DOI: 10.48305/jims.v42.i782.0783

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهل و دوم/شماره‌ی ۷۸۲/هفته‌ی دوم آبان ۱۴۰۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۱۵ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۱ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۸/۱۵

بررسی جهش‌های ژن IGHMBP2 مربوط به اختلال عصبی شارکو ماری توث در دو خانواده‌ی خوزستانی به روش WES

نگار زینا[۱]، آتوسا مرادزادگان[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری شارکو ماری توث، به گروهی از اختلالات ارثی ناهمگن از نظر ژنتیکی اطلاق می‌شود که دارای فنوتیپ مشترک نوروپاتی حسی- حرکتی یا حرکتی پیشرونده همراه با ناهنجاری‌های پا هستند. هدف از این مطالعه، شناسایی ژن‌ها و جهش‌های احتمالی دخیل در اختلالات ژنتیکی استخوان و همچنین یافتن جهش‌های جدید عامل این بیماری است که می‌تواند به عنوان اطلاعات پس‌زمینه و کمک به توسعه‌ی پانل‌های طراحی شده برای تشخیص این اختلال استفاده شود.

روش‌ها: پس از جمع‌آوری خون محیطی بیماران و سایر شرکت‌کنندگان در مطالعه، ماده DNA به روش Salting out خالص‌سازی و با دستگاه Illumina 100X توالی‌یابی شد. به منظور تأیید واریانت از روش استاندارد سانگر استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه دو خانواده از استان خوزستان مورد بررسی قرار گرفتند. در بیمار خانواده‌ی اول جهش NM_002180:exon3:c.449+1G>T در ژن IGHMBP2 تشخیص داده شد که در بیمار هموزیگوت و در والدین وی هتروزیگوت بود. این واریانت قبلا گزارش شده است، اما یک نوع بسیار نادر است که به طور معمول بررسی نمی‌شود. جهش NM_002180:exon5:c.548A>C نیز در خانواده‌ی دوم شناسایی شد.

نتیجه‌گیری: با انجام مطالعات بیشتر بر روی تعداد بیشتری از خانواده‌ها، می‌توان فراوانی و نوع جهش ژن‌های دخیل در بیماری شارکو ماری توث را در ایران شناخت و با طراحی پانل ژنتیکی به تشخیص و پیشگیری از این بیماری کمک کرد. طراحی این پانل از بروز موارد جدید در خانواده‌ها جلوگیری کرده و سلامت جامعه را بهبود می‌بخشد.

واژگان کلیدی: بیماری شارکوماری توث؛ جهش؛ ژن IGHMBP2؛ توالی‌یابی کامل اگزوم

ارجاع: زینا نگار، مرادزادگان آتوسا. **بررسی جهش‌های ژن IGHMBP2 مربوط به اختلال عصبی شارکو ماری توث در دو خانواده‌ی خوزستانی به روش WES.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۸۲): ۷۸۳-۷۹۰.

مقدمه

بیماری Charcot-Marie-Tooth (CMT) که به عنوان نوروپاتی‌های حرکتی و حسی ارثی نیز شناخته می‌شود، گروهی از نوروپاتی‌های محیطی حرکتی- حسی ارثی و شایع‌ترین اختلال عصبی عضلانی ارثی است. CMT برای اولین بار در سال ۱۸۸۶ توسط پزشکان Jean-Marie Charcot و Pierre Marie و Howard Henry Tooth به عنوان یک بیماری بالینی توصیف شد که از آن به عنوان «آتروفی عضلانی پیشرونده» یاد کردند (۱). CMT از نظر ویژگی‌های بالینی، الکتروفیزیولوژیکی، ژنتیکی و پاتولوژیک ناهمگن است. بر اساس یافته‌های نوروفیزیولوژیک، CMT قبلا به شکل دمیلینه کننده، CMT نوع ۱ (CMT1) و فرم آکسون، CMT نوع ۲ (CMT2) طبقه‌بندی شده بود. با این حال، استفاده روزافزون از فناوری‌های نسل بعدی توالی یابی ژن (NGS) طبقه‌بندی و تشخیص CMT را تغییر داده است (۲-۴).

CMT یک اختلال وابسته به طول عصب است که با بدشکلی‌های آهسته پیشرونده‌ی پا (اغلب پس کاووس (pes cavus))، از دست دادن حس، ضعف در اندام تحتانی و کاهش یا عدم وجود رفلکس‌های عمیق تاندون مشخص می‌شود. اکثر افراد مبتلا به CMT علائمی را در دهه‌ی اول یا دوم زندگی نشان می‌دهند که با ضعف از اندام تحتانی شروع می‌شود و بعداً اندام‌های فوقانی را درگیر می‌کند (۵، ۶).

۱- کارشناس ارشد، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

۲- استادیار، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: آتوسا مرادزادگان: استادیار، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

Email: atoosa803@yahoo.com

اختلال CMT می‌تواند با سایر اختلالات عصبی همپوشانی داشته باشد. به طور کلی، CMT فرکانس تخمینی ۱ در ۲۵۰۰ نفر دارد (۷).

بیش از ۱۰۰ ژن به اختلال CMT نسبت داده شده است. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد از ناهنجاری‌های ژنتیکی CMT به دلیل تغییرات تعداد کپی (CNVs) در پروتئین میلین محیطی ۲۲ (PMP22) و جهش در ژن‌های GJB1، MPZ و MFN2 است. تنها تعداد کمی از بیماران تحت تأثیر جهش در ژن‌های دیگر قرار می‌گیرند و ۱۸ تا ۵۰ درصد موارد ناشناخته باقی می‌مانند که احتمالاً به دلیل جهش در DNA غیر کد کننده یا تغییرات ساختاری است (۶، ۸).

پروتئین اتصال‌دهنده به DNA SMUBP-2، که به‌عنوان پروتئین اتصال‌دهنده μ-ایمونوگلوبولین هلیکاز ۲ (IGHMBP2) و فاکتور رونویسی قلبی ۱ (CATF1) نیز شناخته می‌شود- پروتئینی است که در انسان توسط ژن IGHMBP2 کدگذاری می‌شود (۹).

این ژن یک عضو ابرخانواده‌ی هلیکاز را کد می‌کند که یک توالی DNA خاص را به ناحیه سوئیچ زنجیره مو ایمونوگلوبولین متصل می‌کند. جهش در این ژن منجر به آتروفی عضلات نخاعی با دیسترس تنفسی نوع ۱ می‌شود. این ژن در جایگاه 11q13.3 قرار گرفته و دارای ۱۸ اگزون است (۱۰).

بیماری Charcot-Marie-Tooth شامل تیپ‌های مختلف است که با ویژگی‌های فنوتیپی ناهمگن مشخص می‌شود. در این میان، شایع‌ترین نقص ژنتیکی که منجر به یک فنوتیپ CMT می‌شود، تکرار ژن PMP22 است. با این حال، اکثر موارد CMT توسط جهش‌هایی دیگر در چندین ژن دیگر ایجاد می‌شوند، که مانع تشخیص ژنتیکی هدفمند می شود (۱۱). این مانع تشخیصی در سال‌های اخیر توسط تکنیک های توالی یابی نسل بعدی، از جمله توالی یابی کل اگزوم (WES) مرتفع شده است و روش تشخیص پلی نوروپاتی‌های ارثی را متحول کرده است (۱۲).

در این راستا فناوری NGS امکان توالی‌یابی موازی چندگانه کل ژنوم انسان (توالی یابی کل ژنوم)، توالی های کدکننده پروتئین آن (توالی یابی کل اگزوم (WES))، یا ژن های خاص مدنظر (پانل های چند ژنی هدفمند) را می‌دهد (۱۳).

در این مطالعه تلاش شده است تا با استفاده از تکنیک کاربردی نوین به بررسی واریانت‌های احتمالی مرتبط با بیماری شارکوماری توث در دو خانواده خوزستانی پرداخته شود.

روش‌ها

جمعیت هدف در این پژوهش موردی- توصیفی، نوعی جمعیت خانوادگی می‌باشد که متشکل از یک خانواده (هسته‌ی جمعیت خانوادگی) خانواده‌ی هسته یک پدر، یک مادر و فرزند بیمار که یک پسر ۵ ساله است، می‌باشد. تشخیص اولیه بیماری شارکوماری توث است و علائم ضعف عضلانی دست و پا و همچنین انحنای ستون فقرات در وی مشاهده گردید.

خانواده‌ی دوم نیز شامل یک پدر، مادر و دختر مبتلا است که برادر، خواهر و شوهرخواهر وی نیز از نظر ژن کاندید بیماری‌زا بررسی خواهند گردید.

تمامی فرایندهای تشخیص ژنتیکی و تحقیقاتی نمونه‌گیری از جمعیت هدف و کنترل و همچنین آزمایش های ژنتیکی مبتلا یان، وابستگان و اعضای گروه شاهد، در بخش‌های مختلف آزمایشگاه ژنتیک و تشخیص طبی نرگس اهواز در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۲ انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه تأیید علائم کلینیکالی اولیه توسط پزشک متخصص و آگاهی فرد بیمار از شرکت در پژوهش است و معیار عدم ورود به مطالعه نداشتن علائم مرتبط است. در این پژوهش محدودیت سنی و جنسی وجود ندارد. از این افراد cc ۵ خون گرفته شد و در داخل لوله حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ۰/۵ درصد ریخته شد. برای استخراج DNA از روش Salting out استفاده گردید و بعد از بررسی کمی و کیفی DNA به ترتیب، با استفاده از دستگاه نانودراپ و الکتروفورز، نمونه ها برای تست NGS آماده گردید. توالی‌یابی کل اگزوم با استفاده از دستگاه Illumina HiSeq 2500 انجام گردید. پس از اینکه داده‌های توالی یابی با استفاده از روش WES به دست آمد، نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سپس از تکنیک استاندارد سانگر برای تأیید واریانت تشخیص داده شده، استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر انجام شد. برای این منظور ۱۰ میکرولیتر محلول Red Mix (Ampliqon)، ۰/۵ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رفت و برگشت و ۷ میکرولیتر آب دو بار تقطیر به ۲ میکرولیتر از نمونه DNA استخراج شده اضافه شد. پس از PCR، محصولات الکتروفورز شدند (شکل ۱). برای تأیید واریانت از دستگاه توالی‌یابی ABI 3130XI و نرم‌افزار کروماس استفاده شد. واریانت‌ها در پایگاه داده‌ای ENSEMBL و Blast NCBI بررسی شدند. در نهایت از نرم‌افزارهای Polyphen2، Mutation Taster، Sift و Predict SNP برای پیش‌بینی اثرات بیماری‌زایی بالقوه‌ی جهش مشاهده شده استفاده گردید.

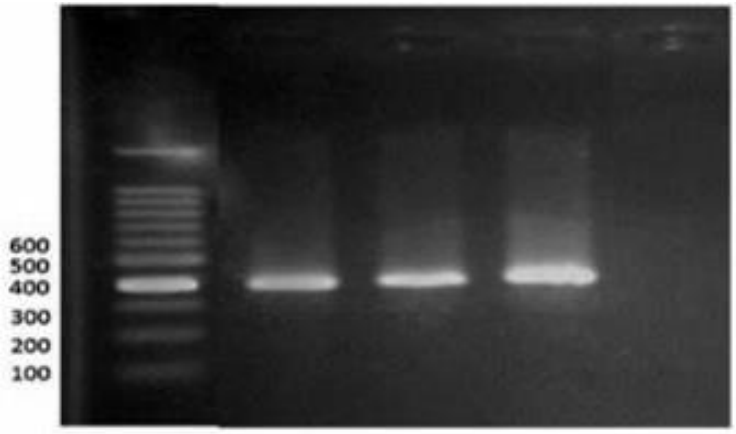
این مقاله مصوب شورای پژوهشی طرح‌های گروه علوم و فناوری‌های زیستی در حوزه‌ی علوم و فناوری‌های بیولوژیکی دانشگاه آزاد واحد دزفول با کد اخلاق IR.IAU.D.REC.1403.060 می‌باشد.

یافته‌ها

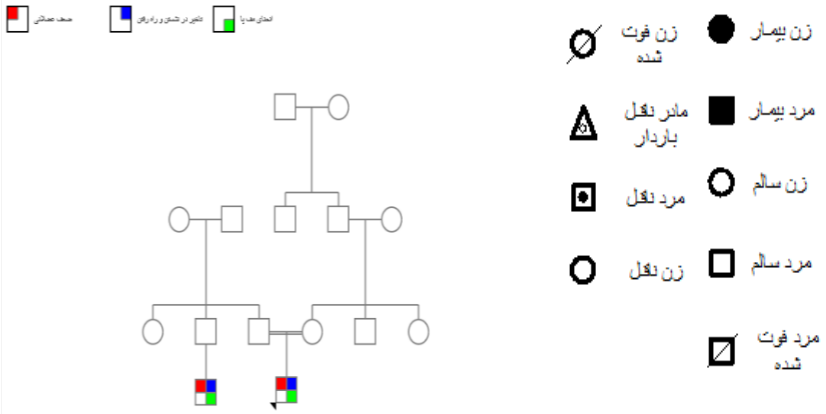
در این پژوهش موردی- تو صیفی دو خانواده از ا ستان خوز ستان که دارای بیمارانی با علائم اختلال حرکتی- حـسی و م شکوک به بیماری شـارکو-ماری توث بودند، مورد بررسـی قرار گرفتند. این بیماران در ابتدا از نظر جهش‌های شـایع بیماری CMT بررسـی گردیدند (ژن PMP22) که نتایج منفی بود. بعد از رسـم شـجره خانوادگی آن‌ها و مشاوره‌ی ژنتیکی، انجام آزمایش NGS تأیید شد (شکل ۲ و ۳).

جدول ۱. توالی پرایمرهای استفاده شده در واکنش PCR ژن IGHMBP2

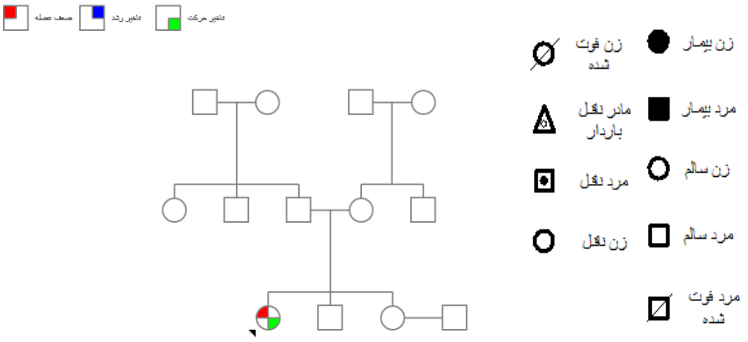
پرایمر		توالی	Tm	اندازه	طول
IGHMBP2-ex3	Forward	5' TTTCCCCAGTGTCTTGTGTCAC 3'	60.0 °C	392 bp	22 bp
	Reverse	5' TCAGTGCCCGAGCCTCTG 3'	60.2 °C		18 bp
IGHMBP2-ex3	Forward	5'CACAGACCCGCTGACATTCT 3'	60.04°C	394 bp	20 bp
	Reverse	5' GAGCCTTCCTCAACAACCCA3'	59.89°C		20 bp



شکل ۱. نتایج باندهای حاصل از الکتروفورز محصول PCR حاصل از تکثیر اگزون شماره ۳ و ۵ ژن IGHMBP2 به ترتیب با اندازه ۳۹۲ و ۳۹۴ جفت باز.



شکل۲. شجره‌نامه‌ی خانواده (۷۰۹۵۷) ۳۳۸۳۹ مربوط به ژن IGHMBP2 (خانواده هسته یک پدر، یک مادر و فرزند بیمار پسر با ۵ سال سن، مبتلا به شارکوماری توث است که علائم ضعف عضلانی دست و پا و همچنین انحنای ستون فقرات در وی مشاهده گردید. در این خانواده مادر و پدر هر دو ناقل هستند).



شکل ۳. شجره‌نامه‌ی خانواده (۱۶۰۳۰) ۳۲۳۹۹ مربوط به ژن IGHMBP2 (خانواده هسته یک پدر، یک مادر و فرزند بیمار دختر با ۴ سال سن، مبتلا به شارکوماری توث است که علائم ضعف عضلانی دست و تأخیر رشد در وی مشاهده گردید. در این خانواده مادر و پدر هر دو ناقل هستند).

نتایج حاصل از توالی‌یابی نسل بعد در افراد بیمار بیش از ۱۰۰۰۰۰ واریانت را تحویل داد. پس از فیلتراسیون واریانت‌ها بر مبنای زیگوسیتی، همچنین فراوانی آللها در جمعیت نرمال و پاتوژنیسیتی واریانت‌ها، دو واریانت زیر در خانواده‌ها به صورت هموزیگوت یافت شد. در خانواده‌ی اول، فرد بیمار، یک پسر ۵ ساله با علائم مختلف شامل تأخیر در رشد، مشکل در راه رفتن و نشستن بود. بررسی شجره‌نامه‌ی این خانواده نشان داد که پسرعموی وی نیز واجد همین علائم بوده‌اند. پدربزرگ‌های فرد بیمار، نسبت خویشاوندی داشتند. آنالیز نتایج توالی‌یابی ژنوم، بیانگر وجود جهش در ژن IGHMBP2: c.449+1G>T به صورت هموزیگوت در بیمار و به صورت هتروزیگوت در والدین می‌باشد (شکل ۴).

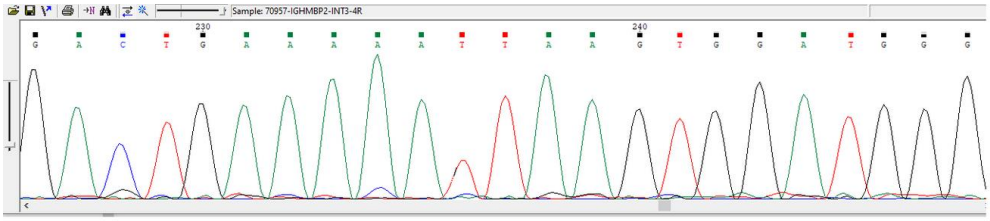
این جهش شناخته شده با rs797044802 در فرد مبتلا به بیماری شارکو-ماری توث معرفی شده است. توالی‌یابی اگزون‌های کدکننده نشان داد که این جهش NM_002180:exon3:c.449+1G>T، واقع در اگزون ۳ می‌باشد، که منجر به تغییر در اسپلایسینگ شده و در نهایت تغییر پروتئین کدکننده می‌گردد. با توجه به داده‌های پایگاه‌های اطلاعاتی مانند OMIM جهش شناسایی شده مسبب اختلالات ژنتیکی استخوانی است.

در خانواده‌ی دوم، فرد بیمار یک دختر ۴ ساله حاصل ازدواج غیرهمخون با علایم مختلف شامل تأخیر در رشد و ضعف دست بود. بررسی شجره‌نامه‌ی ایشان نشان داد، در خانواده‌ی آن‌ها قبلاً فرد بیمار مشابهی وجود نداشته است. نتایج تعیین توالی حاصل از توالی‌یابی کل اگزوم واریانت NM_002180:exon5: c.548A>C را در ژن IGHMBP2 نشان داد که منجر به اختلالات ژنتیکی استخوان می‌گردد (شکل ۵). این تغییر در ناحیه اسپلایسینگ و به صورت هموزیگوت واقع بر روی کروموزوم 11:68911440(GRCH38.p14) و با الگوی توارث اتوزوم مغلوب شناسایی شد که می‌تواند منجر به بیماری شارکوماری توث گردد.

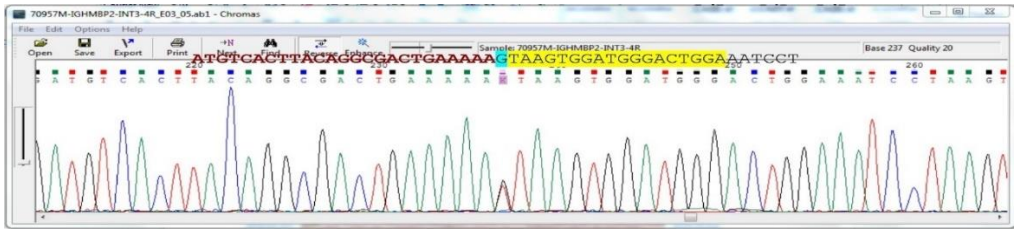
بحث

بیماری Charcot-Marie-Tooth نوع ۲ (CMT2) شامل گروهی از نوروپاتی‌های ارثی است که با دژنراسیون آکسون مشخص می‌شود که منجر به ضعف پیشرونده‌ی عضلانی و نقص حسی می‌شود. برخلاف CMT1 که عمدتاً با فرایندهای دمیلینه‌کننده همراه است، CMT2 شامل جهش‌هایی است که عمدتاً بر ساختار و عملکرد آکسون تأثیر می‌گذارد (۲، ۱۴). زیربنای ژنتیکی CMT2 متنوع است و جهش‌هایی در ژن‌های متعدد از جمله IGMBP2 شناسایی شده است. پیشرفت‌ها در فناوری‌های ژنومی، به‌ویژه توالی‌یابی کل اگزوم (WES)، توانایی ما در شناسایی انواع بیماری‌زای مرتبط با CMT2 را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داده و در نتیجه درک ما از چشم‌انداز ژنتیکی آن را عمیق‌تر کرده است (۱۵).

مطالعات اخیر نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین جهش‌های ژن IGMBP2 و فنوتیپ CMT2 می‌باشد که به طور خاص اهمیت آن را در یکپارچگی آکسون برجسته می‌کند. IGMBP2 یک پروتئین متصل به RNA را رمزگذاری می‌کند که در میلین و عملکرد عصبی نقش دارد. بیان نادرست یا ناکارآمد IGMBP2 به دلیل جهش می‌تواند تعادل سنتز پروتئین و مسیرهای تخریب را مختل کند و منجر به اختلال در حمل و نقل آکسونی و متعاقب آن دژنراسیون شود (۱۶، ۱۷).

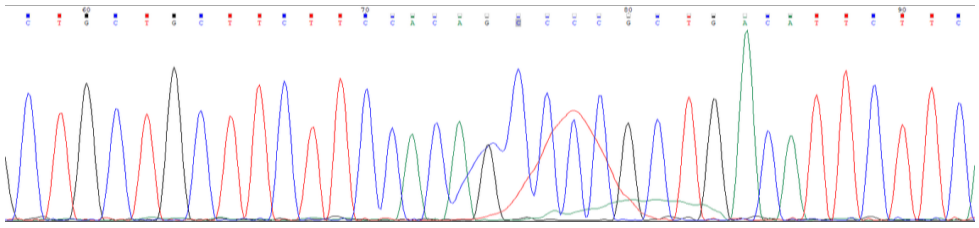


سکانس فرزند بیمار (هموزیگوت)

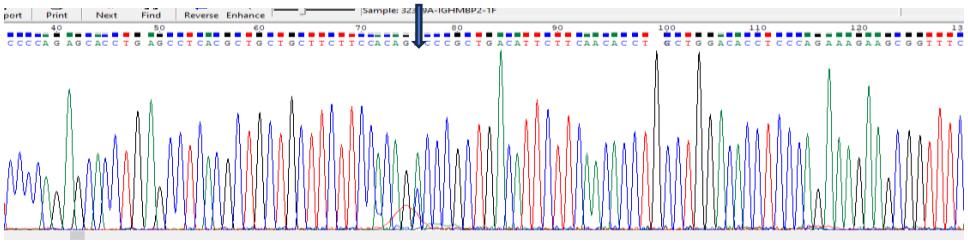


سکانس والدین (هتروزیگوت)

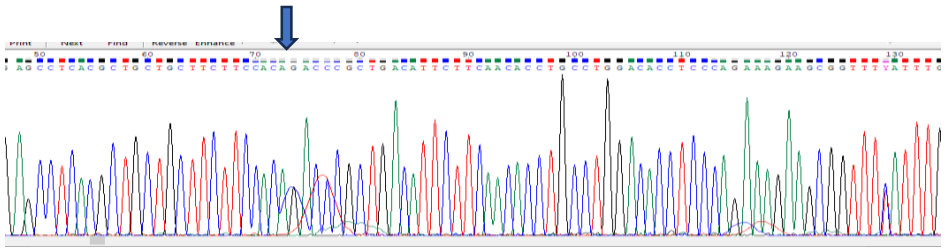
شکل ۴. نتایج توالی‌یابی سانگر فرزند مبتلا با ژنوتیپ هوموزیگوت و پدر خانواده (هتروزیگوت). نتایج سکانس در همه‌ی نمونه‌ها در ناحیه و شماره کدون مشابه و تنها عامل ایجاد کننده هموزیگوتی بیمار، تفاوت در نوع نوکلئوتید در کدون شماره ۴۴۹ می‌باشد.



سکانس فرزند بیمار (هموزیگوت)



سکانس پدر



سکانس خواهر

شکل ۵. نتایج توالی‌یابی سانگر فرزند مبتلا با ژنوتیپ هموزیگوت. نتایج توالی‌یابی در همه نمونه‌ها در ناحیه و شماره کدون مشابه و تنها عامل ایجادکننده‌ی هموزیگوتی بیمار، تفاوت در نوع نوکلئوتید در کدون شماره ۵۴۸ می‌باشد.

تحقیقات نشـــان می‌دهد که جهش در IGMBP2 منجر به تظاهرات بالینی مشـــخص CMT2، از جمله آتروفی عضـــلانی و از دست دادن حس می شود. به طور خاص، انواع خاصی از IGMBP2 با شروع زودرس و فنوتیپ‌های شدیدتر همراه شده است، که چالشی برای مدیریت بالینی ایجاد می‌کند و ضـرورت کاوش بیشـتر در مورد نقش این ژن را برجسته می‌نماید (۱۸).

Cortese و همکاران در سال ۲۰۲۰ طی پژوهشی به بررسی اثربخشی پانل‌های هدفمند توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) در دستیابی به تشخیص مولکولی در بیماری شارکو ماری توث (CMT) و اختلالات مرتبط در یک محیط بالینی پرداختند. این تیم ۲۲۰ بیمار را از ۲ مرکز ارجاع بررسی کردند، یکی در لندن، بریتانیا (n = ۱۲۰) و دیگری در آیووا (n = ۱۰۰)، که در آن‌ها یک پانل CMT NGS هدفمند به عنوان یک تست تشخیصی درخواست شده بود (۱۹).

پس از توالی‌یابی هدفمند NGS، یک تشخیص مولکولی قطعی، که به عنوان یک نوع بیماری زا یا احتمالا بیماری زا تعریف می‌شود، در ۳۰ درصد موارد (۶۷ نفر) به دست آمد. جهش در GJB1، MFN2 و MPZ ۳۹ درصد از مواردی را تشکیل می‌دهد که تأیید ژنتیکی دریافت کرده‌اند، در حالی که بقیه موارد مثبت دارای جهش در ژن‌های مختلف از جمله SH3TC2، GDAP1، IGHMBP2، LRSAM1، FDG4، GARS و ۱۲ مورد دیگر کمتر شایع هستند. تغییرات تعداد کپی‌ها در ژن‌های PMP22، MPZ، MFN2، SH3TC2 و FDG4 نیز به دقت شناسایی شد. احتمال تشخیص ژنتیکی قطعی در مواردی با شروع زودرس، سابقه خانوادگی مثبت نوروپاتی یا خویشاوندی و نوروپاتی دمیلینه کننده بیشتر بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پانل‌های NGS ابزارهای مؤثری در تشخیص CMT هستند که منجر به تأیید ژنتیکی در یک سوم مواردی که برای تکرار/حذف PMP22 منفی می‌شوند، می‌باشد (۱۹). نتایج این مطالعه با پژوهش حاضر همسو بود. در این مطالعه دو خانواده از استان خوزستان بررسی شدند. در بیمار خانواده اول جهش NM_002180:exon3:c.449+1G>T شناسایی شد که در فرد بیمار به صورت هموزیگوت و در والدین وی به صورت هتروزیگوت بود. این واریانت قبل گزارش شده بود ولی واریانت بسیار نادری است که به طور مرسوم چک نمی‌شود. در خانواده‌ی دوم نیز جهش NM_002180:exon2: c.548A>C شناسایی شد که در والدین و خواهر فرد بیمار نیز به صورت هتروزیگوت وجود داشت.

نتایج حاصل از این پژوهش، مبین پتانسیل بسیار زیاد روش Whole Exome Sequencing در زمینه‌ی کشف ژن‌های جدید و موتاسیون‌های جدید به ویژه در میان خانواده‌هایی با مشکلات استخوان است. با انجام مطالعات بیشتر بر روی تعداد بیشتری از خانواده ها می‌توان به فراوانی و نوع جهش های ژن های دخیل در بیماری شارکوماری توث در ایران پی برد و به دنبال آن طراحی پانل مخصوص برای این بیماری را مدنظر قرارداد که این امر کمک بسیار شایانی به تشخیص بیماری و پیشگیری از بروز موارد جدید در خانواده‌ها و ارتقای سلامت جامعه خواهد نمود.

از سوی دیگر تحقیقات بیشتری برای کشف میزان کامل تعاملات IGMBP2 در سیستم عصبی محیطی و شناسایی اهداف درمانی بالقوه مورد نیاز است. همانطور که دانش ما گسترش می‌یابد، امیدی برای تشخیص و درمان‌های مؤثرتر وجود دارد که در نهایت کیفیت زندگی افراد مبتلا به CMT2 را بهبود می‌بخشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه، پتانسیل قابل توجه روش توالی‌یابی اگزوم را در شناسایی جهش‌های جدید به‌ویژه در میان خانواده‌هایی که تحت تأثیر اختلالات استخوانی قرار دارند، نشان داد. انجام تحقیقات بیشتر با مشارکت تعداد بیشتری از خانواده‌ها می‌تواند درک بهتری از شیوع و انواع جهش‌های مرتبط با بیماری CMT در ایران را تسهیل کند. این یافته‌ها به نوبه خود می‌تواند منجر به طراحی یک پانل تخصصی با هدف تشخیص و پیشگیری، ارائه کمک‌های اساسی در غربالگری موارد جدید در خانواده‌ها و کمک به بهبود کلی سلامت جامعه شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله مصوب شورای پژوهشی طرح‌های گروه علوم و فناوری‌های زیستی در حوزه‌ی علوم و فناوری‌های بیولوژیکی دانشگاه آزاد واحد دزفول به شماره‌ی ۱۶۲۸۶۰۳۳۹ می‌باشد.

References

1. Kazamel M, Boes CJ. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. J Neurol 2015; 262(4): 801-5.
2. Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat J-M. Updating the classification of inherited neuropathies: results of an international survey. Neurology 2018; 90(10): e870-e876.
3. Pareyson D, Saveri P, Pisciotta C. New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases. C Curr Opin Neurol 2017; 30(5): 471-80.
4. Laurá M, Pipis M, Rossor AM, Reilly MM. Charcot–Marie–Tooth disease and related disorders: an evolving landscape. Curr Opin Neurol 2019; 32(5): 641-50.
5. Fridman V, Bundy B, Reilly M, Pareyson D, Bacon C, Burns J, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86(8): 873-8.
6. Hoebeke C, Bonello-Palot N, Audic F, Boulay C, Tufod D, Attarian S, Chabrol B. Retrospective study of 75 children with peripheral inherited neuropathy: Genotype–phenotype correlations. Arch Pediatr 2018; 25(8): 452-8.

7. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. Clin Genet 1974; 6(2): 98-118.
8. Cutrupi AN, Brewer MH, Nicholson GA, Kennerson ML. Structural variations causing inherited peripheral neuropathies: A paradigm for understanding genomic organization, chromatin interactions, and gene dysregulation. Mol Genet Genomic Med 2018; 6(3): 422-33.
9. Rzepnikowska W, Kochański A. Models for IGHMBP2-associated diseases: an overview and a roadmap for the future. Neuromuscul Disord 2021; 31(12): 1266-78.
10. Tomaselli PJ, Horga A, Rossor AM, Jaunmuktane Z, Cortese A, Blake JC, et al. IGHMBP2 mutation associated with organ-specific autonomic dysfunction. Neuromuscul Disord 2018; 28(12): 1012-5.
11. Hoyle JC, Isfort MC, Roggenbuck J, Arnold WD. The genetics of Charcot–Marie–Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. Appl Clin Genet 2015; 8: 235-43.
12. Dohrn MF, Glöckle N, Mulahasanovic L, Heller C, Mohr J, Bauer C, et al. Frequent genes in rare diseases: panel-based next generation sequencing to disclose causal mutations in hereditary neuropathies. J Neurochem 2017; 143(5): 507-22.
13. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-generation sequencing technology: current trends and advancements. Biology (Basel) 2023; 12(7): 997.
14. Azevedo H, Pupe C, Pereira R, Nascimento OJ. Pain in Charcot-Marie-Tooth disease: an update. Arq Neuropsiquiatr 2018; 76(4): 273-6.
15. Kwon HM, Choi B-O. Analyzing clinical and genetic aspects of axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Journal of Genetic Medicine 2021; 18(2): 83-93.
16. Cottenie E, Kochanski A, Jordanova A, Bansagi B, Zimon M, Horga A, et al. Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot-Marie Tooth disease type 2. Am J Hum Genet 2014; 95(5): 590-601.
17. Tian Y, Xing J, Shi Y, Yuan E. Exploring the relationship between IGHMBP2 gene mutations and spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 and Charcot-Marie-Tooth disease type 2S: A systematic review. Front Neurosci 2023; 17: 1252075.
18. Gentile L, Russo M, Taioli F, Ferrarini M, Aguennouz MH, Rodolico C, et al. Rare among rare: phenotypes of uncommon CMT genotypes. Brain Sci 2021; 11(12): 1616.
19. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet 2019; 51(4): 649-58.

DOI: *10.48305/jims.v42.i782.0783*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 42, No. 782, 2nd Week, November 2024**

Received: 05.08.2024 Accepted: 22.10.2024 Published: 05.11.2024

Investigation of IGHMBP2 Gene Mutations Related to Charcot-Marie-Tooth in Two Khuzestanian Families by WES Method

Negar Zina[1], Atousa Moradzadegan[2]

Original Article

Abstract

Background: Charcot-Marie-Tooth disease is a group of genetically heterogeneous inherited disorders characterized by progressive sensory-motor or motor neuropathy, which often leading to leg abnormalities. The purpose of this study is to identify possible genes and mutations involved in bone genetic disorders, as well as to find new mutations that cause this disease, which can be used as background information and help to develop panels designed to diagnose this disorder.

Methods: After collecting the peripheral blood of the patients and other participants in the study, the DNA material was purified by the salting out method and sequenced with the Illumina 100X device. The standard Sanger method was used to confirm the variant.

Findings: In this study, two families from Khuzestan province were investigated. In the patient of the first family, NM_002180: exon3: c.449+1G>T mutation was detected, which was homozygous in the patient and heterozygous in his parents. This variant has been reported before, but it is a scarce variant that is not routinely checked. The mutation NM_002180: exon5: c.548A>C was detected in the second family.

Conclusion: By conducting more studies on a large number of families, it is possible to understand the frequency and type of mutations of genes involved in Charcot-Marie-Tooth disease in Iran and then consider the design of a special panel for this disease, which is a great help in diagnosing and preventing the disease. It will prevent the occurrence of new cases in families and improve the health of society.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease; Mutation; IGHMBP2 gene; Whole exome sequencing

Citation: Zina N, Moradzadegan A. **Investigation of IGHMBP2 Gene Mutations Related to Charcot-Marie-Tooth in Two Khuzestanian Families by WES Method.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(782): 783-90.

1- MSc, Department of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran
2- Assistant Professor, Department of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran
Corresponding Author: Atousa Moradzadegan, Assistant Professor, Department of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran; Email: atoosa803@yahoo.com