

پیشگفتار مولف.....	۱۷
پیشگفتار مترجمین.....	۱۹
فصل اول: آزمایش ژنتیک در اختلالات تکوین جنسی.....	۲۱
خلاصه.....	۲۱
۱-۱ مقدمه.....	۲۲
۱-۲ ژنتیک تمایز و تکوین جنسی.....	۲۳
۱-۳ اختلالات تکوین جنسی.....	۲۵
۱-۳-۱ DSD کروموزوم جنسی.....	۲۵
۱-۳-۲ 46,XY DSD.....	۲۶
۱-۳-۳ 46,XX DSD.....	۲۸
۱-۳-۴ سایر اشکال DSD.....	۲۹
۱-۴ آزمایش ژنتیک در DSDها.....	۳۰
۱-۴-۱ آنالیز سیتوژنتیک.....	۳۰
۱-۴-۲ آرایه‌های SNP، هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی و توالی‌یابی نسل بعدی.....	۳۱
۱-۴-۳ پتانسیل باروری و گزینه‌های مشاوره/درمان.....	۳۴
۱-۵ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....	۳۴
فصل دوم: آزمایش حذف‌های کروموزوم Y.....	۳۹
چکیده.....	۳۹
کلمات کلیدی.....	۳۹
۲-۱ مقدمه.....	۴۰
۲-۲ ریزحذف‌های کروموزوم Y.....	۴۲

- ۴۳..... ۲-۲-۱ حذف‌های کلاسیک.....
- ۴۳..... ۲-۲-۲ حذف‌های جزئی.....
- ۴۴..... ۲-۳ چرا صفحه غربالگری برای حذف‌های Y؟.....
- ۴۴..... ۲-۳-۱ آکادمی آندروولوژی اروپا (EAA) و شبکه کیفیت ژنتیک مولکولی اروپا (EMQN) آنالیز حذف Y را توصیه می‌کنند.....
- ۴۵..... ۲-۳-۲ غربالگری حذف Y به انتخاب روش درمان کمک می‌کند.....
- ۴۶..... ۲-۴ روش‌های غربالگری حذف‌های Y.....
- ۴۸..... ۲-۵ نوع نمونه برای تست حذف Y.....
- ۴۸..... ۲-۶ آزمایش حذف‌های کروموزوم Y برای ارائه مشاوره ژنتیک مورد نیاز است.....
- ۴۹..... ۲-۷ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....
- ۵۳..... فصل سوم: تست ژنتیکی در مردان نابارور.....**
- ۵۳..... چکیده.....
- ۵۳..... ۳-۱ مقدمه.....
- ۵۴..... ۳-۲ انواع مختلف ناهنجاری‌های ژنتیکی.....
- ۵۵..... ۳-۲-۱ ناهنجاری‌های کروموزومی عددی.....
- ۵۵..... ۳-۲-۲ ناهنجاری‌های کروموزومی ساختاری.....
- ۵۶..... ۳-۲-۳ پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی.....
- ۵۷..... ۳-۲-۳-۱ ژن گیرنده آندروژن (AR).....
- ۵۸..... ۳-۲-۳-۲ ژن گیرنده هورمون محرک فولیکول (FSHR).....
- ۵۸..... ۳-۲-۳-۳ ژن گلوکوتایون S ترانسفراز (GST).....
- ۵۸..... ۳-۲-۳-۴ جهش‌های ژن تنظیم کننده هدایت تبادل غشایی فیروز سیستمیک (CFTR) که منجر به خطر CBAVD می‌شود.....
- ۶۰..... ۳-۲-۳-۵ ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR).....
- ۶۰..... ۳-۲-۳-۶ حذف در ژن Azoospermia-Like (DAZL).....
- ۶۱..... ۳-۲-۳-۷ ژن FAS/FASL.....
- ۶۱..... ۳-۲-۳-۸ ژن زیر واحد گاما DNA پلیمرز (POLG).....
- ۶۲..... ۳-۲-۳-۹ گیرنده استروژن (ESR) و ناباروری مردانه.....
- ۶۳..... ۳-۳ تکنیک‌های تشخیصی.....
- ۶۳..... ۳-۴ نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده.....

فصل چهارم: تست قطعه قطعه شدن DNA اسپرم در ناباروری ۷۳

چکیده ۷۳

۴-۱ مقدمه ۷۴

۴-۲ اهمیت یکپارچگی DNA اسپرم در باروری مردان ۷۵

۴-۳ تست‌های یکپارچگی کروماتین اسپرم جدید ۷۵

۴-۳-۱ بلوغ کروماتین اسپرم (CM) و ارزیابی‌های تراکم بلوغ کروماتین اسپرم ۷۵

۴-۳-۱-۱ رنگ‌آمیزی با تولویدین بولو (TB) ۷۵

۴-۳-۱-۲ سنجش کرومومایسین (CMA3) A3 ۷۶

۴-۳-۱-۳ رنگ‌آمیزی آنیلین بلو ۷۹

۴-۳-۲ ارزیابی‌های شاخص قطعه قطعه شدن DNA اسپرم (DFI) ۸۰

۴-۳-۲-۱ سنجش دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز (TUNEL) dUTP Nick-End Labeling ۸۰

۴-۳-۲-۲ تست پراکندگی کروماتین اسپرم (SCD) / سنجش هالوسپرم ۸۳

۴-۳-۲-۳ سنجش ساختار کروماتین اسپرم (SCSA) ۸۴

۴-۳-۲-۴ Comet Assay ۸۵

۴-۳-۲-۵ اندازه‌گیری ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین (8-OHdG) ۸۶

۴-۳-۲-۶ رنگ آکریدین اورنج (نارنجی) ۸۷

۴-۴ موانع در تست یکپارچگی کروماتین اسپرم ۸۸

۴-۴-۱ عوامل محدود کننده در تست یکپارچگی کروماتین اسپرم ۸۸

۴-۴-۲ تفاوت در ارزش پیش‌بینی جامع برای قطعه قطعه شدن DNA اسپرم ۸۹

۴-۵ نتیجه‌گیری ۸۹

۴-۶ چشم‌انداز آینده ۹۰

فصل پنجم: تست میکروبیوم در ناباروری مردان ۹۹

چکیده ۹۹

کلمات کلیدی ۹۹

۵-۱ مقدمه ۱۰۰

۵-۲ آزمایش میکروبی منی ۱۰۳

۵-۳ ترکیب میکروب منی، ناباروری و کمک باروری ۱۰۴

۵-۴ رویکردهای درمانی برای ناباروری مردان ۱۰۶

۵-۵ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده ۱۰۷

فصل ششم: آزمایش ژنتیک در سندرم تخمدان پلی کیستیک.....	۱۱۵
چکیده.....	۱۱۵
کلمات کلیدی.....	۱۱۶
۶-۱ مقدمه.....	۱۱۶
۶-۲ وراثت PCOS.....	۱۱۷
۶-۳ استعداد ژنتیکی PCOS.....	۱۱۸
۶-۳-۱ مطالعات ژن کاندید.....	۱۱۸
۶-۳-۱-۱ CYP11A.....	۱۱۸
۶-۳-۱-۲ CYP11B.....	۱۱۹
۶-۳-۱-۳ CYP17.....	۱۱۹
۶-۳-۱-۴ CYP19.....	۱۲۱
۶-۳-۱-۵ CYP21.....	۱۲۲
۶-۳-۱-۶ گیرنده آندروژن.....	۱۲۳
۶-۳-۱-۷ LHCGR.....	۱۲۵
۶-۳-۱-۸ CAPN10.....	۱۲۷
۶-۳-۱-۹ IRS-1.....	۱۲۹
۶-۳-۲ مطالعات انجمن گسترده ژنومی.....	۱۳۱
۶-۳-۲-۱ GWAS 1.....	۱۳۱
۶-۳-۲-۲ GWAS 2.....	۱۳۲
۶-۳-۲-۳ GWAS 3.....	۱۳۲
۶-۳-۲-۴ GWAS 4.....	۱۳۳
۶-۳-۲-۵ GWAS 5.....	۱۳۴
۶-۳-۲-۶ GWAS 6.....	۱۳۴
۶-۳-۲-۷ GWAS 7.....	۱۳۴
۶-۳-۲-۸ GWAS 8.....	۱۳۵
۶-۴ آزمایش ژنتیک در PCOS در تنظیمات بالینی.....	۱۳۵
۶-۵ نتیجه گیری و چشم انداز آینده.....	۱۳۶
فصل هفتم: آزمایش ژنتیک در نارسایی زودرس تخمدان.....	۱۴۵
چکیده.....	۱۴۵
کلمات کلیدی.....	۱۴۵
۷-۱ مقدمه.....	۱۴۶

۷-۲	آزمایش ژنتیک در POF.....	۱۵۵
۷-۲-۱	کاربوتایپ.....	۱۵۵
۷-۲-۲	توالی‌یابی ژن کاندید.....	۱۵۷
۷-۲-۲-۱	ژن‌های فاکتورهای رونویسی اختصاصی تخمک.....	۱۵۷
۷-۲-۲-۲	ژن‌های فاکتور رشد فولیکولوژن.....	۱۵۹
۷-۲-۲-۳	ژن‌های استروئیدوژن تخمدان.....	۱۶۰
۷-۲-۳	مطالعات انجمن گسترده ژنوم (GWAS).....	۱۶۱
۷-۲-۴	توالی‌یابی نسل بعدی (NGS).....	۱۶۲
۷-۲-۵	هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای آرایه (Array CGH).....	۱۶۳
۷-۲-۶	آنالیز ریزآرایه (Micro Array).....	۱۶۳
۷-۳	نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....	۱۶۴

فصل هشتم: تست‌های میکروبی در ناباروری زنان..... ۱۷۹

چکیده.....	۱۷۹
کلمات کلیدی.....	۱۷۹
۸-۱ مقدمه.....	۱۸۰
۸-۲ میکروبیوتای دستگاه تناسلی زن.....	۱۸۰
۸-۳ دیس بیوز: محیط در بیماری‌های زنان و ناباروری.....	۱۸۱
۸-۴ میکروبیوم روده در سلامت باروری و باروری.....	۱۸۲
۸-۵ روش‌های تشخیصی کلاسیک.....	۱۸۳
۸-۶ تکنیک‌های PCR: هدف قرار دادن دیسبیوز.....	۱۸۵
۸-۷ تشخیص مبتنی بر توالی‌یابی نسل بعدی.....	۱۸۶
۸-۸ متابولومیک با توان عملیاتی بالا.....	۱۸۸
۸-۹ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....	۱۸۸

فصل نهم: آزمایش ژنتیک قبل از لانه‌گزینی..... ۱۹۵

چکیده.....	۱۹۵
کلمات کلیدی.....	۱۹۵
۹-۱ مقدمه.....	۱۹۶
۹-۲ اندیکاسیون‌ها.....	۱۹۶
۹-۳ روش‌های نمونه‌برداری از جنین.....	۱۹۷
۹-۳-۱ بیوپسی جسم قطبی.....	۱۹۸

۱۹۸	۹-۳-۲ مرحله Cleavage یا بیوپسی بلاستومر.....
۱۹۹	۹-۳-۳ بیوپسی بلاستوسیست/تروفکتودرم.....
۱۹۹	۹-۴ عوامل موثر بر نتایج PGT.....
۲۰۰	۹-۵ رویکردهای تشخیصی برای ارزیابی بیوپسی جنین.....
۲۰۲	۹-۶ جریان کار PGT.....
۲۰۲	۹-۷ آزمایش ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی برای آنیوپلوئیدی‌ها (PGT-A).....
۲۰۳	۹-۸ بروز آنوپلوئیدی در جنین‌ها قبل از لانه‌گزینی.....
۲۰۳	۹-۹ اثربخشی PGT-A.....
۲۰۴	۹-۱۰ موزائیسیم رویان.....
۲۰۴	۹-۱۱ انتقال جنین موزائیسیم در غیاب جایگزین.....
۲۰۵	۹-۱۲ آزمایش ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی برای بازآرایی‌های ساختاری.....
۲۰۶	۹-۱۳ آزمایش ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی برای اختلالات تک ژنی (PGT-M).....
۲۰۷	۹-۱۴ HLA تایپینگ قبل از لانه‌گزینی.....
۲۰۸	۹-۱۵ آزمایش ژنتیکی غیرتهاجمی قبل از لانه‌گزینی (NiPGT).....
۲۰۹	۹-۱۶ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....

فصل دهم: آزمایش DNA میتوکندری در تولید مثل کمکی..... ۲۱۳

۲۱۳	چکیده.....
۲۱۳	کلیدواژه‌ها.....
۲۱۴	۱۰-۱ مقدمه.....
۲۱۶	۱۰-۲ عملکرد میتوکندری در تخمک‌ها و جنین‌های قبل از لانه‌گزینی.....
۲۱۹	۱۰-۳ محتوای mtDNA.....
۲۲۰	۱۰-۴ شواهدی علیه کاربرد آزمایش mtDNA.....
۲۲۲	۱۰-۵ محتوای DNA میتوکندری در جنین‌های تازه و فریز شده.....
۲۲۲	۱۰-۶ محتوای DNA میتوکندری و ارتباط آن با شکست مکرر در لانه‌گزینی (RIF).....
۲۲۴	۱۰-۷ محتوای DNA میتوکندری و ارتباط آن با سقط مکرر.....
۲۲۶	۱۰-۸ محتوای DNA میتوکندری و ارتباط آن با قطعه‌قطعه شدن جنین.....
۲۲۶	۱۰-۹ محتوای DNA میتوکندری و ارتباط آن با وضعیت پلوئیدی.....
۲۲۷	۱۰-۱۰ انتقال میتوکندری به عنوان ابزاری برای بهبود کیفیت جنین و درمان ناباروری.....
۲۲۷	۱۰-۱۱ محتوای DNA میتوکندری به عنوان نشانگر زیستی پتانسیل لانه‌گزینی.....
۲۲۹	۱۰-۱۲ آزمایش mtDNA در کلینیک‌ها.....
۲۳۰	۱۰-۱۳ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....

فصل یازدهم: آزمایش ژنتیک برای پذیرش آندومتر..... ۲۳۹

چکیده	۲۳۹
کلیدواژه‌ها.....	۲۳۹
۱۱-۱ مقدمه.....	۲۳۹
۱۱-۲ پذیرش آندومتر: قهرمان گمنام.....	۲۴۰
۱۱-۳ عوامل متابولیک و ایمونولوژیک در پذیرش آندومتر.....	۲۴۰
۱۱-۴ سیگنالینگ مولکولی در پذیرش آندومتر.....	۲۴۱
۱۱-۵ تغییرات بیان ژن در پذیرش آندومتر.....	۲۴۲
۱۱-۶ miRNA ها: بازیکنان مهم در پذیرش آندومتر.....	۲۴۳
۱۱-۷ روش‌های کلاسیک ارزیابی پذیرش آندومتر.....	۲۴۳
۱۱-۸ پروفایل بیان ژن	۲۴۵
۱۱-۹ متاژنومیکس به عنوان ابزاری در حال ظهور در پذیرش آندومتر.....	۲۴۶
۱۱-۱۰ نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده.....	۲۴۷

فصل دوازدهم: آزمایش ژنتیک قبل از تولد..... ۲۵۵

چکیده	۲۵۵
کلیدواژه‌ها.....	۲۵۶
۱۲-۱ مقدمه.....	۲۵۶
۱۲-۲ تست‌های غربالگری قبل از تولد.....	۲۵۷
۱۲-۲-۱ غربالگری غیرتهاجمی قبل از تولد (NIPS).....	۲۵۸
۱۲-۲-۲ تست تشخیصی قبل از تولد: تشخیص تهاجمی قبل از تولد.....	۲۵۹
۱۲-۲-۲-۱ اندیکاسیون‌های تست تهاجمی قبل از تولد.....	۲۵۹
۱۲-۲-۲-۲ نمونه برداری از پرزهای کوریونی.....	۲۶۱
۱۲-۲-۲-۳ آمنیوسنتز.....	۲۶۲
۱۲-۲-۲-۴ رویکردهای تشخیصی در تست تهاجمی قبل از تولد.....	۲۶۲
۱۲-۲-۲-۴-۱ تست آنیوپلوئیدی سریع.....	۲۶۴
۱۲-۲-۲-۴-۲ هیبریداسیون فلورسنت در جا (FISH).....	۲۶۴
۱۲-۲-۲-۴-۳ واکنش زنجیره‌ای فلورسانس-پلیمرز کمی (QF-PCR).....	۲۶۵
۱۲-۲-۲-۴-۴ کار یوتاپیپینگ مرسوم.....	۲۶۵
۱۲-۲-۲-۴-۵ ریزآرایه کروموزومی.....	۲۶۶
۱۲-۲-۲-۴-۵-۱ توصیه‌های ی برای استفاده از CMA.....	۲۶۸
۱۲-۳ توالی‌یابی نسل بعدی (NGS).....	۲۶۸

۲۶۹	۱۲-۴ نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده.....
۲۷۱	فصل سیزدهم: آزمایش ژنتیک در سقط مکرر.....
۲۷۱	چکیده.....
۲۷۱	کلیدواژه‌ها.....
۲۷۲	۱۳-۱ مقدمه.....
۲۷۳	۱۳-۲ آنالیز ژنتیکی محصول لقاح (POC).....
۲۷۵	۱۳-۲-۱ هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH).....
۲۷۷	۱۳-۲-۲ هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای آرایه (aCGH).....
۲۷۸	۱۳-۲-۳ روش NGS.....
۲۷۸	۱۳-۲-۴ آزمایش DNA جنین بدون پلاسما سلول (Cff).....
۲۷۹	۱۳-۳ آنالیز ژنتیکی والدین.....
۲۷۹	۱۳-۳-۱ کاربوتایپ خون محیطی.....
۲۷۹	۱۳-۳-۲ نقائص تک ژنی.....
۲۸۰	۱۳-۴ آزمایش ژنتیک به عنوان یک ابزار تشخیصی و درمانی در RPL.....
۲۸۱	۱۳-۵ نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده.....
۲۸۵	فصل چهاردهم: آزمایش ژنتیک در بارداری برای ارزیابی خطر زایمان زودرس.....
۲۸۵	چکیده.....
۲۸۵	کلیدواژه‌ها.....
۲۸۶	۱۴-۱ مقدمه.....
۲۸۷	۱۴-۲ سوابق خانوادگی و مامایی عوامل خطر ژنتیکی را پیشنهاد می‌کنند.....
۲۸۸	۱۴-۳ ژنتیک خطر PTB.....
۲۸۸	۱۴-۳-۱ واگرایی نژادی/قومی و استعداد ژنتیکی.....
۲۸۹	۱۴-۳-۲ نقش تغییرات ژنتیکی در خطر PTB.....
۲۹۰	۱۴-۳-۳ عوامل اپی‌ژنتیک.....
۲۹۱	۱۴-۳-۴ میکروبیوم واژن و خطر PTB.....
۲۹۲	۱۴-۴ آزمایش ژنتیک در بارداری برای خطر PTB.....
۲۹۳	۱۴-۵ نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده.....
۳۰۱	فصل پانزدهم: غربالگری قبل از ازدواج/قبل از بارداری.....
۳۰۱	چکیده.....
۳۰۱	کلیدواژه‌ها.....

۱۵-۱	مقدمه.....	۳۰۲
۱۵-۲	غربالگری قبل از ازدواج/قبل از بارداری.....	۳۰۳
۱۵-۳	هموگلوبینوپاتی‌ها.....	۳۰۷
۱۵-۴	سندرم X شکننده (FXS).....	۳۰۸
۱۵-۵	فیروز کیستیک.....	۳۱۰
۱۵-۶	آتروفی عضلانی نخاعی.....	۳۱۱
۱۵-۷	بیماری‌های فامیلی.....	۳۱۲
۱۵-۸	پیشرفت در غربالگری ناقلین در شرف باروری.....	۳۱۳
۱۵-۹	چالش‌ها در غربالگری ناقلین در شرف باروری.....	۳۱۴
۱۵-۱۰	نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....	۳۱۵

فصل شانزدهم: آزمایش ژنتیک در سرطان آندومتر..... ۳۲۱

۳۲۱	چکیده.....	۳۲۱
۳۲۱	کلیدواژه‌ها.....	۳۲۱
۱۶-۱	مقدمه.....	۳۲۲
۱۶-۲	مسیرهای سیگنال دهی مولکولی و جهش‌های مرتبط در کارسینوم آندومتر.....	۳۲۳
۱۶-۲-۱	مسیرهای WNT- β -Catenin.....	۳۲۳
۱۶-۲-۲	مسیر RAS-RAF-MEK-ERK.....	۳۲۴
۱۶-۲-۳	مسیر PI3K-PTEN-AKT.....	۳۲۴
۱۶-۳	جهش‌های ژنی در کارسینوم آندومتر.....	۳۲۵
۱۶-۳-۱	جهش ARID1A.....	۳۲۵
۱۶-۳-۲	TP53 (P53).....	۳۲۵
۱۶-۳-۳	PPP2R1A.....	۳۲۵
۱۶-۳-۴	HER-2/ERBB2.....	۳۲۶
۱۶-۴	آزمایش ژنتیک در سرطان آندومتر.....	۳۲۶
۱۶-۴-۱	پنل‌های تجاری موجود.....	۳۲۷
۱۶-۴-۲	طبقه‌بندی ژنتیکی کارسینوم آندومتر.....	۳۲۸
۱۶-۴-۲-۱	POLE Ultramutated.....	۳۲۹
۱۶-۴-۲-۲	ناپایداری ریزماهواره.....	۳۲۹
۱۶-۴-۲-۳	تعداد کپی زیاد.....	۳۳۰
۱۶-۴-۲-۴	تعداد کپی کم.....	۳۳۰
۱۶-۵	تغییرات در اپی ژنوم.....	۳۳۱

۳۳۲	۱۶-۶ miRNA به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه در کارسینوم آندومتر
۳۳۲	۱۶-۷ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده
۳۳۹	فصل هفدهم: آزمایش ژنتیک در سرطان دهانه رحم
۳۳۹	چکیده
۳۳۹	کلیدواژه‌ها
۳۴۰	۱۷-۱ مقدمه
۳۴۱	۱۷-۲ ژنوم پاتوژن
۳۴۲	۱۷-۳ هدف قرار دادن پاتوژن
۳۴۳	۱۷-۴ ژنوم میزبان و اهداف بالقوه
۳۴۴	۱۷-۵ ارائه آزمایش ژنتیکی
۳۴۶	۱۷-۶ ژن‌های تعیین‌کننده حساسیت به سرطان
۳۴۶	۱۷-۷ نشانگرهای اپی ژنتیک برای پیشرفت سرطان
۳۴۷	۱۷-۸ circRNA: نشانگرهای زیستی در حال ظهور
۳۴۷	۱۷-۹ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده
۳۵۹	فصل هیجدهم: درخواست اخلاقی در غربالگری ناقلین در سن باروری
۳۵۹	چکیده
۳۵۹	کلیدواژه‌ها
۳۶۰	۱۸-۱ مقدمه
۳۶۰	۱۸-۲ مسائل اخلاقی در طول مشاوره ژنتیک
۳۶۳	۱۸-۳ مسائل اخلاقی در انتخاب ژن
۳۶۵	۱۸-۴ اخلاق و اصلاح نژاد
۳۶۶	۱۸-۵ مسئله اخلاقی استقلال تولید مثل
۳۶۸	۱۸-۶ موضوع اخلاقی در مورد معلولین
۳۶۸	۱۸-۷ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده
۳۷۳	فصل نوزدهم: مشاوره ژنتیک در پزشکی باروری
۳۷۳	چکیده
۳۷۳	اهم‌ژاودیلک
۳۷۴	۱۹-۱ مقدمه
۳۷۴	۱۹-۲ مشاوره ژنتیک قبل از تولد
۳۷۵	۱۹-۳ مشاوره ژنتیک قبل از بارداری

۱۹-۴	زمان ارائه مشاوره ژنتیک به یک زوج.....	۳۷۵
۱۹-۵	مشاوره ژنتیک در ناباروری مردان.....	۳۷۵
۱۹-۵-۱	سندرم کلاین فلتر (XXY، 47) و سندرم جاکوب (YYY، 47).....	۳۷۵
۱۹-۵-۲	ریزحذف‌های کروموزوم Y.....	۳۷۶
۱۹-۵-۳	فیروز کیستیک.....	۳۷۸
۱۹-۶	مشاوره ژنتیک در ناباروری زنان.....	۳۷۸
۱۹-۶-۱	سندرم X سه‌گانه XXX47.....	۳۷۹
۱۹-۶-۲	سندرم ترنر (45/X).....	۳۷۹
۱۹-۶-۳	سندرم X شکننده.....	۳۸۰
۱۹-۷	اختلالات تک‌ژنی.....	۳۸۰
۱۹-۷-۱	سندرم کارتاچنر.....	۳۸۱
۱۹-۷-۲	دیستروفی میوتونیک ۱.....	۳۸۳
۱۹-۸	مشاوره ژنتیک در سقط مکرر.....	۳۸۴
۱۹-۸-۱	ناهنجاری‌های کروموزومی.....	۳۸۴
۱۹-۸-۲	ترومبوفیلی ژنتیکی و RPL.....	۳۸۵
۱۹-۹	آزمایش ژنتیک در RPL.....	۳۸۶
۱۹-۹-۱	ماحصل سقط.....	۳۸۶
۱۹-۹-۲	کاریوتایپ والدین.....	۳۸۶
۱۹-۹-۳	غربالگری ناقلین.....	۳۸۸
۱۹-۹-۴	ناهنجاری‌های مادرزادی.....	۳۸۹
۱۹-۱۰	مشاوره ژنتیک برای آزمایش ژنتیک قبل از لانه‌گزینی.....	۳۸۹
۱۹-۱۰-۱	آزمایش ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی برای آنیوپلوئیدی (PGT-A).....	۳۹۰
۱۹-۱۰-۲	آزمایش ژنتیک قبل از لانه‌گزینی برای بازآرایی ساختاری (PGT-SR).....	۳۹۰
۱۹-۱۰-۳	آزمایش ژنتیک قبل از لانه‌گزینی برای اختلالات تک‌زایی (PGT-M).....	۳۹۰
۱۹-۱۱	فن‌آوری‌های نو ظهور.....	۳۹۱
۱۹-۱۱-۱	غربالگری غیرتهاجمی پیش از تولد (NIPS).....	۳۹۱
۱۹-۱۱-۲	توالی‌یابی کل اگزوم/ژنوم.....	۳۹۲
۱۹-۱۱-۳	غربالگری گسترده ناقلین.....	۳۹۳
۱۹-۱۲	نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....	۳۹۳
فصل بیستم: چالش‌ها در غربالگری ناقلین در شرف باروری.....		
۳۹۷	چکیده.....	۳۹۷

۳۹۷	کلید واژه‌ها.....
۳۹۸	۲۰-۱ مقدمه.....
۳۹۹	۲۰-۲ منافع عمومی و آگاهی از آن.....
۴۰۱	۲۰-۳ فشار روانی و عاطفی ایجاد شده توسط غربالگری.....
۴۰۱	۲۰-۴ پذیرش مشاوره ژنتیک توسط کلینیک‌ها.....
۴۰۳	۲۰-۵ دانش فنی درباره آزمایش‌ها و ترکیب ژنتیکی جمعیت‌ها.....
۴۰۴	۲۰-۶ چالش‌های اخلاقی و قانونی.....
۴۰۴	۲۰-۷ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده.....
۴۰۹	واژه‌یاب.....

در عصر پس از توالی‌یابی ژنوم انسان، در دسترس بودن توالی ژنوم انسانی، آزمایش ژنتیک را امکان‌پذیر کرده است. این کتاب اهمیت و کاربرد آزمایش ژنتیک مولکولی را در اختلالات تولید مثلی نشان می‌دهد. پس از تکمیل توالی ژنوم انسان، مطالعات ارتباط ژنتیکی تعدادی از علل ژنتیکی معقول و قطعی اختلالات مختلف انسانی را شناسایی کردند. داده‌های ژنوتیپ انبوه یا توالی‌یابی هدفمند جهش‌های بالقوه بیماری‌زا را برای تعدادی از بیماری‌های انسانی شناسایی کرده است. در حالی که شواهدی از عناصر ژنتیکی در تقریباً همه اختلالات تولید مثلی وجود دارد، آزمایش ژنتیک در محیط‌های بالینی در عمل فقط برای چند اختلال انجام می‌شود. کتاب حاضر علت‌شناسی ژنتیکی ناهنجاری‌های مختلف دستگاه تناسلی از جمله اختلالات رشد جنسی، ناباروری مردانه، ناباروری زنان (PCOS و POF)، سقط مکرر، زایمان زودرس، سرطان آندومتر، سرطان دهانه رحم و سایر موارد مرتبط را پوشش می‌دهد. علاوه بر این غربالگری ناغلین با مشکلات باروری، آزمایش ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی، آزمایش ژنتیکی قبل از تولد، و پذیرش آندومتر را برای مراقبت بهتر در رابطه با سلامت باروری پوشش می‌دهد. آزمایش میکروبیوم و سهم آن در آزمایش ژنتیکی در پزشکی تولید مثل که در مرحله نوزادی است نیز مورد بحث قرار گرفته است. آزمایش ژنتیکی برای برخی از این مسائل قبلاً عملی شده است، اتیولوژی ژنتیکی برای برخی دیگر مشخص شده است اما از نظر بالینی انجام نمی‌شود، و ژنتیک برخی دیگر به دلیل در دسترس بودن داده‌های محدود در مراحل اولیه است. برای اختلالاتی که داده‌های ژنتیکی کافی برای انجام آزمایش‌های ژنتیکی در دسترس نیست، ماسعی کرده‌ایم شواهدی را برای پیشنهاد چنین آزمایشی در آینده نزدیک جمع‌آوری کنیم. جدای از این، این کتاب همچنین مسائل اخلاقی، اخلاقی و فنی در آزمایش ژنتیک در پزشکی باروری را پوشش می‌دهد. هدف این کتاب تعیین استانداردی با توجه به آزمایش‌های ژنتیکی در زمینه پزشکی تولید مثل و تشویق تولید داده‌های بیشتر در زمینه‌های داری ضعف است. هدف این کتاب خدمت‌رسانی به دانشجویان، محققین، پزشکان و اساتید در زمینه بیولوژی تولید مثل است.

منت خداوند مهربان را که بار دیگر به ما قدرت و انگیزه بخشید تا بتوانیم در مسیر اعتلای علم ژنتیک پزشکی گامی هر چند کوچک برداریم.

علم ژنتیک پزشکی به عنوان یکی از علوم نوین و پر کاربرد برای انسان ها مخصوصا در حیطه ی پزشکی تبدیل شده است. باتوجه به گستردگی علم ژنتیک پزشکی و پیشرفت روزافزون این علم، استفاده از منابع جدید و به روز می تواند در درک بهتر و استفاده از این علم جهت کمک به علل شناسی و درمان بیماری ها کمک کند. تا پیش از این عمده ی منابع موجود با دیدگاه پایه ای تدوین شده است، کما اینکه منابع با دید کاربردی در این حوزه دارای ارزش بسیار زیادی برای مخاطبین است. سرنوشت مدیریت بیماری ها به پزشکی شخص محور در حال پیوند خوردن می باشد، عبارتی در آینده نزدیک ابزار تشخیص و درمان بیماری ها از فردی با فرد دیگر متفاوت خواهد بود، که زمینه تولید مثل از آن جمله است، بویژه با روند افزایش هرم سنی جمعیت و توجه به فرزندآوری و فرزند سالم نقش ژنوم افراد از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

هدف از ترجمه این کتاب، تسهیل مطالعه و رفع نیاز دانشجویان پزشکی، ژنتیک، بیولوژی تولید مثل فلوشیپ های زنان و نازایی، آندروولوژی و متخصصان مربوطه و علاقه مندان به ژنتیک پزشکی به عنوان یکی از منابع به روز و کاربردی، جهت آشنایی با مفاهیم مربوط به ژنتیک بالینی و تکنیک های مورد استفاده در حوزه علوم تولید مثل قابل استفاده می باشد.

در ترجمه ی این کتاب سعی شده است در ضمن امانت داری اصالت متن و مفاهیم علمی، کتاب متنی روان داشته باشد.

پیشاپیش از تمامی عزیزی که با نظرات و پیشنهادات خود در جهت بهبود کیفیت این کتاب به ما کمک می کنند، قدردانی می کنیم.

آزمایش ژنتیک در اختلالات تکوین جنسی

خلاصه

اختلالات تکوین جنسی^۱ (DSD) به اشکال مختلف، از اندام تناسلی خارجی مردانه یا زنانه و فنوتیپ‌هایی که ظاهر طبیعی دارند تا دستگاه تناسلی و فنوتیپ‌های کاملاً معکوس، که برعکس محتوای کروموزومی فرد هستند، وجود دارد. دلایل زمینه‌ای می‌تواند اختلالات کروموزومی، دوزاژ ژنی، جهش ژنی یا قرار گرفتن در معرض دوزهای بالای هورمون‌های جنسی متفاوت باشد. DSDهای کروموزومی ناشی از آنیوپلوئیدی شامل سندرم ترنر (X, 45) و سندرم کلاین فلتز (XXY, 47) است که ممکن است تظاهرات آنها نیز موزایسم باشد. XY DSD 46، ممکن است به دلیل جهش‌های SRY (سندرم سویر^۲) و جهش‌های SOX9 (دیسپلازی کمپوملیک^۳) رخ دهد. سایر ژن‌های ایجاد کننده XY DSD 46 عبارتند از، GATA4، SOX8، DMRT1، DMRT2 و DHH و همچنین انتقال ژن SRY به کروموزوم X. تغییر در سنتز یا عملکرد تستوسترون ممکن است به دلیل جهش در ژن‌های AR، NR5A1، CYP17A1، POR و SRD5A2 رخ دهد. جهش در ژن گیرنده آندروژن ممکن است منجر به طیفی از فنوتیپ‌های عدم حساسیت به آندروژن شود. وقوع 46، XY DSD را می‌توان به جهش در ژن‌های WNT4، HSD3B2، CYP19A1، CYP11B1، CYP21A2 و FOXL2 نسبت داد. دیسژنری بیضه‌ای ممکن است به دلیل جهش در ژن‌های WNT4، SOX3، RSPO1، NR5A1، NR0B1، AMH و AMHR2 ایجاد شود. هنگام بررسی یک تشخیص ژنتیکی، آنالیز کروموزومی به عنوان گام اولیه در آنالیز ژنتیکی DSD عمل می‌کند، زیرا شناسایی آنیوپلوئیدی‌ها اغلب نیاز به آنالیز

1. Disorders of sex development

2. Swyer syndrome

3. campomelic dysplasia

اضافی را در بسیاری از موارد حذف می‌کند. هنگامی که آنئوپلوئیدی رد شد، آنالیز اضافی برای شناسایی جهش‌های ژنی و یا تغییرات تعداد کپی ضروری می‌شود، که بسته به نوع خاص اختلال متفاوت است.

۱-۱ مقدمه

با به دنیا آمدن نوزاد، اولین سوالی که معمولاً پرسیده می‌شود این است که «پسر است یا دختر؟» با این حال، یافتن نوزادی با اندام تناسلی خارجی مبهم برای والدین و همچنین پزشکان غیرمنتظره است. اندام تناسلی مبهم، جدای از ایجاد نگرانی در مورد تربیت جنسی نوزاد، به ندرت (۱ در ۱۵۰۰۰ نوزاد) می‌تواند نشانه‌ای از یک وضعیت تهدید کننده زندگی، مانند هیپرپلازی مادرزادی آدرنال^۱ (CAH) باشد. بنابراین، کودکانی که با دستگاه تناسلی مبهم متولد می‌شوند باید توسط یک تیم چند رشته‌ای متشکل از متخصصان برای درمان وضعیت و تعیین جنسیت مورد ارزیابی قرار گیرند. برخی از افراد ممکن است در بدو تولد با اندام تناسلی مردانه یا زنانه ظاهر شوند اما در ایجاد ویژگی‌های جنسی ثانویه با چالش‌هایی مواجه می‌شوند. از سوی دیگر، برخی از افراد ممکن است آناتومی طبیعی دستگاه تناسلی خارجی و پیشرفت ظاهراً طبیعی تکوین جنسی ثانویه را نشان دهند تا بعداً مسائل مربوط به ناباروری را کشف کنند که منجر به نگرانی‌های گسترده تر در مورد تکوین کلی آنها می‌شود. بنابراین، اختلالات تکوین جنسی^۲ (DSD) مجموعه‌ای از فنوتیپ‌ها را نشان می‌دهد، از اندام تناسلی خارجی ظاهراً طبیعی تا اندام تناسلی خارجی کاملاً معکوس از نظر جنسیتی و تکوین فنوتیپی. اصطلاحات قدیمی و منسوخ با لحن تحقیرآمیز برای این اختلالات مانند هرمافرودیسیم و هرمافرودیسیم کاذب دیگر استفاده نمی‌شوند. با این حال، از آنجایی که این اختلالات ماهیت پیچیده‌ای دارند و این اصطلاحات برای اورولوژیست‌ها گیج کننده بود (Kim and Kim 2012)، در سال ۲۰۰۵، جلسات چند رشته‌ای پزشکان و محققان با نامگذاری ترجیحی توصیه شد و اصطلاحاتی مانند هرمافرودیتیسیم و هرمافرودیتیسیم کاذب با اختلالات تکوین جنسی جایگزین شد. (اجماع شیکاگو) (Houk et al. 2006; Lee et al. 2006; Kim and Kim 2012). تکوین جنسی یک فرآیند پیچیده و چند مرحله‌ای است که شامل یک تعامل پیچیده از عوامل ژنتیکی و مولکولی است که یک غدد دوپتانسیلی را هدایت می‌کند تا به یکی از دو شکل بیضه‌ها یا تخمدان‌ها تبدیل شود. این فرآیند تعیین جنسیت نامیده می‌شود. به دنبال تعیین جنسیت، تمایز مجاری داخلی و دستگاه تناسلی خارجی است که به آن تمایز جنسی می‌گویند (Rey et al. 2016). فرآیند تعیین و تمایز جنسیت تحت نظارت دقیق عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی مختلف است، تغییراتی در هر یک ممکن است منجر به اختلالات تکوین جنسی (DSD) شود (Kim and Kim 2018; Witchel 2012). DSD مجموعه‌ای از ناهنجاری‌ها را شامل می‌شود که از نظر فراوانی و شدت

1. congenital adrenal hyperplasia

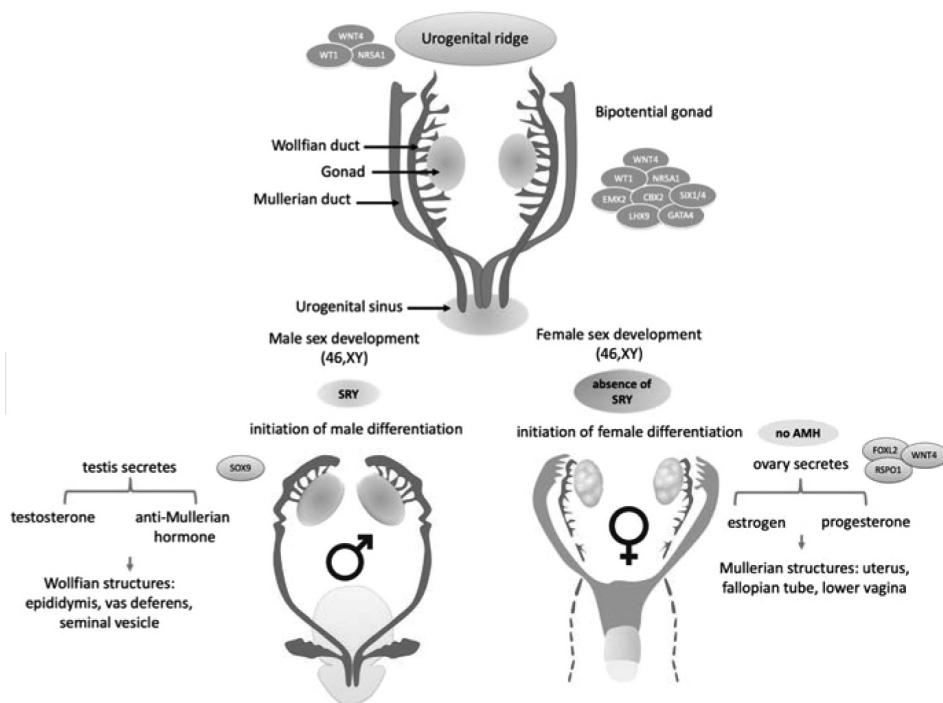
2. disorders of sexual development

متفاوت است. برخی از این ناهنجاری‌ها، زمانی که در خفیف‌ترین شکل ظاهر شوند، مانند سندرم خفیف حساسیت به آندروژن، ممکن است بر عملکرد غدد جنسی یا جنسیت تأثیر نگذارند. پیشرفت‌های زیادی با توجه به ژنتیک DSDها حاصل شده است که شامل عوامل ژنتیکی، اپی ژنتیکی و هورمونی در طول تکوین قبل از تولد و پس از تولد است. با این حال، عوامل مسئول برای همه DSDها هنوز مشخص نشده است. آزمایش ژنتیک در DSDها جزء جدایی ناپذیر و مهم کار بالینی را تشکیل می‌دهد، زیرا ساختار ژنتیکی فرد برای تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا فرد باید به عنوان یک مرد یا یک زن بزرگ شود و در برخی موارد، یک اورژانس پزشکی برای مدیریت آنچه ممکن است تبدیل شود بسیار مهم است. در این فصل به مبانی ژنتیکی اختلالات تکوین جنسی و سناریوی فعلی تشخیص ژنتیکی این اختلالات می‌پردازیم.

۱-۲ ژنتیک تمایز و تکوین جنسی

تکوین ویژگی‌های جنسی به طور پیچیده توسط بسیاری از عوامل فعال کننده و بازدارنده تنظیم می‌شود که دقیقاً بیان مکانی و زمانی ژن‌های دخیل در تکوین جنسی را کنترل می‌کند. مقررات پیچیده و چندلایه به دلیل وجود افزونگی بیولوژیکی برای اطمینان از فرآیند حیاتی تکثیر گونه‌ها انجام می‌شود تا نسبت به تغییرات جزئی مقاوم شوند. تمایز اولیه یک گناد دو گانه شامل فعل و انفعال پیچیده‌ای از ژن‌های مختلف است، که برخی از آنها شامل ناحیه تعیین کننده جنسیت کروموزوم Y (SRY)، گیرنده آندروژن (AR) (EMX2)، empty spiracles homeobox 2، فاکتور LIM homeobox 9 (LHX9)، تومور ویلمز ۱ (WT1)، کروموباکس هومولوگ ۲ (CBX2)، فاکتور استروئیدوژنیک ۱ (NR5A1)، هومئوباکس مربوط به سینوس اکولیس ۴/۱ (SIX 1/4)، و پروتئین متصل شونده به GATA 4 (GATA4) (Tanaka and Nishi-2014; nakamura) (شکل ۱-۱). تمایز یک گناد/برآمدگی دوگانه به غدد جنسی نر یا ماده شامل تنظیمات پیچیده‌ای است که به فعال شدن یکی از مسیرهای دوتایی ختم می‌شود. این نشان می‌دهد که تکوین بیضه مسیر تخمدان را سرکوب می‌کند و بالعکس. تکوین تخمدان‌ها «مسیر پیش فرض» تمایز در نظر گرفته می‌شود و اعتقاد بر این است که وجود ژن SRY این مسیر پیش فرض را به سمت تکوین مردانه هدایت می‌کند (Tanaka and Nishinakamura 2014). در حدود هفته‌های ۴ تا ۶ بارداری، برجستگی دستگاه ادراری تناسلی به عنوان یک برآمدگی از اپیتلیوم سلومیک ایجاد می‌شود. متعاقباً، برجستگی ادراری تناسلی باعث ایجاد کلیه‌ها، قشر آدرنال، غدد جنسی و دستگاه تناسلی می‌شود. فعال شدن ژن SRY باعث تمایز یک گناد دو پتانسیل به بیضه می‌شود. این گیرنده SOX9 خود را القا می‌کند و روی آن تأثیر می‌گذارد، که به نوبه خود تمایز بیضه را منشعب می‌کند (Tanaka and Nishinakamura 2014; Witchel 2018). با تمایز سلول‌های سرتولی، بیضه در حال تکوین به دو بخش سازمان‌دهی می‌شود: یک بخش متشکل از

تکثیر سلول‌های زاینده است تا در نهایت اسپرماتوزو را تشکیل دهد که توسط سلول‌های سرتولی احاطه شده و توسط سلول‌های میوئید اطراف لوله‌ای محصور شده و طناب‌های بیضه را تشکیل می‌دهد، و بخش دیگر شامل بخش بینابینی بیضه، که حاوی سلول‌های لیدیک و عروق بیضه است (Witchel 2018). توسعه گناد با توسعه هر دو مجرای ولفین و مولر آغاز می‌شود. تستوسترون ترشح شده توسط سلول‌های لیدیک جنینی مجاری ولفیان را تثبیت می‌کند و تکوین اپیدیدیم، مجرای انزال و وزیکول منی را هدایت می‌کند. تستوسترون نزول بیضه به داخل کیسه بیضه را تنظیم و ترویج می‌کند که در حدود هفته ۳۲ بارداری کامل می‌شود. فاکتور شبه انسولین ۳ (INSL3) هورمون دیگری است که از بیضه ترشح می‌شود و باعث نزول بیضه به داخل کیسه بیضه می‌شود، در حالی که هورمون ضد مولرین ترشح شده توسط سلول‌های سرتولی باعث تحلیل مجاری مولر می‌شود (Witchel 2018). در غیاب SRY، تمایز تخمدان به طور پیش فرض آشکار می‌شود. تمایز تخمدان توسط فاکتور رونویسی R-Spondin 1 (RSPO1)، Forkhead 2 (FOXL2)، MMTV 4 (WNT4)، و مسیر بتا کاتنین (Bisnon-Laubert 2012) آغاز و تنظیم می‌شود. (شکل ۱-۱). در غیاب اثر آندروژن‌های تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون (DHT)، ساختارهای تناسلی خارجی کلیتوریس، واژن و لابیایا تکوین پیدا می‌کنند. جالب اینجاست که تمایز یک سلول زایا به اسپرماتوگونی یا اووگونی به کاربوتایپ XX یا XY بستگی ندارد. در عوض، تمایز سلول‌های زاینده توسط سلول‌های سوماتیک مجاور تحت تأثیر سطوح بالای رتینوئیک اسید (RA)، یک عامل القاکننده میوز، القا می‌شود. در سلول‌های زایای موش ماده دوز RA، dpc 5/12 باعث بیان Stra8 (تحریک‌شده توسط رتینوئیک اسید) می‌شود که باعث شروع میوز در سلول‌های زایای ماده می‌شود. با این حال، برای بیضه در حال تکوین، CYP26B1، یک آنزیم متابولیزه کننده RA، از میوز در PGC‌های مرد جلوگیری می‌کند، که پس از تولد، زمانی که زیر مجموعه‌ای از اسپرماتوگونی‌ها در معرض RA قرار می‌گیرند، از سر گرفته می‌شود (Busada et al. 2014). در این فرآیند، تستوسترون از طریق گیرنده آندروژن بر روی سلول‌های بالغ سرتولی اثر می‌گذارد، که تکمیل میوز و توسعه بیشتر را برای تکمیل فرآیند اسپرم‌زایی (Smith and Walker 2014) و اسپرم‌سازی تسهیل می‌کند (Holdcraft and Braun 2004). AR در سلول‌های سرتولی برای تنظیم اسپرماتوژنز به شیوه‌ای خاص مرحله‌ای بیان می‌شود (Holdcraft and Braun 2004).



شکل ۱-۱ نمایش نموداری مسیرهای اصلی تمایز جنسی زن و مرد

۱-۳ اختلالات تکوین جنسی

تعیین و تمایز جنسی در سه سطح کروموزومی، گنادی و تمایز جنسی ثانویه رخ می‌دهد. اختلالات در هر یک از این مراحل می‌تواند منجر به انواع اختلالات موسوم به اختلالات تکوین جنسی (DSDs) شود که بسته به انحراف مولکولی خاص و مرحله تکوین متفاوت است. DSD با عدم تطابق بین ماهیت کروموزومی یا ماده ژنتیکی فرد و ظاهر اندام تناسلی مشخص می‌شود. فراوانی تخمینی DSD تقریباً ۱ در ۵۵۰۰ تولد است. DSD طیف گسترده‌ای از فنوتیپ‌ها را در بر می‌گیرد و می‌توان آن‌ها را بر اساس مکمل کروموزوم جنسی به دسته‌هایی طبقه‌بندی کرد، از جمله آنثوپلوئیدی‌ها، 46,XY DSD، 46,XX DSD و ترکیب‌های موزایسمی نادر.

۱-۳-۱ DSD کروموزوم جنسی

آنثوپلوئیدی‌های کروموزوم جنسی، مانند سندرم ترنر (45,X) یا سندرم کلاین فلتز (47,XXY)، که هر دو گاهی اوقات موزایسم هستند، DSDهای کروموزوم جنسی را تشکیل می‌دهند. شیوع سندرم ترنر