

بررسی همراهی ژنی در مبتلایان به بیماری پلی سیستیک کلیوی فامیلی با الگوی وراثتی اتوزوم غالب در آذربایجان شرقی

دکتر مرتضی جبارپور بنیادی: استادیار ژنتیک ملکولی، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط

E-mail:jabbarpour@tabrizu.ac.ir

بابک امام علیزاده: دانشجوی کارشناسی زیست شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز
دکتر حسن ارگانی: دانشیار نفروژنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.
امید عمرانی: مربی ژنتیک، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز.

دریافت: ۸۵/۹/۴، پذیرش: ۸۶/۲/۱۶

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری ارثی پلی سیستیک کلیوی فامیلی با الگوی وراثتی اتوزوم غالب یکی از شایعترین بیماریهای کلیوی محسوب میشود. از جمله علائم شایع این بیماری، ایجاد کیستهای کلیوی که همواره در حال بزرگ شدن هستند، میباشد که در نهایت منجر به از کار افتادگی سیستم کلیوی در سنین بالا میگردد. فراوانی این بیماری بطور متوسط ۱ در ۱۰۰۰ تولد زنده گزارش شده است. مبتلایان به بیماری پلی سیستیک کلیوی متحمل جهش در یکی از سه ژن دخیل در این بیماری میگردد (هتروژنی ژنی). بررسی های ژنتیکی در خانواده های مبتلا منتهی به شناخت دو تا از این ژنها گردیده که جایگاه ژن شماره یک بر روی کروموزوم شانزده ژن (Polycystic Kidney Disease Type1, PKD1) و جایگاه ژن دوم بر روی کروموزوم چهار ژن (Polycystic Kidney Disease Type2, PKD2) میباشد. جایگاه کروموزومی ژن سوم هنوز نامشخص بوده و فرکانس آلل جهش یافته این ژن در بین مبتلایان به بیماری پلی سیستیک کلیوی خیلی کم گزارش شده است. با استفاده از ریزماهواره های پیوسته به دو ژن PKD1 و PKD2، همراهی ژنی در خانواده های مبتلا که توسط متخصص کلیوی از منطقه آذربایجان شرقی به مرکز ژنتیک معرفی شده بودند، مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند.

روش بررسی: خانواده های مورد مطالعه حداقل سه عضو مبتلا به بیماری پلی سیستیک کلیوی نوع اتوزوم غالب داشتند که علائم کلینیکی و پاراکلینیکی آنها توسط پزشک متخصص کلیوی تایید شده بود. تعدادی از اعضاء این خانواده ها با استفاده از ریزماهواره های پیوسته به ژنهای بیماریزای نوع یک (PKD1) و نوع دو (PKD2) بررسی شدند. ریزماهواره هایی که در بین این افراد چند شکلی بودند انتخاب و برای تمامی اعضاء آن خانواده ها (سالم و مبتلا) جهت بررسی پیوستگی ژنی مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته ها: در این بررسی ۹۹ نفر متعلق به ۱۳ خانواده مبتلا به مرکز ژنتیک معرفی شدند. از بین این خانواده ها، ۷ خانواده (۷۵ نفر) بر اساس تعداد مبتلایان و دسترسی به تمام اعضاء برای بررسی همراهی ژنی انتخاب شد. ریزماهواره های پیوسته به منطقه کروموزومی ژن PKD1 (کروموزوم ۱۶) عبارت از نشانگرهای D16S521, SM7, Kh8 بوده و ریزماهواره های پیوسته به ژن PKD2 (کروموزوم ۴) نشانگرهای D4S395, D4S1534, D4S423, D4S414 بودند که در این بررسی مورد استفاده قرار گرفتند. در بین خانواده های انتخاب شده، در دو خانواده هیچکدام از نشانگرهای استفاده شده حالت پلی مورفیک نداشتند. در ۵ خانواده باقیمانده، در سه خانواده بیماری با ژن PKD2 و در یک خانواده با ژن PKD1 پیوستگی نشان داد. در یک خانواده، پیوستگی بیماری با هیچکدام از دو ژن مورد بررسی مشاهده نشد که این نشانگر همراهی بیماری در این خانواده با ژن ناشناخته است.

نتیجه گیری: در ۳ خانواده (۴۲ درصد) از خانواده های مورد بررسی همراهی بیماری با ژن PKD2 مشاهده شد. در یکی از خانواده های مورد بررسی (۱۵ درصد)، همراهی بیماری با ژن PKD1 و در ۱۵ درصد آنها با هیچ کدام از نشانگرها همراهی وجود نداشت. بقیه خانواده ها (۲۸ درصد) قابل بررسی با نشانگرهای مذکور نبودند.

کلید واژه ها: همراهی ژنی، پلی سیستیک کلیوی فامیلی، اتوزوم غالب، ریزماهواره،

مقدمه

بیماری پلی سیستیک کلیوی که با عارضه کیستهای متعدد در حال رشد در کلیه ها مشاهده می شود، بصورت ارثی و یا تک گیر^۱ خود را نشان داده و باعث اختلال در عملکرد صحیح سیستم

بیماری پلی سیستیک کلیوی که با عارضه کیستهای متعدد در حال رشد در کلیه ها مشاهده می شود، بصورت ارثی و یا تک گیر^۱

کیست و بیشتر در هر کلیه داشته‌اند. در این انتخاب همچنین وجود سابقه بیماری در فامیل‌های درجه اول افراد مبتلا نیز مد نظر و برای نیل به این هدف، بررسی شجره نامه افراد مبتلا الزامی بوده است. تعداد افراد مبتلا (سه مبتلا یا بیشتر در یک خانواده) و پلی مورفیک بودن آنها نسبت به مارکرهای ژنتیکی دو شرط اساسی در انتخاب خانواده‌ها جهت بررسی نهایی بود.

۱۳ خانواده مبتلا جهت بررسی پیوستگی ژنی به مرکز ژنتیک معرفی شدند. پس از تهیه شجره نامه خانواده‌های معرفی شده، از تمامی اعضاء این خانواده‌ها که کلاً ۹۹ نفر بود بعد از اخذ رضایت کتبی، خونگیری بعمل آمده و DNA آنها استخراج گردید. ۶ خانواده از بین این خانواده‌ها بدلیل کم بودن تعداد مبتلایان (کمتر از ۳ نفر مبتلا) و یا عدم رضایت تعدادی از اعضاء آن خانواده‌ها از بررسی کنار گذاشته شدند. ۷ خانواده (با تعداد کل ۷۵ نفر) توسط ریزماهواره‌ها جهت مراحل بعدی مورد بررسی قرار گرفتند. خونگیری توسط پرستار همکار از ۹۹ نفر از اعضاء خانواده‌های مبتلای معرفی شده بعد از اخذ رضایت کتبی به عمل آمد. خون با مقداری ماده ضد انعقاد (EDTA) مخلوط شده و سریعاً به آزمایشگاه ژنتیک انتقال داده و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. برای استخراج DNA ژنومی از روش اصلاح شده فنل - کلروفرم استفاده شد. بمنظور تکثیر ریزماهواره‌های مورد نظر از تکنیک PCR استفاده شد. ریزماهواره‌ها از منطقه کروموزومی مورد نظر که پیوستگی کامل با ژن‌های مورد بررسی نشان می‌دادند، انتخاب و توالیهای آغازگر مناسب این ریزماهواره‌ها طراحی و سفارش داده شد. این ریزماهواره‌ها از کروموزوم ۱۶ (که پیوسته با ژن PKD1 هستند) عبارت از D16S521, SM7, Kh8 بوده و برای کروموزوم ۴ (که پیوسته با ژن PKD2 هستند) عبارت از D4S395, D4S1534, D4S423, D4S414 بودند (۱۵).

برنامه ارائه شده برای انجام چرخه‌های PCR جهت تکثیر این ریزماهواره‌ها به قرار ذیل بوده است:

چرخه اول با ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۵ دقیقه جهت جدا کردن رشته‌های DNA از همدیگر شروع شده و سپس چرخه‌های بعدی بصورت، ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای یک دقیقه، ۵۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای یک دقیقه تنظیم شده بود که این چرخه برای ۳۵ بار تکرار شده و بعد از تکمیل چرخه‌ها، آخرین چرخه با ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه به اتمام رسید.

محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز گردیده و با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی و زیر اشعه‌الترابولر تست شدند و بعد از اطمینان از کارکرد PCR، محصولات PCR جهت تست پلی مورفیک بودن، بر روی ژل پلی آکرل آمید ۱۰ درصد الکتروفورز گردید. در شرایطی که یکی از ریزماهواره‌ها در خانواده مورد نظر چند شکلی نشان می‌داد و برای آن خانواده قابل بررسی بود، تمام اعضاء دیگر آن خانواده (مبتلا و سالم) مورد بررسی قرار می‌گرفتند.

کلیوی در سنین میان سالی می‌گردد. علاوه بر وجود کیست در کلیه، از عوارض دیگر این بیماری افزایش فشار خون و وجود کیست در کبد می‌باشد (۲۱). الگوی وراثتی بیماری پلی سیستیک کلیوی ارثی که معمولاً در افراد بالغ بروز می‌دهد، بصورت اتوزوم غالب است. در این بیماری جهش در یکی از سه ژن متفاوت عامل اصلی شناخته شده (۳و۴) که دو تا از این ژنها کاملاً بررسی و توالی آنها تعیین شده است. جایگاه کروموزومی یکی از این ژنها (PKD1) بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ (۱۶p) و جایگاه کروموزومی ژن دیگر (PKD2) بر روی بازوی بلند کروموزوم چهار (۴q) قرار دارد (۷-۵). گزارشهای متعددی در خصوص وجود ژن ناشناخته دیگری که جهش در آن احتمالاً باعث بروز بیماری پلی سیستیک کلیوی فامیلی از نوع اتوزوم غالب می‌گردد، ارائه شده ولی فراوانی خانواده‌هایی که احتمالاً حامل جهش در این ژن هستند، خیلی کم گزارش شده است (۱۰-۸). بر اساس مطالعات انجام گرفته، فراوانی خانواده‌های مبتلایی که حامل جهش در ژن PKD1 بوده در حدود ۸۰ الی ۸۵ درصد و فراوانی خانواده‌های مبتلایی که حامل جهش در ژن PKD2 هستند، ۱۰ الی ۱۵ درصد محاسبه شده است (۱۱و۱). پروتئین کد شده توسط ژنهای PKD1 و PKD2 به ترتیب پلی سیستین یک و دو نامیده می‌شوند که در سلولهای کلیوی دارای عملکرد مشخصی می‌باشند (۱۲).

سن بروز بیماری در بین مبتلایان به بیماری پلی سیستیک کلیوی اتوزوم غالب در بین افراد مبتلا تفاوت‌های فاحشی نشان میدهد که از سنین کودکی شروع شده و در بعضی افراد در سنین پیری بروز می‌دهد (۱). شدت بروز بیماری در بین مبتلایانی که در آنها بیماری با ژن PKD1 پیوستگی نشان می‌دهد خیلی بیشتر بوده و طول عمر متوسط آنها ۵۳ سال گزارش شده است. در مبتلایانی که بیماری آنها با ژن PKD2 پیوستگی نشان داده شدت بیماری نسبتاً ملایم بوده و طول عمر متوسط آنها در حدود ۶۹ سال می‌باشد (۱۳). بررسیهای ژنتیکی نشانگر این است که نوع و محل موتاسیون رخ داده در هر کدام از ژنهای مذکور میتواند باعث بروز یکسری تفاوت‌هایی در علائم کلینیکی گردد (هتروژنی الی) (۱۴). در این بررسی، خانواده‌های مبتلا به پلی سیستیک کلیوی از منطقه شمالغرب کشور جمع‌آوری شده و با استفاده از ریزماهواره‌ها، پیوستگی ژنی در آنها با هر کدام از ژنهای مذکور مورد بررسی قرار گرفت.

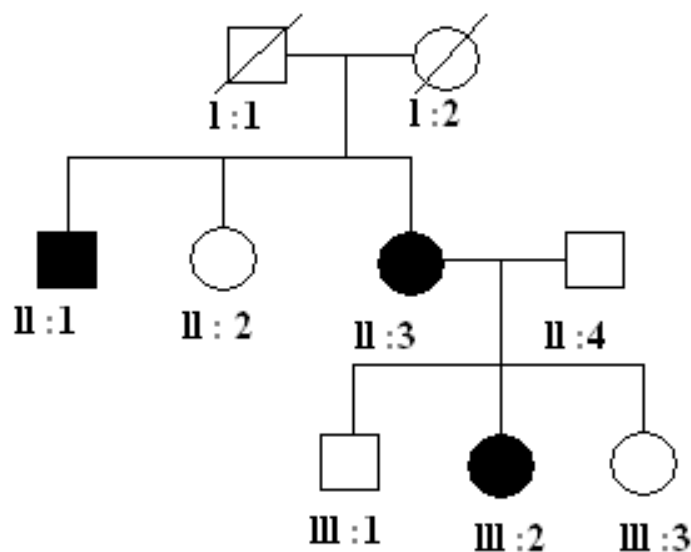
مواد و روش‌ها

افراد مبتلا به بیماری پلی سیستیک کلیوی نوع فامیلی با الگوی وراثتی اتوزوم غالب بر اساس علائم کلینیکی و پاراکلینیکی از افراد سالم تمایز داده شدند. انتخاب بیماران بر حسب تعداد کیست‌های موجود در سونوگرافی بوده است. جهت نیل به این هدف افراد مبتلایی مد نظر بوده‌اند که در آنها تا سن ۲۵ سالگی دو کیست در هر دو کلیه یا تا ۴۰ سالگی چهار کیست در هر دو کلیه و یا چهار

یافته ها

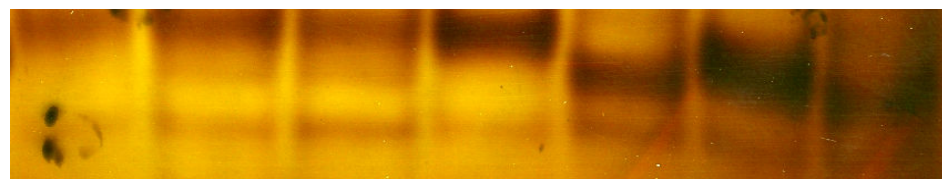
از مجموع ۱۳ خانواده معرفی شده جهت بررسی ژنتیکی، با توجه به تعداد اعضای بیمار و پلی مورف بودن نشانگرها برای هر خانواده و همچنین رضایت تمامی اعضاء آن خانواده‌ها، تعداد ۷ خانواده برای بررسی نهایی انتخاب شدند بطوری که در هر خانواده حداقل ۳ فرد بیمار وجود داشته و ضمناً هر خانواده حداقل برای یکی از نشانگرها پلی مورف باشد. از ۷ جفت مارکر ژنتیکی که جهت بررسی انتخاب شده بودند، ۳ جفت (D16S521, SM7,) و ۴ جفت (Kh8) پیوستگی با ژن PKD1 (بازوی بلند کروموزوم ۱۶) و ۴ جفت (D4S395, D4S1534, D4S423, D4S414) پیوستگی با ژن

PKD2 (بازوی کوتاه کروموزوم ۴) داشتند. دلیل انتخاب این مارکرها پیوستگی آنها با ژنهای مورد مطالعه و پلی مورف بودن آنها در بررسیهای قبلی (۱۵) بوده است. از مجموع هفت خانواده انتخاب شده برای بررسی، تعداد ۵ خانواده (۷۱ درصد) برای مارکرهای موجود پلی مورفیسم (چند شکلی) و از این ۵ خانواده، ۴ خانواده (۵۷ درصد کل خانواده های انتخاب شده) پیوستگی ژنی با بیماری را نشان دادند (شکلهای ۱ و ۲). بطوری که می توان آلل بیماریزای مورد نظر را در این خانواده‌ها تشخیص داده و بیماری را در نسلها و افراد مختلف تعقیب نمود.



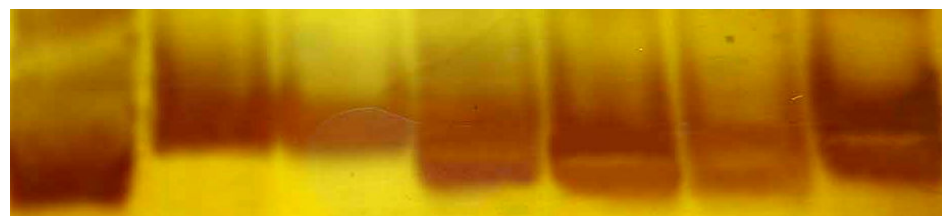
III: 1 III:2 III:3 II:4 II:3 II:2 II:1

Ch4
D4s1534



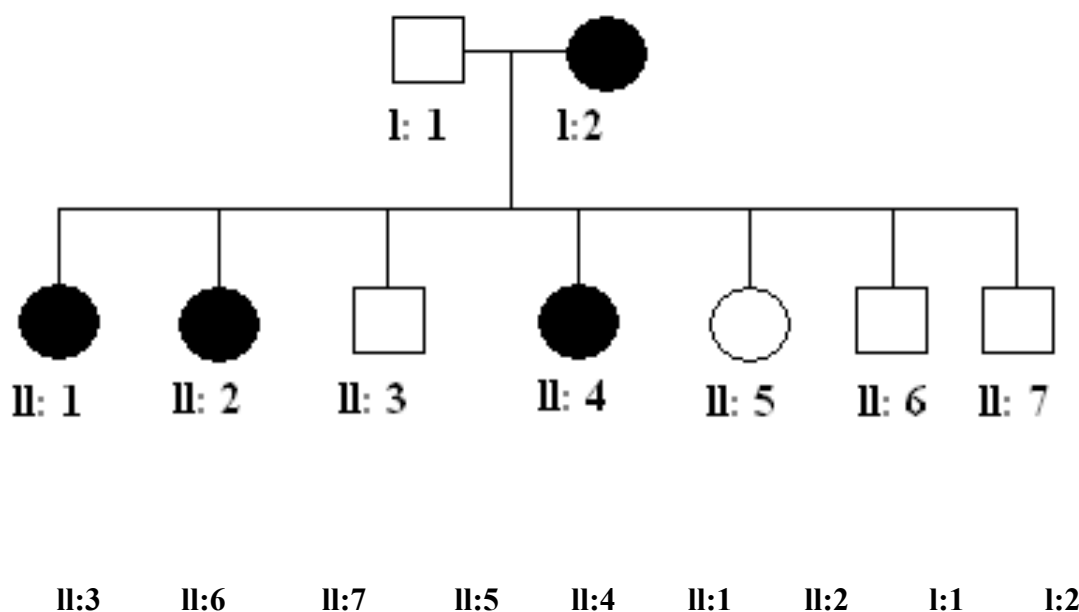
(۱/۱) (۱/۲) (۱/۲) (۱/۱) (۲/۲) (۱/۱) (۲/۲)

Ch 16
SM7

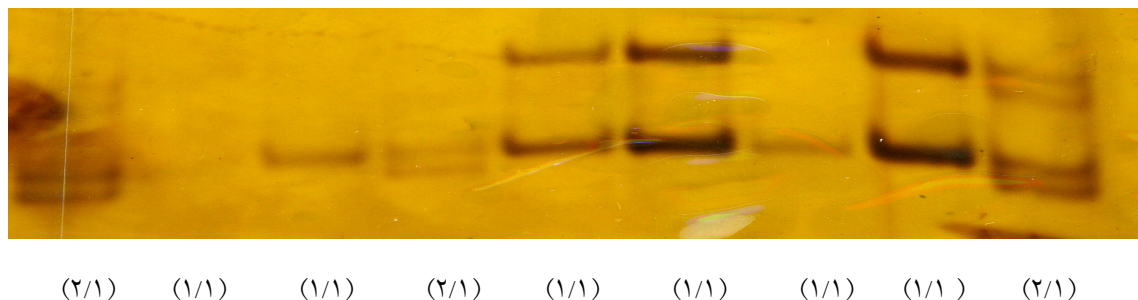


(۳/۳) (۱/۱) (۱/۱) (۲/۳) (۲/۳) (۲/۳) (۱/۲)

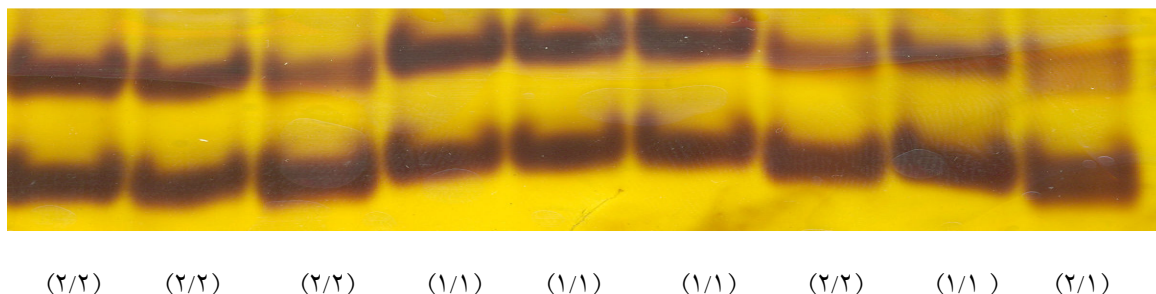
شکل ۱: خانواده مبتلا به بیماری پلی سیستیک کلیوی که در این خانواده بیماری با آلل شماره ۲ از مارکر D4S1534 در کروموزوم شماره ۴ پیوستگی نشان میدهد.



Ch 4
D4S1534



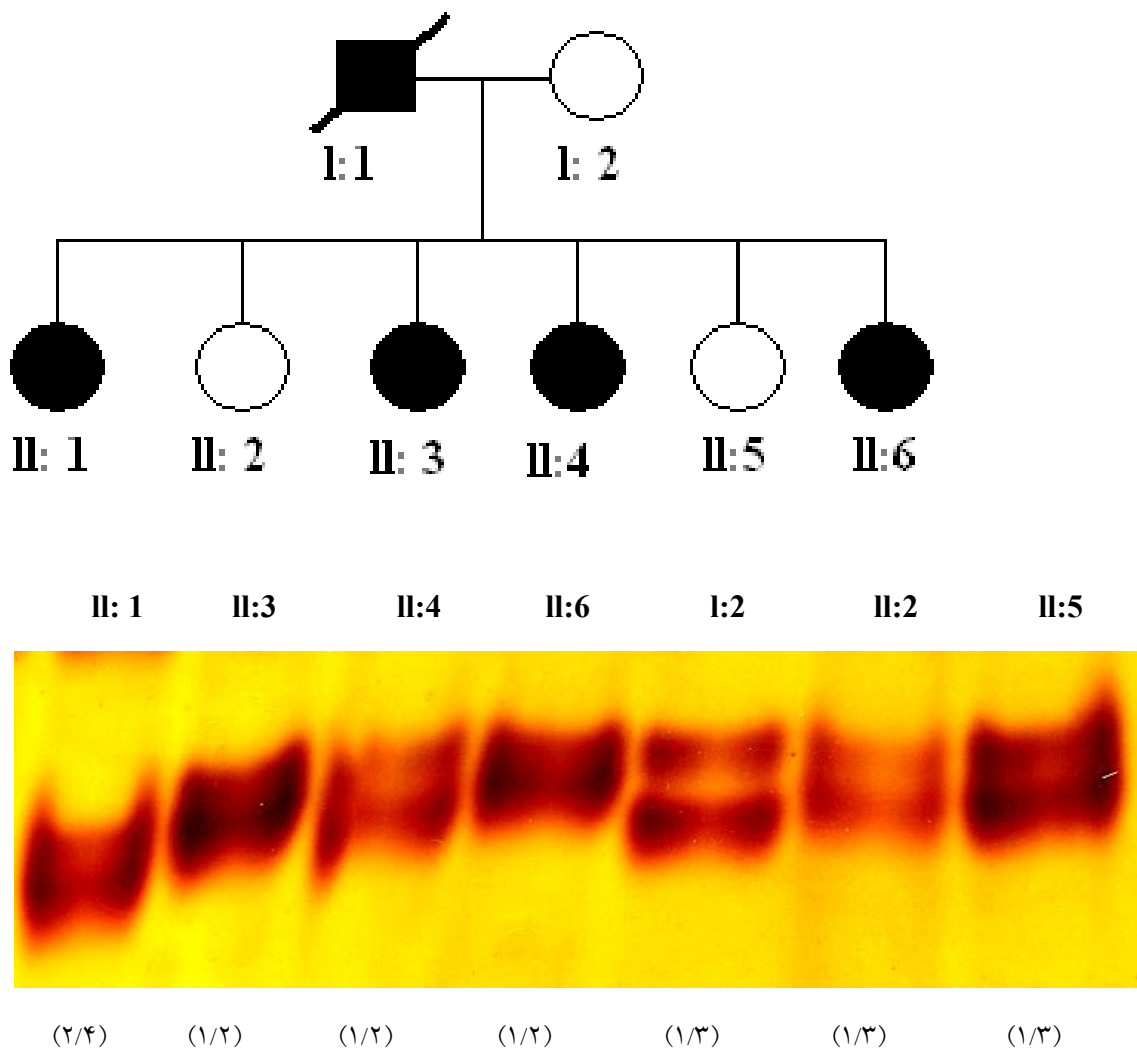
Ch 16
SM7



شکل ۲: خانواده مبتلا به بیماری پلی سیستیک کلیوی که در این خانواده بیماری با آلل شماره یک از مارکر D4S1534 در کروموزوم شماره ۴ مادری پیوستگی نشان میدهد.

با ژن PKD1 بر روی کروموزوم ۱۶ مشاهده گردید. در این خانواده بیشترین سن مشاهده شده در بین مبتلایان، ۴۵ و میانگین سن کل افراد مبتلا ۳۹ سال بود. فشار خون افراد مبتلا خیلی بالا (۱۴۵/۹۹) و مقدار کراتین نیز خیلی زیادتر از حد نرمال بوده است (با میانگین ۲٫۵). تمام علائم بالینی مشاهده شده موید نتایج حاصله از پیوستگی ژنی (پیوستگی بیماری با ژن PKD1) می باشد. بر اساس مطالعات انجام شده، در خانواده هایی که ژن PKD1 متحمل جهش می گردد علائم بالینی شدید و سن بروز بیماری و سن بروز فاز نهایی بیماری پایین می باشد (۱۶).

در خانواده هایی که پیوستگی بیماری با ژن مورد نظر در آنها مشاهده شد، ۲ خانواده (۶۶ درصد) پیوستگی با نشانگر D4S1534 و یک خانواده (۳۳ درصد) پیوستگی با نشانگر D4S423 نشان دادند. این مارکرها بر روی کروموزوم ۴ و پیوسته با ژن PKD2 میباشند. در این سه خانواده بیشترین سنی که در بین مبتلایان مشاهده شده، ۶۱ سال و میانگین سن کل افراد مبتلا ۴۶ سال بود. فشار خون افراد مبتلا در این خانواده ها اندکی بالاتر از حد نرمال بوده (۱۳۰/۸۰) و مقدار کراتین خون نیز نسبتاً زیاد بود (با میانگین ۰٫۹). در یک خانواده دیگر نیز با استفاده از نشانگر SM7 پیوستگی



شکل ۳: خانواده مبتلا به بیماری پلی سیستیک کلیوی که در این خانواده بیماری با آلل شماره ۲ از مارکر D4S1534 در کروموزوم شماره ۴ پدری (که فوت شده است) پیوستگی نشان میدهد.

بیماری و تا کنون شناخته شده اند، ژنهای PKD1 و PKD2 بوده که به ترتیب بر روی کروموزومهای ۱۶ و ۴ قرار گرفته اند. از جمله علائم این بیماری وجود کیستهای در حال رشد در هردو کلیه، افزایش فشار خون و افزایش مقدار کراتین در خون می باشد. طبق آمار گزارش شده علائم بیمارانی که با کروموزوم ۱۶ (ژن PKD1) پیوستگی نشان می دهند بسیار شدیدتر از علائم بیمارانی است که پیوستگی ژنی در آنها با کروموزوم ۴ (ژن PKD2) است. بعنوان مثال فشار خون و مقدار کراتین مبتلایانی که متحمل جهش در ژن PKD1 (بر روی کروموزوم ۱۶) شده اند، بالاتر و بیشتر از افرادی است که در آنها جهش در ژن PKD2 (بر روی کروموزوم ۴) بروز داده است (۱۶). همچنین سن بروز بیماری در گروه اول پایستر از گروه دوم است. به این ترتیب که سن متوسط بروز فاز نهایی بیماری در مبتلایانی که بیماری آنها مرتبط با جهش

در ۳ خانواده ای که در آنها پیوستگی ژن PKD2 با بیماری پلی سیستیک کلیوی مشاهده گردید، علائم کلینیکی مبتلایان در آنها با علائم کلینیکی گزارش شده در خانواده هایی که پیوستگی با این ژن نشان داده اند (۱۶)، منطبق بوده است. در این مبتلایان شدت بیماری در مقایسه با شدت بیماری در خانواده های دیگر خفیف تر و سن بروز فاز نهایی بیماری بالاتر بوده است (حداکثر سن مبتلایان در این خانواده ۶۱ سال مشاهده شده است). در یک خانواده نیز پیوستگی با هیچکدام از ژنهای مورد بررسی مشاهده نشده و احتمالاً ژن سوم در ایجاد این بیماری در این خانواده نقش داشته است.

بحث

بیماری پلی سیستیک کلیوی نوع فامیلی که در سنین بالا بروز می دهد از نوع اتوزوم غالب بوده و ژنهایی که مسئول بروز این

در ژن کروموزوم ۱۶ می باشد، ۵۳ سال و در گروه دوم (که ناشی از جهش در ژن کروموزوم ۴ است) ۶۹ سال می باشد (۱۶). به طور کلی در اکثر بررسی ها مشخص شده است که در ۸۵-۸۰ درصد از موارد، بیماری با کروموزوم ۱۶ (ژن PKD1) و در ۱۵-۱۰ درصد موارد، با کروموزوم ۴ (ژن PKD2) پیوستگی نشان می دهد (۱۸). به طوریکه در یک بررسی از بین ۱۷ خانواده ۱۲ تا از آنها (یعنی حدود ۷۰ درصد) با مارکر های مربوط به کروموزوم ۱۶ پیوستگی نشان داده اند (۱۷). همچنین موارد نادری گزارش شده که در آنها بیماری با هیچکدام از کروموزوم های مذکور پیوستگی نشان نداده و بیماری این گروه از مبتلایان مربوط به ژن سوم است که هنوز ناشناخته باقی مانده است (۱۷). درصد خانواده هایی که در آنها ژن سوم دخیل در بیماری است، خیلی کم گزارش شده است (۱۷). برای مثال در خانواده ای مبتلا به بیماری پلی سیستیک کلیوی در ایتالیا، هیچکدام از مارکر های مربوط به دو کروموزوم ۴ و ۱۶ پیوستگی نشان نداده ولی در عین حال تمام علائم بیماری در آنها مشاهده و بیماری پلی سیستیک کلیوی در این خانواده اثبات شده است (۱۷). در مطالعه ای که ما در منطقه شمال غرب کشور انجام دادیم، از بین ۵ خانواده ای که جهت بررسی ژنتیکی مناسب بودند، ۳ خانواده (۶۰٪) از خانواده های بررسی شده (با مارکر های کروموزوم ۴ (D4S1534 و D4S423) که مرتبط با ژن PKD2 بودند، پیوستگی ژنتیکی نشان دادند و در یک خانواده دیگر (۲۰٪) از کل خانواده های بررسی شده (پیوستگی ژنی با ریزماهوره کروموزوم ۱۶ (SM7) که مرتبط با ژن PKD1 بود، مشاهده گردید. همچنین یکی از این خانواده های بررسی شده (۲۰٪) از کل خانواده های بررسی شده (با هیچکدام از ژن های مورد بررسی پیوستگی نشان نداد که با احتمال زیاد در این خانواده، جهش در ژن ناشناخته سوم عامل بیماری بوده است. نتایج حاصل از این بررسی، از نظر فراوانی جهش با سایر بررسی ها که در کشورهای دیگر انجام گرفته تفاوت نشان می دهد. ولی جهت بررسی فراوانی یک بیماری در یک جمعیت روش های خاص آماری از نکته نظر انتخاب نمونه و تعداد نمونه مورد استفاده قرار می گیرد که از اهداف این بررسی خارج بوده است. بر اساس گزارشات قبلی از کشورهای دیگر بیماری پلی سیستیک کلیوی نوع فامیلی در ۸۵-۸۰ درصد خانواده های مبتلا با ژن PKD1 و در ۱۵-۱۰ درصد خانواده های مبتلا با ژن PKD2 پیوستگی نشان داده بود (۱۸). در صورتیکه چنین تفاوت مشاهده شده در بررسی های وسیع آینده بر روی همین جمعیت به اثبات رسد، میتوان علل مختلفی را که منجر به بروز چنین تفاوتی بین جمعیت منطقه ما و جمعیت های دیگر می گردد، جهت توجیه علمی ارائه نمود. یکی از این علل احتمالی، اثر بنیان گذاری می باشد که باعث بروز تفاوت های فاحشی از نظر فرکانس بیماری و فرکانس جهش های ویژه در جوامع مختلف می گردد. چنین تفاوتی در بیماری های ژنتیکی دیگر نظیر بیماری فیروز کیستیک نیز مشاهده شده است. در بررسی بالینی مبتلایان در خانواده های مورد مطالعه، مشاهده گردید که

علائم بالینی کاملاً با یافته های ژنتیکی مطابقت داشتند. در یکی از خانواده های بررسی شده که پیوستگی با ژن PKD1 مشاهده شده بود، میانگین فشار خون و اندازه کراتین خونی، بیشتر از میانگین ۳ خانواده ای بود که پیوستگی با ژن PKD2 داشتند. سن کم در بین مبتلایان این خانواده (حداکثر ۴۵ سالگی) نیز موید شدت نسبتاً بالای بیماری بوده که با نتایج بدست آمده از پیوستگی ژنی تطابق کامل داشت. همچنین در خانواده هایی که پیوستگی بیماری با ژن PKD2 کاملاً مشهود بود، افراد مبتلا در مقایسه با افراد مبتلای خانواده ای که پیوستگی بیماری با ژن PKD1 داشتند، دارای فشار خون پایین بوده و مقدار کراتین خون آنها اندکی بالاتر از حد نرمال بود. چنین یافته های بالینی انطباق کامل با نتایج بدست آمده از پیوستگی ژنی در خانواده ها داشته و موید آن می باشد. لذا، این بررسی ارزش استفاده از ریزماهوره ها در تعقیب ژن بیماریزا در خانواده های مبتلا جهت تشخیص قبل از تولد و همچنین تشخیص بیماری قبل از بروز در افراد با ریسک بالا را با درجه اطمینان بالای ۹۸ درصد و همچنین با هزینه خیلی کم در مقایسه با هزینه متد تعیین توالی که در خصوص بیماری پلی سیستیک کلیوی خیلی بالا است، به اثبات می رساند. همچنین در این بررسی، ریزماهوره هایی که در جمعیت ما جهت تعقیب ژن های بیماریزای PKD می تواند قابل استفاده باشند (از نکته نظر چندشکلی بودن در جمعیت آذربایجان- شرقی)، را معرفی نموده است. در مطالعات آینده، بررسی بر روی توالی ژن های PKD1 و PKD2 برای تعیین نوع موتاسیون رخ داده در هر کدام از خانواده هایی که پیوستگی ژنی نشان داده اند، صورت خواهد گرفت تا فرکانس موتاسیون های مختلف و همچنین رابطه بین نوع جهش و علائم بالینی (رابطه بین فنوتیپ و ژنوتیپ) معین گردد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه مارکر های D4S1534 و D4S423 بیشترین پیوستگی با بیماری پلی سیستیک کلیوی نوع فامیلی در منطقه آذربایجان شرقی را نشان دادند بنابراین، توصیه می شود برای تشخیص مولکولی بیماری پلی سیستیک کلیوی در خانواده های مبتلا مارکر های پیوسته با ژن PKD2 و سپس ژن مذکور بطور مستقیم مورد بررسی قرار بگیرد. همچنین می توان از ریزماهوره های ذکر شده در این مطالعه که فرکانس بالایی از چند شکلی در خانواده های مبتلای بررسی شده از شمال غرب کشور داشتند، در خانواده های مبتلای دیگر استفاده نمود و وضعیت ژنتیکی افرادی را که علائم بیماری را هنوز نشان نداده اند مشخص نمود.

تقدیر و تشکر

مؤلفین از همکاران و ریاست محترم مرکز تحقیقات کاربردی دارویی (دانشگاه علوم پزشکی تبریز) بدلیل حمایت مالی تشکر دارند. همچنین از کلیه خانواده های مبتلا که با کمال میل در این پروژه تحقیقاتی همکاری داشتند، قدر دان هستند. این پروژه تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات کاربردی دارویی بوده است.

References

1. Gabow PA, Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; **329**: 332-342.
2. Wilson PD, Polycystic kidney disease. *New Eng. J. Med.* 2004; (350): 151-164.
3. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990; **323**: 1085-1090.
4. Ravine D, Walker RG, Gibson RN, Forrest SM, Richards RI, Friend K, et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1992; **340**: 1330-1333.
5. Hughes J, Ward CJ, Peral B., Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; **10**: 151-160.
6. International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: The complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995; **81**: 289-298.
7. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; **272**: 1339-1342.
8. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S, Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995; **25**: 733-736.
9. Paterson A, Pei Y, A third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998; **54**: 1759-1761.
10. McConnell RS, Rubinsztein DC, Fannin TF, McKinsty CS, Kelly B, Bailey IC, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease unlinked to the PKD1 and PKD2 loci presenting as familial cerebral aneurysm. *J. Med. Genet.* 2001; **38**: 238-239.
11. Peters DJ, Sandkuijl LA, Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. *Contrib Nephrol* 1992; **97**: 128-139.
12. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nature Genet* 2003; **33**: 129-137.
13. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggat-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD 1: PKD 2 Study Group. *Lancet* 1999; **353**: 103-107.
14. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond G, San Millan J, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 1230-7.
15. Ariza M, Alvarez V, Marin R, Aguado S, Lopez-Larrea C, Alvarez J, et al. A family with a milder form of adult dominant polycystic kidney disease not linked to the PKD1 (16p) or PKD2 (4q) genes. *J Med Genet* 1997; **34**: 587-589.
16. Magistroni He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P, Genotype-Renal Function Correlation in Type 2 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1164-1174.
17. Manuela A, Victoria A, Rafael M, Sixto A, Carlos L, Jamie A, A family with a milder form of adult dominant polycystic kidney disease not linked to the PKD1 (16p) or PKD2 (4q) genes. *Journal of Medical Genetics* 1997; **34**(7):587-589.
18. Ding L, Zhang S, Qiu W, Xiao C, Wu S, Zhang G, Novel mutations of PKD1 gene in chinese patients with Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**:75-80.