جدول ۱۵-۴ مثال‌هایی از سندروم ریز حذفی تکرارشده

سندرم	OMIM#	جایگاه کروموزومی	نوع*	مکانیسم اصلی
ولف- هیرشهورن	194190	4pter	CGS	حذف‌های انتهایی
فریاد گربه	123450	5pter	CGS	حذف‌های انتهایی
ویلیامز- بورن	194050	7q11.23	CGS	NAHR
لانگر- گیدئون	150230	8q24	CGS (TRPSI, EXTI)	حذف‌های انتهایی
WAGR	194072	11p13	CGS (PAX6, WTI)	حذف‌های انتهایی
برادر- ویلی	176270	15q11q13	SGS (SNORD116)	NAHR
آنجلمن	105830	15q11q13	SGS (UBE3A)	NAHR
میلر- دیکر	247200	17pter	CGS (PAFAHIBI etc.)	حذف‌های انتهایی
اسمیت- ماگنیس	182290	17p11.2	SGS (RA11)	NAHR
HNPP	162500	17p12	SGS (PMP22)	NAHR
آلاجیل نوع ۱	118450	20p12	SGS (JAGI)	حذف‌های انتهایی
دی جرج/ VCFS	188400/ 192430	22q11.21	SGS (TBX1)	NAHR

* CGS. سندروم ژن‌های پیوسته، SGS، سندروم تک ژنی (اما سایر ژن‌های حذف شده ممکن است در ایجاد علایم مینور نقش داشته باشند). حذف‌های انتهایی با نقاط شکست پروگزیمال مختلفی مرتبط هستند و اغلب حاصل تفکیک نامتعادل یک جابجایی در یکی از والدین می‌باشند. NAHR، نوترکیبی همولوگ غیراللی، WAGR، تومور ویلمز، آنیریدیا، ناهنجاری‌های ادراری تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی، HNPP، نوروپاتی توارثی با استعداد به فلج‌های فشاری، VCFS، سندروم ولوکاردیوفاسیال.

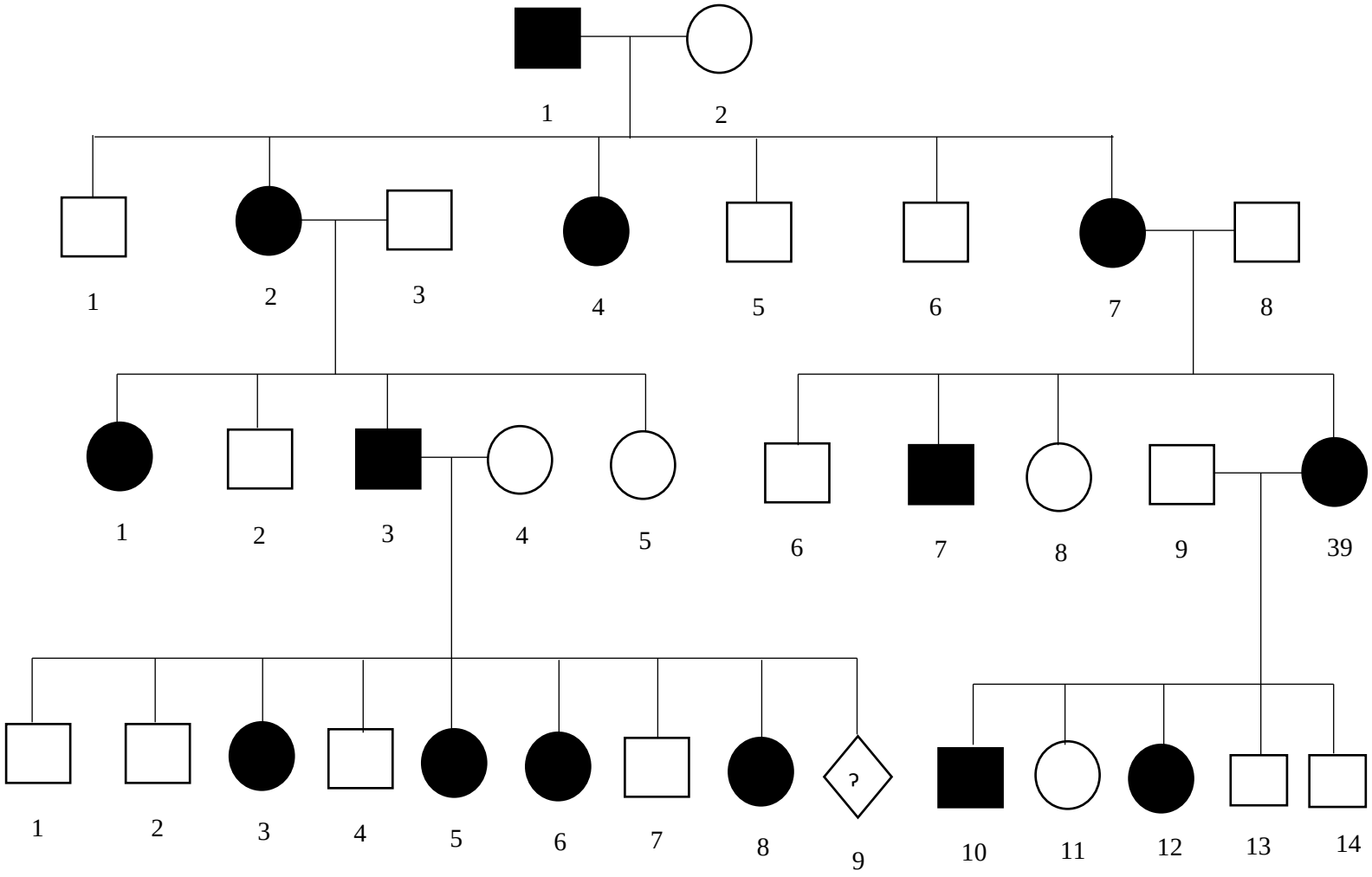
1
2
1
2
3
4
5
6
7
8
1
2
3
4
5
6
7
8
9
39
1
2
3
4
5
6
7
8
9
?
10
11
12
13
14

Table 14.4 Inherited Family Cancer Syndroms, Mode of Inheritance, Gene Responsible and Chromosomal Site

syndrome	Mode of Inheritance	Gene	Chromosomal Site	Main Cancer (s)
Breast/ ovary families	AD	BRCA1	17q21	Breast, ovary, colon, prostate
Breast (+ ovary) families	AD	BRCA2	13q12	Breast, ovary
Familial adenomatous polyposis	AD	APC	5q21	Colorectal, duodenal, thyroid
Turcot syndrome	AD	APC	5q21	Colorectal, brain
		hMLH1	3p21	
		hMSH2	2p22-21	
Lynch syndrome	AD	hMLH1	3p21	Colorectal, endometrial, urinary tract, ovarian, gastric, small bowel, hepatobiliary
		hMSH2	2p22-21	
		hMSH6	2p16	
		hPMS1	2q31	
		hPMS2	7p22	
		TACSTD1	2p21	
MYH polyposis	AR	MYH	1p33	
Muir- Torre syndrome	AD	hMSH2	2p22-21	As Lynch syndrome plus sebaceous tumors, layngeal
Juvenile polyposis	AD	SMAD4/DPC4	18q21.1	colorectal
		BMPR1A	10q22	
Peutz- Jegher syndrome	AD	STK11	19p13.3	Gastrointestinal, breast, uterus, ovary, testis
Cowden disease	AD	PTEN	10q23	Breast (females), thyroid (papillary), testicular (seminoma)
Familial retinoblastoma	AD	RB1	13q14	Retinoblastoma
Li- Fraumeni syndrome	AD	TP53	17p13	Sarcoma, breast, brain, leukemia, adrenal cortex
Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)				
Type (MEN1)	AD	MEN1	11q13	Parathyroid, thyroid, anterior, pituitary, pancreatic islet cells, adrenal
Type (MEN2)	AD	RET	10q11.2	Thyroid (medullary), pheochromocytoma
Von Hippel- Lindau disease	AD	VHL	3p25-26	CNS hemangioblastoma, rental, pancreatic, pheochromocytoma
Garlin (nevoid basal cell carcinoma) syndrome	AD	PTCH	9q22	Basal cell carcinomas, syndrome medulloblastoma, ovarian fibromas, (odontogenic keratocysis)
Birt- Hogg- Dube syndrome	AD	FLCN	17p11.2	Renal
Dysplastic nevus syndrome	AD	CMM1	1p	Melanoma (familial atypical mole melanoma, FAMM)

جدول ۲-۳۰ برخی از روش‌های آزمایش یک واریانت توالی مشخص

روش	نظرات
بررسی اندازه محصول PCR	برای تعیین ژنوتیپ میکروساتلایت، به عنوان مثال برای اهداف جنایی یا پزشکی قانونی (بخش ۲۰-۶ را ببینید) بررسی میزان گسترش تکرار در بیماری‌های با تکرار پویا (به جدول ۱۶-۷ مراجعه کنید، اما گسترش‌های بزرگ به عنوان مثال دیستروفی میوتونیک یا سندروم X شکننده، ممکن است نیاز به لکه‌گذاری سادرن یا روش‌های تخصصی داشته باشد)
بررسی اندازه محصول PCR بعد از هضم محدودکننده	اگر جهش یک جایگاه محدودکننده طبیعی را ایجاد کند یا از بین ببرد، یا مهندسی شده با استفاده از پرایمرهای اختصاصی PCR (شکل ۲۰-۱) تست برای جهش منفرد
PCR با پرایمرهای مختص آلل (تست ARMS)	روش عمومی برای جهش‌های نقطه‌ای مشخص (شکل ۲۰-۲)، برخی از آزمایش‌ها می‌تواند چندگانه باشند.
تست اتصال اولیگونوکلئوتید (OLA)	روش عمومی برای جهش‌های نقطه‌ای مشخص (بخش ۲۰-۳)، برخی از آزمایش‌ها می‌تواند چندگانه باشند.
Real- time PCR کمّی	بررسی واریانت‌های تعداد نسخه اختصاصی
گسترش پرایمری نوکلئوتید منفرد	روش عمومی برای جهش نقطه‌ای مشخص، برای بازخوانی یک توالی‌یاب DNA طراحی شده است.
طیف سنجی جرمی	مناسب برای آنالیز تکراری پانل ثابت متشکل از صدها SNP یا جهش، نتایج کمّی
Pyrosequencing	توالی‌یابی چند نوکلئوتید در یک نقطه مشخص، نتایج کمّی (کادر ۶-۴ را ببینید)
هیبریدکردن DNA تکثیر شده در PCR با اولیگونوکلئوتید مختص آلل در یک ریزآرایه	برای تعیین ژنوتیپ پانل بزرگی از واریانت‌های تک نوکلئوتیدی؛ نقطه اتکا اصلی در مطالعات مرتبط‌سازی سراسری ژنومی در فصل ۱۸
دورگه سازی در جای فلورسنت	بررسی ریز حذف شدگی یا بازآرایی کروموزومی خاص (شکل ۱۵-۴ را ببینید)
PCR با پرایمرهای قرار گرفته در دو طرف یک نقطه شکست کروموزومی	تکثیر موفقیت‌آمیز نشان‌دهنده وجود یک حذف شدگی یا بازآرایی مشکوک است.
PCR واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز، SNP پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی	

جدول ۵-۲ مثال‌هائی از بیماری‌های ناشی از افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی				
بیماری	توالی تکراری	طیف طبیعی تکرارها	طیف بیماریزایی تکرارها	موقعیت تکرارها
Huntington disease (HTT)	CAG	9-35	36-100	Coding
Myotonic dystrophy type 1 (DMPK)	CTG	5-35	50-4000	3'UTR
Myotonic dystrophy type 1 (CNBP)	CCTG	11-26	75->11000	Intron 1
Fragile X site A (FMR1)	CGG	10-50	200-2000	5'UTR
Kennedy disease (AR)	CAG	13-30	40-62	Coding
Spinocerebellar ataxia 1 (ATXN1)	CAG	6-36	39-80	Coding
Spinocerebellar ataxia 2 (ATXN2)	CAG	13-31	32-79	Coding
Machado- Joseph disease/ Spinocerebellar ataxia 3 (ATXN3)	CAG	14-44	52-86	Coding
Spinocerebellar ataxia 6 (CACNALA)	CAG	4-18	19-33	Coding
Spinocerebellar ataxia 7 (ATXN7)	CAG	7-17	38-220	Coding
Spinocerebellar ataxia 8 (ATXN8)	CTG	15-50	71-1300	3'UTR
Spinocerebellar ataxia 10 (ATXN10)	ATTCT	10-29	400-4500	Intron 9
Spinocerebellar ataxia 12 (PPP2R2B)	CAG	7-32	51-78	5'UTR
Spinocerebellar ataxia 17 (TBP)	CAG	25-44	47-63	Coding
Dentatorubral- pallidoluysian atrophy (ATN1)	CAG	7-23	53-88	Coding
Friedreieh ataxia (FXN1)	GAA	5-30	70->1000	Intron 1
Fragile X site E (AFF2)	CCG	6-25	>200	Promoter
Oculopharyngeal muscular dystrophy (PABPN1)	GCG	6	8-13	Coding

جدول ۳-۲۱ ارتباط ژنتیکی بین خویشاوندان و خطر مربوط به ایجاد ناهنجاری در فرزندان آنها		
رابطه ژنتیکی	**نسبت ژن‌های مشترک**	**خطر ایجاد ناهنجاری در فرزندان (٪)**
درجه اول	$1/2$	۵۰
والدین با فرزند		
برادر با خواهر		
درجه دوم	$1/4$	۵-۱۰
دایی/ عمو با دختر خواهر/ دختر برادر		
عمه/ خاله با پسر برادر/ پسر خواهر		
کازین درجه اول دوطرفه		
درجه سوم	$1/8$	۳-۵
کازین درجه اول		

جدول ۴-۲۱ فراوانی سه نوع ناهنجاری عمدی در فرزندان ازدواج‌های محارم	
ناهنجاری	**فراوانی (٪)**
اختلالات ذهنی	
شدید	۲۵
خفیف	۳۵
بیماری آتوزومی مغلوب	۱۰-۱۵
بدشکلی‌های مادرزادی	۱۰

Table 4.2 strategies for Disease Gene Identification by Exome Sequencing	
strategy	**Examples of Disorders with New Disease Genes identified**
Trio analysis to identify de novo heterozygous mutations	Intellectual disability, autism and developmental disorders
Linkage approach of sequencing most distantly related individuals within a dominant pedigree to identify heterozygous mutations	Charcot- Marie- Tooth disease (DYNC1H1)
Proband sequencing in a consanguineous pedigree to identify heterozygous mutations	Oculocutaneous albinism and neutropenia (in a single patient)
Proband sequencing to identify compound heterozygous mutations in an outbred family	Miller syndrome and Sensenbrenner syndrome
Cohort sequencing of affected individuals with a distinctive phenotype	Kabuki syndrome

جدول ۸-۱. مثال‌های انتخابی از دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌های پستانداران

فرآیند	توصیف
بیان ژن برای تخلیص پروتئین	یک DNA کدکننده انسانی یا جانوری در مقدار زیاد در سلول‌هایی که سیستم اصلاحات پس از ترجمه دارند بیان می‌شود. DNA پستانداران می‌تواند در دودمان‌های سلولی ایجاد شده پستانداران مانند CHO یا HEK293 بیان شوند. آنتی‌بادی‌های مهندسی شده اغلب با این روش با استفاده از دودمان سلولی میلوما تولید می‌شوند.
تمایز سلولی جهت‌دهی شده	DNA کدکننده مشخص کننده فاکتورهای رونویسی مناسب در سلول‌های یک نوع بیان می‌شوند تا آنها را به نوع متفاوتی تبدیل کند. اجازه تحقیقات پایه‌ای تمایز سلولی را می‌دهد و پتانسیل درمانی دارد.
انتقال ژن برای تسکین کمبود ژنتیکی	یک DNA کدکننده بیان می‌شود تا یک محصول که در سلول پذیرنده وجود ندارد، تولید شود. در برخی روش‌های ژن درمانی استفاده می‌شود که سلول‌های مناسب یک بیمار کشت می‌شوند و سپس به صورت ژنتیکی دست ورزی شده و بعد به بدن بیمار برگردانده می‌شود.
ویرایش ژنتیکی برای غیرفعال کردن یک ژن خاص	اغلب برای بررسی عملکرد ژنی یا ایجاد مدل‌های جانوری بیماری استفاده می‌شود. نقص ژنتیکی می‌تواند برای دست‌ورزی اووسیت لقاح یافته جاندار مدل یا سلول‌های بنیادی بلوری‌پوتنت کشت شده گسترش یابد که می‌تواند در جنین لانه‌گزینی شده و تبدیل به یک جاندار مدل با جهش در هر سلول هسته‌دار شود.
ویرایش ژنتیکی برای ایجاد محصول ژنی تغییریافته	ممکن است برای بررسی عملکرد ژنی برای مدل‌سازی بیماری استفاده شود و پتانسیل درمانی دارد.
خاموش‌سازی ژن برای سرکوب کردن بیان یک ژن خاص	متکی بر انتقال الیگونوکلئوتیدها (یا RNA آنتی ؟؟؟) برای مهار بیان یک ژن است که یک RNA یا همان توالی ایجاد می‌کند یک روش تسریع ساده برای مطالعه عملکرد سلولی ژن است و هم‌چنین برای مدل‌سازی بیماری و روش‌های درمانی بر پایه RNA به کار می‌رود.

جدول ۲۲-۲ مثال‌هایی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمانی تصویب شده

گروه‌بندی بیماری‌ها	پروتئین هدف	نام تجاری mAb	نوع mAb*	درمان بیماری
بیماری خودایمنی	CD11A	Raptiav (efalizumab)	انسانی‌شده	پسوریازیس
	IgE	Xolair (omalizumab)	انسانی‌شده	تنگی نفس- آسم
	Integrin a4	Tysabri (natalizumab)	انسانی‌شده	مالتیپل اسکلروزیس
	TNFa	Remicade (infliximab)	کایمریک	آرتریت روماتوئید، بیماری Crohn، کولیت خونریزی دهنده، انکلوزین اسپوندیلیت، آرتریت پسورباتیک
		Humira (adalimumab)	انسانی	بیماری Crohn، آرتریت روماتوئید و...
سرطان	CD20	Rituxan (rituximab)	کایمریک	لوکمی، لنفوما
	EGFR	Erbitux (cetuximab)	کایمریک	سرطان کولون متاستازی، سرطان سر و گردن
		Vectibix (panitumumab)	انسانی	سرطان کولورکتال
	HER2	Herceptin (trastuzumab)	انسانی‌شده	سرطان پستان متاستازی
	VEGF	Avastin (bevacizumab)	انسانی‌شده	سرطان NSCL، کلیه، پستان، کولورکتال
سایر بیماری‌ها	F protein (RSV)	Synagis (palivizumab)	انسانی‌شده	پروفیلاکسی ویروس سنسیشیال تنفسی
	VEGF	Lucentis (ranibizumab)	انسانی‌شده	تخریب ماکولا وابسته به سن.

Table 5.5 methods for detecting copy number changes

Method	Known/ unknown copy number change	example	Advantages/ disadvantages
Multiplex ligation-dependent probe amplification	Known	Gene- specific or subtelomere deletion analysis	suited to the clinical dianostic setting, labo intensive and requires good quality DNA
Quantitative fluorescent PCR	Known	Prenatal aneuploidy testing	Rapid, but requires informative microsatellite markers
Droplet digital PCR	Known	confirming deletions or duplications found by a different method	Flexible; can use a standard PCR primers, but gene-centric approach
Array CGH	Known/ unknown	testing for severe developmental delay, learning difficulties, congenital abnormalities	Detects any election or duplication, but interpretation of novel variants can be difficult
Next- generation sequencing	Known/ unknown	analysis of all of genes that are sequenced	expensive equipment, enormous capacity, but va: amount of data to analyze, and interpretation of novel variants can be difficult

جدول ۹-۹ خصوصیات مول‌های هیداتی فرم ناقص و کامل		
	مول ناقص	**مول کامل**
تعداد کروموزوم‌ها	۶۹	۴۶
منشاء والدی کروموزوم‌ها	۲۳ کروموزوم مادری/ ۴۶ عدد پدری	همه ۴۶ کروموزوم پدری
یا جنین وجود دارد؟	بله اما زنده نمی‌ماند	خیر
پتانسیل سرطان‌زایی	بسیار اندک	بالا

RNA POL	موقعیت	RNA سنتزشده
۱	هسته	عمده RNA ریبوزومی سیتوپلاسمی (18S/28S/5.8S/Rrna)
۲	نوکلئوپلاسم	Sno RNA, IncRNA, miRNA, بسیاری از snRNA
۳	نوکلئوپلاسم	کوچک سنتزشده Trna و RNA سیتوزولی، 5Srna, u6snRNA
Mt	میتوکندری	همه RNA رونویسی شده از DNA میتوکندریلیی

جدول ۱-۱۱. هشت مرحله‌ای که جهش در آنها می‌تواند مانع تولید پروتئین طبیعی شود

رونویسی ↓	تالاسمی‌های ناشی از کاهش یا عدم تولید mRNAی گلوبین، به علت حذف‌ها یا جهش‌هایی در محل‌های تنظیم‌گر یا محل‌های پردازش ژن گلوبین پایداری ارثی هموگلوبین جنینی، که ناشی از افزایش رونویسی یک یا چند ژن ؟؟؟ گلوبین در دوره‌ی پس از تولد است.
ترجمه ↓	تالاسمی‌های ناشی از mRNAی فاقد عملکرد یا mRNAیی با تجزیه‌ی سریع که شامل جهش‌هایی از نوع بی‌معنی یا تغییر چارچوب هستند.
تاخوردگی پروتئین ↓	بیش از ۷۰ نوع هموگلوبینوپاتی، ناشی از وجود هموگلوبین‌های غیرطبیعی با جانشینی‌ها یا حذف‌های آمینو اسیدی که منجر به ایجاد گلوبین‌های ناپایدار با تجزیه‌ی زودهنگام، مانند هموگلوبین هامر اسمیت می‌شوند.
تغییرات پس از ترجمه ↓	بیماری I-cell، نوعی بیماری ذخیره‌ی لیزوزومی که در اثر عدم اضافه شدن گروه فسفات به باقیمانده‌های مانوز آنزیم‌های لیزوزومی ایجاد می‌شود. باقیمانده‌های مانوز -۶- فسفات، برای هدایت آنزیم‌ها به سمت لیزوزوم ضروری هستند (فصل ۱۲ را ببینید).
سرهم‌بندی مونومرها برای ایجاد پروتئین کامل ↓	انواعی از استئوژنز ایمپرفکتا، که در آنها جایگزین یک اسید آمینه در زنجیره‌ی پرو کلاژن، سرهم شدن مارپیچ سه تایی طبیعی کلاژن را با اختلال مواجه می‌سازد (فصل ۱۲ را ببینید).
مکان‌یابی درون سلولی پلی‌پپتید یا هولومر ↓	جهش‌های هایپرکلسترولمی خانوادگی (رده‌ی ۴) در انتهای کربوکسیل گیرنده‌ی LDL، که موجب نقص قرارگیری گیرنده در حفره‌های مفروش با کلاترین می‌شوند و از این رو مانع ورود گیرنده به داخل سلول و بازگشت آن به سطح سلول می‌گردند (فصل ۱۲ را ببینید).
اتصال کوفاکتور با گروه پروستتیک به پلی‌پپتید ↓	انواعی از هوموسیستینوری که به دلیل عدم اتصال یا اتصال ضعیف کوفاکتور (پیریدوکسال فسفات) به آپوآنزیم سیستاتیونین سنتاز ایجاد می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید).
عملکرد یک پروتئین با تاخوردگی، سرهم‌بندی و مکان‌یابی صحیح، با تولید در مقادیر طبیعی	بیماری‌هایی که پروتئین جهش یافته در آنها تقریباً از هر نظر طبیعی است، به جز آن‌که یکی از فعالیت‌های بیولوژیکی حیاتی آن به علت یک جایگزینی آمینواسیدی، دچار تغییر شده است [برای مثال، در Hb کمپسی، میانکنش معیوب زیر واحدها، این هموگلوبین را در حالتی که میل ترکیبی بالایی به اکسیژن دارد، قفل می‌کند].