

نویسنده: دکتر الکساندر نورک آسیستانت دپارتمان ژنتیک پزشکی-لهستان
مترجم: دکتر طیبه حمزه لویی متخصص ژنتیک انسانی-انستیتو پاستور ایران

نشانه‌های ژنتیکی کاهش تراکم استخوان در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی

در سال‌های اخیر متوسط عمر بیماران مبتلا به فیبروز کیستی افزایش چشمگیری داشته است که به دنبال آن علائم غیر ریوی مانند ناراحتی کبدی، دیابت و عفیمی مردان بیشتر مورد توجه قرار گرفته است و باعث شده بیماران برای این علائم به پزشک مراجعه کنند. یکی از این علائم غیر ریوی، کاهش تراکم استخوان در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی است که اولین بار در سال 1979 گزارش شد. امروزه مشکلات استخوانی یکی از مشکلات اساسی در بیماران بزرگسال مبتلا به فیبروز کیستی است.

کاهش تراکم استخوان در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی

طبق برخی مطالعات، 69 درصد بیماران فیبروز کیستی مبتلا به استئوپنی می‌باشند یعنی در این افراد تشکیل استخوان کاهش و از دست دادن بافت استخوانی افزایش می‌یابد. اگرچه علت از دست دادن بافت استخوانی در این بیماران مشخص نیست. مطالعاتی که بر اساس چگونگی رشد و تشکیل استخوان‌ها بوده است مشخص کرده که تشکیل بافت استخوانی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی کاهش داشته و این کاهش می‌تواند نقش مهمی در بیماری استخوانی داشته باشد. چنین بیماری استخوانی در افراد مسن‌تر و کسانی که عارضه ریوی شدیدتری دارند بیشتر می‌باشد. نارسایی کبدی که در 80 درصد از بیماران مبتلا به فیبروز کیستی وجود دارد می‌تواند باعث کمبود کلسیم، کاهش چربی‌های ضروری و ویتامین D شده که این مواد برای رشد و تشکیل استخوان‌ها ضروری می‌باشند. در بیماران بزرگسال مبتلا به فیبروز کیستی عواملی که بر روی تشکیل استخوان تأثیر می‌گذارند عبارتند از: عفونت‌های ریوی مزمن، دیابت، کاهش فعالیت فیزیکی، تأخیر بلوغ و درمان با استروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌ها. همچنین کودکان مبتلا به فیبروز کیستی نسبت به همسالان خود از تراکم استخوانی کمتری برخوردارند. به خصوص اگر دارای جهش F508del باشند که این افراد نسبت به بیمارانی که دارای جهش‌های دیگر هستند، تراکم استخوانی کمتری دارند. مکانسیم این پدیده معلوم نیست اما تفاوت در جهش‌های ژنتیکی مشخص می‌کند که عوامل ژنتیکی بر روی تراکم استخوان در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی موثر است. در اینجا دو سوال مطرح می‌شود: اول اینکه آیا ژن فیبروز کیستی (CFTR) در سلول‌های سازنده استخوان (استئوبلاست‌ها) و سلول‌های کاهش‌دهنده تراکم استخوان (استئوکلاست‌ها) بیان می‌شود؟ و دوم اینکه تأثیر جهش F508del بر روی فعالیت این سلول‌ها چیست؟

زمینه ژنتیکی کاهش تراکم استخوان

بر اساس مطالعاتی که بر روی دوقلوهای یکسان انجام شده است مشخص شده که کاهش تراکم استخوان به عوامل ژنتیکی، محیطی و تعامل بین این دو عامل بستگی دارد. همچنین مشخص شده که جهش‌ها و چندشکلی‌های ژنتیکی در ژن‌های متفاوت می‌توانند باعث کاهش تراکم استخوان شوند. اما جهش در یک ژن به تنهایی نمی‌تواند موجب چنین عارضه‌ای شود. به علاوه هر جهش یا چندشکلی ژنتیکی که بر روی کاهش تراکم استخوان تأثیر می‌گذارد می‌تواند به عنوان نشانگری برای اختلالات متابولیسم استخوان به کار گرفته شود. این تغییرات ژنی ممکن است باعث تغییر در توالی پروتئین و یا تغییر در بیان ژن گردد. هر گونه تغییری در اینترون ژن و یا در نواحی نزدیک به ژن می‌تواند به عنوان نشانگر ژنتیکی برای تشخیص کاهش تراکم استخوان به کار گرفته شود. اصولاً برای تحقیق بر روی ژن‌های درگیر در کاهش تراکم استخوان باید بر روی ژن‌های کنترل‌کننده مکانیسم استخوان، ژن‌های کدکننده ترکیبات ماتریکس استخوان و ژن‌های کدکننده هورمون‌های کلسیوتروپیک (هورمون‌هایی هستند که اختصاصاً سطح کلسیم سرم را کنترل می‌کنند و بر روی استخوان‌ها تأثیر می‌گذارند مانند هورمون پاراتیروئید و کلسی‌تونین) و گیرنده‌های آنان مطالعاتی انجام شود (جدول شماره 1).

رایج‌ترین ژن‌هایی که در این رابطه مورد توجه و بررسی قرار گرفته‌اند ژن کلاژن نوع 1 آلفا 1 (COL1A1) و ژن‌های گیرنده ویتامین D بوده‌اند که جهش‌ها و چندشکلی‌های موجود در این ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. ژن کلاژن نوع 1 آلفا 1 پروتئینی را می‌سازد که در ترکیبات ماتریکس استخوانی نقش دارد. به طوری که تغییر در تولید و ساختمان این پروتئین منجر به ایجاد ماتریکس استخوانی غیر عادی شده و باعث شکستگی در استخوان می‌گردد. تغییر در یکی از چندشکلی‌های مربوط به این ژن

که در قسمت اینترون 1 قرار دارد باعث اختلال در باند شدن پروتئین SP1 می شود. در واقع پروتئین SP1 بیان ژن کلاژن نوع 1 آلفا 1 را کنترل می کند. در صورت وجود این چند شکلی در ژن کلاژن نوع 1 آلفا 1 پروتئین SP1 نمی تواند عمل طبیعی خود را انجام داده و در تولید پروتئین کلاژن نوع 1 آلفا 1 اختلال ایجاد می کند. و بنابراین مقاومت استخوانی کاهش می یابد. همچنین تغییرات دیگری در DNA این ژن می تواند در کاهش تراکم استخوان نقش داشته باشد و منجر به شکستگی های استخوانی گردد.

ژن VDR که گیرنده ویتامین D می باشد یکی از کنترل کننده های اصلی کلسیم و متابولیسم استخوان است. ویتامین D از طریق این گیرنده جذب روده ای کلسیم را کنترل کرده، بر روی رشد و تشکیل استخوان تاثیر گذاشته و تولید PTH و هیدروکسیله شدن کلپوی یکی از انواع ویتامین D را بر عهده دارد. برخی از تغییراتی که در این ژن پیدا شده منجر به تغییر در عملکرد پروتئین VDR می شود. این تغییرات بر روی میزان هورمون استخوانی استئوکلسین اثر گذاشته و نهایتاً منجر به کاهش تراکم استخوان می شوند.

نقش نشانگرهای ژنتیکی در پیش آگهی از کاهش تراکم استخوان در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی

تراکم مواد معدنی در استخوان توسط چندین ژن مشخص می شود. دانستن جهش در این ژن ها در بیماران مبتلا به فیبروز کیستی به ما کمک می کند تا افرادی را که خطر ابتلا به کاهش تراکم مواد معدنی در استخوان دارند را شناسایی نماییم. تشخیص مولکولی اختلالات استخوانی در کودکی و درمان به موقع آن می تواند به بیماران مبتلا به فیبروز کیستی کمک نماید تا کمتر به کاهش تراکم استخوان مبتلا گردند. برای دانستن ارتباط بین کاهش تراکم استخوان و فیبروز کیستی نیاز به مطالعاتی بر روی این بیماران بوده تا علاوه بر مطالعه ژن هایی که باعث کاهش تراکم استخوان می شوند جهش های ژن فیبروز کیستی و شدت پوکی استخوان نیز بررسی گردد. تعیین جهش و چندشکلی در ژن ها و آنالیز این جهش ها سبب شده است علم ما نسبت به کاهش تراکم و پوکی استخوان در بیماران فیبروز کیستی افزایش یافته و امید است که بتوان از این اطلاعات در درمان بیماری فیبروز کیستی در آینده استفاده کرد.

جدول شماره 1: ژن های مربوط به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان

علامت ژن	محصول ژن
هورمون های کلسیوتروپیک و گیرنده ها	
VDR	گیرنده ویتامین D
ESRA	گیرنده آلفای استروژنی
ESRB	گیرنده بتای استروژنی
CALCR	گیرنده کلسی تونین
CALC	کلسی تونین
PTH	هورمون پاراتیروئید
GCCR	گیرنده گلوکوکورتیکوئید
AR	گیرنده آندروژن
CASR	گیرنده های حساس به کلسیم
ترکیبات ماتریکس استخوان	
COL1A1	کلاژن نوع 1 آلفا 1
COL1A2	کلاژن نوع 1 آلفا 2
OC	استئوکلسین
ON	استئونکتین
OPN	استئوپوننتین
AHSG	گلیکوپروتئین آلفا 2 HS
MGLAP	پروتئین گلای ماتریکس
تنظیم کننده های متابولیسم استخوان	
TGFB1	فاکتور رشد ترانسفورمینگ بتا 1
IGF1	فاکتور رشد شبه انسولین 1
IL1B	اینترلوکین 1 بتا
IL1RN	گیرنده آنتاگونیست اینترلوکین 1
IL6	اینترلوکین 6
TNFR2	گیرنده فاکتور تومور نکروزیس R2
عوامل متفرقه	
APOE	آپولیپروتئین E
CLGN	کلاژناز
CYP19	سیتوکروم P450
DBP	پروتئین باندشونده به ویتامین D
ADRB2	گیرنده آندروژنی بتا 2
	سیتوکروم P450