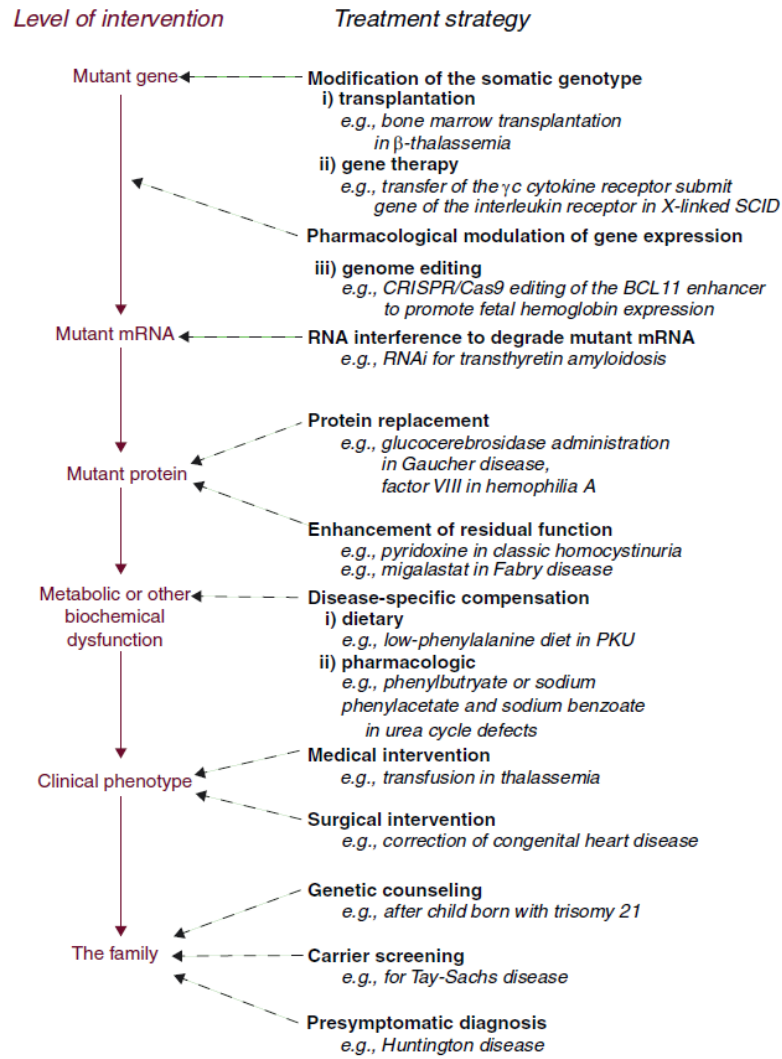


Figure 14.1 The various levels of treatment that are relevant to genetic disease, with the corresponding strategies used at each level.

انواع درمانهای بیماری های ژنتیکی بواسطه دستکاری متابولیک



TABLE 14.1 Treatment of Genetic Disease by Metabolic Manipulation

Type of Metabolic Intervention	Substance or Technique	Disease
Avoidance	Antimalarial drugs	G6PD deficiency
Dietary restriction	Isoniazid	Slow acetylators
	Phenylalanine	PKU
Replacement	Galactose	Galactosemia
	Thyroxine	Monogenic forms of congenital hypothyroidism
Diversion	Biotin	Biotinidase deficiency
	Sodium benzoate/sodium phenylacetate	Urea cycle disorders
Enzyme inhibition	Drugs that sequester bile acids in the intestine (e.g., colesevelam)	Familial hypercholesterolemia heterozygotes
	Statins PCSK9 inhibitors	Familial hypercholesterolemia heterozygotes
Substrate reduction	Miglustat and eliglustat for Gaucher disease; competitive inhibitors of the first step of glycosylation of ceramide	FDA approved, oral agents, can be instead of enzyme replacement therapy
Receptor antagonism	Losartan	Marfan syndrome
Depletion	LDL apheresis (direct removal of LDL from plasma)	Familial hypercholesterolemia homozygotes

FDA, US Food and Drug Administration; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; LDL, low-density lipoprotein; PKU, phenylketonuria. Updated from Rosenberg LE: Treating genetic diseases: lessons from three children, *Pediatr Res* 27:S10-S16, 1990.

درمان بیماری های ژنتیکی در سطح پروتئین جهش یافته

TABLE 14.2 Treatment of Genetic Disease at the Level of the Mutant Protein

Strategy	Example	Status
Enhancement of Mutant Protein Function		
Small molecule “correctors” that increase the trafficking of the mutant protein through the ER to the plasma membrane	Tezacaftor and elexacaftor to increase the abundance of the F508del-CFTR protein at the apical membrane of epithelial cells in CF patients	FDA approved and used in combination with ivacaftor; expensive
Small molecule “potentiators” that increase the function at the cell membrane of correctly trafficked membrane proteins	Ivacaftor (VX-770) used alone to enhance the function of specific variant CFTR proteins at the epithelial apical membrane	FDA approved for the treatment of CF patients carrying specific alleles; most effective when used in combination with tezacaftor and elexacaftor; expensive
Vitamin cofactor administration to increase the residual activity of the mutant enzyme	Vitamin B ₆ for pyridoxine-responsive homocystinuria	Treatment of choice in the 50% of cystathionine synthase patients who are responsive; inexpensive
Protein Augmentation		
Replacement of an extracellular protein	Factor VIII in hemophilia A	Well-established, effective, safe
Extracellular replacement of an intracellular protein	Polyethylene glycol–modified adenosine deaminase (PEG-ADA) in ADA deficiency	Well-established, safe, and effective, but costly; now used principally to stabilize patients before gene therapy or HLA-matched bone marrow transplantation
Replacement of an intracellular protein – cell targeting	β-glucocerebrosidase in nonneuronal Gaucher disease	Well-established; biochemically and clinically effective; expensive

ADA, Adenosine deaminase; CF, cystic fibrosis; ER, endoplasmic reticulum; FDA, US Food and Drug Administration; HLA, human leukocyte antigen; PEG, polyethylene glycol.

DICER1 ژنی است که پروتئینی را کد می‌کند که در تولید miRNAها نقش دارد و واریانت های بیماری‌زای ژرم‌لاین در این ژن، افراد را مستعد ابتلا به تعدادی از تومورهای خوش خیم و بدخیم، از جمله سرطان تیروئید، گواتر چند گره‌ای، تومورهای سلول سرتولی-لیدیگ، نفروم کیستیک و بلاستوم پلورپولمورنی می‌کند.



مثال های سرطان های ارثی بواسطه انکوژن: نوع A نئوپلازی غدد درون ریز چندگانه، نوع ۲ (MEN۲A)، یک اختلال اتوزومال غالب است که با شیوع بالای کارسینوم مدولاری تیروئید مشخص می شود که اغلب اما نه همیشه با فنوکروموسیتوما، آدنوم های خوش خیم پاراتیروئید یا هر دو همراه است. بیماران مبتلا به نوع نادرتر (MEN۲B) علاوه بر سن پایین تر شروع تومورهایی که در بیماران مبتلا به MEN۲A دیده می شود، ضخیم شدن اعصاب و تومورهای خوش خیم عصبی، معروف به نوروم، را در سطح مخاطی دهان و لب ها و در امتداد دستگاه گوارش دارند. واریانت های بیماری زای مسئول MEN۲ در انکوژن RET قرار دارند.

TABLE 18.2 Performance of First and Second Trimester Screening Tests

	First Trimester Screen				Second Trimester Screen						
	NT	PAPP-A	Free β -hCG	SPR	DR	uE_3	AFP	hCG	Inhibin A	SPR	DR
Trisomy 21	↑	↓	↑	5%	85–90%	↓	↓	↑	↑	5%	80%
Trisomy 18	↑	↓	↓	5%	90–95%*	↓	↓	↓	—	5%	60–70%
Trisomy 13	↑	↓	↓	5%	90–95%*	↓	↓	↓	—	n/a	n/a
NTD	—	—	—	n/a	n/a	—	↑↑	—	—	5%	80–85%

Up and down arrows indicate direction of change in measurement compared to average.

AFP, α -fetoprotein; β -hCG, human chorionic gonadotropin β subunit; DR, detection rate; NT, nuchal translucency; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; SPR, screen positive rate; uE_3 , unconjugated estriol.

*Indicates combined trisomy 13/18 detection rate.

OMICS IN MEDICINE

TABLE 18.5 Cell-Free DNA Assays Developed for Single-Gene Disorders

Clinically Available*

- Achondroplasia
- Apert syndrome
- Congenital adrenal hyperplasia
- Crouzon syndrome
- Cystic fibrosis
- Duchenne and Becker muscular dystrophy
- Blood group genotyping (RHD/RHCE; Kell)
- Thanatophoric dysplasia
- Torsion dystonia
- Spinal muscular atrophy
- Selected familial known mutation analysis
- cfDNA screening tests for small panels of genes**

Examples of Reported Assay Development[†]

- Fraser syndrome
- Hemoglobinopathies (sickle cell, thalassemias)
- Hemophilia A and B
- Huntington disease
- Leber congenital amaurosis
- Polycystic kidney disease
- Propionic acidemia
- Methylmalonic acidemia
- Retinitis pigmentosa

*Only in certain countries, primarily United Kingdom.

[†]Incomplete list.

**Commercially available in some countries, limited clinical validity data.

Modified from Van den Veyver IB, Chitty LS: Noninvasive prenatal diagnosis and screening for monogenic disorders using cell-free DNA. In Milunsky A, Milunsky JM, editors, *Genetic disorders and the fetus: Diagnosis, prevention and treatment*, ed 8, New York, 2021, John Wiley & Sons, Ltd.



TABLE 19.1 Disorders Detectable by Tandem Mass Spectrometry

<p>A. Amino Acid Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> • Classical phenylketonuria (PKU) • Variant PKU • Guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (GTPCH) deficiency (biopterin deficiency) • 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (PTPS) deficiency (biopterin deficiency) • Dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency (biopterin deficiency) • Pterin-4α-carbinolamine dehydratase (PCD) deficiency (biopterin deficiency) • Argininemia/arginase deficiency • Argininosuccinic acid lyase deficiency (ASAL deficiency) • Citrullinemia, type I/argininosuccinic acid synthetase deficiency (ASAS deficiency) • Citrullinemia, type II (citrin deficiency) • Gyrate atrophy of the choroid and retina • Homocitrullinuria, hyperornithinemia, hyperammonemia (HHH) • Homocystinuria/cystathionine beta-synthase deficiency (CBS deficiency) • Methionine adenosyltransferase deficiency (MAT deficiency) • Maple syrup urine disease (MSUD) • Prolinemia • Tyrosinemia, types I, II, III, and transient • Ornithine transcarbamylase deficiency (OTC deficiency) • Remethylation defects (MTHFR, MTR, MTRR, Cbl D v1, Cbl G deficiencies) <p>B. Organic Acid Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency • 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency • 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency (HMG CoA lyase deficiency) • 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3MCC deficiency) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3-methylglutaconic aciduria (MGA), type I (3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency) • Beta-ketothiolase (BKT) deficiency • Ethylmalonic encephalopathy (EE) • Glutaric acidemia type-1 (GA-1) • Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency • Isovaleric acidemia (IVA) • Malonic aciduria • Methylmalonic acidemia, mut – • Methylmalonic acidemia, mut 0 • Methylmalonic acidemia (Cbl A, B) • Methylmalonic acidemia (Cbl C, D) • Multiple carboxylase deficiency (MCD) • Propionic acidemia (PA) <p>C. Fatty Acid Oxidation Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carnitine transporter deficiency • Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency (CAT deficiency) • Carnitine palmitoyltransferase deficiency-type 1 (CPT-1 deficiency) • Carnitine palmitoyltransferase deficiency-type 2 (CPT-2 deficiency) • Long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD deficiency) • Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD deficiency) • Medium/short chain L-3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency (M/SCHAD deficiency) • Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MAD deficiency)/glutaric acidemia type-2 (GA-2) • Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCAD deficiency) • Trifunctional protein deficiency (TFP deficiency) • Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD deficiency) • Formiminoglutamic acid (FIGLU) disorder
--	--

Cbl, Cobalamin; MTHFR, methylene tetrahydrofolate reductase; MTR, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase; MTRR, methionine synthase reductase.

Modified from California Newborn Screening Program, <http://www.cdph.ca.gov/programs/nbs/Documents/NBS-DisordersDetectable011312.pdf>.

TABLE 19.2 Gene-Drug Combinations for Which There Is Pharmacogenetic Information in Their US Food and Drug Administration Package Inserts*

Gene	Drug(s)
CYP2C19	Clopidogrel, voriconazole, omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, diazepam, nelfinavir, rabeprazole
CYP2C9	Celecoxib, warfarin
CYP2D6	Atomoxetine, venlafaxine, risperidone, tiotropium bromide inhalation, tamoxifen, timolol maleate, fluoxetine, cevimeline, tolterodine, terbinafine, tramadol and acetaminophen, clozapine, aripiprazole, metoprolol, propranolol, carvedilol, propafenone, thioridazine, protriptyline, tetrabenazine, codeine
DPYD	Capecitabine, fluorouracil
G6PD	Rasburicase, dapsone, primaquine, chloroquine
HLA-B*1502	Carbamazepine
HLA-B*5701	Abacavir (Case 1)
NAT	Rifampin, isoniazid, and pyrazinamide; isosorbide dinitrate and hydralazine hydrochloride
TPMT	Azathioprine, thioguanine, mercaptopurine
UGT1A1	Irinotecan, nilotinib
VKORC1	Warfarin

*Constitutional variants only; chemotherapy whose usage is affected by somatic variants are not included.