

بررسی ژنتیکی دو بیمار ایرانی مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ (سندرم مورکیو) با استفاده از تکنیک NGS (Next Generation Sequencing) و مشاهده جهش بیماری‌زای c.313A>G برای اولین بار در جمعیت ایرانی

سید مهدی شفاعت^۱، مهرداد هاشمی^۲، احمد مجد^۳، مریم عبیری^۴، سیروس زینلی^{۵*}

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.
۲. گروه ژنتیک مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. گروه پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.
۵. مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی کوثر، تهران، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۸ مهر ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۶ آذر ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۳ فروردین ۱۳۹۹

اهداف: سندرم مورکیو یکی از تیپ‌های بیماری موکوپلی ساکاریدوز (تیپ چهار) است که دارای وراثت مغلوب اتوزومی است و بر اثر نقص در دو ژن GALS (مورکیو A) و GLB1 (مورکیو B) ایجاد می‌شود. شیوع این بیماری تقریباً یک در هر ۲۰۰ هزار تولد نوزاد زنده در جهان تخمین زده شده است که بیشترین مبتلایان تقریباً مربوط به خاورمیانه به دلیل نرخ بالاتر ازدواج خویشاوندی است. شایع‌ترین علائم بالینی این بیماری شامل اختلالات اسکلتی، مشکلات شنوایی و بینایی، کاهش رشد جسمانی و ناهنجاری قلبی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه دو فرد مبتلا به سندرم مورکیو (یکی نوع A و دیگری نوع B) که هر دو حاصل ازدواج خویشاوندی بودند مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند تا جهش یا جهش‌های عامل بیماری آن‌ها پیدا شود. DNA افراد تخلیص شد و سپس با استفاده از تکنیک NGS (Whole Exome Sequencing) تعیین توالی انجام شد. پس از دریافت نتایج برای تأیید جهش‌های پیداشده، تعیین توالی سنگر انجام شد تا جهش مشاهده‌شده به این روش تأیید شود.

یافته‌ها: در هر دو مبتلا جهش عامل بیماری به شکل هموزیگوت مشاهده شد که یکی از آن‌ها دارای جهش c.443G>A در اگزون ۴ ژن GLB1 بود و در مبتلای دیگر نیز جهش c.313A>G در اگزون ۳ ژن GALS مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: دو جهش بیماری‌زای عامل سندرم مورکیو در دو فرد ایرانی در این مطالعه دیده شد که تکنیک NGS روش بسیار خوب و قابل اعتمادی برای پیدا شدن این دو جهش بود. جهش c.313A>G در ژن GALS برای اولین بار در این مطالعه دیده شد و تا به حال این جهش در دنیا گزارش نشده بود.

کلیدواژه‌ها:

موکوپلی ساکاریدوز، MPS، سندرم مورکیو، NGS

مقدمه

از تکرارهای بسیار زیادی از دی‌ساکاریدها هستند. GAG‌هایی که سبب این بیماری می‌شوند شامل هیپاران سولفات (HS)، درماتان سولفات (DS)، کراتان سولفات (KS)، کندروایتین سولفات (CS) و هیالورونان هستند [۲، ۳]. در بیماری MPS تجمع این مواد در اندامک لیزوزوم در سلول‌ها صورت می‌گیرد که سپس در جریان خون ترشح می‌شوند و در نهایت از طریق ادرار دفع می‌شوند. نقص در ۱۱ آنزیم سبب افزایش این پنج پلی‌ساکارید در بیماران می‌شود که در مجموع باعث به وجود آمدن هفت تیپ متفاوت بیماری MPS می‌شود (در جدول شماره ۱ نام آنزیم‌ها و نوع بیماری MPS به وجود آمده توضیح داده شده است).

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی (LSD) حدوداً ۵۰ بیماری را شامل می‌شوند که وجه اشتراک تمامی آن‌ها تجمع یکسری از مواد زاید (ماکرومولکول‌ها) در اندامک لیزوزوم سلول‌هاست [۱]. یکی از معروف‌ترین بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی بیماری موکوپلی ساکاریدوزیس (MPS) است که نوعی بیماری متابولیکی وراثتی و ناشی از نقص در گروهی از آنزیم‌های لیزوزومی است که نقش این آنزیم‌ها شکستن و تخریب زنجیره‌های طولیل کربوهیدراتی به نام گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs) است که این پلی‌ساکاریدها ناشی

* نویسنده مسئول:

دکتر سیروس زینلی

نشانی: تهران، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، گروه پزشکی مولکولی.

تلفن: ۱۳۷۲۰۴۰ (۹۱۲) +۹۸

پست الکترونیکی: zeinali@kawsar.ir

جدول ۱. انواع تیپ‌های بیماری MPS به همراه نام آنزیم، ژن مربوط، نوع وراثت و نوع GAG افزایش یافته

تیپ بیماری	نقص آنزیمی (ژن)	وراثت	افزایش یافته GAG
MPS I سندرم هورلر	α -L-iduronidase (IDUA)	اتوزوم مغلوب	HS and DS
MPS II سندرم هانتز	Iduronate Sulfatase (IDS)	وابسته به جنس مغلوب	HS and DS
MPS III (A-D) سندرم سان فیلیپو	A: Heparan sulfamidase (SGSH) B: N-acetylglucosaminidase (NAGLU) C: Heparan- α -glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) D: N-acetylglucosamine 6-sulfatase (GNS)	اتوزوم مغلوب	HS
MPS IV (A and B) سندرم مورکیو	A: galatosamine-6-sulfatase (GALNS) B: β -galactosidase (GLB1)	اتوزوم مغلوب	A: CS and KS B: KS
MPS VI سندرم ماروتو لامی	Arylsulfatase B (ARSB)	اتوزوم مغلوب	DS
MPS VII سندرم اسلاسی	B-glucuronidase (GUSB)	اتوزوم مغلوب	HS, DS, and CS
MPS IX سندرم ناتویسز	Hyaluronidase (HYAL1)	اتوزوم مغلوب	HA

فوق دانش

کندروایتین سولفات بروز پیدا می‌کند که اولین علائم ظاهرشونده هم اختلالات اسکلتی و انحنای ستون فقرات است [۵].

تیپ دوم MPSIV نوع B آن است که این تیپ بر اثر کمبود یا عدم حضور آنزیم بتا گالاکتوزیداز (E.C.3.2.1.23) (β -Gal) ایجاد می‌شود. این آنزیم توسط ژنی به نام GLB1 (NM_000404.3) کد می‌شود. این ژن دارای جایگاه کروموزومی 3p22.3 است که ۶۷ اسید آمینه را نیز کد می‌کند و ۱۶ اگزون دارد. نقص ژنی GLB1 غیر از MPSIV B سبب ایجاد بیماری دیگری به نام GM1 gangliosidosis نیز می‌شود. به عبارتی ایجاد موتاسیون در ژن GLB1 باعث نقص در فعالیت آنزیم β -Gal می‌شود که این آنزیم برای تجزیه فسفولیپید GM1 gangliosidosis و کراتان سولفات در سلول‌های بدن کاربرد دارد. در نتیجه در بیماران B GAG، MPSIV افزایش یافته در بدن، کراتان سولفات است. این تیپ بیماری معمولاً با تغییرات اسکلتی مانند دیسپلازی اسکلتی و کوتاهی قد همراه است.

مبتلایان بیماری را در دوران نوزادی یا بدو تولد نشان نمی‌دهند و معمولاً در سن دوسالگی به بعد با مشکلات راه رفتن بروز بیماری را نشان می‌دهند. رفته رفته علائم دیگر این بیماری همچون مشکلات تنفسی، مشکلات خواب، بیماری‌های درجه قلبی، اختلالات شنوایی و اختلالات قرنیه چشم نیز با افزایش سن بروز می‌یابند. هوش در این افراد تا حدی نسبت به افراد سالم پایین‌تر است [۶-۱۰].

تیپ چهارم بیماری MPS سندرم مورکیو نام دارد که این تیپ بیماری خود به دو دسته تقسیم می‌شود و دو ژن متفاوت از هم هرکدام می‌توانند به تنهایی باعث بروز این بیماری شوند. وراثت هر دو ژن از نوع اتوزوم مغلوب است و بنابراین این تیپ در ازدواج‌های خویشاوندی شایع‌تر است [۴].

شایع‌ترین تیپ MPSIV تیپ A آن است که این تیپ بیماری ناشی از کمبود یا عدم حضور آنزیم گالاکتوز آمین ۶ سولفاتاز (EC 3.1.6.4) است. ژن GALNS (NM_000512.4) مسئول تولید این آنزیم در سلول‌هاست که این ژن ۵۲۲ اسید آمینه را کد می‌کند و دارای ۱۴ اگزون است. جایگاه کروموزومی این ژن 16q24.3 است. آنزیم گالاکتوز آمین ۶ سولفاتاز مسئول حذف گروه‌های سولفات از N ترمینال استیل گالاکتوز آمین ۶ سولفات در موکوپلی ساکاریدهایی چون کراتان سولفات و کندروایتین سولفات است. در نتیجه در بیماران MPSIV A به دلیل نقص ژنی در این آنزیم، میزان GAG افزایش یافته در سلول‌ها، کراتان سولفات و کندروایتین سولفات است. شیوع این تیپ بیماری، یک در هر ۲۰۰ هزار تولد نوزاد زنده در جهان تخمین زده شده است [۵]. علائم بالینی مورکیو A شامل اختلالات اسکلتی، کاهش شنوایی، مشکلاتی در قرنیه چشم‌ها، نارسایی‌های قلبی، کوتاه بودن غیرطبیعی قد، اسکلیوز، کیفوز، نقص مینای دندان‌ها، سفتی بیش از حد مفاصل، پیشانی برجسته و گردن کوتاه است. علائم این تیپ از بیماری معمولاً در دوسالگی با افزایش کراتان سولفات و

اگزونی که در هر مبتلا به عنوان جهش عامل بیماری دیده شده بود، با استفاده از تکنیک تعیین توالی سنکر تعیین توالی شد تا جهش مشاهده شده در دو مبتلا تأیید شود. سپس هر دو جهش پیدا شده از لحاظ بیماری‌زایی مورد بررسی قرار گرفتند تا صحت بیماری‌زا بودن آن‌ها تأیید شود.

یافته‌ها

نتایج حاصل از NGS به این صورت بود که مبتلای شماره یک دارای جهش $c.443G>A$ در ژن $GLB1$ به صورت هموزیگوت در اگزون چهار بود که این جهش پیش از این مطالعه در جمعیت دیگری نیز گزارش شده بود و بیماری‌زایی آن تأیید شده بود [۱۲]. مبتلای شماره دو نیز دارای جهش $c.313A>G$ در ژن $GALNS$ به شکل هموزیگوت و در اگزون سه این ژن بود که این جهش برای اولین بار در این مطالعه دیده شد و تا به امروز گزارش نشده بود (نتایج گزارش شده NGS در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است). سپس برای تأیید این جهش‌ها، اگزون چهار ژن $GLB1$ در مبتلای یک و اگزون سه ژن $GALNS$ در مبتلای دو با روش سنکر تعیین توالی شد که در هر دو مبتلا جهش‌های پیداشده با روش سنکر نیز تأیید شدند (نتایج تعیین توالی سنکر این اگزون‌ها نیز در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است).

بحث

سندرم مورکیو تیپ چهارم بیماری MPS است که دارای دو تیپ A و B است. شیوع ابتلا به این بیماری در کشورهای خاورمیانه همانند ایران به نسبت دیگر نقاط جهان به علت نرخ بالای ازدواج خویشاوندی بیشتر باشد (نرخ ازدواج خویشاوندی در ایران حدوداً ۳۸٪ درصد است [۱۴، ۱۳]). در این مطالعه دو بیمار که یکی مبتلا به مورکیو A و دیگری مورکیو B بودند مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند تا جهش عامل بیماری آن‌ها در ژن‌های $GLB1$ و $GALNS$ پیدا شود.

در این مطالعه جهش $c.313A>G$ در ژن $GALNS$ برای اولین بار در یکی از مبتلایان مشاهده شد که تا به حال در دنیا گزارش نشده است. این جهش سبب جابه‌جا شدن اسیدآمین آرزینین با کلاسیک در کدون ۱۰۵ می‌شود. طبق نتیجه NGS، این جهش از نوع Class 2 و بیماری‌زاست. آرزینین یک اسیدآمین باردار مثبت و هیدروفیل است، اما گلاسیکس خنثی و هیدروفوب است و کاملاً با یکدیگر تفاوت دارند. همچنین گلاسیکس به لحاظ ساختاری کوچک‌تر از آرزینین است (تصویر شماره ۳ الف). در فرم طبیعی پروتئین آرزینین در جایگاه خود یک پل نمکی با گلوتامیک اسید در جایگاه ۴۱۰ تشکیل می‌دهد که این موتاسیون کاملاً این میانکنش را به دلیل از بین رفتن بار یونی مناسب برهم می‌زند. آرزینین به دلیل بار مثبتش با گلوتامیک اسید که دارای بار منفی است در این میانکنش حضور دارد. همچنین این ناحیه به عنوان یک دومین

در این طرح تحقیقاتی دو بیمار مبتلا به MPSIV مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند تا جهش‌های عامل بروز این بیماری در آن‌ها مشخص شود. هر دو مبتلا از طریق تکنیک NGS توالی یابی شدند تا در نهایت جهش ژنتیکی عامل بروز بیماری در آن‌ها مشاهده شد.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه

در این مطالعه دو کودک ایرانی مبتلا به سندرم مورکیو که هر دو حاصل ازدواج خویشاوندی بودند، به آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر زینلی معرفی شدند. معیارهای ورود این بیماران در این مطالعه پایین بودن سطح آنزیم‌های دخیل در این تیپ بیماری MPS از طریق آزمایشات آنزیمی و تشخیص پزشکان متخصص بود. از هر دو خانواده رضایت‌نامه کتبی مبنی بر انجام تحقیق روی نمونه فرد مبتلا و خانواده او دریافت شد.

مبتلای اول پسری سه‌ساله بود که پدر و مادر او با یکدیگر دخترعمو پسرعمو بودند. اولین علائم ناهنجاری در این کودک تقریباً در ۱۸ ماهگی و عفونت ریوی شدید و تشنج و سر بزرگ‌تر از حد طبیعی بوده است. سپس با افزایش سن، علائم بالینی دیگری که شامل لاغری بیش از حد پاهای، عدم رشد دندان‌ها، لثه اضافی، چهره کاملاً متورم و خشن، سر بزرگ‌تر از حد طبیعی، عدم تکلم، از دست دادن کامل بینایی، کند ذهنی و نشان ندادن هیچ پاسخی به سر و صدا، سرفه‌های بیش از حد و مصرف داروهای ریوی، قادر نبودن به نشستن و ایستادن، کیفوز، بیرون‌زدگی جناغ سینه، عدم تکان دادن انگشتان دست، هپاتومگالی و اسپلنومگالی هستند، در او دیده شده است.

مبتلای دوم پسری ۱۴ ساله است که او نیز حاصل ازدواج خویشاوندی است و در ۱۱ سالگی بیماری را با عدم تعادل در راه رفتن نشان داده است و در حال حاضر عدم رشد کافی قد، جلو بودن بیش از حد فک، بینایی ضعیف، جلو بودن غیرطبیعی جناغ سینه و درد لگن و مفاصل زانو نیز در او تظاهر یافته‌اند.

مراحل انجام کار

پس از انجام مشاوره ژنتیک، از بیمار و تمام اعضای خانواده ایشان سی‌سیب ۱۰ خون وریدی دریافت شد. سپس DNA ژنومی به روش نمک اشباع [۱۱] تخلیص شد. DNA تخلیص‌شده هر دو مبتلا NGS شد تا جهش‌های عامل بیماری در دو مبتلا با سرعت بیشتری پیدا شود. پس از دریافت نتایج تعیین توالی، در مبتلای یک در ژن $GLB1$ و در مبتلای دو در ژن $GALNS$ جهش عامل بیماری به صورت هموزیگوت مشاهده شد. سپس

1. Next Generation Sequencing
2. Salting out

الف

Gene & transcript	Variant	Associated disease	OMIM	Zygosity ^b
<i>GLB1</i> NM_000404.3	c.443G>A	GMI-gangliosidosis, type I, II, III	210500	Hom
	p.R148H	Mucopolysaccharidosis type IVB	253010	
CADD ^c score	Polyphen	dbSNP rsID ^d	Classification ^e (ClinVar)	Inheritance ^d
34	Probably damaging	rs745864233	NR	AR

ب

Variant with possible relevance to patient's phenotype

Gene	position (hg38)	HGVSc/HGVSp (RefSeq transcript)	Variant type (Exon No/Total exon No)	Zygosity (index)	Variant classification ^a
<i>GALNS</i>	Chr16: 88841903	NM_000512.4:c.313A>G NP_000503.1:p.Arg105Gly	missense, (moderate impact) (3/14)	Homo (A>G)	Likely pathogenic (Class 2)

^avariant classification based on ACMG recommendations

The result is consistent with the genetic diagnosis of Mucopolysaccharidosis IVA (AR, #253000)

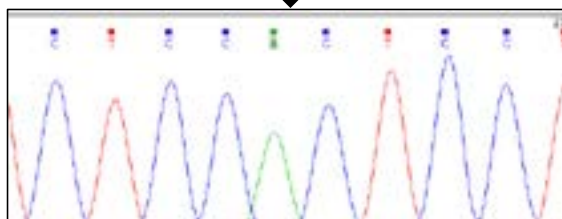
We recommend retrospective clinical analysis to evaluate the compatibility of phenotype with the identified variants, as well as genetic counselling.

افتخار دانش

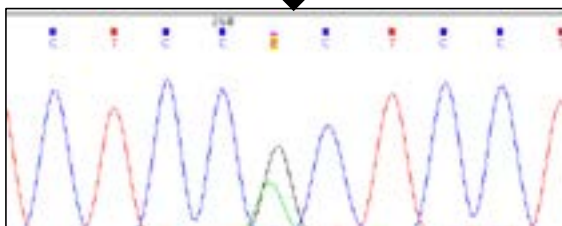
تصویر ۱. نتایج حاصل از NGS در هر دو مبتلا نشان داده شده است. در تصویر الف جهش c.443G>A در ژن *GLB1* در مبتلای یک و در تصویر ب جهش c.313A>G در ژن *GALNS* در مبتلای دو گزارش شده‌اند.

کاتالیتیکی عمل می‌کند که این موتاسیون کاملاً این نقش را از بین می‌برد. گلیاسین از لحاظ ساختاری اسید آمینه‌ای انعطاف‌پذیر است که این ناحیه از پروتئین باید سخت و محکم باشد و وجود گلیاسین در این ناحیه کاملاً ساختار پروتئین را تغییر داده و در عملکرد آن، تأثیر مستقیم می‌گذارد (تصویر شماره ۳ ب) [۱۵].

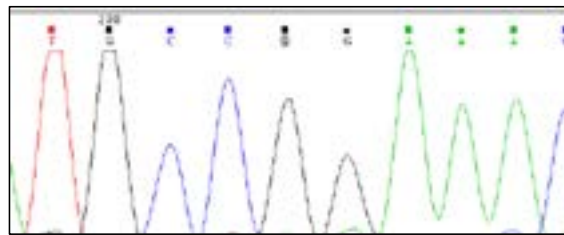
جهش c.443G>A در ژن *GLB1* جهش دیگری بود که در این



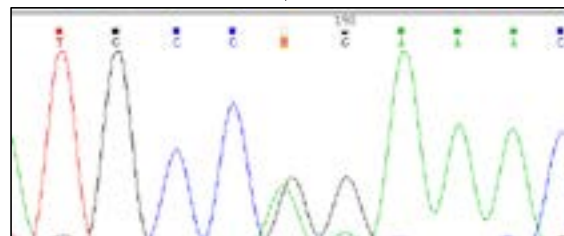
الف. جهش c.443G>A به شکل هموزیگوت در مبتلای ۱



ب. جهش c.443G>A به شکل هتروزیگوت در پدر مبتلای ۱



ج. جهش c.313A>G به شکل هموزیگوت در میتلای ۲

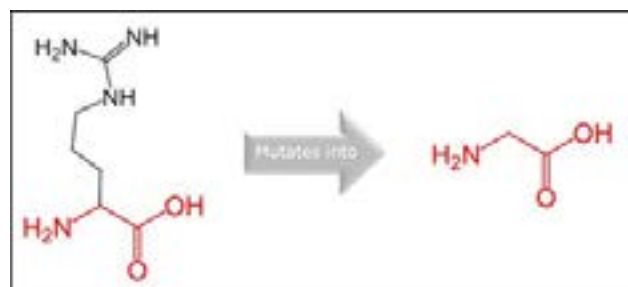


د. جهش c.313A>G به شکل هتروزیگوت در پدر میتلای ۲

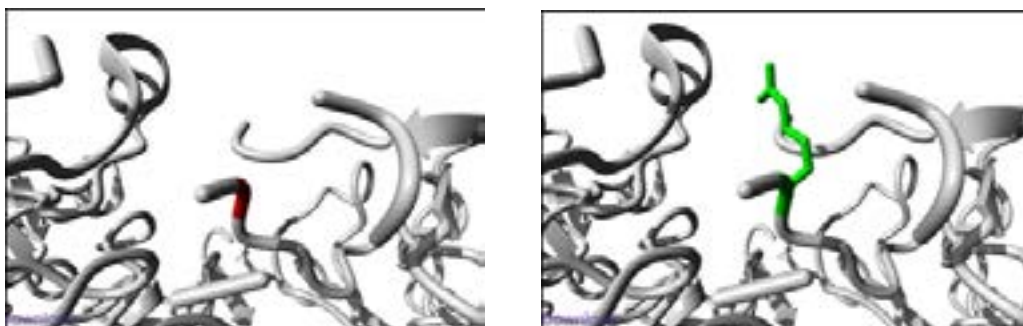
افق دانش

تصویر ۲. نتایج حاصل از تعیین توالی سنکر برای تأیید جهش‌های پیداشده در NGS نشان داده شده است. تصویر الف و ب مربوط به جهش c.443G>A در فرد میتلای یک و پدر وی (ژن GLB1) است و تصویر ج و د نیز مربوط به جهش c.313A>G در میتلای دو و پدر وی (ژن GALNS) است. تصویر الف و ج حالت هموزیگوت جهش‌ها را نشان می‌دهند که مربوط به میتلایان است و تصویر ب و د نیز تعیین توالی پدر هر دو مبتلا را نشان می‌دهد که هر دو ناقل جهش هستند.

الف



ب



افق دانش

تصویر ۳. در تصویر الف نشان داده شده که اسیدآمینو آرژنین (سمت چپ) بزرگ‌تر از گلاسین (سمت راست) است و این تغییر سایز می‌تواند کانفورماسیون پروتئین را تغییر دهد. در تصویر ب تغییر کانفورماسیون پروتئین نشان داده شده است. در تصویر سمت چپ پروتئین با وجود اسیدآمینو گلاسین و حالت موتانت نشان داده شده که قرمز است. در تصویر سمت راست حالت طبیعی پروتئین نشان داده شده است که اسیدآمینو آرژنین است.

حامی مالی

این مطالعه از پایان نامه دکترای سید مهدی شفاعت در رشته زیست شناسی گرایش ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال استخراج شده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمام همکاران عزیز آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر زینلی و دانشگاه آزاد واحد تهران شمال که در نوشتن این مقاله کمک بزرگی کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

مطالعه در یک مبتلا به صورت هموزیگوت دیده شد و پیش از این مطالعه در دنیا به عنوان یک جهش بیماری‌زا گزارش شده بود. کاسیوتی و همکارانش در سال ۲۰۱۱، ۲۱ بیمار MPS را مورد آنالیز ژنتیکی قرار دادند که چهار بیمار آن‌ها نوع سندرم مورکیو B بودند. در نتیجه تعیین توالی ژن GLB1 در این چهار بیمار موتاسیون c.443G>A در یکی از بیماران برای اولین بار مشاهده شد. [۱۲]. این جهش سبب جابه‌جا شدن اسید آمینه آرژنین با هیستیدین در کدون ۱۴۸ ژن GLB1 می‌شود. به لحاظ اندازه، آرژنین بزرگ‌تر از هیستیدین است. در فرم طبیعی، پروتئین آرژنین در جایگاه خود با گلوتامیک اسید در جایگاه ۱۸۶ پیوند هیدروژنی می‌دهد. تفاوت اندازه آرژنین با هیستیدین می‌تواند در ایجاد این پیوند هیدروژنی با گلوتامیک اسید تداخل ایجاد کند و مانع تشکیل این پیوند شود. همچنین اسید آمینه آرژنین در این موقعیت با گلوتامیک اسید در موقعیت ۱۸۶، گلوتامیک اسید در موقعیت ۱۸۸ و آسپارتیک اسید در موقعیت ۲۲۱ پل نمکی تشکیل می‌دهد که تبدیل شدن این اسید آمینه به هیستیدین در تشکیل این پل‌های نمکی نیز مشکل‌ساز می‌شود [۱۵]. در نتیجه این جهش نیز به عنوان یک جهش بیماری‌زا در ژن GLB1 تلقی می‌شود.

برای یافتن جهش‌های بیماری‌زای بیشتر در بیماری MPSIV لازم است نمونه‌های بیشتری از تمامی مناطق ایران تهیه شود تا بتوان جهش‌های ژنتیکی بیشتر و گزارش نشده در دنیا را پیدا کرد. از این طریق می‌توان به همبستگی ژنوتیپ فنوتیپ در این بیماری نیز دست یافت. با بررسی تعداد نمونه‌های مبتلای بیشتر می‌توان آگزون‌های شایع ژن‌های GALNS و GLB1 را از نظر میزان جهش‌پذیری نیز مورد بررسی قرار داد.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات انجام شده در دنیا در ارتباط با انواع تیپ‌های بیماری موکوپلی ساکاریدوز، امیدواریم نتایج این مطالعه کمک بزرگی به تشخیص پیش از تولد بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ چهار بکنند. با توجه به اینکه در این مطالعه یک جهش جدید و گزارش نشده در دنیا برای اولین بار دیده شد، پیشنهاد می‌شود که جامعه آماری بزرگ‌تری از بیماری موکوپلی ساکاریدوز مورد بررسی ژنتیکی قرار بگیرند تا بتوان جهش‌های بیماری‌زای بیشتری را در مبتلایان ایرانی گزارش داد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پیروی از اصول اخلاق پژوهش مطالعه حاضر در کمیته اخلاق مرکز پژوهشی ژنتیک انسانی کوثر به تأیید رسیده است و شماره فرم پیوست انجام آن ۹۸/۶۲۹۹ است.

References

- [1] Bouwman MG, Teunissen QG, Wijburg FA, Linthorst GE. 'Doctor Google' ending the diagnostic odyssey in lysosomal storage disorders: Parents using internet search engines as an efficient diagnostic strategy in rare diseases. *Archives of Disease in Childhood*. 2010; 95(8):642-4. [DOI:10.1136/adc.2009.171827] [PMID]
- [2] Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. *Archives of Disease in Childhood*. 1995; 72(3):263-7. [DOI:10.1136/adc.72.3.263] [PMID] [PMCID]
- [3] Sheth J, Patel P, Sheth F, Shah R. Lysosomal storage disorders. *Indian Pediatrics*. 2004; 41(3):260-5. [PMID]
- [4] Bleier M, Yuskiv N, Priest T, Moisa Popurs MA, Stockler-Ipsiroglu S, BC Children's Hospital, et al. Morquio B patient/caregiver survey: First insight into the natural course of a rare GLB1 related condition. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018; 16:57-63. [DOI:10.1016/j.ymgmr.2018.06.006] [PMID] [PMCID]
- [5] Rivera-Colón Y, Schutsky EK, Kita AZ, Garman SC. The structure of human GALNS reveals the molecular basis for mucopolysaccharidosis IV A. *Journal of Molecular Biology*. 2012; 423(5):736-51. [DOI:10.1016/j.jmb.2012.08.020] [PMID] [PMCID]
- [6] Hofer D, Paul K, Fantur K, Beck M, Bürger F, Caillaud C, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: Expression analysis of missense mutations affecting the catalytic site of acid beta-galactosidase. *Human Mutation*. 2009; 30(8):1214-21. [DOI:10.1002/humu.21031] [PMID]
- [7] Santamaria R, Chabás A, Coll MJ, Miranda CS, Vilageliu L, Grinberg D. Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: Possible common origin for the prevalent p.R59H mutation among gypsies. *Human Mutation*. 2006; 27(10):1060. [DOI:10.1002/humu.9451] [PMID]
- [8] Lei HL, Ye J, Qiu WJ, Zhang HW, Han LS, Wang Y, et al. Beta-galactosidase deficiencies and novel GLB1 mutations in three Chinese patients with Morquio B disease or GM1 gangliosidosis. *World Journal of Pediatrics*. 2012; 8(4):359-62. [DOI:10.1007/s12519-012-0382-0] [PMID]
- [9] Gucevic ZS, Tasic V, Jancevska A, Zafirovski G, Kremensky I, Sinigerska I, et al. Novel beta-galactosidase gene mutation p.W273R in a woman with mucopolysaccharidosis type IVB (Morquio B) and lack of response to in vitro chaperone treatment of her skin fibroblasts. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2008; 146A(13):1736-40. [DOI:10.1002/ajmg.a.32318] [PMID]
- [10] Paschke E, Milos I, Kreimer-Erlacher H, Hoefler G, Beck M, Hoeltzenbein M, et al. Mutation analyses in 17 patients with deficiency in acid beta-galactosidase: Three novel point mutations and high correlation of mutation W273L with Morquio disease type B. *Human Genetics*. 2001; 109(2):159-66. [DOI:10.1007/s004390100570] [PMID]
- [11] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*. 1988; 16(3):1215. [DOI:10.1093/nar/16.3.1215] [PMID] [PMCID]
- [12] Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, Procopio E, Catarzi S, Ferri L, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: An update on genetic alterations and clinical findings. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1812(7):782-90. [DOI:10.1016/j.bbadis.2011.03.018] [PMID] [PMCID]
- [13] Shafaat M, Alaei MR, Rahmanifar A, Setoodeh A, Razzaghy-Azar M, Bagherian H, et al. Autozygosity mapping of methylmalonic acidemia associated genes by short tandem repeat markers facilitates the identification of five novel mutations in an Iranian patient cohort. *Metabolic Brain Disease*. 2018; 33(5):1689-97. [DOI:10.1007/s11011-018-0277-4] [PMID]
- [14] Shafaat M, Hashemi M, Majid A, Abiri M, Zeinali S. Genetic testing of mucopolysaccharidoses disease using multiplex PCR- based panels of STR markers: In silico analysis of novel mutations. *Metabolic Brain Disease*. 2019; 34(5):1447-55. [DOI:10.1007/s11011-019-00434-z] [PMID]
- [15] Venselaar H, Te Beek TA, Kuipers RK, Hekkelman ML, Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*. 2010; 11:548. [DOI:10.1186/1471-2105-11-548] [PMID] [PMCID]