ژنتیک در تشخیص نارسایی‌های دیستروفی عضلانی

محمدتقی اکبری*

نارسایی های عصبی عضلانی ارثی گستره بزرگی از بیماریها را در برمی‌گیرند که ویژگی اصلی آنها تحلیل و ضعف عضلانی است. این بیماری‌ها را بر مبنای موقعیت مکانی ضعف عضلانی و الگوی توارثی به انواع مختلف چون دوشن، فاسیواسکاپولوهومورال، لیمب‌گیردل،و غیره دسته بندی می‌کنند. دیستروفیهای عضلانی مادرزادی و دیستروفینیوپاتی‌های دوشن و بکر از انواع شایع این گروه از بیماری‌ها هستند. دیستروفیهای عضلانی از نقص در غشاء سلول ناشی می‌شوند که این نقص در سارکولما به وضوح نمایان می‌شود. در بافت ماهیچهای سلولها از طریق یک مجموعة (کمپلکس) عظیم پروتئینی به هم متصل شدهاند و نقص در هر یک از اجزای این مجموعه به نوعی از دیستروفیها منجر میشود. بخشی از این مجموعه در ماتریکس خارج سلولی (ECM) قرار دارد و بخش دیگر به دیوارة درونی غشاء سلول متصل است. دیستروفی‌های ماهیچهای مادرزادی (CMD) با ناهمگونی وسیع و تظاهرات بالینی متنوعی همراه هستند. این بیماری خود به چهار زیر گروه کلاسیک، فوکویاما (Fukuyama)، بیماری ماهیچههای مغز و چشم (MBD) و واکر واربورگ تقسیم می‌شود. یکی از پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی به نام مروسین به عنوان پروتئین درگیر در تعدادی از مبتلایان به CMD شناسایی شده‌است. این پروتئین جزئی از لامینین (Laminin) است. لامینین یک پروتئین عظیم در ECM است که با واسطه DAG به پروتئین دیستروفین اتصال پیدا می‌کند. ژن مروسین M در مکان 6q22-23 یعنی همان مکان ژن لامینین (LAM 2) واقع شده است. بر اساس فعالیت این پروتئین CMDها را به سه گروه CMD با فعالیت کم مروسین، CMD با نقص ثانویة مروسین و CMD با مروسین طبیعی تقسیم می‌کنند. جهش در ژن دیستروفین عامل بروز بیماری در تعدادی از دیستروفی‌های عضلانی وابسته به کروموزم X است، از جمله این بیماری‌ها، دیستروفی عضلانی دوشن و بکر است که اولی با نقصان کامل پروتئین دیستروفین و دومی با کمبود این پروتئین همراه است. ژن دیستروفین بزرگترین ژن کشف شدة انسانی است. طول آن ۲/۳ میلیون باز نوکلئوتیدی است و ۷۹ اگزون دارد. تاکنون ۳۸۴ جهش از نوع حذف و اضافه و ۶۱۰ جهش نقطه‌ای در این ژن گزارش شده است. بررسی این پروتئین با روش‌های مختلفی انجام می‌گیرد. متداول‌ترین روش برای شناسایی حذف در اگزون‌های ژن دیستروفین Multiplex PCR است که مناطق داغ جهش‌زایی در ابتدا و انتهای ژن را بررسی می‌کند. در این روش با انجام چند آزمایش ۷۰ تا ۸۰ درصد حذف‌ها شناسایی می‌شود. مطالعه تمام اگزون‌ها با این روش کار شاقی است. روش دیگر که امکان مطالعه تمام اگزون‌های ژن دیستروفین را با یک تا دو آزمایش فراهم می‌کند MLPA است. این روش ترکیبی از روش‌های هیبریداسیون، لیگاسیون و PCR است. این روش همچنین برای شناسایی جهش‌ها در ژن دیسفرلین در بیماری لیمب گیردل نوع 2B و ژن لامینین نیز به کار می‌رود. شناسایی جهش‌های نقطه‌ای در ژن دیستروفین با تکنیک ARMS نیز انجام می‌گیرد. که به دلیل تعدد جهش‌ها کار وقتگیری است. شناسایی ناقلین دوشن نیز از طریق پیوستگی ژنی انجام می‌شود. این عمل از طریق STRهای موجود)STR49 واقع در اینترون ۴۹، STR50 واقع در اینترون۵۰، STR45، STR44، Dys I، و Dys II) صورت میگیرد. علاوه بر این تشخیص دوزاژ ژن دیستروفین با روش Real-Time PCR نیز امکانپذیر است. در این روش با استفاده از رنگدانه‌های فلورسانس و مقایسه تکثیر این ژن با یک ژن مرجع دوز ژنی تخمین زده می‌شود و امکان تشخیص ژن همی‌زیگوت فراهم می‌شود.

*محمدتقی اکبری، Ph.D
استادیار، گروه ژنتیک پزشکی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس