

فهرست

۱۳	فصل ۱: مقدمه.....
۱۳	پیدایش و توسعه ژنتیک و ژنومیک.....
۱۳	ژنتیک و ژنومیک در پزشکی.....
۱۵	تکامل ژنتیک در پزشکی.....
۱۷	فصل ۲: مقدمه‌ای بر ژنوم انسان.....
۱۷	ژنوم انسان و اساس کروموزومی وراثت.....
۲۷	تنوع در ژنوم انسان.....
۲۷	انتقال ژنوم.....
۳۵	گامت‌سازی و لقاح در انسان.....
۳۸	اهمیت بالینی میتوز و میوز.....
۴۱	فصل ۳: ژنوم انسان: ساختار و عملکرد ژن‌ها.....
۴۱	محتوای اطلاعاتی ژنوم انسان.....
۴۳	اصل مرکزی: RNA ← DNA ← پروتئین.....
۴۴	سازمان‌دهی و ساختمان ژن.....
۴۹	مبانی بیان ژن.....
۵۲	بیان ژن در عمل.....
۵۷	اپی‌ژنتیک و جنبه‌های اپی‌ژنتیکی بیان ژن.....
۶۱	بیان ژن به عنوان عامل یکپارچگی سیگنال‌های ژنومیک و اپی‌ژنومیک.....
۶۳	عدم تعادل آللی در بیان ژن.....
۶۸	گوناهگونی در بیان ژن و تأثیر آن بر پزشکی.....
۷۱	فصل ۴: تنوع ژنتیکی در انسان: تنوع ژنومیک.....
۷۱	ماهیت تنوع ژنتیکی.....
۷۴	تنوعات شایع وراثتی در DNA.....
۷۸	منشأ و فراوانی انواع مختلف جهش‌ها.....
۸۲	انواع جهش‌ها و پیامدهای آنها.....
۸۶	تنوع در ژنوم افراد.....
۸۷	تأثیر تنوع ژنومی.....
۹۱	فصل ۵: اصول سیتوژنتیک بالینی و تجزیه و تحلیل ژنومی.....
۹۱	مقدمه‌ای بر سیتوژنتیک و آنالیز ژنوم.....
۱۰۰	ناهنجاری‌های کروموزومی.....
۱۱۲	تجزیه و تحلیل ژنومی و کروموزومی در سرطان.....

۱۱۵	فصل ۶: اساس ژنومی و کروموزومی بیماری: اختلالات اتوزومها و کروموزومهای جنسی
۱۱۵	مکانیسم ناهنجاریها
۱۱۵	انوپلوئیدی کل کروموزوم
۱۲۰	دیزومی تک والدی
۱۲۱	واریانت‌های ساختاری و اهمیت بالینی
۱۳۱	اختلالات مرتبط با نشان‌گذاری ژنومی
۱۳۲	کروموزوم‌های جنسی و ناهنجاری‌های آنها
۱۴۶	فناوری‌های مورد استفاده در بررسی تشخیصی
۱۴۷	پایگاه‌های داده‌ای واریانت‌های ژنومی
۱۴۹	فصل ۷: الگوهای توارث تک ژنی
۱۴۹	مروری بر مفاهیم
۱۵۱	شجره‌نامه‌ها
۱۵۴	الگوهای وراثت
۱۵۵	الگوهای اتوزومی توارث مندلی
۱۵۸	ویژگی‌های وراثت اتوزومی مغلوب
۱۶۴	وراثت وابسته به X
۱۷۰	وراثت اتوزومی کاذب
۱۷۱	موزائیسیم
۱۷۲	تأثیرات منشأ والدی بر روی الگوهای وراثت
۱۷۴	جهش‌های دینامیک گسترش تکرارهای ناپایدار
۱۷۷	توارث مادری اختلالات ناشی از واریانت‌ها در ژنوم میتوکندری
۱۸۰	همبستگی بین ژنوتیپ و فنوتیپ
۱۸۱	اهمیت تاریخچه خانواده در رویکرد پزشکی
۱۸۵	فصل ۸: اصول اپی‌ژنتیک بالینی
۱۸۵	مقدمه
۱۸۶	ماشین اپی‌ژنتیک
۱۸۸	اپی‌ژنتیک در تکامل
۱۸۹	میانکنش محیط و اپی‌ژنوم
۱۹۲	نقش اپی‌ژنتیک در بیماری‌های انسانی
۱۹۳	دسته‌بندی اختلالات اپی‌ژنتیکی
۱۹۹	تست‌های تشخیصی برای اختلالات اپی‌ژنتیکی
۲۰۰	متیلاسیون DNA و تشخیص سرطان
۲۰۱	درمان اختلالات تکامل عصبی حاصل از واریانت‌های پاتوژنیک در تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی
۲۰۵	فصل ۹: توارث پیچیده اختلالات شایع چند عاملی
۲۰۶	صفات کیفی و صفات کمی
۲۰۸	تجمع خانوادگی و همبستگی
۲۱۲	تعیین سهم نسبی ژن‌ها و محیط در ایجاد بیماری‌های پیچیده

۲۲۱ مثال‌هایی از بیماری‌های چند عاملی شایع با نقش ژنتیک
۲۲۶ مثال‌هایی از صفات چند عاملی که عوامل محیطی و ژنتیکی مربوط به آن‌ها شناخته شده است
۲۲۷ محدودیت‌های بیماری چند عاملی با توارث پیچیده
۲۲۹ فصل ۱۰: ژنتیک جمعیت برای پزشکی ژنومی
۲۳۹ مقدمه‌ای بر ژنتیک جمعیت برای پزشکی عمومی
۲۴۱ منشأ انسان و اثرات بنیان‌گذار مهاجرت پیایی
۲۴۳ توصیف جمعیت‌های انسانی برای مشخص کردن تنوع
۲۵۴ فراوانی آللی و ژنوتیپی
۲۶۹ تنوع ژنومی و جهت‌گیری در مجموعه داده‌های جمعیتی
۲۷۷ فصل ۱۱: شناسایی اساس ژنتیکی بیماری انسان
۲۷۸ اساس ژنتیکی آنالیز پیوستگی و همراهی
۲۸۸ استراژی‌هایی برای شناسایی ژن‌های مرتبط با بیماری
۳۰۳ یافتن ژن‌های عامل بیماری از طریق توالی‌یابی ژنوم
۳۰۶ استراژی‌های فیلترینگ برای شناسایی ژن‌های عامل بیماری
۳۱۳ فصل ۱۲: اساس مولکولی بیماری ژنتیکی
۳۱۳ اصول کلی و درس‌هایی از هموگلوبینوپاتی‌ها
۳۱۳ اثر واریانت‌های بیماری‌زا بر عملکرد پروتئین
۳۱۶ جهش چگونه شکل‌گیری پروتئین‌های طبیعی را از جهت‌گیری شناسایی به هم می‌ریزد
۳۱۷ ارتباط بین ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری ژنتیکی
۳۱۸ هموگلوبین انسانی و بیماری‌های مرتبط
۳۲۲ هموگلوبینوپاتی‌ها
۳۳۹ فصل ۱۳: اساس مولکولی، بیوشیمیایی و سلولی بیماری‌های ژنتیکی
۳۳۹ بیماری‌های ناشی از واریانت‌های بیماری‌زا در پروتئین‌ها
۳۴۱ بیماری‌های ناشی از آنزیم‌ها
۳۵۶ نقایص پروتئین‌های گیرنده
۳۶۱ نقایص حمل و نقل
۳۶۵ اختلالات پروتئین‌های ساختمانی
۳۷۴ تأثیر مضاعف شدگی ژن و عملکرد باقی‌مانده بر روی فنوتیپ: آتروفی عضلانی نخاعی
۳۷۶ اختلالات استحاله‌ای عصبی
۳۸۲ بیماری‌های DNA میتوکندریایی (mtDNA)
۳۸۷ اختلالات گسترش توالی‌های تکراری ناپایدار
۳۹۵ فصل ۱۴: درمان بیماری‌های ژنتیکی
۳۹۵ وضعیت کنونی درمان بیماری‌های ژنتیکی
۳۹۸ ملاحظات خاص در درمان بیماری‌های ژنتیکی
۴۰۰ درمان اختلالات متابولسمی
۴۰۴ درمان جهت افزایش عمل یک ژن یا پروتئین جهش‌یافته
۴۱۹ ژن درمانی

۴۲۶	توجه به جزئیات در پزشکی: حال و آینده درمان بیماری‌های مندلی
۴۲۹	فصل ۱۵: ژنتیک نموی و نقایص تولدی
۴۲۹	زیست‌شناسی نموی در پزشکی
۴۳۳	مقدمه‌ای بر زیست‌شناسی نموی
۴۳۶	ژن‌ها و محیط در نمو
۴۳۷	مفاهیم پایه‌ای زیست‌شناسی نموی
۴۵۰	سازوکارهای سلولی و مولکولی در نمو
۴۵۸	میانکنش سازوکارهای نموی در امبریونز
۴۵۹	پیشنهادهای نهایی
۴۶۱	فصل ۱۶: ژنتیک و ژنومیک سرطان
۴۶۱	رده زاینده در مقابل سوماتیک (پیکری)
۴۶۱	نئوپلازی
۴۶۳	اساس ژنتیکی سرطان
۴۶۸	سرطان در خانواده‌ها
۴۸۰	وقوع خانوادگی سرطان‌ها
۴۸۱	سرطان تک‌گیر
۴۸۴	تغییرات سیتوژنتیکی در سرطان
۴۸۵	نقش اپی‌ژنتیک در سرطان
۴۸۷	کاربرد ژنومیک در درمان فردی سرطان
۴۹۱	سرطان و محیط
۴۹۵	فصل ۱۷: مشاوره ژنتیک و تعیین میزان خطر
۴۹۵	مشاوره ژنتیک
۴۹۵	ژنتیک بالینی
۴۹۷	ارزیابی خطر
۴۹۸	تاریخچه خانوادگی در ارزیابی خطر
۴۹۹	ارتباط و درک خطر
۵۰۰	تعیین خطر عود
۵۰۱	اصول کلی برآورد خطر
۵۰۸	خطر عود تجربی
۵۱۰	گزینه‌های تولید مثلی
۵۱۱	مشاوره ژنتیک در حوزه پزشکی ژنومی
۵۱۹	فصل ۱۸: تشخیص و غربالگری قبل از تولد و قبل از لقاح
۵۲۰	روش‌های غربالگری قبل از تولد
۵۲۸	روش‌های تشخیصی قبل از تولد
۵۳۲	مطالعات آزمایشگاهی
۵۳۸	تست و غربالگری ژنتیکی قبل از لقاح
۵۳۹	مداخلات پزشکی و جراحی در جنین

۵۴۰	مشاوره ژنتیک برای غربالگری و تشخیص قبل از لقاح و قبل از تولد
۵۴۵	فصل ۱۹: کاربرد ژنومیک در پزشکی و مراقبت‌های پزشکی فردی
۵۴۵	غربالگری ژنتیکی در جمعیت‌ها
۵۴۹	فارماکوژنومیک
۵۵۳	فارماکوژنومیک به عنوان یک صفت پیچیده
۵۵۴	غربالگری برای استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری‌ها
۵۶۱	پزشکی ژنومیک فردی
۵۶۳	پزشکی کودک دقیق
۵۶۷	فصل ۲۰: مباحث اخلاقی و اجتماعی در ژنتیک و ژنومیک
۵۶۷	اصول اخلاقی زیست پزشکی
۵۶۸	تنگناهای اخلاقی در حال ظهور در ژنتیک پزشکی
۵۷۳	محرمانه بودن اطلاعات ژنتیکی
۵۷۶	هوش مصنوعی افزایش دیجیتالی شدن
۵۷۷	استفاده استخدام کنندگان و بیمه کنندگان از اطلاعات ژنتیکی
۵۷۸	اثرات یوزنیک و دیس‌ژنیک ژنتیک پزشکی
۵۸۰	ژنتیک و ژنومیک در پزشکی
۵۸۱	مطالعات موارد بالینی که نشان دهنده اصول ژنتیکی هستند
۵۸۲	۱. سندرم استیونس-جانسون / نکرولیز اپیدرمی سمی که توسط آگرایز القاء می‌شود
۵۸۵	۲. آکندروپلازیا
۵۸۹	۳. تحلیل ماکولار مرتبط با سن
۵۹۲	۴. بیماری آلزایمر
۵۹۶	۵. سندرم حذف ۱۶ p11.2
۵۹۹	۶. سندرم بک ویت-ویدمن
۶۰۴	۷. سرطان ارثی پستان و تخمدان
۶۰۸	۸. بیماری شارکوت ماری توت تیپ ۱A
۶۱۲	۹. سندرم CHARGE
۶۱۵	۱۰. لوکمی میلوئیدی مزمن
۶۱۹	۱۱. بیماری روده التهابی
۶۲۳	۱۲. سیستم فیبروز
۶۲۸	۱۳. ناشنوایی (غیرسندرمیک)
۶۳۱	۱۴. دیستروفی ماهیچه‌ای دوشن
۶۳۵	۱۵. دیابت تک ژنی
۶۳۸	۱۶. هایپرکلسترولمی خانوادگی
۶۴۳	۱۷. سندرم X شکننده (MIM 300624)، سندرم آناکسی
۶۴۷	۱۸. بیماری گوشه نوع ۱ (عدم درگیری سیستم عصبی)
۶۵۱	۱۹. کمبود گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز
۶۵۵	۲۰. هموکروماتوز ارثی

۶۵۸ هموفیلی	۲۱
۶۶۲ سندرم حذف شدگی q11.2	۲۲
۶۶۶ هولوپروزنسفالی (شکل غیرسندرمیک)	۲۳
۶۷۰ بیماری هانتینگتون	۲۴
۶۷۴ کاردیومیوپاتی هایپر تروفیک	۲۵
۶۷۸ سندرم پروتئوس	۲۶
۶۸۲ محدودیت رشد جنینی	۲۷
۶۸۶ QT Long	۲۸
۶۹۱ سندرم لینچ	۲۹
۶۹۵ سندرم مارفان	۳۰
۶۹۹ کمبود اسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیره متوسط	۳۱
۷۰۳ سندرم میلر- دیگر	۳۲
۷۰۶ صرع میوکلونیک با رشته‌های قرمز ناهموار	۳۳
۷۱۰ نوروفیبروماتوز ۱	۳۴
۷۱۵ سندرم Roifman	۳۵
۷۲۰ کمبود ارنیتین ترانسکربامیلاز	۳۶
۷۲۴ بیماری کلیه پلی کیستیک	۳۷
۷۲۹ سندرم پرادر ویلی	۳۸
۷۳۴ رتینوبلاستوما	۳۹
۷۳۸ سندرم رت (Rett)	۴۰
۷۴۲ سندرم نونان	۴۱
۷۴۶ بیماری سلول داسی	۴۲
۷۴۹ بیماری تی ساکس	۴۳
۷۵۳ تالاسمی	۴۴
۷۵۷ کمبود تیوبورین S- متیل ترانسفراز	۴۵
۷۶۰ ترموفیلی	۴۶
۷۶۶ سندرم ترنر	۴۷
۷۷۰ اگزودرما پیگمنتوزوم	۴۸
۷۷۴ فیروز روی وابسته به تلومر و نارسایی مغز استخوان	۴۹
۷۷۹ پاسخ به پرسش‌ها	

فصل ۱

مقدمه

پیشرفت‌های حاصل امکان به وجود آمدن رشته پزشکی ژنومی را فراهم آورده است. این تغییر رویه از بررسی ژنوم در مقایسه با یک ژن (یا پائل ژنی) و یا بررسی نخست فنوتیپ در سرتاسر فصول باقی مانده این کتاب دیده می‌شود. در تلمرو تحقیقات در حال حاضر بیش از یک میلیون توالی کامل شده ژنوم انسانی وجود دارد؛ ما سپس بینی می‌کنیم در ویرایش بعدی این کتاب یا زودتر، برای بررسی بای بی کل ژنوم به عنوان نخستین ابزار تشخیصی برای اغلب بیماری‌ها و شرایط وراثتی به کار گرفته شود.

ژنتیک و ژنومیک در پزشکی

رویه ژنتیک

پزشک ژنتیک‌دان معمولاً پزشکی است که در یک گروه مراقبت‌های بهداشتی مشغول به کار است. این گروه از تعداد زیادی پزشک، پرستار و مشاوره ژنتیکی تشکیل شده است و بیماران را برای احتمال ابتلا به بیماری‌های وراثتی مورد ارزیابی قرار می‌دهند. اعضای این گروه بیماری فرد را از طریق مطالعه دقیق تاریخچه خانوادگی و تست‌های فیزیکی شناسایی می‌کنند و روش احتمالی وراثت آن را مشخص می‌کنند. سپس تست‌های تشخیصی را انجام داده و برنامه‌های مربوط به درمان و یا پیشگیری را توسعه می‌دهند. در نهایت سایر اعضای خانواده را از نظر خطر ابتلا به بیماری نادر مورد ارزیابی قرار می‌دهند.

قوانین و یا اصول ژنتیکی فقط به یک تخصص پزشکی محدود نمی‌شود. این قوانین اکثر و یا همه موارد پزشکی را تحت پوشش قرار می‌دهند. در اینجا ما ۴۹ مورد از

پیدایش و توسعه ژنتیک و ژنومیک

ممکن است برای بسیاری از دانشجویان امروز تعجب برانگیز باشد که نقش ژنتیک در پزشکی به اوایل قرن بیستم و با کشف این واقعیت توسط گارود^۱ و سایرین که قوانین مندل برای توارث می‌توانند علت بروز مجدد برخی بیماری‌ها را در خانواده‌ها توضیح دهند، برمی‌گردد. در طی سال‌های متعاقب این کشف (هم‌زمان با پیشرفت‌های حاصله در زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، ژنتیک پزشکی از یک تخصص بالینی کوچک که تنها تعداد کمی از اختلالات توارثی نادر را مورد بحث قرار می‌داد به یک تخصص شناخته شده پزشکی تبدیل شده است که مفاهیم و روش‌های آن در تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌های نادر و شایع کاربرد دارند. در آغاز قرن ۲۱، پروژه ژنوم انسان توالی نسبتاً کامل از DNA انسانی (ژنوم) فراهم نمود. (پسوندها 10^6 - که در واژه genome هم وجود دارد از زبان یونانی به معنی «همه»^۲ یا «کل»^۳ گرفته شده است). امروزه پروژه ژنوم انسان پایه‌ای برای در دسترس بودن تمام توالی ژنوم است. از دیگر مزایای آن، درک ساختار و چگونگی تنظیم آن‌ها، تعیین میزان تنوع در توالی این ژن‌ها در جمعیت‌های مختلف و در نهایت آشکارسازی نقش تنوع ژنتیکی در بیماری را می‌توان نام برد. امروزه با پیشرفت تکنولوژی و روش‌های آنالیز می‌توان تمام ژنوم را به صورت یکجا، به جای بررسی یک تک ژن، مورد مطالعه قرار داد.

1. Garoud
2. all
3. complete

ژنتیکی ایجاد می‌شوند را می‌توان به سه دسته عمده تقسیم‌بندی کرد: اختلالات کروموزومی، اختلالات تک ژنی و اختلالات چندعاملی.

در زمان نگارش این فصل (۱ ماه می ۲۰۲۲)، تعداد ۲۱۶۰ فنوتیپ بواسطه ایجاد واریانت‌هایی در ۴۶۲۹ ژن فهرست بندی شده‌اند. تعداد بسیار زیادی وجود دارند که باید مشخص گردند. همچنین پیشرفت‌های عمده‌ای در فهرست بندی تنوعات ژنتیکی در پایگاه‌های داده آنلاین انجام گرفته که در همبستگی‌های فنوتیپ و ژنوتیپ مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ ما موارد مهم و پرکاربرد را در طول این کتاب ذکر می‌کنیم.

در اختلالات کروموزومی، نقص مشاهده شده، در اثر یک خطای منفرد در نقشه ژنتیکی ایجاد نمی‌شود بلکه زیاد یا کم بودن کل یک کروموزوم یا قطعه‌ای از یک کروموزوم شامل ایجاد بیماری است. به عنوان مثال وجود یک کروموزوم ۲۱ اضافی باعث ایجاد نشانگان (سنندرم) این می‌شود هرچند هیچ ژن غیرطبیعی روی آن وجود ندارد. مضاعف‌شدگی و یا حذف قطعات کوچکی از کروموزوم شامل یک ژن و یا درصد خیلی کمی از طول کروموزوم که تنوعات تعداد نسخه (CNV) نامیده می‌شود می‌تواند بدون این‌که ناهنجاری فیزیکی آشکاری نشان دهد. علت نقص‌های مادرزادی پیچیده‌ای مثل سنندرم حذف شدگی 22q11.2 و یا اوتیسم باشد. همراه با سنندرم حذف شدگی 22q11.2، لیست اختلالات ژنومی عود کننده شناسایی شده در حال افزایش است. این موارد به وفور حاصل از نوترکیبی نادرست کاتالیز شده توسط قطعات تکراری مضاعف شده مجاور می‌باشد؛ CNV حاصل شامل ژن‌های مرتبط با چندین فنوتیپ است (فصل ۶). به عنوان یک گروه اختلالات کروموزومی شایع هستند و با میزان بروز ۳٪ در نوزادان زنده مسنول حدود نیمی از موارد سقط خودبه‌خود در سه ماهه اول بارداری هستند. این اختلالات در فصل ۶ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

اختلالات تک ژنی در اثر یک تک ژن جهش‌یافته ایجاد می‌شوند. این جهش می‌تواند روی هر دو کروموزوم (یکی با منشأ پدری و دیگری با منشأ مادری) و یا بر روی یکی از اعضای یک جفت کروموزوم (در حالی که روی کروموزوم

مطالعاتی که کاربرد ژنتیک و ژنومیک در پزشکی امروز را نشان می‌دهد ذکر می‌کنیم:

- یک روانپزشک، متخصص اطفال و یا یک متخصص ژنتیک کودکی با اوتیسم را بررسی کرده؛ ریزاریه یا توالی یابی ژنوم ریزحذف‌شدگی 16p11.2 مرتبط با یک سنندرم را نشان داده که دارای بیان متغیر همراه با پیامدهای متعدد است (مورد ۵).

- برای خانم جوانی که سابقه خانوادگی سرطان سینه و سرطان تخمدان دارد، آموزش‌های لازم، تفسیر آزمایش، و خدمات مشاوره‌ای توسط متخصص سرطان پستان توارثی، ارائه می‌شود (مورد ۷).

- یک متخصص خون سابقه خانوادگی، تاریخچه پزشکی و نتایج آزمایش ژنتیکی یک جوان مبتلا به خون لختگی (ترومبوز) ورید عمقی را مورد مطالعه قرار می‌دهد تا منافع و مضرات آغاز و ادامه درمان ضد انعقادی را برای او ارزیابی کند (مورد ۴۶).

- یک ایمنولوژیست مشکوک به یک اختلال مادرزادی نادر شامل نقص آنتی بادی، از توالی یابی ژنوم برای آشکار سازی واریانت پیرایشی پاتوژنیک مرکب از RNU4ATAC ژن‌های RNA کوچک هسته‌ای استفاده کرده که تأیید کننده تشخیص سنندرم Paifman است (مورد ۳۵).

- یک نوجوان با تشخیص دیابت نوع ۱، که در دره‌مان با انسولین خوب عمل نکرده است. مادر احساس می‌کند که دیابت در خانواده وجود دارد. و تم پزشکی آنها را به ژنتیک ارجاع دادند که یک پانز سونی یابی چند ژنی برای دیابت تک ژنی انجام شده و یک واریانت سازگار با دیابت MODY را نشان داده است. با این تشخیص اصلاح شده، درمان انسولین مرد جوان به نفع داروهایی با دوز کمتر قطع شد و او به زودی به زمین فوتبال بازگشت (مورد ۱۵).

تقسیم‌بندی اختلالات ژنتیکی

تقریباً تمامی بیماری‌ها از اثر متقابل ژن‌ها و محیط ایجاد می‌شوند، اما نقش جزء ژنتیکی در این روند می‌تواند زیاد یا کم باشد.

اختلالاتی که به صورت کامل یا نسبی توسط عوامل

نقصی جدی ایجاد کنند یا خود را به آن نقص مستعد سازند. برآورد می‌شود که بیماری‌های چند عاملی از ۵/ جمعیت کودکان تا بیش از ۶۰٪ کل جمعیت را مبتلا می‌کنند. این بیماری‌ها در فصل ۹ مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

بسط قابل ملاحظه دیگر، درک ما از تنظیم بیان ژن و نقش اپی ژنتیک در اختلالات تک ژنی نادر در بیماری‌های شایع و پیچیده و در سرطان می‌باشد (فصل ۸).

تکامل ژنتیک در پزشکی

در طی سال‌های پیش روی ویرایش قبلی این کتاب، درک ما از نقش ژنتیک پزشکی به صورت قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. گاهی اوقات تفاسیر ژنتیکی با این افزایش دانش، روشن‌تر شده است. اصطلاحاتی مانند واریانت با اثر کم‌تأثیر نامشخص، بیان متغیر، نفوذ و پلی‌تروپی جانی باقی‌مانده را منعکس می‌سازند. تقریباً ۲۰,۰۰۰ ژن که کتنده پروتئین وجود دارد، اما تعداد بسیار بیشتری از ژن‌های رونویسی آنها شناخته شده‌اند و تعداد برابری از ژن‌های RNA غیر کدکننده و عناصر تنظیمی باید در نظر گرفته شوند. برای شناسایی همه این عوامل، ژنتیکی پزشکی امروزه متکی بر بررسی کل ژنوم، گاهی توالی‌یابی کل ژنوم است. ژنوم مرجع که برای مقایسه استفاده می‌شود در کمتر از یک دهه دو بار تغییر کرده است. این ژنوم‌های مرجع جدیدتر و پایگاه‌های داده‌های ژنومی جمعیت همراه، وسعت تنوعات ساختاری در سطح توالی مورد استفاده در تفاسیر ژنتیک پزشکی را بهتر نشان می‌دهد.

به عنوان سازگار شدن با این روال در حال تغییر، ما اصطلاحات خاصی را برای این ویرایش به کار می‌بریم، منطبق آن این بوده که اصطلاحات جهش و پلی‌مورفیسم به تدریج معانی به خود گرفته که می‌تواند مبهم یا گیج کننده باشد. در عوض واریانت طبیعی‌تر بوده و راحت‌تر می‌تواند تغییر یابد. بنابراین ما استفاده از جهش را به تغییر ژنتیکی که تبدیل به تنوع قابل توارث شده یا فرآیندی که این تغییر رخ می‌دهد محدود کرده ایم.

پلی‌مورفیسم اشاره به داشتن دو یا چند آلل در یک لوکوس دارد که هر کدام فراوانی مشخصی دارند. نتیجه

همولوگ آن شکل طبیعی ژن وجود دارد) قرار داشته باشد. اختلالات تک ژنی اغلب علت بیماری‌هایی هستند که دارای الگوی وراثت کلاسیک در خانواده‌ها می‌باشند (مثل مغلوب انوزومی، غالب انوزومی و یا وابسته به X). در موارد اندکی، این جهش به جای ژنوم هسته‌ای روی ژنوم میتوکندریایی قرار دارد. در هر حالت، عامل ایجاد بیماری وجود یک خطای مهم در اطلاعات ژنتیکی یک تک ژن است. اختلالات تک ژنی مثل سیستیک فیبروز (فصل ۱۲)، هانتینگتون (فصل ۲۴) و سندرم مارفان (فصل ۳۰) الگوی شجره‌نامه ویژه‌ای دارند. اغلب این بیماری‌ها نادر هستند. فراوانی آنها می‌تواند حتی به ۱ در ۵۰۰ تا ۱ در هزار برسد اما فراوانی اغلب این نوع بیماری‌ها بسیار کمتر از این مقادیر است. هر چند اختلالات تک ژنی به صورت تک تک بسیار نادر هستند، اما در حالت گروهی عامل بخش قابل توجهی از بیماری‌زایی و مرگ و میر انسان‌ها می‌باشند. با در نظر گرفتن کل جمعیت، شیوع اختلالات تک ژنی جدی در جمعیت کودکان تقریباً ۱ در هر ۳۰۰ نوزاد به دنیا آمده تخمین زده شده است. برای کل عمر کودکان این آمار ۱ در هر ۵۰ نفر می‌باشد. این اختلالات در فصل ۷ بحث خواهند شد.

اختلالات چند عاملی با وراثت پیچیده عامل ایجاد اکثر بیماری‌ها است. تمام این بیماری‌ها جزء ژنتیکی دارند، که وجود جزء ژنتیکی در آنها بوسیله افزایش احتمال عود در خویشاوندان افراد مبتلا یا افزایش فراوانی بیماری در دوقلوهای یکسان قابل اثبات است. الگوی وراثت این بیماری‌ها با الگوهای توارثی اختلالات تک ژنی ناسازگار است. بیماری‌های چند عاملی اختلالات تکاملی پیش از تولد، که منجر به ایجاد بدشکلی‌های مادرزادی مثل بیماری هیرشپرونک، لب شکری و کام شکری، یا نقایص مادرزادی قلب می‌شوند و نیز بسیاری از اختلالات شایع دوره بزرگسالی مثل سرطان پستان و سینه (فصل ۷)، دیابت و پرفشاری خون (فصل ۱۱) را شامل می‌شوند. به نظر می‌رسد در بسیاری از این بیماری‌ها هیچ خطای منفردی در اطلاعات ژنتیکی وجود ندارد.

این بیماری‌ها توسط یک، دو، یا تعداد بیشتری از واریانت‌ها در ژن‌های متفاوت ایجاد می‌شوند که هر واریانت همراه با هم یا در کنار عوامل محیطی می‌تواند

جهش یک واریانت است که ممکن است مشخصه‌هایی مانند پاتوژنیک (ایجاد کننده بیماری)، از دست رفتن عملکرد، اگزونی، شایع یا با اهمیت نامشخص را داشته باشد.

استفاده منطقی از اصلاح کننده‌های مرتبط برای واریانت بخش مهمی از روند انتقال بوده و برخی از نامگذاری‌ها هم بدون تغییر مانده است. ما فرمت تصاویر افراد مبتلا به اختلالات ژنتیکی را به روزرسانی کرده‌ایم، اهمیت مطالعه روی جمعیت‌های مختلف را مورد بحث قرار داده و به انتخاب کلمات در اشاره به افراد و گروه‌ها توجه داشته و از انتقال درست اطلاعات ژنتیکی حمایت کرده‌ایم.

آشنایی با زبان و مفاهیم ژنتیک انسانی و پزشکی و فهمیدن دورنمای ژنتیک و ژنومیک در سلامت و بیماری چارچوبی مناسب برای یادگیری در تمام دوره زندگی متخصصین مشاغل بهداشتی ایجاد خواهد نمود.