Archive of SID

مقاله مروری

ژنتیک سندرم هولت– اورام

دکتر سید محمد اکرمی* متخصص ژنتیک پزشکی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
پروین امیری کارشناس ارشد ژنتیک

خلاصه

سندرم هولت– اورام [Holt-Oram Syndrome (HOS)] یک بیماری اتوزومال غالب با اختصاصات اختلالات مادرزادی قلب و ناهنجاری‌های اندام فوقانی می باشد. اگرچه شیوع بیماری ۱ در ۱۰۰۰۰۰ گزارش شده ولی مطالعه روی ژنهای درگیر در این سندرم، جهت شناخت نحوه تکامل قلب و دست همواره مورد توجه دانشمندان علم طب بویژه متخصصین ژنتیک بوده است.

به لحاظ ژنتیکی، ژنهای متعددی جهت ایجاد بیماری فرض می‌شود (هتروژن) ولی بیشتر جهش در ژن TBX5 (T-box 5) بعنوان عامل آن گزارش شده است. این مقاله جهت جلب توجه بیشتر پزشکان محترم بخصوص متخصصین اطفال، قلب، جراحی، ارتوپدی و ژنتیک به اهمیت این بیماری و ژنتیک آن در تشخیص ناهنجاریهای مادرزادی قلب و دست نگارش شده است.

*مسئول مقاله، آدرس:
تهران، خ کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم
E-mail: akramism@tums.ac.ir

واژه‌های کلیدی: سندرم هولت– اورام، ناهنجاری مادرزادی قلب، ناهنجاری مادرزادی دست، اتوزومال غالب

مقدمه

سندرم هولت-اورام (HOS) در سال ۱۹۶۰ بصورت کلاسیک توسط دکتر ماری هولت و ساموئل اورام که در بیمارستان کینگز کالج لندن کار می‌کردند گزارش گردید[۱]. آنها بیماری را در یک خانواده دارای نه بیمار در چهار نسل مختلف توصیف کردند. مشکل عمده اسکلتی این بیماران، انگشت شست سه بندی (triphalangeal thumb) و مشکل قلبی نقص دیواره دهلیزی ثانویه (ASD) بود.

نام‌های دیگر بیماری دیسپلازی آتریودیجیتال، سندرم دست- قلب، سندرم قلب – اندام فوقانی، سندرم اندام فوقانی-قلبی عروقی و سندرم کاردیوملیک بوده ولی HOS بیش از همه مورد استفاده قرار گرفته است[۲]. این نام گذاری اولین بار در گزارش مک‌کیوسیک در سال ۱۹۶۱ در توصیف یک مادر و دختر مبتلا استفاده شده بود[۳].

این بیماری تکاملی ارثی معمولاً کشنده نیست ولی نفوذ بالایی (high peneterance) داشته و علائم بالینی آن از بیماری به بیمار دیگر حتی در درون یک خانواده فرق می‌کند. این بیماری پیچیده و نادر طیف وسیعی از علائم را نشان میدهد از نوع مخفی که فقط با رادیوگرافی قابل تشخیص است تا نوع شدید تهدید کننده حیات. رشد و نمو سایر ارگانها در حد طبیعی است. شدت بیماری در نسل‌های بعدی بیماران با مکانیسم نامشخصی افزایش می‌یابد (Anticipation)[۴]. درگیری اندام فوقانی در تمام بیماران HOS دیده می‌شود.

الف- ناهنجاریهای اندام فوقانی

تشکیل اندامها به طور فعال بین هفته‌های ۴-۷ حاملگی صورت می‌گیرد. در مجموع شیوع ناهنجاریهای جدی اندام‌ها حدود ۲ در ۱۰۰۰ [۵] و شیوع نواقص اندام فوقانی ۳-۴ در ۱۰۰۰۰ تولد زنده می باشد[۶]. اختلال اندام فوقانی در تمام بیماران HOS بصورت مخفی یا

www.SID.ir

Archive of SID

آشکار در بافتهای منشا گرفته از منشأ رادیال جنینی (embryonic- radial rays) وجود دارد. طیف اختلالات از نقص استخوانهای مچ بصورت مخفی (که فقط با رادیوگرافی قابل تشخیص است) تا نقص شدید پروگزیمال (مثل فوکومليا = فقدان بخش پروگزیمال اندام فوقانی و وجود بخش دیستال اولیه) وسعت دارد. کلینوداکتیلی، شست دارای سه بند، هیپوپلازی خفیف شست و شانههای افتاده دیگر تظاهرات اسکلتی این سندرم هستند. ناحیه درگیر بیشتر انگشت شست است که یا وجود ندارد و یا سه بند و یا غیر قابل جمع شدن در مقابل انگشتان دیگر (non-opposable) است. اختلال عملکردی شایع، محدودیت در سوپیناسیون ساعد است[۴]. اختلالات اندام فوقانی قدامی (pre-axial) (رادیوس، کارپال و استخوانهای تنار)، بیشتر دو طرفه، غیرقرینه با شدت بیشتر در طرف چپ هستند.

در مطالعه اسپرانگر اختلالات عضلانی از ضعف تا هیپوپلازی عضلانی طیف داشتند و اختلالات عصبی عضلانی پیشرونده بوسیله EMG و تستهای آنزیمی عضلانی قابل تمایز بوده و شکل ساختاری عضلات باقیمانده در MRI طبیعی بود[۷].

ب- اختلالات قلبی

شایعترین بیماری قلب در دوران کودکی، نواقص مادرزادی قلب هستند که شیوعی در حدود ۱٪ تولد زنده و حدود ۱۰٪ در سقطها دارد[۸]. حدود ۷۶٪ بیماران HOS درگیری قلبی دارند[۹] که طیف وسیعی از علائم: نرمال تا اختلال هدایتی بدون علامت و حتی در مواردی اختلال ساختمانی شدید نیازمند جراحی در دوران کودکی دارد. شایعترین یافته قلبی HOS، نقص دیواره بین دهلیزی ثانویه ostium secundum atrial septal defect (ASD2) است. نقص دیواره بین بطنی (VSD)، تترالوژی فالوت و تنگی آئورت دیگر یافتههای شایع هستند. بلوک دهلیزی- بطنی (بلوک قلبی درجه یک با PR طولانی بیش از حد طبیعی برای سن) و برادیکاردی سینوسی شایعترین اختلالات نوار قلبی (ECG) این سندرم هستند. آریتمی ممکن است موجب طپش قلب، سنکوپ و حتی مرگ ناگهانی بشود.

بطور خلاصه، حداقل معیارهای تشخیصی HOS نقص بافتهای منشأ گرفته از رادیال ری (Radial Ray) و نقص دیواره قلبی (دهلیزی یا بطنی) یا بلوک دهلیزی- بطنی در حداقل یکی از اعضاء خانواده میباشد[۴].

تشخیص قبل از تولد

با استفاده از سونوگرافی در سه ماهه دوم امکان تشخیص HOS وجود دارد و شدت اختلالات همراه قابل ارزیابی است. بهترین تصویر استخوانهای رادیوس و اولنا، در هفتههای ۱۳-۱۶ حاملگی قابل دستیابی است. ممکن است امکان تشخیص قبل از تولد اختلالات کوچک اسکلتی موجود نباشد. اگرچه پس از هفته ۱۶ حاملگی دو شریان بزرگ، دهلیزها و بطنها و چهار دریچه قلب قابل دیدن هستند یک بررسی دقیق قلبی معمولاً بین هفته ۱۸-۲۰ انجام میشود[۲]. اگر همه قسمتهای فوق بطور طبیعی دیده شوند امکان موارد شدید نقص مادرزادی قلب رد میشوند. از آنجا که بعضی از بیماران HOS نیازمند درمان جراحی میشوند، تشخیص قبل از تولد نقش مهمی در مشاوره صحیح دارد.

تشخیص افتراقی

با وجود علائم بالینی تیپیک و سابقه فامیلی مثبت، تشخیص HOS چندان مشکل نیست. تشخیصهای افتراقی شامل سندرم تار (TAR) (ترومبوسیتوپنی و فقدان رادیوس، یک بیماری اتوزومال مغلوب با سالم بودن شستها)، سندرم واتر (VATER) [نقص مهرهها، بسته بودن مقعد، فیستول نای – مری، بسته بودن مری، ناهنجاریهای رادیوس و کلیهها]، سندرم اولنار– غدد پستانی (UMS) و تریزومی ۱۳ و ۱۸ میباشند. بعلاوه بایستی اختلالات جنینی ناشی از مصرف تالیدومید (در نوزادان مادرانی که این داروی ضد افسردگی را در سه ماهه اول حاملگی دریافت کردهاند) در نظر گرفته شود[۴،۲]. وجود شمارش سلولهای خونی (CBC) طبیعی و کاریوتایپینگ در افتراق HOS از سایر تشخیصها نقش مهمی دارند.

www.SID.ir

Archive of SID

پیش آگهی

اگرچه سندرم هولت– اورام مجموعاً پیش آگهی خوبی دارد ولی این بستگی زیادی به شدت ضایعات قلبی دارد.

ژنتیک سندرم HOS

تاریخچه

با استفاده از آنالیز ارتباطی (linkage analysis) در سال ۱۹۹۴ ژن مسئول این سندرم با بازوی بلند کروموزم ۱۲ مرتبط گردید[۱۱،۱۰]. این ژن به یک بخش ۶ سانتی مرگان در حدود 12q24 مرتبط بود[۱۲]. بعلاوه شواهدی بر درگیری ژنهای دیگر (heterogeneity) وجود دارد[۱۰]. براساس بررسی یک بیمار با اختلالات کروموزومی پیچیده، نقاط شکستگی و جابجایی کروموزومی دقیقتری بدست آمد که با روش FISH (Fluorescent in situ hybridization) دو ناحیه ژنی برای این ژن مطرح گردید[۱۳]. با استفاده از روش به دام انداختن اگزون‌ها (exon trap) از کلونهای ژنومیک این ناحیه، لی و همکاران دو عضو خانواده براکیوری را کشف کردند. این ژنها یک موتیف مشترک باند شدن DNA دارند (T-box) و لذا براساس تشابه با همولوگهای موشی، TBX3 و TBX5 نامگذاری شدند. سکانس بخش T-box یا بخش اتصالی DNA در حیوانات مختلف حفظ شده (Conserved) می باشد[۱۴].

ژن TBX5 انسانی ۹۵٪ شباهت سکانسی با ژن tbx5 موشی دارد. TBX5 یک پروتئین ۵۱۸ اسیدآمینه‌ای را کد می‌کند که متعلق به خانواده عوامل رونویسی T- box می‌باشد[۱۵،۱۴]. این ژن در بافت‌های جنینی اندام فوقانی و قلب بیان می شود که با درگیری آن در نمو قلب و ساختارهای اسکلتی سازگار می‌باشد[۱۶-۲۱]. اخیراً سه گروه شواهد مستقیمی فراهم کرده‌اند که TBX5 می‌تواند به DNA متصل شود و رونویسی از ژنهای هدف شامل ژن برای (ANF) Atrial Natriuretic Factor را فعال کند[۲۱-۲۳]. علاوه براین TBX5 مستقیماً می‌تواند با پروتئین homeobox بر هم کنش داشته رونویسی از ANF را فعال کند[۲۲،۲۱].

جهش‌های ژن TBX5 بوسیله بررسی‌های پلی‌مورفیسم ساختاری زنجیره تکی (single stranded conformation polymorphism; SSCP) و سکانس مستقیم تشخیص داده شده اند. هر یک از این جهش‌ها موجب دستور کدون توقف زودرس در ژن TBX5 شده‌اند[۱۴].

نحوه وراثت

خانواده‌های مبتلا وراثت اتوزومال غالب(AD) با شواهدی از انتقال مرد به مرد را نشان داده‌اند. در مطالعه نیوبری-اکوب [۴] تفاوت قابل ملاحظه‌ای در تعداد مبتلایان زن و مرد دیده نشد. همچنین تأثیر سن والدین و تغییر شدت بیماری براساس جنسیت مشاهده نگردید. میزان نفوذ بیماری (peneterance) کامل بود[۴].

TBX5 و بیان آن در نمو قلبی

این ژن با ۹ اگزون یکی از ۱۲ ژن T-box در ژنوم انسانی می‌باشد. TBX5 طی نمو در الگوی محدود و منحصر به فردی بیان می‌شود (expression). این الگوی بیان در قلب موش و جوجه ابقا شده (conserved) می‌باشد و در ساختارهایی که از ناحیه عقبی لوله قلبی خطی، بطن چپ و دهلیز نتیجه می‌شوند حفظ می‌شوند. به هر حال این الگو در ساختارهائی که از bulbus and conus cordis منشاء می‌گیرند وجود ندارد (نواحی outflow بطنی).

نقص‌های قلبی که بوسیله موتاسیون‌های TBX5 انسانی در HOS ایجاد می‌شوند با این الگوی بیان همبستگی دارند. می‌توان نتیجه گرفت که این ناهنجاریهای قلبی مادرزادی به طور ثانویه از اختلال همودینامیک نمو قلب ایجاد نشده‌اند و نتیجه مستقیم کمبود در فاکتور رونویسی می‌باشند[۲۰]. اوائل نمو قلبی، TBX5 در سرتاسر هلال قلبی کامل در الگوی منحصر به فردی بیان می‌شود: در حالی که لوله قلبی خطی تشکیل می‌شود، TBX5 در الگوی درجه‌بندی شده بیان می‌شود که در قسمت تقریباً خلفی شدیدتر و در قسمت قدامی ضعیف‌تر است. بنابراین لوله قلبی انحنا می یابد و بیان به طور نامتقارن ادامه پیدا میکند، در بطن چپ اکسپرس می‌شود اما در بطن راست یا ناحیه outflow بیان نمی‌شود. این الگوی بیان در بیشتر قلب‌های بالغ ابقا شده است. در سپتوم قلبی، به بیان دیواره آزاد بطن

www.SID.ir

Archive of SID

چپ محدود می‌شود (chamber-specific cardiac expression). سطح بالای بیان ژنTBX5 در trabeculae، سیاهرگ بزرگ بالائی و پائینی و بخش دهلیزی دریچه‌های دهلیزی- بطنی دیده شده است[۲۰].

بوسیله مطالعات ایمونوهیستوشیمی، بیان پروتئین TBX5 در طی پیدایش جنین انسانی بررسی شد[۱۶]. نویسندگان نتیجه گرفتند که TBX5 در اپی‌کارد و میوکارد (در هسته‌های کاردیومیوسیت) همه اتاقک‌های قلبی جنین و بزرگسالان بیان می‌شود اما در اندوکارد، تنها در بطن چپ بیان می‌شود. به هر حال گرادیان نامتقارن بیان ژن با غلبه در سمت چپ در سرتاسر میوکارد فقط در جنین‌ها کشف شده و با نقص قلبی HOS سازگار می‌باشد.

خانواده ژن T–box

مطالعه نمو جنینی و ناهنجاریهای مرتبط منجر به کشف اکثریت ژنهای T–box شده است[۲۴]. موتاسیون در ژن براکیوری (Brachyury کلمه یونانی معادل دم کوتاه) یا ژن T (tail دم) ابتدا در ۱۹۲۷ در یک موش جهش یافته هتروزیگوت با یک دم کوتاه و کمی پیچ خورده توصیف شد. این عضو بنیانگذار خانواده T– box موضوع مطالعات جنینی و ژنتیکی بسیاری بوده است. مطالعات بیشتر اختلالات شدیدتر در مدلهای هموزیگوت جهش را نشان داد. جهش اولیه شناخته شده در این ژن منجر به یک آلل خنثی null allele گردید که بخاطر کوتاه شدن وسیع ژنوم بویژه ژن T بود.

تولید موش با فقدان هتروزیگوت ژن Tbx5 دلیلی بر اهمیت نقش مکانیسم haploinsufficiency در ایجاد بیماری بود چرا که با کاهش ۵۰٪ محصول ژنی ایجاد بیماری گردید. فقدان هموزیگوت ژن Tbx5 در موش منجر به مرگ زودرس گردید که نشاندهنده اهمیت این ژن در برنامه ریزی تولید قلب میباشد[۲۱]. انتهای کربوکسیل محصولات این ژنهای هسته ای دارای بخش بقا یافته T-domain جهت اتصال به DNAاست که حدود ۲۰۰ اسید آمینه دارد.

ژن TBX5 و طیف جهش

به نظر میرسد اکثریت موتاسیون‌های TBX5 در بیماران HOS، به عنوان آلل‌های null عمل می‌کنند. آنها کدون‌های توقف زودرس را ایجاد می‌کنند که احتمالاً پلی‌پپتیدهای ناقص را کد مینمایند (haploinsufficiency). از طرف دیگر جهش‌های missense وجود دارند که ممکن است پروتئین جهش یافته فعال ایجاد کنند (dominant-negative).

به نظر می‌رسد تغییر در دوز ژن یا عدم اتصال به DNA هدف علت اختلال کاردیوژنر در موتاسیونهای TBX5 باشند[۱۶]. با جمع‌آوری گروهی از بیماران مبتلا به این سندرم، بسون و همکاران فرضیه ارتباط بین فنوتیپ بیماران و موتاسیون‌های ویژه آنها را مطرح کردند. یک آلل null باعث ناهنجاریهای قلب و دست می‌شود اما یک موتاسیون missense بوسیله کد کردن پروتئین جهش یافته فعال، بسته به موقعیت آن در T-box، می‌تواند اثرات متفاوتی داشته باشد. نویسندگان نتیجه گرفتند که عمل ژنهای غیر طبیعی بوسیله مکانیسم dominant-negative بهتر از haploinsufficiency توضیح داده می‌شود[۹].

مطالعه گروه کراس و همکاران با این فرضیه موافق نبود[۲۵]. تا کنون بیش از ۲۲ جهش TBX5 non– translocation گزارش شده است. اینها شامل ۵ truncations (موتاسیون‌های nonsense)، سه تغییر splicing، ۶ موتاسیون تغییر قالب frameshift، ۷ موتاسیون missense و یک deletion بزرگ حاوی اگزون‌های ۹–۳ می‌باشند [۲۵-۲۸]. انتظار می‌رود موتاسیون‌های تغییر قالب، splicing و nonsense ژن TBX5 ناقص ایجاد کرده یا اصلاً TBX5 ایجاد نکنند (مثلاً از طریق تخریب mRNA) که بوسیله haploinsufficiency باعث سندرم هولت- اورام می‌شود[۲۹].

اخیرا فان و همکاران دو جهش جدید در TBX5، یک حذف ریز (381–408 del 27bp) و یک موتاسیون nonsense (w64x) 192 G>A را شناسایی کردند[۲۹]. آنالیز حذف 381–408 del 27bpنشان داد که TBX5 سالم در هسته قرار دارد در صورتی که پروتئین جهش یافته 381–408 del 27bp در هسته و سیتوپلاسم (بیشتر در سیتوپلاسم) قرار می‌گیرد. این نتایج نشان میدهند که تغییر محل هسته‌ای و عدم اتصال به DNA و فعالیت رونویسی مکانیسم‌هایی هستند که از دست دادن عملکردی

www.SID.ir

Archive of SID

TBX5 در بیماران سندرم هولت– اورام با حذف 381 del 27 bp – 408 را توضیح می‌دهند.

جهشهای negative dominant و Haploinsufficiency

زمانی که محصول ژن جهش یافته، عمل طبیعی آلل غیر جهشی را در حالت هتروزیگوت مهار می‌کند، اثر منفی غالبdominant negative نامیده می‌شود (ontimorph).

لیست‌هایی از سندرم‌های منوزومی جزئی انسانی وجود دارند که ممکن است به علت Haploinsufficiency باشند و هر روزه نیز در حال افزایش هستند. Haploinsufficiency بدین معنی است که فنوتیپ طبیعی به محصول ژنی بیش از یک نسخه از ژن نیاز دارد. به عبارت دیگر، فنوتیپ طبیعی نیاز به دو نسخه از ژن معین دارد و حذف یک نسخه موجب Haploinsufficiency می‌شود.

ژنهای Haploinsufficient یا ژنهای کاندید به گروههای مختلف شامل تنظیم کننده‌های رونویسی، گیرنده‌ها و ملکولهای signal transduction، همولوگ‌های پروتئین ریبوزومی و ملکولهای ساختمانی طبقه‌بندی می‌شوند. اگر چه از نقطه نظر مکانیسم ارتباطی بین این گروهها وجود ندارد، ممکن است مسیرهای مشترکی وجود داشته باشد. اولاً، مسیرهای تکاملی با قابلیت تاثیر از دوز ژنی وجود دارد چون آنها به میزان پروتئین‌های خاص حساس هستند. همچنین تداخل تعدادی از این پروتئین‌ها در تجمع کمپلکس‌های مولتی‌مریک و نسبت زیرواحدهای مولکولهای شرکت کننده ممکن است برای عملکرد آنها مهم باشند. سوماً تاثیر دوز ژنی در جمعیت‌های انسانی بیان بسیار متغیری دارد و ممکن است انواع عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی عامل این پدیده باشند[۳۰].

نتیجه گیری

با توجه به شیوع بیماریهای مادرزادی قلب توجه ویژه ای به سندرم هولت-اورام بعنوان مدلی برای شناخت این دسته از بیماریها، تشخیص قبل از تولد و درمان بین متخصصین ژنتیک و اطفال وجود دارد. بطور خلاصه، حداقل معیارهای تشخیصی این بیماری اتوزومال غالب HOS نقص بافتهای منشأ گرفته از رادیال ری (Radial Ray) و نقص دیواره قلبی (دهلیزی یا بطنی) یا بلوک دهلیزی- بطنی در حداقل یکی از اعضاء خانواده می‌باشد. نویسنده و مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران در جهت مشاوره و انجام آزمایشات تشخیص مولکولی در بیماران مشکوک به این سندرم آمادگی دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را از آقای دکتر علی اکبر زینالو فوق تخصص قلب اطفال به دلیل نقطه نظرات ارزشمندشان بعمل می آورند.

www.SID.ir

Archive of SID

Genetics of Holt-Oram Syndrome

Seyed Mohammad Akrami* PhD, Ass Prof of Genetics, Tehran University of Medical Sciences
Parvin Amiri MSc of Genetics

* Correspondence author,
Address: Endocrine & Metabolism Research Center, North Karegar St, Tehran, IR Iran
E-mail: akramism@tums.ac.ir

Abstract

Holt-Oram syndrome (HOS) is an autosomal dominant disorder, characterised by congenital heart and upper limb malformations. It is a rare disorder, however, there are several groups working on this syndrome worldwide since the genes involved in this syndrome are important to study on the cardiogenesis and development of hand.

Although genetically heterogeneous, HOS is frequently linked to the *TBX5* gene. To review the molecular genetics of HOS, this article has been written to highlight the importance of this syndrome and have more attention of pediatricians, cardiologists, heart surgeons, orthopedists and geneticists.

Key Words: Holt-Oram Syndrome, autosomal dominant, upper limb malformations, congenital heart malformations

REFERENCES:

1. Holt M Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. Br Heart J. 1960;22:236-242.
2. Hurst JA, Hall CM, Baraitser M. The Holt -Oram Syndrome. J Med Genet. 1991;28:406-410.
3. Frota Filho JD, Pereira W, Leiria TL, et al. Holt Oram syndrome revicited.Two patients in the same family. Arc Bras Cardiol. 1999 73(5);432-434.
4. Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, et al. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. J Med Genet. 1996;33:300–7.
5. Connor M and Ferguson-Smith. Essential Medical Genetic. Oxford, Blackwell Science Ltd. 1997
6. Seidman CE.Human Heart And Limb Development; available at: http:/www.hhmi.org/science/genetics/seidmance.htm.
7. Spranger S, Ulmer H, Troger J, et al. Muscular involvement in the Holt-Oram syndrome. J Med Genet. 1997;34:978-981.
8. Schneider MD, Schwartz RJ. Heart Or Hand? Unmasking The Basis For Specific Holt-Oram Phenotypes.Proc. Natl. Acad Sci. 1999;96:2577-78.
9. Basson CT, Huang T, Lin RC, et al. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. Proc Natl Acad sci USA. 1999;96:2919-2924.
10. 10-Terrett JA, Newbury-Ecob R, Cross GS, et al. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. Nat Genet. 1994;6:401–4.
11. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). N Engl J Med. 1994;330(13):885–91.

www.SID.ir

Archive of SID

12. Bonnet D, Pelet A, Legeai-Mallet L, et al. A gene for Holt-Oram syndrome maps to the distal long arm of chromosome 12. Nat Genet. 1994;6(4):405–8.

13. Terrett JA, Newbury-Ecob RA, Smith NM, et al. Translocation At 12q2 refines the interval Containing the Holt-Oram Syndrome 1 Gene. Am J Hum Genet. 1996;59: 1337-1342.

14. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. Nat Genet. 1997;15:21–9.

15. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. Nat Genet. 1997;15(1):30–5.

16. Hatcher CJ, Goldstein MM, Mah CS, et al. Identification and localization of TBX5 transcription factor during human cardiac morphogenesis. Dev Dyn. 2000;219:90–5.

17. Hatcher CJ, Kim MS, Mah CS. TBX5 transcription factor regulates cell proliferation during cardiogenesis. Dev Biol. 2001;230:177–88

18. 18-Chapman DL, Garvey N, Hancock S, et al. Expression of the T-box family genes, Tbx1-Tbx5, during early mouse development. Dev Dyn 1996;206:379–90.

19. Liberatore CM, Searcy-Schrick RD, Yutzey KE, et al. Ventricular expression of tbx5 inhibits normal heart chamber development. Dev Biol. 2000;223:169–80.

20. Bruneau BG, Logan M, Davis N, et al. Chamber-specific cardiac expression of Tbx5 and heart defects in Holt-Oram syndrome. Dev Biol. 1999;211:100–8.

21. Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. Cell. 2001;106(6):709–21

22. Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, et al. Tbx5 associates with Nkx2-5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. Nat Genet. 2001;28:276–80.

23. Ghosh TK, Packham EA, Bonser AJ, et al. Characterization of the TBX5 binding site and analysis of mutations that cause Holt-Oram syndrome. Hum Mol Genet. 2001;10:1983–94

24. Bamshad M, Le T, Watkins WS, et al. The spectrum of mutations in TBX5: genotype/phenotype relationship in Ulnar-Mammary Syndrome. Am J Hum Genet. 1999;64:1550-62.

25. Cross SJ, Ching YH, Li QY. The mutation spectrum in Holt-Oram syndrome. J Med Genet. 2000;37:785–7.

26. Akrami SM, Winter RM, Brook JD, et al. DNA copy number analysis at the TBX5 gene. J Med Genet. 2000;37:804.

27. Akrami SM, Winter RM, Brook JD, et al. Detection of a large TBX5 deletion in a family with Holt-Oram syndrome. J Med Genet. 2001;38(12):e44.

28. Hatcher CJ, Kim MS, Basson CT. Atrial form and function: lessons from human molecular genetics Trends Cardiovasc Med 2000;10:93–101.

29. Fan C, Duhagon MA, Oberti C, et al. Novel TBX5 mutations and molecular mechanism for Holt-Oram syndrome. J Med Genet. 2003;40:e29

30. Fisher E, Scambler P. Human Haploinsufficiency- one for sorrow, two for joy. Nat Genet. 1994;7:5-7.

www.SID.ir