

دستروفي عضلانی دوشن

بهادر شکارچی ، علی قهرمانی

سرشناسه : شکارچی، بهنام، ۱۳۶۷ -
 عنوان و نام : دیستروفی عضلانی دوشن / بهنام شکارچی، علی قهرمانی.
 پدیدآور
 مشخصات نشر : ارومیه : خسروانی مجد، ۱۳۹۳.
 مشخصات : ۱۵۲ ص. : مصور.
 ظاهر
 شابک : ۹۷۸-۶۰۰-۷۱۷۸-۱۰۰-۲
 ویرت قهرمانی : نیا
 نویسی
 موضوع : دیستروفی عضلانی دوشن
 موضوع : دیستروفی عضلانی
 شناسه افزوده : قهرمانی، علی، ۱۳۶۷
 رده بندی کنگره : ۶۱۶/۷۴۸
 رده بندی دبیری : ۶۱۶/۷۴۸
 شماره کتابشنسی : ۳۵۲۳۴۰
 ملی

عنوان : دیستروفی عضلانی دوشن تألیف : بهنام شکارچی، علی قهرمانی

ناشر : خسروانی مجد

نوبت چاپ : اول قطع : وزیری تعداد صفحه : ۱۵۲ مصور قیمت : ۱۲۹۸۰ ریال

آدرس : ارومیه ؛ شهرک فرهنگیان ، خیابان شمالی ، کوچه ۲۵ ، پلاک ۱۰

شماره ی تماس : ۰۹۱۴۴۴۰۸۹۲۷

Mana.majd@gmail.com



فهرست مطالب و موضوعات

پیشگفتار.....۱۳

فصل اول

کلیات دیسترونی عضلاتی دوشن.....	۱۴
گفتار اول.....	۱۴
۱-۱-۱-نگاهی گذرا به انواع دیسترونی عضلاتی.....	۱۴
گفتار دوم.....	۱۷
۱-۲-۱-معمول ترین تاریخچه ی تحقیقات دیسترونی عضلاتی دوشن.....	۱۷
گفتار سوم.....	۲۳
۱-۳-۱-دیسترونی (بررسی ساختار و عملکرد ژن دیستروفین و فرآورده پروتئینی آن).....	۲۳
گفتار چهارم.....	۲۸
۱-۴-۱-دیسترونی عضلاتی بر روی.....	۲۸
۱-۴-۱-۱-تاریخچه.....	۲۸
۱-۴-۱-۲-علائم و نشان ویژگی های بالینی.....	۲۸
۱-۴-۱-۳-ژنتیک بیماری.....	۳۰
۱-۴-۱-۴-روش های تشخیص بیماری و شناسایی حاملین.....	۳۲
۱-۴-۱-۵-درمان.....	۳۳
گفتار پنجم.....	۳۳
۱-۵-۱-دیسترونی عضلاتی دوشن.....	۳۳
۱-۵-۱-۱-پیش زمینه.....	۳۳
۱-۵-۱-۲-تاریخچه.....	۳۳
۱-۵-۱-۳-علائم.....	۳۳
۱-۵-۱-۴-مکانیسم بیماری.....	۳۹
۱-۵-۱-۵-جهش های DMD (در مبتلایان و ناقلین).....	۳۹

۳۹	۱-۵-۱-۶- اثر جهش ها و مکانیسم شکل گیری دیستروفین پاتی
۴۱	۱-۵-۱-۷- چند نکته ی اساسی در رابطه با جهش ها
۴۲	۱-۵-۱-۸- حالات مختلف در افراد مونث
۴۳	۱-۵-۱-۹- تفاوت دوشن و بکر
۴۵	گفتار ششم
۴۵	۱-۶-۱- تشخیص
۴۵	۱-۶-۱-۱- تست ها و روش های تشخیصی برای تشخیص بیماری و شناسایی ناقلین
۴۶	۱-۶-۱-۲- روش های شناسایی ناقلین
۴۷	۱-۶-۱-۳- بررسی موردی تعدادی از تست ها
۵۵	۱-۶-۱-۴- شایع ترین اردهی که منجر به سخت شدن امر تشخیص یا بروز اشتباه در آن می شوند
۵۷	گفتار هفتم
۵۷	۱-۷-۱- اقدامات مراقبتی
۵۷	۱-۷-۱-۱- اقدامات مراقبتی از بدو تا یک سالگی
۵۷	۱-۷-۱-۲- اقدامات مراقبتی از یک تا سه سالگی
۵۷	۱-۷-۱-۳- اقدامات مراقبتی از سه تا شش سالگی
۵۷	۱-۷-۱-۴- اقدامات مراقبتی از شش تا دوازده سالگی
۵۷	۱-۷-۱-۵- اقدامات مراقبتی از دوازده سالگی تا بزرگسالی
۷۴	۱-۷-۱-۶- استانداردهای بین المللی در مراقبت از بیمار مبتلا به DMD
۷۵	۱-۷-۲- CARE-NMD
۷۷	گفتار هشتم
۷۷	۱-۸-۱- مشاوره
۷۷	۱-۸-۱-۱- پروژ
۷۷	۱-۸-۱-۲- نحوه ی توارث
۷۸	۱-۸-۱-۳- شناسایی ناقلین و مبتلایان (تشخیص)
۷۹	۱-۸-۱-۴- افراد مورد مشاوره
۷۹	۱-۸-۱-۵- راههای پیشگیری
۷۹	۱-۸-۱-۶- زمان مشاوره
۸۰	۱-۸-۱-۷- حمایت ها

۸۰	۸-۱-۸-۱-روشهای درمانی
۸۰	۹-۱-۸-۱-نحوه ی مشاوره
۸۱	گفتار نهم
۸۱	۱-۹-۱-کاربرد بیوانفورماتیک و Networking در کنترل و درمان بیماری دوشن
	۱-۱-۹-۱-بیوانفورماتیک و Networking در اداره ی (تشخیص ، مشاوره ، مراقبت و درمان)
۸۱	دسترونی عضلانی دوشن
۸۱-۹-۱-۲	گروه های فعال در زمینه ی تحقیق و پژوهش در مورد این بیماریها و اداره ی بیماریها و نیز حمایت
۸۱	بتلایان و خانواده های آنها
۸۴	۹-۱-۳-شناوردها
	فصل دوم
۸۵	رویکردها و روشی درسی برای دسترونی عضلانی دوشن
۸۵	گفتار اول
۸۵	۱-۱-۲-مقدمه ای بر مبحث درمان DMD
۸۸	۱-۱-۱-۲-مدلهای حیوانی
	۱-۱-۲-۲-شیوه های تزریق و رساندن عروس درمانی و سرد استفاده در رویکردهای مختلف درمان
۸۹	DMD به بافت و سلول هدف
۹۱	۱-۱-۲-۳-طبقه بندی شیوه های درمانی
۹۱	گفتار دوم
۹۱	۱-۲-۲-ژن درمانی
۹۱	۱-۱-۲-۲-ژن درمانی کلاسیک
۹۶	۱-۲-۲-افزایش بیان پوتروفین (Upregulation therapy)
۹۷	۱-۲-۲-۳-رسوراترول
۹۸	۱-۲-۲-۴-ژن درمانی نوین (غیر کلاسیک)
۱۰۵	۱-۲-۲-۵-رد کدون خاتمه ی زودرس (PTC ۱۲۴)
۱۰۷	گفتار سوم

۱۰۷.....	۲-۳-۱ سلول درمانی.....
۱۰۷.....	۲-۳-۱-۱ پیوند میویلاست.....
۱۰۷.....	۲-۳-۲ سلول درمانی.....
۱۰۹.....	۲-۳-۳ سلولهای بنیادی مغز استخوان.....
۱۱۰.....	۲-۳-۴ مزوآنژیوبلاستها.....
۱۱۱.....	گفتار چهارم.....
۱۱۱.....	۲-۴-۱ شیوه های درمانی ترکیبی و نوین.....
۱۱۲.....	۲-۴-۱-۱ ترکیب ژن درمانی و سلول درمانی برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن :
۱۱۱.....	(DYS-HAC-iPS CELLS).....
۱۱۷.....	گفتار پنجم.....
۱۱۷.....	۲-۵-۱ شیوه های همراه سایر شیوه های درمانی.....
۱۱۷.....	۲-۵-۱-۱ تصحیح بینایی.....
۱۱۷.....	۲-۵-۱-۲ مهار کننده های پروتئوزوم.....
۱۱۸.....	۲-۵-۳ دارو درمانی.....
۱۱۹.....	گفتار ششم.....
۱۱۹.....	۲-۶-۱ نتیجه گیری.....
۱۲۰.....	فصل هفتم.....
۱۲۰.....	کاربردهای مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی در شیوه های درمانی دیستروفی عضلانی دوشن.....
۱۲۰.....	گفتار اول.....
۱۲۰.....	۳-۱-۱ مقدمه ای بر کاربردهای مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی در درمان دیستروفی عضلانی دوشن.....
۱۲۱.....	گفتار دوم.....
۱۲۱.....	۳-۲-۱ بیولوژی ویروسهای وابسته به آدنو ویروس (Adeno-associated viruses).....
۱۲۱.....	۳-۲-۱-۱ بیولوژی ویروسهای وابسته به آدنو ویروس.....
۱۲۶.....	گفتار سوم.....

۱-۳-۳	وکتورهای مبتنی بر ویروسهای وابسته به آدنو ویروس.....	۱۲۶
۱-۱-۳-۳	وکتورهای ویروسهای وابسته به آدنو ویروس.....	۱۲۶
۲-۱-۳-۳	استفاده از وکتورهای AAV برای درمان بیماریهای عصبی عضلانی (نوروماسکولار) ...	۱۲۶
۳-۱-۳-۳	استفاده از سیستم sf9-baculovirus برای تولید وکتورهای AAV	۱۳۰
	گفتار چهارم.....	۱۳۴
۱-۴-۳	الیگونوکلوئیدهای آنتی سنس.....	۱۳۴
۱-۱-۴-۳	طراحی Antisense Oligomer	۱۳۴

فصل چهارم

۱۳۵	پیوسته و ضمیمه.....
۱۵۰	فهرست منابع.....

با شروع قرن بیستم به ویژه بعد از سپری شدن بحران مربوط به جنگ جهانی دوم بشر به واسطه ی پیشرفت چشمگیر علم پزشکی از شر بیماریهای عفونی کلاسیک همچون طاعون و سل رهایی یافت اما وارد پیکار با نسل جدیدی از بیماریها گشت، بیماریهایی که بیشتر هم وجود داشتند اما بدلیل نبود دانش مربوط به آنها چندان مورد توجه قرار نمیگرفتند و راهی برای مقابله با آنها وجود نداشت. این بیماریها، شامل سرطان و بیماریهای ژنتیکی و مادرزادی، منجر به شکل گیری و توسعه ی شاخه هایی از علم همچون ژنتیک گشتند. امروزه علوم چون ژنیک پزشکی، بیوتکنولوژی پزشکی و پزشکی مولکولی، حاصل و دستاورد توسعه ی مذکور باشند. یک از نقصهای ژنتیکی، بیماری و نقصی تحت عنوان « دیستروفی عضلانی دوشن» میباشد که در حال یک نقص ژنی در طول زمان آسیب در دیگر بخشهای بدن همچون عضلات، قلب و سیستم تنفسی مشاهده می گردد. در طی اواسط قرن بیستم و با شروع قرن حاضر شیوه های متعددی جهت درمان این بیماری و بیماریهای مشابه بکار گرفته شده است که ژن درمانی و سلول درمانی از جمله این روشها هستند. برخی از شیوه های مذکور حاصل دستاوردهای مهندسی ژنتیک بوده و در این مدت نیز پیشرفتهای زیادی در اجرای آنها مشاهده شده است. اگرچه مطالعات وسیع صورت گرفته در این زمینه در کشورهای مختلف از جمله ایران منجر به شکل گیری امیدواری زیادی جهت پیشگیری و درمان این بیماری شده اما هنوز درمان قطعی برای دوشن حاصل نشده و مسیری درمانی کارآمدی به این مقصود باقیمانده است. مهمترین اقدام در جهت کنترل این بیماری و بیماریهای وابسته، اطلاع رسانی صحیح در سطح وسیع به عموم افراد جامعه جهت پیشگیری از وقوع این بیماریها میباشد. ما نیز با تألیف این اثر سعی نموده ایم کمترین نقش را در این مسیر دشوار جهت دستیابی به هدف مذکور ایفا نماییم، به این امید که هر چند اندک برای جامعه ی خویش مفید واقع شویم.

بهنام شکارچی، علی قهرمانی

بهار ۱۳۹۳



پیشگفتار

بیماری دیستروفی عضلانی دوشن نوعی نقص ژنتیکی می باشد که عوارض متعددی را در فرد مبتلا موجب می گردد. این بیماری ازسنین خیلی پایین شروع شده و دارای چندین مرحله می باشد که در هر مرحله شاهد بروز عوارضی از بیماری خواهیم بود. بر اساس مراحل مذکور و عوارض خاص آنها مراحل کنترل این بیماری اعم از تشخیص، پیشگیری، کنترل و درمان آن نیز خود از چندین مرحله تشکیل می شوند. در این کتاب نیز سعی شده تا در حد امکان به موارد فوق پرداخته شود بطوریکه فصول کتاب با ذکر یک مقدمه و تاریخچه آغاز گشته و بعد از شرح کلیسیم بیماری و نیز مراحل مربوط به کنترل آن به طور مفصل به اقدامات صورت گرفته جهت درمان آن پرداخته شده است. فصول پایانی نیز شامل نحوه ی طراحی و اجرای روشهای درمانی، کاربرد شیوه های مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی در درمان این بیماری هستند. روشهای مرتبط با مراقبت از فرد مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن نیز در یک فصل مجزا آورده شده است.



فصل اول

کلیات دیستروفی عضلانی دوشن

گفتار اول : نگاهی گذرا به انواع دیستروفی عضلانی

۱-۱-۱- نگاهی گذرا به انواع دیستروفی عضلانی

«میوپاتی»^۱ واژه ای است که به بیماریهای عضلانی اطلاق میشود. دیستروفی های عضلانی^۲، گروهی از میوپاتی های وراثتی هستند که در اثر نقص یا فقدان پروتئین های تنظیم کننده ی کارکرد عضلات که نتیجه ی نقص در ژن سازنده ی آنهاست، ایجاد می شوند. ضعف عضله، ویژگی مشترک همه ی انواع دیستروفی هاست که به فرم قرینه می باشد یعنی در دو طرف بدن بسیار مشابه است.

واژه ی دیستروفی (دژنراتیو) یونانی dys به معنای ناقص و trophe به معنی غذا، مشتق شده که این نامگذاری به دلیل باور ابتدایی دانشمندان در مورد مکانیسم بیماری است که تصور می کردند دیستروفی نتیجه ی خدای ناقص عضله می باشد اما بعد ها مشخص شد که این عقیده نادرست است زیرا معلوم گردید که دیستروفی ها در اثر نقص ژنی به وجود می آیند (در هر کدام ژنی متفاوت مسئول بیماری می باشد) و در نتیجه وراثتی می باشند ولی بدلیل متفاوت بودن ژنهای مسئول و کروموزوم های حامل این ژنها و در نتیجه تفاوت در نحوه ی وراثت، در شدت بیماریزایی متفاوت اند.

دیستروفی های عضلانی حتی در حیوانات (مثل سگ و موش) بر سازه می شوند. بر اساس محل های اصلی ضعف عضله، دیستروفی های عضلانی مشتمل بر هشت نوع اصلی می باشند که عبارتند از:

^۱. Myopathy

^۲. Muscular Dystrophy (MD)

^۳. Dystrophy