

ندا مسرت^۱، رقیه قلی زاده دوران محله^۲، یگانه ظهیری^۳

۱- کارشناس ارشد ژنتیک دانشگاه سیستان بلوچستان

۲- گروه علوم آزمایشگاهی، واحد زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان

۲ و ۳- مرکز تحقیقات علوم بالینی سلامت، واحد زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان

سندرم واردنبرگ (WS)

است به دلیل ناهنجاری های گوش داخلی (ناشنوایی حسی عصبی) دچار کم شنوایی شوند [۱]. محققان انواع مختلف سندرم واردنبرگ (WS) را براساس علائم مرتبط و یافته های خاص ژنتیکی توصیف کرده اند.

- سندرم واردنبرگ نوع IIA - (WS^{2A})
- سندرم واردنبرگ نوع IIB - (WS^{2B})
- سندرم واردنبرگ نوع III - (WS³)
- سندرم واردنبرگ نوع II - (WS²)
- سندرم واردنبرگ نوع IV - (WS⁴)
- سندرم واردنبرگ نوع I - (WS¹)

سندرم واردنبرگ نوع I (WS¹) به طور مشخص با جابجایی جانبی و تغییر زاویه داخلی چشم (dystopia canthorum) همراه است، اما نوع II (WS²) با این مشخصات ارتباطی ندارد. علاوه بر این، نوع WS¹ و WS² شناخته تر شده است و توسط تغییراتی مانند جهش ژن های مختلف ایجاد می شود. در سندرم واردنبرگ نوع III (WS³) ناهنجاری های مشخصه صورت، چشم (ocular) و شنوایی (auditory) ممکن است با ناهنجاری های مشخص بازوها و دست ها (اندام فوقانی) همراه باشد.

سندرم واردنبرگ نوع IV، معروف به (WS⁴) یا بیماری واردنبرگ-هیرشپرونک (Waardenburg-Hirschsprung)، ممکن است با ویژگی های اولیه WS همراه با بیماری هیرشپرونک (Hirschsprung) مشخص شود. بیماری هیرشپرونک، یک اختلال گوارشی است که مانع حرکات روده بزرگ می شود، و علت آن عدم وجود سلول های عصبی در دیواره عضله صاف روده، می باشد که نمی گذارد مدفوع در بخش تحتانی قولون حرکت کند و یک نقص مادرزادی محسوب می شود. در بیشتر موارد، سندرم واردنبرگ بصورت بیماری ارثی غالب اتوزومی منتقل

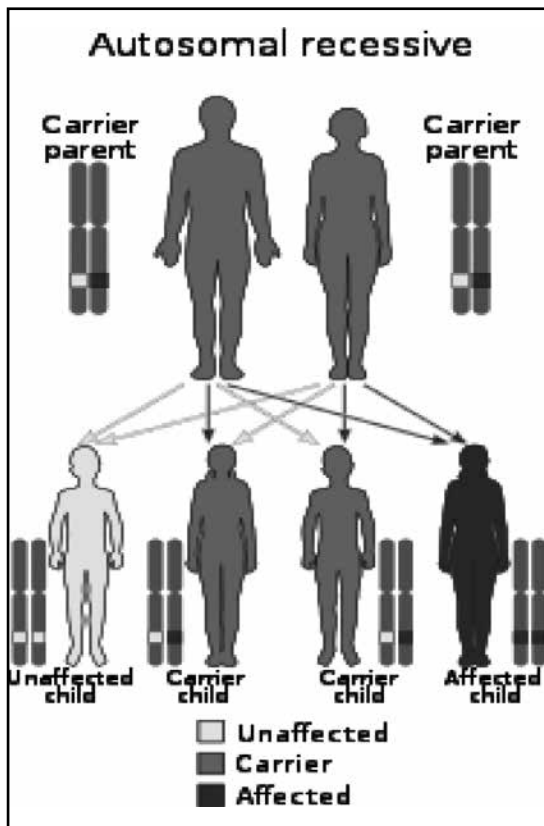
سندرم واردنبرگ (Wardenberg Syndrome) که به عنوان سندرم شنوایی-رنگدانه ای نیز شناخته می شود، شایع ترین علت کاهش سندرومیک شنوایی (HL) است که تقریباً ۲ تا ۵٪ از کل بیماران با کم شنوایی مادرزادی را تشکیل می دهد. این سندرم بسته به فنوتیپ های بالینی به چهار زیرگروه طبقه بندی می شود.

در حال حاضر، جهش های بیماری زا در ژن های PAX3، EDNRB، EDN3، SOX10، MITF و SNAI2 با انواع مختلف سندرم WS در ارتباط هستند. با اینکه تکنیک های حمایتی متفاوتی مانند سمعک، کاشت حلزون گوش یا سایر دستگاه های شنیداری می توانند کمکی به کاهش علائم HL بکنند، اما تاکنون درمان قطعی برای WS شناسایی نشده است. اخیراً پیشرفت های قابل چشمگیری در مطالعات ژنتیکی بالینی HL در مدل های حیوانی، از جمله انتقال ژن و درمان های جایگزینی سلول های بنیادی، حاصل شده است.

مقدمه

سندرم واردنبرگ یک اختلال ژنتیکی است که ممکن است از بدو تولد (مادرزادی) قابل مشاهده باشد. دامنه و شدت علائم و یافته های مرتبط ممکن است از موردی به موردی دیگر متفاوت باشد. با این حال، ویژگی های و علائم اولیه اغلب شامل ناهنجاری های مشخص در صورت، وجود رنگدانه های غیر طبیعی در مو، پوست و یا عنبیه در یک چشم و یا در هر دو چشم، وجود ناشنوایی مادرزادی و... است.

از ناهنجاری های رنگدانه ای می توان به رویش موی سفید در بالای پیشانی (white forelock)، سفیدی یا سفید شدن زودرس موها، تفاوت رنگ دو عنبیه در یک منطقه یا در مناطق مختلف عنبیه (heterochromia irides)، نواحی تکه تکه و غیر طبیعی روشن (بدون رنگدانه) در پوست (leukoderma) اشاره کرد. برخی از افراد مبتلا نیز ممکن



شکل ۲- سندرم واردنبرگ گاهی اوقات دارای الگوی توارثی اتوزومی مغلوب باشند.

درمان سندرم واردنبرگ

برای درمان افراد مبتلا به این سندرم می توان گفت، هیچ درمان واقعی وجود ندارد و بروز اکثر علائم در فرد، قابل درمان نیست. اما از رایج ترین روش های درمانی سندرم واردنبرگ می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ✓ کاشت حلزون گوش یا سمعک برای درمان کم شنوایی
- ✓ جراحی برای جلوگیری یا رفع انسداد روده
- ✓ جراحی برای اصلاح شکاف کام یا شکاف لب
- ✓ بکارگیری تغییرات آرایشی، مانند رنگ آمیزی مو یا استفاده از آرایش برای پوشاندن رنگدانه های غیر معمول پوست

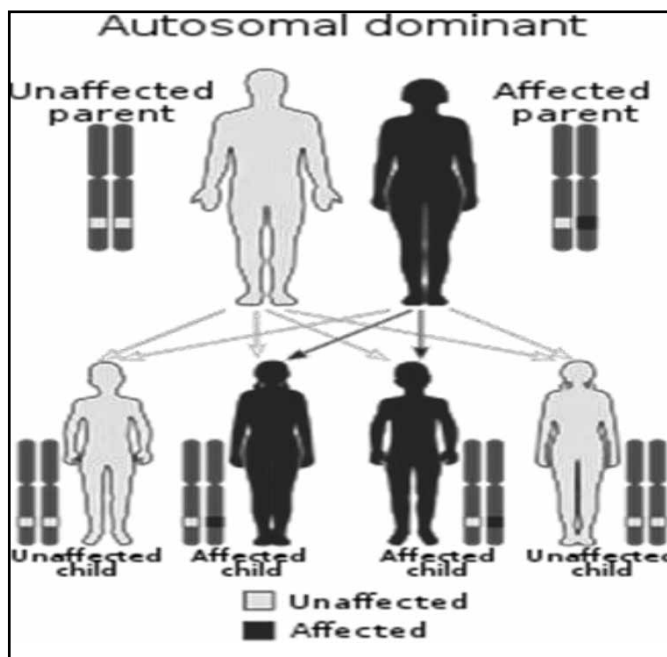
یک فرد مبتلا به سندرم واردنبرگ ممکن است برای مدیریت وضعیت خود به حمایت اطرافیانش نیاز داشته باشد، به خصوص اگر راه های درمانی وجود نداشته باشد که ظاهر او را به راحتی تغییر دهند. گروه های پشتیبانی، مشاورین خانواده و آموزش در مورد این بیماری می تواند به این افراد کمک کند.

می شود [۲]. برخی از ژن های درگیر در این سندرم شناسایی شده اند از جمله ژن های EDN3 ، SOX10 ، MITF ، PAX3 ، EDNRB و SNAI2 که با وقوع جهش در این ژن ها، در افراد یا خانواده ها و اقوام خاص باعث ایجاد سندرم واردنبرگ می شوند. و با انواع مختلف سندرم WS در ارتباط هستند [۱]. مواد و روش ها: با مطالعه مروری جدیدترین مقالات علمی، سایت پاب مد و کتب علمی گردآوری شده است.

یافته ها

علت ایجاد سندرم واردنبرگ

همانطور که اشاره شد، این سندرم در اثر جهش در هر یک از چندین ژن نامبرده شده، ایجاد می شود که بر عملکرد سلول های تاج عصبی در رشد و نمو جنین تأثیر می گذارد. در بیشتر موارد، الگوی توارث سندرم واردنبرگ، اتوزومال غالب است که در اثر جهش های اتوزومی غالب ایجاد می شود و تعداد محدودی از الگوی توارث اتوزومال مغلوب پیروی می کنند که بسیار نادر هستند. بر اساس بررسی های انجام شده در بیشتر موارد، فرد مبتلا آن را از یکی از والدین خود با یکی از اشکال غالب بیماری به ارث برده است. در خانواده هایی که سابقه بیماری وجود ندارد، علت بروز سندرم واردنبرگ ناشی از جهش های خودبخودی جدید در ژن ها است [۳].



شکل ۱- سندرم واردنبرگ معمولاً در الگوی اتوزومی غالب به ارث می رسد.

بحث

در سال ۲۰۲۱، TingtingLin و همکارانش، شباهت های فنوتیپی در خوک ها با جهش های SOX10c.321dupC و SOX10c.325A> T حاکی از همبستگی ناپایدار ژن SOX10 با سندرم واردنبرگ مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که بیش از ۱۰۰ جهش در ژن SOX10 در بیماران با سندرم واردنبرگ نوع II-(WS2) و نوع IV-(WS4) وجود دارد. با این حال، هنوز هیچ نقطه مشخصی از جهش در SOX10 تشخیص داده نشده است، و در بیشتر موارد جهش ها پراکنده هستند. به همین دلیل ارتباط بین تنوع فنوتیپی بالا و تنوع ژنتیکی را دشوار می کند [۴].

در سال ۲۰۲۰، Yongbo Yu و همکارانش، دو بیمار از دو خانواده غیر مرتبط به ترتیب WS I و WS IV تشخیص داده شدند که به ترتیب از نظر ژنتیکی با جهش در PAX3 و SOX10 همراه بودند. و برای بررسی علل بالقوه بیماریزایی، تجزیه و تحلیل ژنتیکی و عملکردی انجام دادند.

در خانواده اول، دختر ۹ ساله ای که احتمالاً درگیر سندرم WS I تشخیص داده شد. جهش هتروزیگوت جدید PAX3 از مشخص شد، که این جهش منجر به تغییر فریم و پروتئین PAX3 می شود. در خانواده دوم، یک دختر ۲ ساله با WS IV تشخیص داده شد و توسط توالی یابی سنگر جهش جدید SOX10 را نشان داد، یک جهش از نوع تغییر فریم است که زنجیره اسیدهای آمینه پروتئین SOX10 را گسترش می دهد. مطالعات عملکردی نشان داد که جهش جدید SOX10 هیچ تاثیری بر تعامل SOX10 و PAX3 نداشته، اما ظرفیت ترانس فعال کننده پروموتور رونویسی ناشی از ملانوسیت را کاهش داده است. نقص رونویسی MITF ناشی از جهش PAX3 و SOX10 ممکن است در پاتورنژ WS نقش داشته باشد [۵].

در سال ۲۰۲۱، LukasVarga و همکارانش، به بررسی انواع جدید ژن EDNRB در سندرم واردنبرگ نوع II و SOX10 در سندرم PCWH پرداختند. و دو خانواده قفقازی را با انواع جدید جهش در EDNRB و SOX10 مورد بررسی قرار دادند. در خانواده اول، مشخص شد که جهش در EDNRB منجر به اختلال در پل دی سولفید سیستئین بین بخش های خارج سلولی گیرنده اندوتلین نوع B می شود و باعث ایجاد فنوتیپ نسبتاً خفیف WS نوع II با نفوذ کم می گردد و جهش SOX10 در خانواده دوم شناسایی شده، منجر به سندرم PCWH می شود و کشته است [۶].

نتیجه گیری

سندرم واردنبرگ شامل طیف گسترده ای از علائم است. برخی از افراد فقط تغییرات جزئی در ظاهر خود را تجربه می کنند و برخی دیگر با چالش های عملکردی متعددی مواجه هستند. هیچ راهی برای پیش بینی چگونگی بروز یا تغییر سندرم واردنبرگ در یک فرد وجود ندارد. بررسی های زیادی برای درک مکانیسم های بیماری زا و رویکردهای درمانی بیولوژیکی بالقوه جهت درمان های بیولوژیکی و درک مشکلات احتمالی پیش روی در آینده برای افراد مبتلا متمرکز شده است. با این حال، دانستن نوع سندرم واردنبرگ در فرد می تواند به پزشکان کمک کند تا درمان مناسب را انجام دهند. با حمایت و مراقبت اطرافیان، افراد مبتلا به این سندرم می توانند زندگی طولانی و سالمی داشته باشند.

منابع

- Huang, Sida, Jian Song, Chufeng He, Xinzhang Cai, Kai Yuan, Lingyun Mei, and Yong Feng. "Genetic insights, disease mechanisms, and biological therapeutics for Waardenburg syndrome." *Gene Therapy* (2021): 1-19.
- TEXTBOOKS Gorlin RJ, et al., eds. *Syndromes of the Head and Neck*. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010:1369 - did not match any articles published since 2021.
- Williams, Antionette L.; Bohnsack, Brenda L. (June 2015). "Neural Crest Derivatives in Ocular Development: Discerning the Eye of the Storm". *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 105 (2): 87–95. doi:10.1002/bdrc.21095. ISSN 1542-975X. - did not match any articles published since 2021.
- Phenotypic similarities in pigs with SOX10c.321dupC and SOX10c.325A>T mutations implied the correlation of SOX10 haploinsufficiency with Waardenburg syndrome TingtingLinaLihuaLuoWeiweiGuobcWeiRenbc-ChuanhongLiuaHongWeiaShimingYangbcYongWanga - did not match any articles published since 2021.
- Two novel mutations of PAX3 and SOX10 were characterized as genetic causes of Waardenburg Syndrome Yongbo Yu – First published: 13 March 2020 <https://doi.org/10.1002/mgg3.1217>
- Varga, Lukas, Daniel Danis, Jakub Drsata, Ivica Masindova, Martina Skopkova, Zuzana Slobodova, Viktor Chrobok, Milan Profant, and Daniela Gasperikova. "Novel variants in EDNRB gene in Waardenburg syndrome type II and SOX10 gene in PCWH syndrome." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 140 (2021): 110499.