

## بررسی همراهی ژنی در بیماران مبتلا به کلیه های پلی کیستیک در استان قم در سال ۱۳۹۳

محسن اخوان سپهی<sup>۱</sup>، حسین ثقفی\*<sup>۲</sup>، سید مجید موسوی موحد<sup>۳</sup>، محمد رضا حایری<sup>۴</sup>، محمد قره بگلو<sup>۵</sup>،

سید محمد رضا شکراللهی<sup>۶</sup>، جواد حکیم الهی<sup>۷</sup>، زهرا موحدی<sup>۸</sup>، مسعود هوشمند<sup>۹</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار و فوق تخصص نفرولوژی کودکان، گروه اطفال، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار و فوق تخصص نفرولوژی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

<sup>۳</sup> استادیار و فوق تخصص نفرولوژی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استادیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

<sup>۵</sup> دانشیار و فوق تخصص عفونی اطفال، گروه اطفال، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

<sup>۶</sup> استادیار و متخصص کودکان، گروه اطفال، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

<sup>۷</sup> استادیار و فوق تخصص عفونی اطفال، گروه اطفال، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

<sup>۸</sup> عضو هیأت علمی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری (NIGEB)، تهران، ایران

<sup>۹</sup> مرکز تحقیقات بیماری های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول: قم، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، دکتر حسین ثقفی

E-mail: dr.hosseinsaghafi@gmail.com

وصول: ۹۳/۹/۱۷، اصلاح: ۹۳/۱۱/۲۹، پذیرش: ۹۴/۱/۲۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری کلیه ی پلی کیستیک (Polycystic Kidney Disease=PKD) جزء بیماری های شایع ارثی است که در آن قشر و مدولای کلیه با تعداد زیادی کیست اشغال می شود و در نهایت در سنین میان سالی و پس از آن منجر به ESRD می گردد. نحوه ی انتقال آن به صورت اتوزومال غالب یا اتوزومال مغلوب است. نوع اتوزومال غالب بیماری شایع ترین بیماری ارثی کلیه انسان می باشد که بیشتر در افراد بالغ بروز می کند. در این بیماری ارثی جهش ژنی در یکی از سه ژن شناخته شده اتفاق می افتد. در حدود ۸۵ درصد بیماران، جهش در ژن PKD1 (Polycystic Kidney Disease Type1) و ۱۵-۱۰ درصد بیماران جهش در ژن PKD2 دارند. همچنین ژن سوم به نام PKD3 شناسایی شده است که باعث بروز بیماری پلی کیستیک کلیوی فامیلی از نوع اتوزومال غالب می گردد، ولی فراوانی این جهش ژنی کم گزارش شده است.

**مواد و روش ها:** استخراج DNA در هفت خانواده ی مبتلا به بیماری پلی کیستیک نوع بالغین و پنج عضو از هر خانواده انجام شد. DNA ی حاصل شده با استفاده از روش PCR، تکثیر و از نظر ریز ماهواره های پیوسته به ژن های بیماری زای نوع ۱ و نوع ۲ بررسی گردید. ریزماهواره هایی که در بین این افراد چند شکلی بودند، انتخاب و جهت بررسی پیوستگی ژن برای تمامی اعضای آن خانواده ها مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته ها:** از هفت خانواده ی مورد مطالعه، فقط در یکی از خانواده ها که نحوه ی توارث در شجره ی آنها به صورت اتوزومال مغلوب بود، مارکر D6S1344 مثبت گزارش شد. در چهار خانواده دیگر که نحوه ی توارثشان به صورت اتوزومال غالب بود، فقط یکی از مارکرهای D4S423، KG8 و D16S283 مثبت بود. در دو خانواده ی باقی مانده هیچ کدام از مارکرهای مورد مطالعه مثبت نبود.

**نتیجه گیری:** با توجه به یافته های این مطالعه و مثبت شدن پیوستگی ژنی در ۵ خانواده از ۷ خانواده مورد بررسی از نظر مارکرهای مورد نظر، میتوان در داوطلبان اهدای کلیه که در آنها سابقه ی خانوادگی ADPKD وجود دارد، با استفاده از بررسی های ژنتیکی سلامت فرد را بررسی نمود و در افراد با سابقه ی خانوادگی مثبت ADPKD، می توان با بررسی جهش در ژن های PKD1 و PKD2 بیماری را زود هنگام تشخیص داد.

**واژه های کلیدی:** کلیه پلی کیستیک، ریز ماهواره، پیوستگی ژنی، PKD1، PKD2

**مقدمه**

بیماری کلیه‌ی پلی کیستیک ( Polycystic Kidney Disease=PKD) جزء بیماری‌های کیستیک کلیه است که در آن قشر و مدولای کلیه با تعداد زیادی کیست اشغال می‌شود. علاوه بر وجود کیست‌های متعدد در کلیه‌ها، ممکن است کیست در سایر ارگان‌ها از جمله کبد نیز دیده‌شود. از عوارض دیگر بیماری افزایش فشار خون است. نحوه‌ی انتقال بیماری به‌صورت اتوزومال غالب ( Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease=ADPKD) یا اتوزومال مغلوب (ARPKD) است.

بیماری کلیه‌ی پلی کیستیک اتوزومال مغلوب (ARPKD) به‌عنوان بیماری پلی کیستیک شیرخواران شناخته شده است. شیوع این بیماری نادر و به صورت ۱/۱۰۰۰ تا ۱/۴۰۰۰ تولد می‌باشد. ژن PKHD1 که موتاسیون بر روی آن علت ایجاد ARPKD است، بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شش قرار دارد (۱،۲،۳). نوع اتوزومال غالب بیماری کلیه‌ی پلی کیستیک (ADPKD) شایع‌ترین بیماری ارثی کلیه‌ی انسان است (۴،۵) و معمولاً در افراد بالغ بروز می‌نماید (۶،۷). نحوه‌ی توارث الگوی اتوزومال غالب با یک شیوع ۱/۵۰۰ تا ۱/۱۰۰۰ می‌باشد (۵،۸). در این نوع توارث جهش در یکی از سه ژن شناخته شده اتفاق می‌افتد که توالی دو تا از این ژن‌ها کاملاً شناسایی شده است (۷،۹). در ۸۵ درصد بیماران مبتلا به ADPKD جهش در ژن Polycystic ( PKD1 ) (Kidney Disease Type1) بوده که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ (p16) قرار دارد (۵، ۸). در ۱۰-۱۵ درصد بیماران مبتلا به ADPKD جهش در ژن PKD2 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۴ (q4) اتفاق می‌افتد (۱۱، ۱۰، ۵). ژن سوم هم شناسایی شده است که باعث بروز بیماری پلی کیستیک کلیوی فامیلی از نوع اتوزومال غالب می‌گردد، ولی فراوانی خانواده‌هایی که حامل جهش در این ژن باشند، کم گزارش شده است (۱۳، ۱۲). نقشه‌ی ژنی

سایر بیماران ممکن است در مناطق دیگری قرار داشته باشند که هنوز شناسایی نشده‌اند.

هر کدام از دو ژن مرتبط با بیماری پلی کیستیک اتوزومال غالب، پیوستگی کامل با توالی‌های مشخص در ژنوم دارند که به این توالی‌ها ریزماهوره می‌گویند (۱۴، ۱۵).

تشخیص بیماری در افرادی که ژن معیوب داشته، ولی هنوز کیست‌های کلیوی به حد قابل مشاهده‌ای نرسیده و یا برای تشخیص پیش از تولد بچه‌های مبتلا و همچنین افتراق PKD1 از PKD2 با توجه به اینکه تظاهرات بالینی مشابه دارند، ولی از نظر شدت بروز متفاوت هستند، فقط با انجام تست‌های ژنتیکی امکان پذیر می‌باشد. یکی از راه‌های تشخیص بیماری کلیه‌ی پلی کیستیک اتوزومال غالب، تست ژنتیکی غیرمستقیم پیوستگی ژنی ( Linkage Analysis) می‌باشد که در این روش ژنوتیپ چندین عضو از افراد خانواده‌های مبتلا تحت بررسی قرار می‌گیرند تا با استفاده از الگوی توارثی مارکرها یا نشانگرهای ژنتیکی خاص که با جایگاه ژن بیماری پیوسته‌اند، بیماری مشخص گردد.

تعدادی از نشانگرهای پیوسته یا ریزماهوره‌های پیوسته با لوکوس ژنی ADPKD1 و ژن ADPKD2 در مطالعات گذشته مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۱۵، ۱۶، ۱۷). در این بررسی، با آزمایش‌های شامل مشاوره‌ی ژنتیک، آزمایش‌های ملکولی و مطالعه‌ی پیوستگی ژنی به تشخیص بیماری ADPKD پرداخته می‌شود.

با توجه به مشکل خانواده‌هایی که از این بیماری رنج می‌برند و با عنایت به این که در مورد این بیماری از لحاظ ژنتیکی در استان قم فعالیت پژوهشی انجام نشده است، به‌طورقطع، با اطلاع کافی از وجود این ریزماهوره‌ها و پیوستگی آنها به دو ژن مذکور می‌توان در پیشگیری از بروز چنین اختلالاتی در خانواده‌ها اقدام نمود. ما در این مطالعه، برآنیم تا با بررسی این بیماران در مراکز درمانی، علایم بالینی و نوع توارث آنها را بررسی و با

آخرین چرخه با ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه به اتمام رسید. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱.۵ درصد الکتروفورز گردیده و با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی و زیر اشعه ی اولتراویوله تست شدند و بعد از اطمینان از کارکرد محصولات PCR، محصولات جهت تست پلی-مورفیک بودن بر روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰ درصد الکتروفورز گردید. ریز ماهواره هایی که در بین این افراد چند شکلی بودند، انتخاب و برای تمامی اعضای آن خانواده ها بررسی پیوستگی ژنی انجام شد و با مطالعه ی (linkage analysis) در بیماران و خانواده های مبتلا، احتمال ابتلای افراد بدون علامت مشخص شد.

Linkage Analysis : یک تست غیرمستقیم تشخیصی برای بیماری های با توارث مندلی است که در موارد ذیل کمک کننده است: ۱- وقتی ژن بیماری هنوز مشخص نشده است. ۲- وقتی ژن بیماری کمپلکس یا بزرگ است. ۳- وقتی موتاسیون های هتروژنوس وجود دارد (۱۱،۱۶).

در این مطالعه از مارکرهای D6S1714، D6S1344 و D6S1024 برای آن دسته از خانواده هایی که نحوه ی توارثشان برای بروز این بیماری به صورت اتوزمال مغلوب بود و همچنین از مارکرهای D4S1534، D4S423، D16S283 و KG8 برای خانواده هایی با نحوه ی توارث اتوزمال غالب استفاده شد. در نهایت، نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری Spss نسخه ی ۱۶ مورد تحلیل قرار گرفت.

### یافته ها

در این مطالعه، ۷ خانواده مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان، فقط در خانواده ی شماره ۷ که نحوه ی توارث در شجره ی آن ها به صورت اتوزمال مغلوب است برای مارکر D6S1344، informative مثبت می باشد. در خانواده های ۱، ۴، ۵ و ۶ با نحوه ی توارث اتوزمال غالب به ترتیب برای مارکرهای D4S423، KG8 و

مطالعه ی (linkage analysis) در بیماران و خانواده های مبتلا احتمال ابتلا به بیماری را در افراد بدون علامت مشخص کنیم.

### مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی است و به روش سرشماری از خانواده های بیمارانی که در سال ۱۳۹۳ به درمانگاه های نفرولوژی بیمارستان های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی قم مراجعه نموده و تشخیص کلیه های پلی کیستیک نوع بالغین برای آنها گذاشته شده، انجام یافته است. از میان خانواده های مورد بررسی، ده خانواده ی مبتلا به بیماری پلی کیستیک نوع بالغین انتخاب شدند و حداقل پنج عضو از اعضای این خانواده ها مورد مطالعه قرار گرفتند. سه خانواده از ادامه ی مطالعه و بررسی ها انصراف دادند. معیارهای ورود به مطالعه شامل خانواده های بیماران مبتلا به کلیه های پلی کیستیک نوع بالغین بودند که حداقل سه عضو مبتلا داشتند و علایم کلینیکی و پاراکلینیکی آنها توسط پزشک تایید شده بود. از افراد انتخاب شده رضایت آگاهانه اخذ شد. این افراد مورد مشاوره ی ژنتیک قرار گرفته و شجره نامه ی آن ها تهیه و مورد بررسی قرار گرفت. سپس مقدار ۱۰ سی سی خون در محیط EDTA برای انجام آزمایش های ژنتیکی و مولکولی و مطالعه ی پیوستگی ژنی و نوع توارث بیماری اخذ و به آزمایشگاه ژنتیک منتقل شد. ابتدا DNA نمونه ها، استخراج و DNA حاصل شده با استفاده از روش PCR تکثیر شد و از نظر ریز ماهواره های پیوسته به ژن های بیماری زای نوع ۱ و نوع ۲ بررسی گردید. برنامه ی ارابه شده برای چرخه های PCR به قرار ذیل بود: چرخه ی اول با ۹۴ درجه سانتی گراد برای ۵ دقیقه جهت جدا کردن رشته های DNA از یکدیگر شروع شد و سپس چرخه های بعدی به ترتیب ۹۴، ۵۷ و ۷۲ درجه سانتی گراد برای یک دقیقه تنظیم گردید که این چرخه ها برای ۳۵ بار تکرار شد و بعد از تکمیل چرخه ها

مارکر	خانواده	خانواده	خانواده	خانواده	خانواده	خانواده	خانواده
	شماره ۱	شماره ۲	شماره ۳	شماره ۴	شماره ۵	شماره ۶	شماره ۷
اتوزمال مغلوب	D6S1714	-	-	-	-	-	-
	D6S1344	-	-	-	-	-	+
	D6S1024	-	-	-	-	-	-
اتوزمال غالب	D4S1534	-	-	-	-	-	-
	D4S423	+	-	-	-	-	-
	D16S283	-	-	-	-	+	+
	KG8	-	-	-	+	-	-

علامت - و + به ترتیب نمایانگر منفی و مثبت بودن مارکر مورد آزمایش برای خانواده مورد مطالعه می باشد.

قراردارند. علاوه بر هتروژن بودن ژنوتیپ این بیماری، تفاوت‌های بارزی در فنوتیپ بیماری مشاهده می شود (۷و۹).

افراد با نوع دوم (PKD2) ADPKD تظاهرات بالینی خفیف‌تری در مقایسه با افراد نوع اول ADPKD (PKD1) دارند و دیرتر به ESRD می‌رسند. در سال ۲۰۰۱ در یک بررسی بر روی ۱۵ خانواده ی تایلندی مبتلا به ADPKD، DNA این افراد به روش Mutation Analysis و با استفاده از پرایمرهای مناسب تمام اگزون‌های ناحیه ی Replicated (اگزون‌های ۱-۳۴) مورد بررسی قرارگرفت. در سال ۲۰۰۷ رستی و همکاران با بررسی DNA در ۲۰۲ فرد مبتلا به این بیماری توانستند جهش های پاتوژنتیک و مرتبط با بروز بیماری را در ۸۹ درصد بیماران تعیین کنند. با توجه به کشف بیش از ۲۷۰ جهش در PKD1 و ۷۳ جهش در PKD2، درجه‌ی بالایی از هتروژنیسیته‌ی الیک بیماری مشخص می‌شود.

در سال ۲۰۰۵ دکتر رادپور و همکاران بر روی ۱۵ خانواده مبتلا به ADPKD در ایران بررسی Linkage Analysis (LA) را انجام دادند که ۱۱ خانواده در این مطالعه به PKD1 ارتباط داشتند که نسبت به مطالعه ی ما بیشتر بود و علت این امر محدودیت مطالعه ی ما در انتخاب تعداد خانواده های دارا معیار ورود به مطالعه به نظر می رسید. ارزش عمده ی تحلیل پیوستگی ژنتیکی در انسان و پزشکی کمک به شناسایی، نقشه برداری و تشخیص ژن های عهده دار بیماری های ارثی است. جایابی ژن ها توسط تحلیل پیوستگی، امکان شناسایی

D16S283 مثبت بودند. در این مطالعه خانواده های شماره ی ۲ و ۳ برای هیچ کدام از مارکرهای مورد مطالعه مثبت نبودند. در جدول ذیل نتایج تفصیلی تر آورده شده است.

### بحث

ADPKD یک بیماری شایع ارثی است که با اشغال کلیه ها توسط کیست های متعدد و افزایش پیشرونده حجم کلیه ها مشخص می شود این عارضه در نهایت در سنین میان سالی و پس از آن منجر به ESRD می گردد. بیماری از نظر ژنتیکی هتروژن است. در حدود ۸۵ درصد بیماران مبتلا به جهش در ژن PKD1 (Polycystic Kidney Disease Type1)، در ۱۵-۱۰ درصد بیماران مبتلا جهش در ژن PKD2 و ژن سوم هم شناسایی شده که باعث بروز بیماری پلی کیستیک کلیوی فAMILIAL از نوع اتوزومال غالب می گردد، ولی فراوانی خانواده هایی که حامل جهش در این ژن باشند کم گزارش شده است. ژن‌های فوق مسؤول سنتز پروتئین پلی‌سیستین هستند. پلی‌سیستین، یک پروتئین با ۴۳۰۲ اسید آمینه است که قسمت بزرگی از آن خارج سلولی و بخشی از آن داخل سلولی است. اکثر ژن PKD1 در ناحیه ای از DNA قرار می گیرد که بارها و بارها در طول کروموزوم ۱۶، تکرار شده است و نواحی کد کننده ی (اگزونی) ۱ تا ۳۳ را شامل می شود (Duplicate Area). از سال ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۶، موتاسیون هایی از PKD1 توسط پرال و همکاران، رستی و همکاران گزارش شده که مشخصاً این موتاسیون ها در ناحیه ی Duplicate Area

آنها را تعیین کرد (Gene-based Mutation Screening) (۱۸).

ووک (Vouk K) و همکاران، در سال ۲۰۰۶ ۳۶ خانواده ی مبتلا به بیماری پلی کیستیک کلیه را مورد بررسی قرار دادند که ۱۶ نفر از آنها linkage analysis گردیدند. همراهی ژنی توسط مارکرهای ریزماهواره ای پلی مورفیسم بررسی شد. ۶ خانواده ی مبتلا به PKD1 و ۲ خانواده ی مبتلا به PKD2 گزارش گردید. آنها ۷ موتاسیون مختلف را در بیماران مبتلا به پلی کیستیک کلیه با وراثت اتوزومال غالب پیدا کردند که ۴ موتاسیون آن جدید بود (۱۹). نتایج حاصل از این بررسی نسبت به مطالعه ی ما در زمینه ی خانواده های مبتلا به PKD1 و PKD2 بیشتر بود. همچنین در مطالعه ی ما موتاسیون جدید یافته نشد.

دلئاس (Deltas CC) و همکاران در سال ۱۹۹۶ در طی یک مطالعه بر روی چندین خانواده ی مبتلا به کلیه ی پلی کیستیک اتوزومال غالب نشان دادند که تشخیص فقط با علایم کلینیکی در خانواده های جوان مقدور نبوده و مطالعه ی linkage analysis در این موارد کمک کننده است (۲۰). آنالیز DNA linkage در مواردی که تشخیص PKD اتوزومال غالب مشخص نبوده و علت آن هم، نداشتن سابقه ی فامیلی یا نتایج بررسی های مبهم و یا در افراد جوان که در خطر ابتلا هستند، ولی برای پیوند کلیه انتخاب شده اند، کاربرد دارد (۲۰).

مرتضی جبارپور و همکاران در سال ۲۰۰۷ همراهی ژنی را در مبتلایان به بیماری پلی کیستیک کلیه با وراثت اتوزومال غالب در آذربایجان شرقی بررسی کردند. در این مطالعه ۱۳ خانواده بررسی شدند که در سه خانواده از خانواده های مورد بررسی، همراهی بیماری با ژن PKD2 مشاهده شد. در یکی از خانواده ها، همراهی با ژن PKD1 مشاهده شد، اما در یک خانواده با هیچ کدام از نشانگرها همراهی دیده نشد و بقیه قابل بررسی با نشانگرهای مربوط نبودند (۲۱) که این امر، با مطالعه ی

ژن-های مهم از نظر پزشکی را تاکنون از راه زیست شیمیایی یا مولکولی که قابل تحلیل نبودند، فراهم می سازد. سپس در خانواده های مناسب می توان وراثت ژن یک بیماری خاصی را که به خاطر فقدان نفوذ پذیری، ظهور دیررس علایم و یا نامشخص بودن یافته های بالینی، تشخیص آن در حد فنوتیپی مشکل است، با پیگیری انتقال لوکوس های با پیوستگی نزدیک به آن، موسوم به "لوکوس های نشانگر" از راه ژنتیکی تشخیص داد (۱۷). تشخیص پیوستگی مستلزم آن است که نخست آن که والد در آلل های هر دو لوکوس بیماری زا و نشانگر، هتروزیگوت (و بنابراین آگاهی دهنده) باشد. (آگاهی دهنده ترین لوکوس ها برای تحلیل پیوستگی، آنهایی هستند که قویاً چندشکل و در بخش بزرگی از افراد جمعیت، هتروزیگوت اند). وقتی شخصی در لوکوس نشانگر هتروزیگوت است باید معلوم گردد کدامیک از این دو آلل بر روی کروموزم حامل ژن جهش یافته بیماری زا قرار دارد. برای تشخیص پیوستگی، خانواده های بزرگ در قیاس با خانواده ای کوچک ارزش بیشتری دارند، اما خانواده ی بزرگ در بررسی های مربوط به پیوستگی بیماری های ژنتیکی، همیشه در دسترس نیستند. با همین استدلال خانواده ی سه نسلی در مقایسه با خانواده ی دو نسلی سودمندترند. (۱۸) در مطالعه ی آنالیز پیوستگی به اطلاعات کلینیکی و ژنوتیپ از افراد مبتلا و غیر مبتلا نیاز می باشد. عمده ی فایده این روش این است که اگر یک خانواده ی بزرگ با تعداد مبتلایان فراوان در دسترس باشد، تعیین ناقصین ژن بیماری را ممکن می کند (۱۹). در مطالعات به روش LA حداقل به سه نسل احتیاج می باشد و باید حداقل دو فرد سالم و دو فرد مبتلا به این بیماری مورد بررسی قرار گیرند که در برخی موارد یافتن ۳ نسل بیمار و یا یافتن حداقل دو فرد سالم و دو فرد مبتلا در خانواده سخت است. بدین جهت بهتر است از روش DNA Screening کامل ژن های PKD1 و PKD2 استفاده شود تا بتوان در حد امکان جهش های

ما مطابقت دارد.

توجه به این که بیماری ADPKD شایع ترین بیماری ارثی کلیه و سبب ساز ۸-۵ درصد علت‌های ESRD در جهان است و از طرفی با توجه به عدم کفایت و توانمندی سونوگرافی و سایر روش‌های تصویربرداری در تشخیص قطعی ADPKD در افراد زیر ۳۰ سال و محدودیت روش‌های تصویربرداری در تشخیص زود هنگام برای گروه دهندگان کلیه خویشاوند (LRD) و غیر خویشاوند (LURD)، به نظر می‌رسد انجام یک بررسی ژنتیکی جهت یافتن جهش‌های شایع در بروز بالینی بیماری در افراد سالم و بیمار خانواده‌ی ADPKD، به گونه‌ای که بتوان با یافتن جهش‌های سبب ساز بیماری در افراد بیمار خانواده، پی به وجود احتمال بروز بیماری در فرد به ظاهر سالم برد، ضروری می‌رسد (۲۲،۲۳). در افرادی که قصد اهدای کلیه دارند، با توجه به این که محدوده‌ی سنی این افراد معمولاً ۲۵-۳۵ سالگی است، لذا ممکن است در صورتی که فرد دهنده ناقل ژن PKD2 باشد، تشخیص بالینی زود هنگام داده نشده و سال‌ها پس از اهدای کلیه‌ی علایم بالینی و سونوگرافی بیماری خود را

نشان دهد. لذا در دهندگان کلیه در صورتی که سابقه‌ی خانوادگی ADPKD دارند باید از عدم وجود زمینه‌ی ژنتیکی در افراد اطمینان حاصل شود. در خانواده‌های مبتلا به ADPKD، فرد به ظاهر سالم فقط براساس بررسی ژنتیکی می‌تواند از سلامت و عدم ابتلای خویش به ADPKD اطمینان یابد. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، در بین خانواده‌های مورد بررسی، مارکرهای D4S423، D16S283 و KG8 بیشترین پیوستگی را با نحوه‌ی توارث اتوزمال غالب ADPKD داشتند. بنابراین توصیه می‌شود در خانواده‌های مبتلا مارکرهای پیوسته با ژن PKD2 ژن مذکور به صورت مستقیم مورد ارزیابی قرارگیرد تا بتوان بیماری را در افرادی که هنوز علایم بالینی نشان نداده‌اند، شناسایی کرد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از خانواده‌های محترم مبتلا که با رضایت خاطر در این مطالعه شرکت کردند، قدردانی می‌شود.

### References

1. Massry and Glasscock's textbook of Nephrology. Lippincott Williams Wilkins; Philadelphia. 2001: 874-94.
2. Henry's Clinical Diagnosis and management by Laboratory Methods. 22nd ed, Sanders. Philadelphia. 2007: 393-425.
3. Wallach J. Interpretation of Diagnosis tests, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2000: 727-8.
4. Schrier RW. Disease of the kidney and urinary tract; Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia. 2001: 2083-116.
5. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Textbook of pediatrics. 18th Ed Philadelphia, Saunders. 2007:2185-6.
6. Patricia D, Wilson PD. Polycystic kidney disease. N Eng J Med. 2004; 350:151-64.
7. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 1990; 323:1085-90.
8. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology. Saunders Elsevier Philadelphia. 2007; v4:3315-36.
9. Ravine D, Walker RG, Gibson RN, Forrest SM, Richards RI, Friend K, et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 1992; 340(8831):1330-3.
10. Tangho EA, McAninch JW. Smith's General Urology. McGrawHill, New York; 2004:510-26.
11. Avner E, Harmon W, Niaudet P. Pediatric Nephrology; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004: 665-700.
12. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. Genomics. 1995; 25(3):733-6.
13. McConnell RS, Rubinsztein DC, Fannin TF, McKinstry CS, Kelly B, Bailey IC, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease to the PKD1 and PKD2 loci presenting as familial cerebral aneurysm. J Med

- Genet. 2001; 38(4):238-40.
14. Kaplan BS, Meyers KEC. Pediatric nephrology and urology: requisites in pediatrics. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004. p 214-22.
  15. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 118-9.
  16. Wright AF, Teague PW, Pound SE, Pignatelli PM, Macnicol AM, Carothers AD, De Mey RJ, Allan PL, Watson ML. A study of genetic linkage heterogeneity in 35 adult-onset polycystic kidney disease families. Hum Genet. 1993; 90(5):569-71 .
  17. Pei Y. Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(5):1108-14.
  18. Radpour R, Rezaee M, Haghighi M, Ohadi M, Najmabadi H, Hajibeigi A. Genetic Heterogeneity of PKD1 and PKD2 Genes in Iran and Determination of the Genotype/Phenotype Correlations in Several Families with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease . Iran Biomed J. 2006; 10 (1) :1-8. [Persian]
  19. Vouk K , Strmecki L, Stekrova J, Reiterova J, Bidovec M, Hudler P, et al. PKD1 and PKD2 mutations in Slovenian families with autosomal dominant polycystic kidney disease. BMC med Genet. 2006; 7:6.
  20. Deltas CC, Christodoulou K, Tjakouri C, Pierides A. Presymptomatic molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using PKD1- and PKD2-linked markers in Cypriot families. Clin Genet. 1996; 50(1):10-8.
  21. Jabbarpour M, Emamalizadeh B, Argani H, Omrani O. Association analysis of autosomal dominant polycystic kidney disease in familial type in East-Azerbaijan. Med J Tabriz Univ Med Sci. 2007; 29(2): 31-7. [Persian]
  22. Akhavan M . Management antenatal hydronephrosis. Iranian Journal of Pediatrics Proceeding Of 18 International Congress of Pediatrics. Oct 2006. Vol 16 (Supp). PP 63
  23. Akhavan M .Prenatal diagnosis of PKD by linkage analysis .Proceeding of the 19nd International Congress of Pediatrics – Oct 2007. Vol 17(Suppl 3) : 52-53

# An Investigation on Linkage Analysis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patients in Qom Province in 2014

**Mohsen Akhavan Sepahi,**

Associate professor of Pediatric Nephrology, Department of pediatrics, School of Medicine, Qom university of Medical science and Health Services, Qom, Iran

**\*Hossein Saghafi,**

Associate professor of Nephrology, Department of internal medicine, School of Medicine, Qom university of Medical science and Health Services, Qom, Iran

**seyed Majid mousavi movahed.,**

Assistant professor of Nephrology, Department of internal Medicine, School of Medicine, Tehran university of Medical science and Health Services, Tehran, Iran

**Mohammad Reza haeri.,**

Assistant professor of Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, School of Medicine, Qom University of Medical Science, Qom, Iran

**Seyed mohammad Reza Shokrollahi.,**

Associate professor of Pediatric Infectious Disease, Department Of pediatrics, School of Medicine, Qom university of Medical science and Health Services, Qom, Iran

Pediatric Disease Research Center, Qom university of Medical Science and Health Services, Qom, Iran

**Javad Hakimelahi.,**

Assistant professor of Pediatric, Department Of pediatrics, School of Medicine, Qom university of Medical Science and Health Services, Qom, Iran

Pediatric Disease Research Center, Qom university of Medical Science and Health Services, Qom, Iran

**Zahra Movahedi.,**

Assistant professor of Pediatric Infectious Disease, Department Of pediatrics, School of Medicine, Qom university of Medical Science and Health Services, Qom, Iran

Pediatric Disease Research Center, Qom university of Medical Science and Health Services, Qom, Iran

**Massoud Houshmand.,**

Faculty member of National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

**Mohammad Gharehbeqlou.,**

Pediatric Disease Research Center, Qom university of Medical Science and Health Services, Qom, Iran

Received:08/12/2014, Revised:18/02/2015, Accepted:12/04/2015

## Correspondence author:

Hossein Saghafi,  
Qom University of Medical science  
and Health Services, Qom, Iran  
E-mail: dr.hosseinsaghafi@gmail.com

## Abstract

**Background and Objective:** Polycystic kidney disease (PKD) is a common inherited disease which makes renal cortex and medulla full of cysts and eventually lead to ESRD during middle age and then. This disorder is inherited as an autosomal dominant or recessive. ADPKD is common among adults. In this type of inheritance, mutation occurs in one of three known genes. In almost 85% of patients, mutation occurred in PKD1 gene and 10-15% patients in PKD2 gene. Also the third gene has been identified as PKD3 which causes autosomal dominant family polycystic kidney, but the frequency of families carrying this mutation in this gene is reported very low.

**Materials and Methods:** Obtaining DNA performed in seven families with polycystic disease of adults and five members of these families. The obtained DNA was amplified using PCR and the continuous microsatellite to pathogenic type 1 and 2 gene were investigated. Microsatellite polymorphism which existed in these patients were selected and the assessment of gene linkage for all members of the household were used.

**Results:** Among the seven studied families, only the one with autosomal recessive inheritance in their pedigree, for D6S1344 marker was reported informative. In four other families with autosomal dominant inheritance, one of the D16S283, KG8 and D4S423 markers were positive. The remaining two families were not positive for any of the markers.

**Conclusion:** According to the findings of this study, five of seven studied families with genetic linkage analysis in terms of used markers were positive. It is suggested that for all kidney donors who have family history of ADPKD, genetic evaluation is done to assess their health. Besides in patients with a positive family history ADPKD, using analyzed continuous microsatellite in terms of mutations in PKD1 and PKD2 genes can achieve early diagnosis.

**Key words:** ADPKD, Microsatellite markers, gene Linkage, PKD1, PKD2