

کتاب جامع

بهداشت عمومی

فصل ۲ / گفتار ۲ / دکتر اکرمی، دکتر کریمی، دکتر شیرپاک، دکتر حبیبی

ژنتیک و سلامت

فهرست مطالب

اهداف درس	۶۳
مقدمه	۶۳
ساختار ژنتیکی انسان	۶۴
ژنوتیپ و فنوتیپ	۶۵
تقسیم سلولی	۶۶
طبقه بندی اختلالات ارثی	۶۶
بیماری های مربوط به کروموزوم های اتوزومال	۶۷
اختلالات مربوط به کروموزوم های جنسی	۶۸
اختلالات چند عاملی	۷۰
پیشرفت های حاصل شده در ژنتیک مولکولی	۷۲
ژنتیک جمعیت و تکامل	۷۴
غربالگری ژنتیک	۷۶
مشاوره ژنتیک	۷۶
نقش بالقوه مطالعات ژنتیکی در مراقبت های بهداشتی	۷۷
بیماری های تک ژنی	۷۷
بیماری های واگیر	۷۷
سرطان	۷۸
اختلالات رشد و عقب ماندگی ذهنی	۷۸
سالمندی	۷۸
ژن درمانی	۷۹
دستکاری ساختار ژنتیکی گیاهان و سلامت انسان	۷۹
پزشکی قانونی	۸۰
بیوتکنولوژی	۸۰
نتیجه گیری	۸۰

ژنتیک و سلامت Genetic & Health

دکتر سیدمحمد اکرمی*، دکتر فروزان کریمی**، دکتر خسرو رفائی شیرپاک***، دکتر لاله حبیبی*

* دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
** دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
*** دانشکده بهداشت علوم پزشکی تهران

اهداف درس

انتظار می‌رود فراگیرنده، پس از گذراندن این درس، بتواند:

- دلیل اهمیت پرداختن به علم ژنتیک را برای دست اندر کاران سلامت جامعه توضیح دهد.
- ساختار ژنتیکی انسان را به اختصار شرح داده و مفاهیمی چون فنوتیپ، ژنوتیپ، تقسیم میتوز و میوز را توضیح دهد.
- طبقه بندی بیماری‌های ژنتیکی و تعدادی از شایع ترین اختلالات مربوط به آن‌ها را نام برده و شرح مختصری از هریک از آن‌ها بیان کند.
- پیشرفت‌های حاصل شده در ژنتیک مولکولی را با شرح مختصری از هر کدام نام ببرد.
- ژنتیک جمعیت و تکامل را تعریف کرده و قانون Hardy- Weinberg و عوامل موثر بر ثبات ژن‌ها در جامعه را توضیح دهد.
- غربالگری ژنتیک و مشاوره ژنتیک را شرح دهد.
- نقش بالقوه مطالعات ژنتیکی را در مراقبت‌های بهداشتی توضیح دهد.

مقدمه

با کاهش بروز بیماری‌های واگیر و غیر ارثی که منجر به مرگ و میر نوزادان می‌گردند، اختلالات ژنتیکی، نسبت قابل توجهی از علل مرگ و میر نوزادان را در کشورهای توسعه یافته به خود اختصاص داده است. علاوه بر این پیشرفت‌های حاصل در علم ژنتیک، دانشمندان را قادر ساخته است با شناخت و تغییر در ساختار

ژنتیکی تک‌یاخته‌ها، گیاهان و جانوران به پیشرفت‌های قابل توجهی در پزشکی، کشاورزی، بهداشت محیط، تغذیه و ... نائل آیند. ساخت هورمون‌هایی نظیر انسولین و بازیافت زباله‌ها و فاضلاب‌ها توسط باکتری‌هایی که در ژنوم آن‌ها دستکاری شده است، ساخت بافت‌های انسانی با بهره‌گیری از موجودات دیگری نظیر موش، تولید بذرهایی که در مقابل آفت‌ها مقاومند و محصول آن‌ها نه تنها چند برابر انواع بذرهای معمولی بلکه کیفیت غذایی بالاتری نیز دارند، جداسازی اسپرم‌هایی که گوساله‌های نر یا ماده ایجاد می‌کنند و تلقیح مصنوعی آن‌ها، کشف بیماری‌های کروموزومی یا ژنتیکی قبل و حین بارداری و پدیده کلونینگ، فقط تعداد اندکی از نمونه‌های بسیار زیاد پیشرفت‌های حاصل شده در علم ژنتیک هستند.

این کشفیات و پیشرفت‌ها، همیشه مورد توافق همگان نبوده و در بعضی موارد معتقدند که نه تنها به رفاه و سلامت انسان نمی‌انجامد بلکه ممکن است مشکلات زیست محیطی، بهداشتی و اخلاقی فراوانی را به دنبال داشته باشد. برای مثال دستکاری در ترکیب ژن‌های گیاهان و امتزاج این ژن‌ها با گونه‌های دیگر گیاهی ممکن است منجر به پدید آمدن انواع خاصی از گیاهانی شود که اکوسیستم را با مخاطره و یا تغییرات جدی روبرو کند. همچنین پدیده‌هایی مثل کلونینگ (شبهه سازی) انسان با بحث‌های اخلاقی و چالش‌های بسیار زیادی روبرو شده است.

علم ژنتیک روز به روز جایگاه محکم‌تر و مهم‌تری را در سلامت و بیماری انسان به دست می‌آورد و روز به روز تخصصی‌تر شده و شاخه‌های مختلفی در این علم به وجود می‌آیند؛ مثل ژنتیک سلولی (Cytogenetic)، ژنتیک بیوشیمیایی، ژنتیک بالینی، ژنتیک ایمنی، ژنتیک میکروبی و ژنتیک جمعیت. بدیهی است که کار در این زمینه‌ها بستر مناسبی برای پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی فراهم آورده است.

ساختمان ژنتیکی انسان

برای درک بهتر ساختار ژنتیکی انسان، این ساختار را از کل به جز، بررسی می‌کنیم. در هسته سلول هر انسان ۴۶ عدد (۲۳ جفت) کروموزوم وجود دارد. ۲۲ جفت از این کروموزوم‌ها غیرجنسی و یک جفت جنسی (کروموزوم‌های X و Y) هستند. هر کروموزوم از زنجیره دو رشته‌ای DNA که توسط پروتئین‌های خاصی پوشیده شده تشکیل گردیده است. هر زنجیره DNA از توالی بازهای آلی به وجود آمده است. بازهای آلی موجود در هر رشته DNA فقط چهار نوع هستند به نام‌های آدنین (A)، گوانین (G)، سیتوزین (C) و تیمین (T). در دو رشته مقابل هم در یک مولکول DNA این بازها دو به دو با هم جفت می‌شوند. تیمین همیشه در مقابل آدنین و سیتوزین همیشه در مقابل گوانین قرار می‌گیرد.

هر ژن بعنوان واحد وراثتی قطعه‌ای از DNA می‌باشد. یعنی هر ژن، توالی خاصی از زوج‌های بازهای آلی است. همانطور که اشاره شد فقط چهار شکل از پیوند بازهای آلی قابل تصور است یعنی A-T، T-A، G-C و C-G. این تعداد محدود نمی‌تواند رموز بی‌شمار ژنتیکی را توجیه کند. اما وقتی بدانیم که هر ژن می‌تواند شامل هزاران زوج باز آلی باشد و کل DNA انسان تقریباً ۳ میلیارد زوج باز آلی دارد موضوع روشن خواهد شد. در هر ژن، هر سه زوج باز آلی مثل کلمه‌ای عمل می‌کند که وقتی کنار کلمات دیگر (ترکیب‌های سه زوجی دیگر از بازهای آلی) قرار می‌گیرند رمز ژنتیکی را می‌سازند که نهایتاً منجر به ساخت یک مولکول اسید آمینه خواهد شد.

این اسیدهای آمینه به نوبه خود ساخت هزاران نوع پروتئین از جمله آنزیم‌ها را به عهده خواهند داشت که در شکل‌گیری و تنظیم اعمال بدن نقش دارند و بر اساس اینکه دستور ژنتیکی چه می‌باشد بعضی سلول‌ها به سلول‌های عصبی، بعضی دیگر به عدسی چشم، تعدادی به دریاچه‌های قلب و ... نهایتاً به یک انسان با خصوصیات منحصر به فرد تبدیل می‌شوند. در بدن هر انسانی حدود ۲۵۰۰۰-۲۰۰۰۰ ژن، شناسایی شده است. پروژه ژنوم انسانی که شناسایی نقشه کامل ژنی انسان را بر عهده دارد در سال ۲۰۰۳ به پایان رسیده است. ساختار ژنتیکی انسان را می‌توان به کتابی تشبیه کرد:

فرض کنید این کتاب ۲۳ فصل به نام کروموزوم دارد. هر فصل هزاران داستان را به نام ژن‌ها در بر می‌گیرد. هر داستان از پاراگراف‌هایی تشکیل شده است. هر پاراگراف از کلماتی شکل گرفته‌اند که به نام کدون نامیده می‌شوند و هر کلمه از حروفی تشکیل می‌شود که به نام بازهای آلی نامیده می‌شوند. اگر کتاب ژنوم انسانی را با سرعت هر کلمه در یک ثانیه بخوانیم، به یک قرن فرصت احتیاج داریم تا آن را به پایان برسانیم و اگر هر حرف آن به فاصله یک میلی متر از هم ردیف کنیم طولی برابر ۱۲۰۰ کیلومتر پیدا خواهد کرد. کروموزوم‌ها در هسته سلول به صورت جفت جفت هستند و بنابراین هر ژن بر روی یک کروموزوم با ژن مقابل خود بر روی کروموزوم دیگر جفت ژنی را تشکیل می‌دهد که اگر با هم مشابه باشند فرد را هموزیگوت (AA) و اگر مشابه نباشند فرد را برای آن ژن هتروزیگوت گویند. وقتی ژنی غالب نامیده می‌شود که اثر این ژن هم بر روی افراد هموزیگوت و هم بر روی افراد هتروزیگوت ظاهر شود و وقتی مغلوب نامیده می‌شود که اثرش فقط بر روی افراد هموزیگوت باشد. گاهی اوقات یک صفت خاص در انسان محصول عملکرد چند ژن به طور همزمان و با هم می‌باشد به این گونه ژن‌ها، ژن‌های متعدد (Multiple gene) اطلاق می‌شود. نمونه‌هایی از صفاتی که توسط چند ژن کنترل می‌شوند شامل رنگ پوست، قد، وزن، طول عمر، درجه مقاومت در برابر بیماری‌ها، فشار خون شریانی، میزان ضربان قلب و ... می‌باشند. این ژن‌ها ممکن است جایگاه‌های متفاوتی را بر روی کروموزوم‌ها اشغال کنند. بعضی از آن‌ها ممکن است به صورت گسترده‌ای بر روی زوج کروموزوم‌های متفاوتی (کروموزوم‌های غیرهمولوگ) پراکنده شده باشند. میزانی از یک صفت ژنتیکی خاص که در فرد مشخصی بروز می‌کند نفوذ ژن (Penetrance) نامیده می‌شود.

ژن‌ها معمولاً ثابت هستند اما گاهی ژن‌های طبیعی به ژن‌های غیرطبیعی تبدیل می‌شوند. این تغییر جهش (موتاسیون) نامیده می‌شود. جهش، جزو پدیده‌های منظم طبیعت محسوب می‌شود میزان جهش‌های طبیعی با مواجهه با جهش‌زاهایی (موتاژن) از قبیل اشعه ماوراء بنفش، رادیاسیون و سرطان‌زاهای شیمیایی، افزایش می‌یابد.

ژنوتیپ و فنوتیپ

ژنوتیپ به تمامی ساختار ژنتیکی هر فرد و فنوتیپ به تظاهرات خارجی این ساختار ژنتیکی اطلاق می‌شود. ژنوتیپ در زمان تشکیل سلول تخم (Zygote) مشخص می‌شود و در تمام طول زندگی ثابت باقی می‌ماند ولی فنوتیپ ممکن است از زمان جنینی تا بزرگسالی تغییر کند مثل قد، وزن، توده عضلانی، شکل بدن و ... بنابراین ژنوتیپ جنبه تغییرناپذیر و فنوتیپ جنبه تغییرپذیر مواد ژنتیکی انسان هستند. ماده ژنتیکی را می‌توان به

تکه‌ای از گل سفالگری تشبیه کرد: وزن، حجم، قوام و خصوصیات شیمیایی این تکه گل، ثابت است اما سفالگر می‌تواند آن را به اشکال مختلف در آورد. بنابراین گفته می‌شود که *پزشکی علم مدیریت فنوتیپ انسان است*.

تقسیم سلولی

تقسیم سلولی بر دو نوع است: میتوز و میوز.

میتوز: نوعی از تقسیم سلولی است که در طی آن هر کروموزوم سلولی از طول به دو کروموزوم خواهر به نام **کروماتید** تقسیم می‌شود و هر کدام از آن‌ها به یکی از سلول‌های دختر (سلول‌های در حال شکل‌گیری) می‌روند. در طی این روند هر سلول دختر درست همان مقدار و همان نوع از کروموزوم‌های خواهر را دارا خواهد بود. این نوع تقسیم در همه سلول‌ها به جز سلول‌های جنسی اتفاق می‌افتد. سلول‌های جنسی از طریق تقسیم میوز تکثیر می‌یابند.

میوز: در تقسیم میوز دو تقسیم سلولی و فقط یک تقسیم کروموزومی صورت می‌گیرد. این شکل از تقسیم را تقسیم کاهشی نیز می‌نامند. حاصل این تقسیم سلول‌هایی هستند که تعداد کروموزوم‌های آن‌ها نصف کروموزوم‌های سلول اصلی می‌باشد. این نوع تقسیم در سلول‌های جنسی انسان (اسپرم و تخمک) اتفاق می‌افتد.

طبقه بندی اختلالات ارثی

اختلالات ارثی را می‌توان در سه گروه کلی دسته بندی کرد.

الف - اختلالات کروموزومی

ب - اختلالات تک ژنی

ج - بیماری‌های چند عاملی

اختلالات کروموزومی

اختلالات کروموزومی ممکن است در یکی از والدین وجود داشته باشد و به فرزندان منتقل شود ولی ممکن است بدون هیچ سابقه خانوادگی و در طی تشکیل تخمک به وقوع بپیوندند. ۵۰٪ جنین‌هایی که در زمان لقاح، ناهنجاری‌های کروموزومی داشته باشند در سه ماهه اول، خود به خود سقط خواهند شد. باید به خاطر داشت که اختلالات کروموزومی می‌توانند در مراحل بعدی زندگی رخ دهند که البته ممکن است با اثرات سوئی بر سلامتی نیز همراه باشند.

اختلالات کروموزومی بسته به اینکه در کروموزوم‌های جنسی رخ دهند یا در کروموزوم‌های اتوزومال (غیرجنسی)، طبقه بندی می‌شوند و در هر یک از کروموزوم‌های جنسی یا اتوزومی انواع اختلالات چه از نظر ساختار و چه از نظر تعداد ممکن است رخ دهد. برخی از اشکال این اختلالات در زیر شرح داده شده‌اند.

۱ - جدانشدن (Non-disjunction)

در این نوع اختلال، یکی از جفت کروموزوم‌ها از هم جدا نشده و هر دو با هم به یک قطب هسته منتقل

می‌شوند و بنابراین سلول‌های دختر تعداد کروموزوم‌های نامساوی خواهند داشت مثلاً ۴۵ عدد برای یکی و ۴۷ عدد برای دیگری. اختلالات عددی کروموزوم که در آن تعداد کروموزوم‌ها درست برابر با تعدادهاپلوئید نباشند آنوپلوئیدی ($2n \pm 1$) نامیده می‌شوند. اگر جفت خاصی از کروموزوم به جای ۲ کروموزوم، ۳ کروموزوم داشته باشد تریزومی نامیده می‌شود و اگر در هر جفتی از کروموزوم فقط یک کروموزوم موجود باشد مونوزومی نام می‌گیرد.

۲ - جابجایی

گاهی در طی تقسیم هسته‌ای قسمتی از یک کروموزوم جدا شده و به کروموزوم دیگری که با کروموزوم اول، همگن (همولوگ) نیست می‌چسبد به این پدیده جابجایی می‌گویند.

۳ - حذف

در اینجا قسمتی از کروموزوم ممکن است جدا شده و از کاریوتیپ حذف شود. بنابراین یکی یا تعدادی از ژن‌ها از بین خواهند رفت. اگر این قسمت جدا شده بزرگ باشد ممکن است با ادامه حیات مغایرت داشته باشد.

۴ - دوتایی شدن

گاهی دو ژن در یک کروموزوم، همزمان ظاهر می‌شوند که به نام دوتایی شدن نامیده می‌شود.

۵ - واژگونی

گاهی اوقات قطعه‌ای از کروموزوم برعکس می‌شود و ردیف ژنی در این کروموزوم به هم می‌خورد.

۶ - ایزوکروموزوم‌ها

گاهی به خاطر تقسیم اشتباه یعنی تقسیم عرضی به جای تقسیم طولی کروموزوم‌هایی پدید می‌آیند که از نظر ساختمانی اشکالاتی دارند.

۷ - موزائیکسم (موزائیکی شدن)

در این شکل کروموزوم‌های سلول‌های بدن و بنابراین سلول‌های بدن از نظر ژنتیکی به دو یا چند دسته تقسیم می‌شوند. چنین پدیده‌ای ممکن است در طی جهش ژنتیکی و یا جدا نشدن در طی دوره جنینی یا دیرتر اتفاق بیفتد.

بیماری‌های مربوط به کروموزوم‌های اتوزومال

تریزومی ۲۱ (سندروم داون)

شایع ترین اختلال کروموزوم اتوزومی در انسان است. در همه نواحی دنیا و در میان همه گروه‌های

نژادی رخ می‌دهد و شیوع آن یک در هر ۷۰۰ تولد زنده است. میزان بروز آن با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد. در ۲۰ سالگی میزان بروز آن به دو در هزار و پس از ۴۰ سالگی ۵-۲٪ است. در این اختلال یک کروموزوم ۲۱ اضافی در سلول‌های بدن وجود دارد یعنی مجموع کروموزوم‌ها ۴۷ عدد است. گاهی (در ۵٪ موارد) جابجایی کروموزوم ۲۱ رخ می‌دهد یعنی کروموزوم ۲۱ اضافی به یکی از کروموزوم‌های دیگر (مثل کروموزوم ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ یا ۲۲) می‌چسبد و تعداد کلی کروموزوم‌ها ۴۶ عدد می‌باشد ولی اختلال، همچنان وجود دارد. در ۳٪ موارد، موزائیسیم وجود دارد یعنی بعضی از سلول‌های بدن بیمار تریزومی دارند و بعضی دیگر طبیعی هستند. علائم در این افراد خفیف تر است. در ۲۰ تا ۴۰٪ موارد یکی از والدین دچار جابجایی متوازن خواهند بود که در صورت تشخیص چنین امری، دیگر افراد درجه یک خانواده نیز باید مورد بررسی قرار گیرند تا کسی که در معرض خطر داشتن فرزند مبتلاست شناسایی شود.

این سندرم در کودکان با سن بالاتر و بالغین، به راحتی تشخیص داده می‌شود. قد کوتاه، سر گرد و کوچک، چشم‌های باریک و زاویه دار، گوش‌های غیرعادی، کف دست‌های کوچک، اندام‌های شل و سست، عقب ماندگی ذهنی و تعدادی اختلالات دیگر به خصوص اختلالات داخلی بدن مثل اختلالات قلبی، آترزی دستگاه گوارش از جمله علائم بیماری محسوب می‌گردد.

سایر تریزومی‌های اتوزومی

تریزومی‌های دیگر نیز در سایر کروموزوم‌ها نظیر کروموزوم ۱۳ (با میزان بروز ۱/۵۰۰۰) و کروموزوم ۱۸ (۱/۸۰۰۰) رخ می‌دهد. در این تریزومی‌ها خطر مرگ خود به خودی در رحم مادر بیشتر از تریزومی ۲۱ است. تعداد اندکی از متولدین نیز بیش از یک سال عمر می‌کنند و اغلب در دوران شیرخوارگی فوت می‌نمایند.

مونوزومی‌های اتوزومال

مونوزومی‌های اتوزومال، بسیار نادر هستند و معمولاً منجر به سقط جنین خواهند شد.

اختلالات مربوط به کروموزوم‌های جنسی

سندرم‌های زیر شناخته شده ترین سندرم‌های همراه با اختلالات کروموزوم‌های جنسی هستند.

سندرم ترنر

شایع ترین اختلال کروموزومی در انسان می‌باشد. اما حدود ۹۸٪ از تخم‌های با این اختلال سقط خواهند شد و ۲٪ باقی مانده که متولد می‌شوند، حدود یک در ۱۰۰۰۰ تولد زنده دختر هستند. این نوزادان در معرض خطر بالایی برای مرگ در دوران نوزادی می‌باشند. بیمارانی که از این سندرم رنج می‌برند دخترانی هستند با غدد جنسی رشد نکرده که به جای ۴۶ کروموزوم ۴۵ کروموزوم دارند. کروموزوم جنسی آن‌ها به جای XX به شکل XO است (در اینجا O نشان دهنده کروموزوم غایب است). چنین وضعیتی حاصل جدا نشدن (Non-disjunction) کروموزوم جنسی است. از نظر بالینی بیماران کوتاه قد و نازا بوده، آمنوره اولیه

دارند و اغلب به سایر ناهنجاری‌های مادرزادی شامل کوآرکتاسیون آئورت، انسداد شریان ریوی، ناهنجاری‌های کلیوی و عقب ماندگی ذهنی مبتلا هستند. احتمال بروز سندرم ترنر با افزایش سن مادر، افزوده نمی‌شود.

سندرم کلاین فیلتر

یکی از آنابلوئیدی‌های شایع کروموزوم‌های جنسی است. شیوع آن یک در هزار تولد زنده نوزادان پسر می‌باشد و ظاهراً با افزایش سن مادر بر میزان بروز آن افزوده می‌شود. بیماران مردان غیرطبیعی هستند که یک کروموزوم Y و تعداد بیشتری کروموزوم X دارند (XXXY, XXY) ولی ۲۲ جفت کروموزوم اتوزوم شان عادی است. **تظاهرات اصلی** این بیماری به صورت زیر است: مردان خواجه‌ای هستند که بیضه آن‌ها غیرفعال است. در مایع منی، اسپرمی وجود ندارد و موهای صورت، زیر بغل و زهار بسیار کم هستند. این بیماران مبتلا به ژنیکوماستی و عقب ماندگی ذهنی می‌باشند.

سندرم xyy

مردانی هستند که یک کروموزوم Y اضافه دارند. این مردان بلند قد (بیشتر از ۱۸۵ سانتی متر) و اغلب دارای اختلال شخصیتی هستند. وقوع این سندرم یک در هزار تولد زنده پسر است.

سندرم xxx

زنانی هستند که یک X اضافه دارند. این زنان نازا نبوده و فنوتیپ خاصی را از خود نشان نمی‌دهند. اما هر چه مقدار کروموزوم‌های X اضافی بیشتر شود احتمال عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاری‌های مادرزادی مثل دستگاه تناسلی غیرطبیعی، رحم و واژن خوب رشد نکرده هم بیشتر می‌شود. میزان بروز این اختلال با افزایش سن مادر افزوده می‌شود.

بیماری‌های مندلی (Mendelian Disease)

به نام‌های اختلالات تک ژنی هم نامیده می‌شوند. گروهی از بیماری‌ها هستند که به واسطه حضور ژن جهش یافته ایجاد می‌شوند. جهش ژنی باعث می‌شود که اطلاعات مربوط به آن ژن تغییر کند. در این صورت آن ژن، یا پروتئین‌های ناقص تولید می‌کند و یا اصلاً پروتئینی تولید نمی‌کند و کمبود همین پروتئین باعث ایجاد علائم بیماری خواهد شد. جهش ژنی ممکن است از نسلی به نسل دیگر منتقل گردد و یا به صورت خودبخود در سلول زایا (اسپرم یا تخمک) ایجاد شود که در این صورت جهشی که در سلول زایای پدر یا مادر رخ داده است خود را در تمام سلول‌های بدن فرزند بروز می‌دهد.

اختلالات تک ژنی از پدر و مادر به فرزندان قابل انتقال هستند. چهار الگوی وراثت ممکن است رخ دهد. اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب و وابسته به جنس غالب و مغلوب (x-linked). همانگونه که قبلاً گفته شد هر سلول انسان دارای ۲۲ جفت کروموزوم اتوزومال و یک جفت کروموزوم جنسی می‌باشد. زنان دو کروموزوم جنسی X و مردان یک X و یک Y دارند. کپی دوم ژن‌ها بر روی یکی از زوج‌های کروموزوم قرار می‌گیرد و به نام آلل

نامیده می‌شود.

در اتوزومال غالب به ارث رسیدن فقط یک آلل جهش یافته برای بروز بیماری کافی است. افراد بیمار دارای یک آلل طبیعی و یک آلل جهش یافته هستند و به نام هتروزایگوت (heterozygous) شناخته می‌شوند. فرزند فرد مبتلا ۵۰ درصد شانس به ارث بردن آلل مبتلا و بیمار شدن را دارد.

در اتوزومال مغلوب اگر دو آلل جهش یافته (یک آلل از هر والد) به فرزند منتقل شود بیماری رخ می‌دهد به چنین فردی هموزایگوت (homozygous) گفته می‌شود. در این نوع از انتقال اگر فقط یک آلل جهش یافته به فرزند منتقل شود او هتروزایگوت خواهد بود ولی بیماری را بروز نمی‌دهد بلکه فقط حامل ژن معیوب می‌باشد و می‌تواند این ژن را به فرزندانش منتقل کند. اگر دو فرد هتروزایگوت که حامل ژن جهش یافته مغلوب هستند با هم ازدواج کنند در هر بارداری ۲۵ درصد شانس ابتلاء فرزند آن‌ها به بیماری، ۲۵ درصد شانس سالم ماندن و ۵۰ درصد شانس حامل شدن وجود دارد.

در اختلالات وابسته به جنس ژن جهش یافته بر روی کروموزوم X قرار دارد. از آنجایی که مردان فقط یک کروموزوم X دارند انتقال فقط یک X حامل ژن جهش یافته برای بیمار شدنشان کافی است. مردان مبتلا به نام همی زیگوت (hemizygous) نامیده می‌شوند. زنان دو کروموزوم X دارند و معمولاً سالم باقی می‌مانند چرا که بیشتر بیماری‌های وابسته به جنس مغلوب هستند و چون یک X خود را از پدر دریافت می‌دارند فقط در صورتی بیمار خواهند شد که پدرشان مبتلا به بیماری بوده و مادرشان نیز حامل ژن جهش یافته بر روی کروموزوم (های) X خود باشد.

در اختلالات وابسته به جنس اگر مرد بیمار با زن سالمی ازدواج کند ژن معیوب به همه دخترانش منتقل می‌شود، اما پسران، سالم می‌مانند. اما اگر دختر مبتلا (حامل) با مرد سالمی ازدواج کند، ۵۰ درصد دخترانش حامل ژن معیوب خواهند بود و ۵۰ درصد دیگر سالم خواهند ماند، ۵۰ درصد از پسرانش مبتلا می‌شوند و ۵۰ درصد دیگر سالم می‌مانند. شکل شماره ۱ الگوی وراثتی این نوع اختلالات را نشان می‌دهد. ضمناً جدول شماره ۱ برخی اختلالات شایع تک ژنی را نشان می‌دهد.

اختلالات وابسته به جنس غالب شیوع کمتری دارند. جهش ژنی در این دسته از بیماری‌ها معمولاً de novo است و در فرد بیمار رخ می‌دهد، به این معنی که جهش را از هیچکدام از والدین خود به ارث نبرده است و در زیگوت، اوایل دوران جنینی یا در حین تکامل اندام‌ها رخ می‌دهد. بسته به زمان ایجاد جهش، ممکن است تمامی سلول‌ها جهش را نشان ندهند. در این حالت گفته می‌شود که فرد برای جهش مورد نظر موزاییک است.

اختلالات چند عاملی

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بیشتر بیماری‌های شایع بالغین از جمله پرفشاری خون اولیه، اسکیزوفرنی، زخم اثنی عشر، بیماری‌های ایسکمی زودرس قلبی، دیابت، آلزایمر، انواع سرطان‌ها و برخی اختلالات مادرزادی مانند عقب ماندگی ذهنی، انواع دیسمورفی‌ها، اختلالات مادرزادی قلب جزء اختلالات چند عاملی محسوب می‌شوند. اختلالات چند عاملی به بیماری‌هایی گفته می‌شود که علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی نیز در بروز آنها نقش دارند. این بیماری‌ها از الگوی توارثی خاصی پیروی نمی‌کنند و بروز آنها منوط به

اختلال در چند ژن و برهمکنش آنها با محیط است.

مطابق با اطلاعات موجود، عوامل محیطی مانند انواع مواد شیمیایی، سموم، فلزات سنگین، آلاینده‌های محیطی و برخی از عوامل عفونی، منجر به القاء استرس به سلول‌ها در ارگان‌های خاصی می‌شوند. این قبیل استرس‌های سلولی در نهایت منجر به ایجاد جهش در ژن‌های مختلف شده، در نتیجه عملکرد سلول و ارگان، تغییر می‌کند و منجر به بروز بیماری می‌شود.

در این میان پروفایل ژنتیکی افراد نیز می‌تواند نقش مهمی در واکنش فرد در برابر پاسخ به عوامل محیطی و بروز یا عدم بروز بیماری ایفاء کند. بدین معنی که برخی افراد با داشتن آلل‌های خاصی از برخی ژن‌ها، نسبت به بروز برخی بیماری‌ها مستعدتر هستند. شایان ذکر است که این ژن‌های مستعد کننده، ضرورتاً در سازوکار ایجاد بیماری، دخالت ندارند و صرفاً فرد را در واکنش به عوامل محیطی مستعد به بروز بیماری در طول حیات خود می‌کنند. به عنوان مثال، امروزه ثابت شده است که افرادی که دارای آلل‌های خاصی از ژن‌های HLA هستند نسبت به بروز برخی بیماری‌های خود ایمن مانند سلایک و دیابت تیپ ۱ مستعد تر هستند.

ژن‌های HLA پروتئین‌هایی را بر روی سطح سلول‌های ایمنی، کد می‌کنند که در واکنش‌های مختلف ایمنی نقش بسزایی دارند. تغییرات نوکلئوتیدی در این ژن‌ها، بیماری‌زا نیستند بنابراین نقش دقیقی در بروز بیماری‌های خودایمن، ندارند و تنها همراهی و ایجاد استعداد در بروز بیماری‌های چند عاملی را به این دسته از ژنها نسبت می‌دهند. از جمله مثال‌های ژنهای مستعد کننده، آلل‌های مختلف ژن ApoE در بروز بیماری آلزایمر است. تحقیقات نشان می‌دهد که افرادی که دارای آلل E4 به صورت هموزیگوت از این ژن هستند احتمال بیشتری برای بروز آلزایمر دارند. ژن ApoE تولید کننده پروتئین متصل شونده به لیپید است که در نقل و انتقال کلسترول و سایر لیپیدها نقش بسزایی دارند، اما نقش مسقیم این پروتئین‌ها در مکانیسم بیماری زایی آلزایمر مشخص نمی‌باشد. نکته حائز اهمیت در زمینه ارتباط این ژن‌ها با بیمارهای چند عاملی این است که تغییرات در این ژن‌ها، ایجاد کننده بیماری نمی‌باشد و رابطه علت و معلولی ندارند، بلکه در عمل، ارتباط و همبستگی (Correlation) دارد.

در این میان، کسر کوچکی از سرطان‌ها واضحاً ارثی هستند (سندرم‌های سرطان فامیلی) که شامل پولیپوز فامیلی روده بزرگ، سرطان غیر پولیپوزی فامیلی روده بزرگ و بعضی از سرطان‌های تیروئید هستند. توارث در سرطان‌های روده بزرگ و پستان نیز نقش دارد، اگرچه به خاطر شیوع نسبتاً زیاد این سرطان‌ها، افتراق فامیلی بودن از غیر فامیلی بودن، قدری مشکل است. طریقه به ارث رسیدن اختلالات چند عاملی پیچیده است چرا که عوامل محیطی نیز نقش دارند. برای مثال عواملی چون سیگار، رژیم غذایی، چاقی، ورزش نکردن بر روی بیماری ایسکمی قلب موثر هستند. سهم نسبی عوامل محیطی و استعداد ژنتیکی در به وجود آوردن بیماری از فردی به فرد دیگر متفاوت است.

جدول ۱ - برخی اختلالات شایع تک ژنی

اختلال	فراوانی در ۱۰۰۰ تولد زنده	الگوی وراثت	ژن جهش یافته	خصوصیات
هموفیلی A	۰/۱	وابسته به جنس	فاکتور VIII	خونریزی غیرطبیعی
هموفیلی B	۰/۰۳	وابسته به جنس	فاکتور IX	خونریزی غیرطبیعی
دیستروفی عضلانی دوشن	۰/۳	وابسته به جنس	دیستروفین	تحلیل عضلانی
دیستروفی عضلانی بکر (Becker)	۰/۰۵	وابسته به جنس	دیستروفین	تحلیل عضلانی
سندرم X شکننده	۰/۵	وابسته به جنس	FMR1	عقب ماندگی ذهنی
بیماری هانتینگتون	۰/۵	اتوزومال غالب	هانتینگتین	زوال عقل (دمانس)
نوروفیبروماتوزیس	۰/۴	اتوزومال غالب	NF - 1,2	سرطان
تالاسمی	۰/۰۵	اتوزومال مغلوب	ژن گلوبین	کم خونی
بیماری سلول داسی شکل	۰/۱	اتوزومال مغلوب	بتاگلوبین	کم خونی - ایسکمی
فنیل کتونوری	۰/۱	اتوزومال مغلوب	فنیل آلانین هیدروکسیلاز	ناتوانی در متابولیزه کردن فنیل آلانین
فیروز کیستیک	۰/۴	اتوزومال مغلوب	CFTR	ضایعات پیشرونده ریه و دیگر علائم

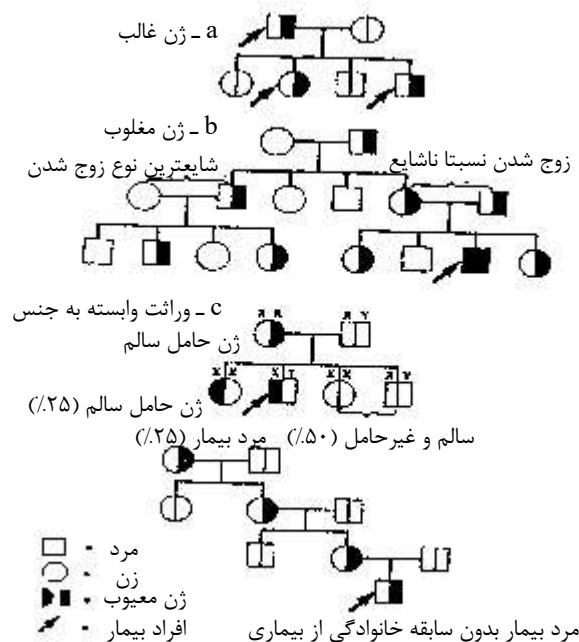
پیشرفت‌های حاصل شده در ژنتیک مولکولی

۱ - تکنولوژی DNA

- تکنیک‌های جدیدی که به پیشرفت در ژنتیک پزشکی نسبت داده می‌شوند به شرح زیر هستند:
- در حال حاضر می‌توان قطعاتی از DNA با ردیف‌های خاص ژنی ساخته و به قطعه‌ای دیگر از DNA که کامل کننده قطعه ساخته شده است متصل کرد. این کار به تشخیص ژنتیکی کمک بسیار می‌کند و با آزمایش ردیف‌های ژنی نزدیک به قطعه ساخته شده می‌توان تجزیه و تحلیل مناسب تری از DNA داشت.
- روش‌هایی ابداع شده است که می‌توان ردیف‌های ژنی DNAهای شناخته شده را شناسایی کرد و جهش‌های احتمالی بر روی آن‌ها را که منجر به بیماری می‌گردد مشخص نمود.
- روش‌های تشخیصی جدیدی به وجود آمده‌اند مثل استفاده از آنزیم‌های محدود کننده که می‌توانند DNA را منحصراً در ردیف‌های خاص قطع کنند و نیز روش (Polymerase Chain Reaction) یا

PCR برای بسط دادن ردیف‌های ژنی شناخته شده‌ای از DNA به وجود آمده است. چنین روش‌هایی این فرصت را فراهم می‌کند تا با استفاده از قطعات فوق‌العاده کوچک بافتی به تشخیص سریع و آسان دست یابیم. حتی این امکان وجود دارد که DNA موجود در تنها یک سلول را نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

• تکنیک‌هایی ابداع کرده‌اند که ما را قادر می‌سازد ردیف‌های شناخته شده‌ای در DNA را تکثیر کنیم. ردیف‌های ژنی ایجاد شده از این طریق در تولید موارد درمانی مثل انسولین، اریتروپویتین و فاکتور VIII بسیار کمک کننده هستند. چنین تکنیکی همچنین می‌تواند در به وجود آوردن حیواناتی که از نظر ژنتیکی مخلوط هستند (Transgenic animals) و ژن درمانی، مورد استفاده قرار گیرد.



شکل ۱ - الگوی وراثتی کلاسیک مندل

- با استفاده از نشانگرهای ژنتیکی (Genetic marker)، که در حال حاضر برای تمام ژنوم انسانی وجود دارند، می‌توان کلون‌های (clone) متفاوت DNA را مشخص نمود. چنین کاری مطالعه خانواده‌ها را بسیار آسان خواهد کرد. با استفاده از قطعات (probe) از پیش تعیین شده حتی می‌توان خویشاوندی‌های بسیار دور را مورد سنجش قرار داد و موقعیت ژن جهش یافته، در بیماری‌های حاصل از جهش‌های ژنتیکی را مشخص نمود.
- روش‌های آزمایشگاهی وجود دارد که می‌توان پروتئین‌های حاصل از ردیف‌های ژنی با عملکرد ناشناخته را مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

- تکنیک‌های جدید ژنتیک سلولی مثل Fluorescence In Situ Hybridization کمک می‌کند تا ارتباط بین ژن‌ها را در هسته سلول‌ها، مستقیماً مشاهده کنیم.
- مقایسه بین ردیف‌های متفاوت ژنی در گونه‌های مختلف قابل انجام است و به روشن شدن روند تکامل کمک می‌کند.
- می‌توان با وارد کردن ردیف‌های ژنی در DNA جنین حیوانات دیگر، حیوانات با ژن‌های مخلوط (Transgenic Animals) ایجاد کرد. این کار به ایجاد مدل‌های حیوانی از بیماری‌های انسان کمک می‌کند. وجود تکنیک‌های Transgenic و استفاده از ایجاد جهش‌های تجربی، در روشن نمودن نقش ژن‌ها در بیماری‌های چند عاملی بسیار ارزشمند است. در این بیماری‌ها ترکیبی از ژنوتیپ‌ها و عوامل محیطی، دخیل هستند و باید شناخته شوند.
- امکان وارد کردن قطعه‌ای DNA که حذف شده است و یا جدا کردن قطعه معیوب از DNA، از تکنیک‌های جدید دیگر است.

۲- ژن درمانی

ژن درمانی در واقع وارد کردن ردیفی از ژن‌ها، در داخل سلول است تا رفتار سلولی را آنچنان که باید، تغییر دهیم. چنین کاری برای مقاصد مختلف امکان پذیر است، برای مثال، اصلاح جهش ژنی (مثلاً در فیبروز کیستیک)، کشتن سلول‌ها (مثلاً در سرطان‌ها) و یا تغییر استعداد ژنتیکی برای بعضی از بیماری‌ها (مثلاً بیماری عروق کرونر قلب).

برای وارد کردن ژن‌های جدید به سلول ممکن است از ویروس (معمولاً رتروویروس یا آدنوویروس) استفاده شود و یا از لیبیدها یا چربی‌های خاصی به عنوان هدف استفاده گردد. در حال حاضر موافقت جهانی وجود دارد که وارد کردن ژن در سلول‌ها برای درمان بیماری، مشکل اخلاقی ندارد، و ژن درمانی باید در کنار دیگر اشکال درمانی در پزشکی وارد گردد.

۳- پروژه ژنوم انسانی

پروژه ژنوم انسانی تلاشی است بین المللی به منظور سازماندهی تحقیقاتی که بر روی تعیین نقشه ژنتیکی و جدا کردن ژن‌های انسانی انجام می‌شود. چنین تحقیقاتی در برخی کشورها از پیشرفت خوبی برخوردار بوده است. این کار به این منظور انجام می‌گردد تا یک نقشه منفرد از ژنوم انسانی تهیه گردد، نقشه‌ای که در آن هر رمز ژنتیکی، تعریف شده و جایگاه آن مشخص گردد. این پروژه در سال ۱۹۹۱ شروع شده است و قرار بود تا سال ۲۰۰۵ به پایان برسد. اما در سال ۲۰۰۰ دو پیش نویس از نقشه ژنی انسان آماده شد که در بسیاری موارد برای درمان‌ها و روشن ساختن جایگاه ژنتیکی نقایص کمک کرده‌اند.

ژنتیک جمعیت و تکامل (Population genetic and evolution)

ژنتیک جمعیت و تکامل، اتصال ناگسستگی دارند. ژنتیک جمعیت مطالعه کمی بر روی فراوانی آلل‌ها و

ژنوتیپ در جمعیت است در حالی که تکامل، تغییر در این فراوانی‌ها در طی زمان می‌باشد. عواملی که این فراوانی‌ها را تعیین می‌کند همان عواملی هستند که تکامل را به وجود می‌آورند. ژنتیک جمعیت بر پایه مطالعات مستقل Hardy در انگلستان و Weinberg در آلمان در سال ۱۹۰۸ صورت گرفت.

قانون Hardy-Weinberg

قانون Hardy-Weinberg می‌گوید بعد از امتزاج تصادفی در یک نسل، تعادلی در فراوانی ژن‌ها رخ می‌دهد و فراوانی ژنوتیپ‌های این جمعیت را می‌توان از فراوانی آلل‌های آن‌ها محاسبه کرد. موازنه‌ای که در فراوانی ژن‌ها رخ می‌دهد در غیاب نیروهایی که می‌تواند این فراوانی‌ها را به هم بزند از نسلی به نسل دیگر ثابت می‌ماند. به عبارت دیگر می‌توان از روی فراوانی آلل‌ها، به شرط اینکه ثابت بمانند، فراوانی ژنوتیپ‌ها را محاسبه کرد. اما همیشه عواملی می‌توانند بر روی فراوانی ژن‌ها تاثیر بگذارند. عواملی که بر روی فراوانی ژن‌ها تاثیر می‌گذارند عبارتند از:

انتخاب طبیعی: داروین مشاهده کرد که در طی تکامل موجودات، سالم‌ترین و قوی‌ترین آن‌ها زنده می‌مانند. این انتخاب به دست طبیعت صورت می‌گیرد. در واقع انتخاب طبیعی فرآیندی است که در طی آن ژن‌های مضر و معیوب از ذخیره ژنی حذف شده و ژن‌های مفید باقی مانده و به نسل‌های آینده منتقل می‌شوند.

جهش: جهش به تغییرات جدید و قابل توارث در مواد ژنتیکی انسان منجر می‌شود. بیشتر جهش‌ها به ایجاد ژن‌های مضر منجر می‌شوند اما گاهی جهش‌های ژنی بی اثر باقی می‌مانند و خنثی هستند. بعضی از عوامل محیطی مثل اشعه‌ها و مواد شیمیایی در رخداد جهش‌ها مؤثرند.

حرکت‌های جمعیت: به سبب صنعتی شدن، تسهیلات بیشتر برای کسب درآمد، آموزش و تجربه راه‌های دیگر زندگی، مردم از روستاها، گاهی در دسته‌های بزرگ، به شهرها مهاجرت می‌کنند. مهاجرت‌هایی نیز بین کشورها صورت می‌گیرد. چنین مهاجرت‌هایی ترکیب ژنتیکی جمعیت مقصد و همین‌طور خود مهاجرین را تغییر خواهد داد.

ساختار زاد و ولد: اگر همه ازدواج‌ها به طور تصادفی اتفاق بیفتد تعادل ژنتیکی در جمعیت حفظ خواهد شد. اما در عمل ازدواج‌ها بر اساس مذهب، مسائل اقتصادی، وضعیت تحصیلی و ارتباطات خانوادگی در زیرگروه‌های خاصی اتفاق می‌افتد. چنین ازدواج‌هایی ازدواج‌های انتخابی (Assortative Mating) نامیده می‌شود و ممکن است ساختار ژنتیکی جمعیت را تغییر دهند.

بهداشت عمومی: به سبب پیشرفت‌های کنونی در مراقبت‌های بهداشتی و بهداشت عمومی، بسیاری از افرادی که در گذشته قادر به زندگی نبوده‌اند، زنده می‌مانند. حاملین بیماری‌های ارثی، اختلالات ارثی و مادرزادی زنده مانده و ژن‌هایشان را به فرزندان خود منتقل می‌کنند. در واقع خدمات بهداشتی میزان انتخاب طبیعی را کاهش و بار ژنتیکی را افزایش داده است و بدیهی است تا زمانی که انسان، موفق به اصلاح اساسی اختلالات ژنتیکی نشده است این روند، ادامه خواهد یافت.

جدول ۲- خدمات غربالگری ژنتیکی جمعیت

نوع	شرایط موجود	فعالیت غربالگری یا پیشگیری
پیشگیری اولیه	بیماری همولیتیک RH سرخجه مادرزادی نقایص مادرزادی	استفاده از گلوبین ضدآنتی ژن D بعد از زایمان واکسیناسیون دختران اضافه کردن فولیک اسید به رژیم غذایی مادر (که ممکن است از نقایص لوله عصبی بکاهد) کنترل دیابت مادری پرهیز از مواجهه با مواد جهش‌زا مثل الکل، بعضی داروها و شاید تنباکو
غربالگری قبل از تولد	نقایص مادرزادی نقایص کروموزومی	سونوگرافی اندازه گیری آلفافیتوپروتئین خون مادر توجه به سن مادر هنگام حاملگی و سطح خونی بعضی مواد در خون مادر بررسی تاریخچه خانوادگی
غربالگری نوزادان	نقایص مادرزادی فنیل کتونوری هیپوتیروئیدی مادرزادی و بیماری سلول داسی شکل	غربالگری حاملین برای هموگلوبینوپاتی و بیماری‌های ساکس آزمایش نوزاد برای درمان به موقع (مثل دررفتگی مادرزادی مفصل هیپ) آزمایشات بیوشیمیایی برای درمان به هنگام

غربالگری ژنتیک (Genetic Screening)

هدف از غربالگری ژنتیکی جمعیت مشخص کردن افرادی است که حامل بیماری‌های ژنتیکی هستند و یا افرادی که احتمال انتقال ژن‌های معیوب را به فرزندان شان دارند. با آگاهی از میزان خطر انتقال بیماری به فرزند، افراد می‌توانند در مورد بچه دار شدن تصمیمی آگاهانه بگیرند. برخی تکنیک‌هایی که برای مشخص کردن حاملین اختلالات تک ژنی به کار می‌روند عبارتند از: استفاده از نشانگرهای بیوشیمیایی، اتصالات ژنی (Genetic linkage)، تحلیل مستقیم جهش (Direct mutation Analysis)، تشخیص‌های قبل از تولد، غربالگری نوزادان تازه متولد شده، تشخیص بیماران قبل از ظهور علائم (جدول ۲).

مشاوره ژنتیک

از راه‌های پیشگیری از بیماری‌های ژنتیکی مشاوره ژنتیک است. مشاوره ژنتیک ممکن است گذشته نگر یا آینده نگر باشد.

الف: مشاوره ژنتیک آینده نگر

این نوع مشاوره برای پیشگیری از وقوع بیماری‌ها به کار می‌رود. چنین روشی نیازمند غربالگری و مشخص کردن افراد هتروزیگوت، برای هر نوع اختلال خاص می‌باشد. بعد از مشخص شدن این افراد باید برای آنان توضیح داد که چنانچه با فرد هتروزیگوت دیگری ازدواج کنند احتمال خطر بروز بیماری برای فرزندان شان وجود دارد. به عبارت دیگر کودک مبتلا به این اختلال ژنتیکی خاص، متولد خواهد شد. کم خونی داسی شکل و بتاتالاسمی مثال‌های خوبی در این مورد می‌باشند. ممکن است در آینده استفاده از این روش برای تعداد بیشتری از اختلالات مغلوب کاربرد پیدا کند.

ب: مشاوره ژنتیک گذشته نگر

در حال حاضر بیشتر مشاوره‌های ژنتیک، گذشته نگر هستند. مطالعه‌ای که توسط سازمان جهانی بهداشت صورت گرفته است نشان می‌دهد که مشاوره‌های ژنتیک عموماً مواقعی انجام می‌شود که مواردی از اختلالات مادرزادی، عقب ماندگی ذهنی و بیماری‌های روانی و نقایص متابولیسم مادرزادی (Inborn Error of Metabolism) رخ داده باشد و به ندرت به عنوان مشاوره قبل از ازدواج صورت می‌گیرد. سازمان جهانی بهداشت توصیه می‌کند که مراکز مشاوره ژنتیک در مناطقی که بیماری‌های عفونی و اختلالات تغذیه‌ای تحت کنترل در آمده‌اند و نیز در مناطقی که اختلالات ژنتیکی (مثل کم خونی داسی شکل و بتاتالاسمی) همیشه یکی از مشکلات بهداشت عمومی بوده، برقرار گردد.

نقش بالقوه مطالعات ژنتیکی در مراقبت‌های بهداشتی

بیماری‌های تک ژنی

از آنجایی که در حال حاضر آنالیز ژنی برای مشخص کردن بیماری‌های تک ژنی امکان پذیر می‌باشد شناسایی حاملین این بیماری‌ها و برقراری مشاوره ژنتیک با آن‌ها امکان پذیر بوده و هر جا که لازم باشد با تشخیص‌های قبل از تولد نیز پیگیری می‌شوند.

بیماری‌های واگیر

مدارک خوبی وجود دارد که نشان می‌دهد شناخت ساختار ژنتیکی عوامل بیماری‌زا و ناقلین آن‌ها نقش عمده‌ای در پیشگیری و درمان بیماری‌های عفونی ایفاء می‌کند. آگاهی از الگوی خاص ژنتیکی پاتوژن‌ها و تعیین ژن بیماری‌زا اهداف جدیدی را برای درمان‌های دارویی به وجود می‌آورد برای مثال همین بررسی‌ها منجر به

ساخت دسته دارویی جدیدی (Fosmidomycin) برای مقابله با گونه‌های مقاوم به درمان پلاسمودیوم فالسیپاروم (عامل مالاریای فالسیپاروم) شده است و رویکردهای مشابهی برای ساخت واکسن‌های جدید به وجود آمده است. واکسن‌هایی که با تزریق قطعاتی از DNA مایکوباکتریوم توبرکولوزیس عمل می‌کنند در پیشگیری از بیماری در موش‌ها موفق بوده‌اند و نیز توانسته‌اند بیماری را در موش‌های مبتلا درمان کنند. به غیر از این‌ها مطالعه بر روی سیستم ایمنی و ژن‌های کنترل کننده آن هم اهمیت دارد مثلاً اینکه چطور سلول‌های دندریتیک می‌توانند تحریکات میکروارگانیسم‌ها را حس کرده و آن‌ها را به لنفوسیت‌ها منتقل کنند و یا چطور سیستم ایمنی آنتی ژن‌هایی را که قبلاً با آن‌ها تماس پیدا کرده است به یاد می‌آورد. مطالعه بر روی ناقلین نیز صورت گرفته است مثلاً می‌توان با تغییراتی در DNA پشه‌ها توانایی آن‌ها را برای انتقال مالاریا کاهش داد.

مطالعه بر روی ساختار ژنتیکی میزبان نیز می‌تواند واقعیاتی را در مورد اینکه چرا بعضی جمعیت‌ها نسبت به بعضی بیماری‌ها حساس تر یا مقاوم‌ترند نشان دهد. مثلاً جهش در رسپتور کموکین (یکی از رسپتورهای که HIV از طریق آن به سلول دسترسی پیدا می‌کند) مقاومت قابل توجهی را در مقابل AIDS به وجود می‌آورد.

سرطان

در حال حاضر روشن است که بسیاری از سرطان‌ها به دلیل موتاسیون‌هایی در ژن‌های خانه دار (house keeper Genes) که به نام سرطان‌زاهای سلولی نامیده می‌شوند ایجاد می‌گردند. تلاش‌های زیادی صورت گرفته تا بتوان مداخلاتی را در عملکرد این سرطان‌زاهای سلولی ایجاد کرد و امید می‌رود که در طولانی مدت رویکردهای مولکولی چه در طبقه بندی تومورها چه در درمان آن‌ها پیشرفت‌های خوبی را در درمان و کنترل سرطان‌ها ایجاد کند.

بیماری‌های چند عاملی

مدت درازی است که می‌دانیم بیماری‌های مزمن غیرواگیری مثل بیماری قلبی، سکتة مغزی، دیابت، جنون‌ها و غیره از تاثیر عوامل محیطی، تاثیر سالمندی و ژنتیک حاصل می‌شوند. هدف ژنتیک مولکولی شناخت ژن‌های مختلفی است که در استعداد افراد به عوامل محیطی و سالمندی نقش دارند.

اختلالات رشد و عقب ماندگی ذهنی

رشد ژنتیک پزشکی کمک بسیاری در درک بیماری زائی این بیماری‌ها کرده است. امید به پیشگیری و درمان این بیماری‌ها وابسته به تعیین عوامل محیطی و کشف اختلالات ژنتیکی قابل درمان متابولیسم مغزی و ژن درمانی‌های اختصاصی می‌باشد.

سالمندی

از آنجایی که به نظر می‌رسد بسیاری از بیماری‌های میانسالی و سالمندی مثل بیماری‌های قلبی حداقل در

مواردی مکانیسم‌هایی در ارتباط با سالمندی دارند، مطالعه بر روی پایه‌های زیست‌شناختی و ژنتیک پیری می‌تواند اطلاعات با ارزشی را در بیماری‌های بسیاری از بیماری‌های شایع به دست دهد.

ژنتیک و داروها

شناخت ساختار ژنتیکی انسان و راه‌های متابولیسم و عملکرد داروها رویکردهای کاملاً جدیدی را در درمان، تعیین مقدار دارویی که هر شخص با توجه به وضعیت بیوشیمیایی خود می‌تواند تحمل کند، پیش رو می‌گذارد. در جوامعی که به خاطر استعداد ژنتیکی عوارض جانبی زیادی نسبت به داروهای بیماری‌های شایع وجود دارد غربالگری ژنتیک بی شک ارزش زیادی دارد.

ژن درمانی

اصطلاح ژن درمانی به رویکردهایی اطلاق می‌شود که با دخالت در ساختار ژنتیکی سلول، عضو یا فرد به درمان بیماری‌ها پرداخته می‌شود، رویکردهای متفاوتی در ژن درمانی وجود دارد.

الف - ژن درمانی در سطح سلول‌های زاینده: در این روش ساختار ژنتیکی سلول‌های زاینده تغییر کرده بنابراین تغییر حاصل شده به نسل‌های بعدی نیز منتقل می‌شود. در بیشتر کشورها استفاده از این روش ممنوعیت دارد.

ب - ژن درمانی در سطح سلول‌های غیرجنسی (Somatic): که عبارت است از تغییر در ساختار ژنتیکی اعضاء یا بافت‌های فرد. در این نوع ژن درمانی، تغییر حاصله فقط تا زمان مرگ فرد باقی می‌ماند و به نسل‌های بعدی منتقل نمی‌شود. بیشتر کمیته‌های اخلاق پزشکی این نوع درمان را چیزی شبیه پیوند عضو قلمداد کرده و مجاز شناخته‌اند.

درمان با Stem Cells

Stem cells دسته‌ای از سلول‌هایی هستند که در پاسخ به عوامل تنظیم کننده خاصی قابلیت تمایز به بافت‌های مختلفی دارند. مطالعاتی در حال انجام است تا دریابند چطور می‌توان این سلول‌ها را برای تمایز به بافت‌های دلخواه تحریک کرد. این رویکرد به نام شبیه سازی درمانی (Therapeutic Cloning) نامگذاری شده است که البته با شبیه سازی انسان یکی نیست و هدف از آن ساخت بافت‌های ویژه با مقاصد درمانی است.

دستکاری ساختار ژنتیکی گیاهان و سلامت انسان

اهداف اصلی از مطالعه بر ساختار ژنتیکی گیاهان افزایش ارزش غذایی آن‌ها و مقاوم کردن محصولات در مقابل آفات است برای مثال با مهندسی ژنتیک، گونه‌ای از برنج تولید شده است که حاوی پروویتامین A می‌باشد که می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های چشمی و عفونت در سراسر دنیا نقش مهمی داشته باشد. همچنین این امکان وجود دارد که با مهندسی ژنتیک دیگر ویتامین‌ها را نیز در گیاهان تولید کرد. امید می‌رود

بتوان برخی واکسن‌ها را از طریق گیاهان تولید کرد که بسیار ارزان‌تر تمام خواهند شد. مثلاً آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B را در گیاهان ساخته‌اند که برای واکسیناسیون خوراکی می‌تواند کاربرد داشته باشد و یا ساخت واکسن نو ترکیب هپاتیت B در سیب زمینی در دست مطالعه می‌باشد.

پزشکی قانونی

DNA دارای بخش‌هایی است که ساختار بسیار متفاوتی در افراد مختلف دارد و هیچ دو نفری (به جز دوقلوهای همسان) از این جهت مشابه هم نیستند. بنابراین هر فردی اثر انگشت DNAئی منحصر به خود (DNA fingerprints) را دارد. اثر انگشت DNA ئی نقشی مهم در پزشکی قانونی ایفا می‌کند.

بیوتکنولوژی

پروپ‌های ژنی برای تشخیص‌های قبل از تولد (مثل تشخیص اختلالات هموگلوبین از جمله تالاسمی) ساخته شده‌اند. عوامل تشخیصی برای تعیین عامل بیماری‌زا نیز به تولید رسیده‌اند. استفاده از بیوتکنولوژی در ساخت برخی عوامل درمانی مثل انسولین، اریتروپویتین، هورمون رشد و غیره نیز به کار رفته‌اند.

نتیجه گیری

ماده ژنتیکی انسان پیچیدگی‌های زیادی داشته و اتمام پروژه ژنوم انسانی قدم بزرگی در راه کشف بیماری‌ها و مبارزه با آن‌ها خواهد بود. به جرأت می‌توان گفت که ژنتیک بر تمامی جوانب سلامت انسان سایه افکنده است و شاید نتوان هیچ جنبه‌ای از سلامت انسان را بی‌ارتباط با آن دانست. همه بیماری‌ها حتی شکستگی‌ها و سوختگی‌ها (در ارتباط با سرعت بهبود و تاثیر داروهای مصرفی و ...) به نوعی با وراثت و کیفیت ژنوم انسان در ارتباط هستند. لذا شناخت پایه‌های علم ژنتیک و تاثیرهای بالقوه آن بر سلامت انسان از ضروریات امروز در خدمات بهداشتی محسوب می‌گردد.

منابع

1. Gambino CM, Aiello A, Accardi G, Caruso C, Candore G. [Autoimmune diseases and 8.1 ancestral haplotype: An update](#). HLA. 2018 Jun 6. doi: 10.1111/tan.13305
2. Jewis Richi, Human Genetics – concepts and application 7th ed. McGraw-Hill, 2007.
3. Hickey G.I., Flecher HL, Winter P. Instant Notes in Genetics, 3rd ed. BIOS Scientific publication, 2006.
4. Berger, The Developing person – through childhood and adolescence, 6th ed. Worth publisher, 2003.
5. WHO, Advisory Committee of Health Research, Genomic and World Health, 2002. [Cited 2012 June]. Available from <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a74580.pdf>

6. Human Genome Project Information, [Cited 2012 June] Available on:

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml

7. K. Park, Genetics and health. In: Park's Textbook of Preventive and Social Medicine, 20th edition, M/s Banarsidas Bhanot Publishers, India, 2009. pp. 724-33.