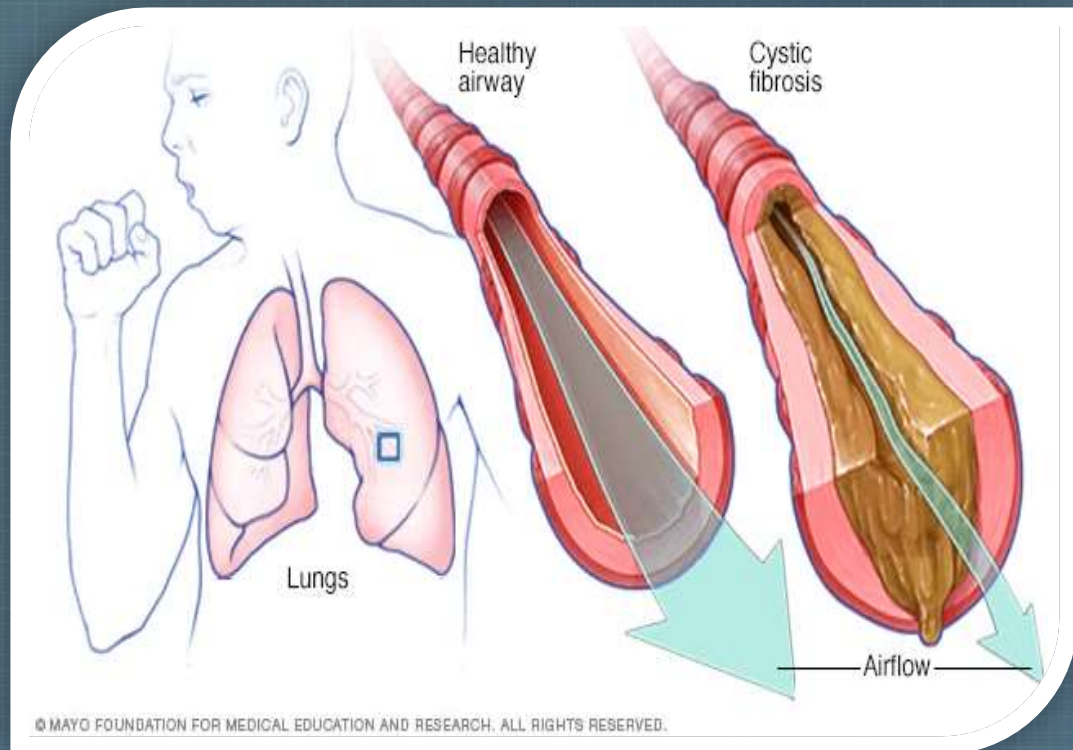


CF-Cystic Fibrosis



کلیات

- ✓ شایعترین بیماری ژنتیکی اتوزوم مغلوب میباشد و وجود یک ژن جهش یافته باعث بروز بیماری نمی‌شود و افراد حامل یک ژن جهش یافته تنها ناقل بیماری هستند. افراد بیمار نیز دو نسخه از ژن معیوب را از پدر و مادر خود به ارث می‌برند. در این حالت پدر و مادر هر دو ناقل بیماری هستند. البته این بیماری بیشتر در میان سفیدپوستان غربی شیوع دارد.
- ✓ نقص در ژن CFTR (Cystic fibrosis regulator conductance transmembrane).
- ✓ این ژن تولید کننده پروتئینی است که کانال یونی کلریدی را ایجاد می‌کند. نقص در عملکرد این کانال باعث انتقال غیر طبیعی الکترولیت‌ها در بدن می‌شود که طیف گسترده‌ای از علائم بالینی در این بیماران را باعث می‌شود. ژن CFTR یک کانال پروتئینی انتقال دهنده کلر را به شکل گسترده بر روی سطوح اپیتلیالی بدن مثل ریه، پانکراس، روده، کبد و پوست بیان میکند.
- ✓ از جمله اثراتی که ژن معیوب CFTR بر روی پروتئین CFTR میگذارد میتوان به نقص در انتقال کلر و کاهش کانالهای کلر بر سطح سلول اشاره کرد. بروز مشکلات ذکر شده در کانال CFTR باعث بسته شدن و عفونتهای مکرر مجاری هوایی، ترشح ناکافی غدد برونریز و بدجذبی مواد غذایی میشود.

تشخیص CF

- اگر چه آزمایشهای ساده ای روی خون و مدفوع نوزادان می توان انجام داد اما آزمایش قطعی برای این بیماری تست عرق می باشد. زیرا میزان سدیم عرق در این بیماران بالا است.
- تشخیص قبل از تولد بهترین راه پیشگیری از بیماریهای ژنتیکی است. در مورد این بیماری نیز تهیه نمونه از مایع آمنیوتیک در تشخیص بیماری پیش از تولد کمک کننده هستند. این کار توسط پزشک متخصص انجام میشود و با استخراج DNA جنین و انجام تست CFTR این بیماری تشخیص داده میشود. بهترین زمان انجام آزمایش بین هفته های 10 تا 18 بارداری است.
- با شناسایی ژن CFTR به عنوان عامل بیماری CF امکان بررسی ژنتیکی و شناسایی جهشهای این ژن فراهم شده است. با این روش امکان تشخیص پیش از تولد و شناسایی حاملان این بیماری امکان پذیر است. تا کنون بیش از 550 جهش مختلف در این ژن 27 اگزونی شناسایی شده است.
- یکی از شایعترین جهشهایی که در این ژن اتفاق می افتد حذف سه نوکلئوتید است که باعث حذف اسید آمینه فنیل آلانین در جایگاه 508 می شود. از جمله جهشهای دیگر شایع این ژن ، ، G524 X (2.4 5) ، R1162 H ، R117 H ، 1717-1 G>A ، 621 +1 G>T ، W1282 X ، N 1303 L ، G551D ، X و R553X است.
- در آزمایشگاه بررسی حذف Δ F508 معمولا با روش ARMS PCR انجام می شود. برای بررسی سایر جهش ها نیز از روش توالی یابی استفاده می شود. در این روش اگزون های 3، 4، 6a، 7، 10، 11، 13، 14a، 17b، 19، 20 و 21 مورد بررسی قرار می گیرد. به این منظور ابتدا با استفاده از پرایمر اختصاصی نواحی مربوط به این اگزون ها در آزمایش PCR تکثیر شده و سپس محصول PCR تعیین توالی می شود.

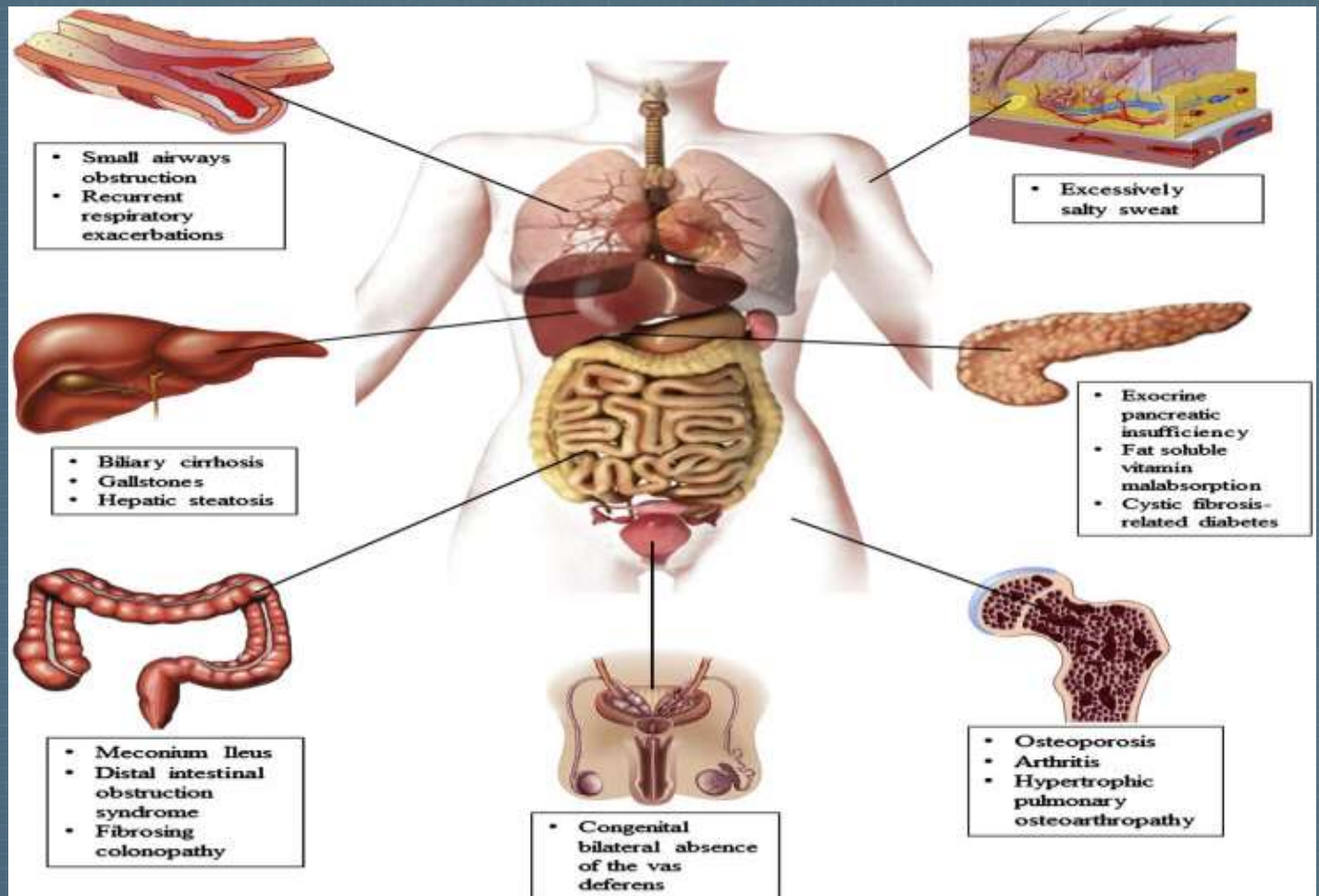
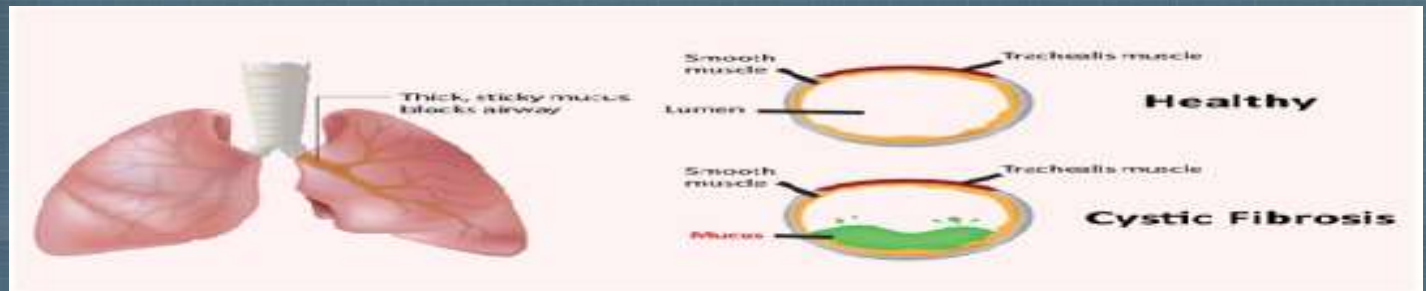
علائم بیماری

شایع‌ترین علائم بیماری مربوط به درگیری دستگاه تنفسی است؛ این علائم شامل سرفه همراه با خلط، خس خس سینه و عفونت ریه‌ها می‌باشد در مواردی سینوزیت و پولیپ‌های بینی نیز مشاهده می‌شود.

سایر علائم بیماری عبارتند از: دل دردهای عود کننده، کاهش وزن، اختلال در گوارش غذا، انسداد روده، تهوع و استفراغ، اسهال چرب، نارسایی در رشد و درگیری کبد.

اکثر مردان مبتلا به سیستیک فیبروزیس به فقدان دوطرفه‌ی وازدفران مادرزادی (CBAVD) نیز مبتلا هستند که در آن لوله‌های اسپرم بر (وازدفران) در اثر تجمع مخاط مسدود شده و به‌خوبی تکوین نمی‌یابند. مردان مبتلا به این مشکل نابارور هستند.

زنان مبتلا به فیبروز کیستیک نیز ممکن است در دوران بارداری عوارضی را تجربه کرده و یا حتی به‌دلیل ترشحات غلیظ دهانه‌ی رحم و بیماری ریوی مزمن با کاهش باروری روبه‌رو شوند.



درمان دارویی و کنترل تبعات نقص در CFTR

- CAP (سرپایی): ماکرولید (اریترومایسین- آزیترومایسین)- داکسی سایکلین یا کینولون
- CAP (بستری): ماکرولید + نسل سوم سفالوسپورین یا یک نسل دوم کینولون
- CAP (ICU): ماکرولید یا نسل دوم کینولون + سفالوسپورین نسل سوم یا بتا لاکتام/ مهارکننده بتالاکتاماز.
- شک به آسپیراسیون: نسل دوم کینولون + کلیندامایسین یا بتالاکتام/ مهارکننده بتالاکتاماز
- CAP همراه بیماری ساختمانی ریه: پنیسیلین/ سفالوسپورین ضد سودوموناس + کینولون ضد سودوموناس
- HAP (خفیف و در مراحل اولیه): نسل سوم سفالوسپورین یا یک بتالاکتام/ مهارکننده بتالاکتاماز
- HAP (شدید، در مراحل پیشرفته، ICU یا مربوط به ونتیلاتور): نسل دوم کینولون یا آمینوگلیکوزید + پنیسیلین سفالوسپورین ضد سودوموناس/ ایمپنم یا آزترئونام- چنانچه استاف باشد و نکومایسین نیز اضافه شود.



ژن درمانی CF

ژن درمانی از جمله روشهایی است که به شکل ریشه ای عامل اصلی ایجاد کننده این بیماری یعنی ژن CFTR را هدف گرفته و به تصحیح آن میپردازد. روشهای مختلفی برای ژنتراپی ژن CFTR امتحان شده است که از آن جمله میتوان به :

➤ CRISPR

➤ Transcription Activator Like Effector Nuclease (TALEN)

➤ Zinc Finger Protein (ZFN)

اشاره کرد. در تمام این روشها با استفاده از سیستمهای متنوعی، ژن CFTR مورد هدف قرار گرفته و برش میخورد. سپس با فرستادن نسخه صحیح CFTR به درون سلول با نسخه معیوب پیشین به روش نوترکیبی هومولوگ recombination Homologous جایگزین شده و در نهایت CFTR سالم ساخته میشود.

ژن درمانی در سیستمیک فیبروزیس فرآیندی است که طی آن یک نسخه جدید و سالم از ژن CFTR در سلول های بدن فرد مبتلا قرار می گیرد. اگرچه نسخه های جهش یافته ژن CFTR همچنان در بدن باقی می مانند، اما وجود نسخه سالم به سلول ها توانایی ساخت پروتئین های طبیعی CFTR را می دهد و کم کاری ژن های معیوب را جبران می نمایند. مزیت ژن درمانی این است که می تواند در هر فرد مبتلا به CF (بدون توجه به جهش های نادر یا شایعی که فرد دارد) موثر واقع می شود. یکی از معایب ژن درمانی در سیستمیک فیبروزیس این است که فقط در سلول هایی که ژن سالم را دریافت می کنند، کار می کند. این بدان معناست که اگر از ژن درمانی برای درمان ریه ها استفاده شود، به سلول های دستگاه گوارش کمکی نخواهد شد. مهم است بدانید که ژن درمانی نمی تواند آسیب اندامی را که قبلاً رخ داده است ترمیم کند. اگرچه ژن درمانی برای CF می تواند علائم این بیماری را کاهش دهد و از بروز آسیب های بیشتر جلوگیری کند، اما نمی تواند اسکار یا سایر آسیب های دائمی را که قبل از انجام ژن درمانی در سیستمیک فیبروزیس اتفاق افتاده است برطرف نماید.



انواع ژن درمانی در سیستمیک فیبروزیس

۱. یکپارچه سازی ژن درمانی

در متد ژن درمانی یکپارچه، قطعه ای از DNA که حاوی نسخه سالمی از ژن CFTR است به سلول های فرد مبتلا انتقال داده می شود. با گذشت زمان کپی جدید ژن CFTR به بخشی دائمی از ژنوم این افراد تبدیل می شود، که مجموعه ای از دستورالعمل های ژنتیکی است که در هر سلول طبیعی و سالم وجود دارد. این نوع ژن درمانی شبیه به اتصال یک صفحه جدید به یک کتاب است.

مزیت ژن درمانی یکپارچه برای CF

مزیت ژن درمانی یکپارچه این است که نتایج حاصل از آن دائمی است؛ این بدان معناست که یک فرد مبتلا به CF ممکن است مجبور شود فقط یک یا چند بار در زندگی خود این ژن درمانی را دریافت کند. نقطه ضعف این متد این است که ما ممکن است کنترل محدودی روی محل ادغام نسخه جدید ژن CFTR در ژنوم داشته باشیم. کپی جدید را می توان در بخشی از ژنوم که حاوی برخی اطلاعات حیاتی است، وارد کرد (مانند اینکه صفحه جدیدی به طور تصادفی به یک کتاب اضافه شود و یک فصل مهم را مختل کند). این بدان معنی است که یکپارچه سازی ژن درمانی می تواند عوارض جانبی نامطلوبی مانند افزایش خطر ابتلا به سرطان را به همراه داشته باشد. نوعی از ژن درمانی یکپارچه، معروف به درمان های CAR-T، قبلاً برای درمان بیماران مبتلا به انواع خاصی از لوسمی و لنفوم تایید شده است، یک ژن درمانی یکپارچه برای درمان CF در حیوانات در حال آزمایش است و یک آزمایش بالینی برای آزمایش ایمنی این درمان در افراد مبتلا به CF ممکن است در چند سال آینده انجام شود. با این حال هنوز به تحقیقات بیشتری در این مورد احتیاج است.



۲. ژن درمانی غیر یکپارچه

در ژن درمانی غیر یکپارچه، یک قطعه DNA با یک کپی صحیح از CFTR در اختیار سلول های فرد قرار می گیرد، اما DNA جدا از ژنوم اصلی باقی می ماند. این کار مانند قرار دادن یک صفحه جدید بین "جلد" یک کتاب بدون پیوست کردن دائمی آن است. اگرچه طی این نوع از ژن درمانی در سیستمیک فیبروزیس، نمونه مورد نظر بخشی از ژنوم نمی شود اما سلول همچنان می تواند از نسخه جدید ژن CFTR برای ساخت پروتئین های طبیعی CFTR استفاده کند و علائم را از بین ببرد.

مزیت ژن درمانی غیر یکپارچه برای CF

مزیت اصلی این رویکرد این است که ژن درمانی غیر یکپارچه بقیه ژنوم را مختل نمی کند، درست مانند افزودن یک صفحه جدید درست زیر جلد کتاب که محتوای بقیه کتاب را مختل نمی کند. یعنی خطر عوارض جانبی از جمله ابتلا به سرطان های مختلف کم است. یکی از معایب ژن درمانی غیر یکپارچه این است که دائمی نیست به همین دلیل، اثر ژن درمانی ممکن است تنها برای چند هفته یا چند ماه باقی بماند و مجدداً فرد باید آن را دریافت نماید. یک فرد مبتلا به CF با انتخاب این متد احتمالاً باید به طور مکرر تحت درمان ژن درمانی در سیستمیک فیبروزیس قرار گیرد تا موثر باشد.

سلول درمانی در CF

اخیرا استفاده از سلولهای بنیادی در درمان و کنترل بیماری مورد توجه قرار گرفته است. سلولهای بنیادی به خصوص سلولهای بنیادی مزانشیمی با ترشح مولکولهای فعال زیستی میتوانند جمعیت های میکروبی و عفونی را کنترل کنند. در بعضی موارد به دلیل پیشرفت بیماری و از بین رفتن بافتهای درگیر در بیماری، مهندسی بافت به عنوان راهکار درمانی مناسبی برای جایگزین کردن بافت آسیب دیده با بافت ساخته شده در آزمایشگاه مطرح میشود.



با سپاس از توجه شما

موضوع سمینار: CF-Cystic Fibrosis

نام استاد گرامی: خانم دکتر اسلامی

نام درس: ژنتیک انسانی

نام ارائه دهندگان: الهه مهندسی خسروشاهی

مأده اسلامی

روز و ساعت کلاس: شنبه 9:30 الی 11:30