مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نوزدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۳۱۷ ـ ۳۱۵ (آذر ـ دی ۱۳۹۶)

سرمقاله

طراحی و تکمیل نخستین نسخه ژنوم مرجع ایرانیان

دکتر فریدون عزیزی[۱]، دکتر مهدی هدایتی[۲]، دکتر مریم السادات دانشپور[۲]

۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail:azizi@endocrine.ac.ir

بشر از دیرباز، جهت ارتقاء وضعیت سلامت خود و جامعه، به دنبال کشف روابط علت و معلولی مابین عوامل احتمالی خطر ساز و بروز بیماری‌ها بوده است. از این‌رو در تلاش است که تمامی این عوامل از جمله توارث و محیط را بررسی نموده تا با شناخت عوامل ارثی و چگونگی تقابل آن با عوامل محیطی بتواند گامی در جهت بهبود وضعیت سلامت بردارد. بزرگی، تنوع و پیچیدگی ژنوم انسانی باعث شد که تلاش‌های اولیه با تکنیک‌های نسبتا ضعیف ملکولی، تنها بسان پرتاب تیری در تاریکی باشد. امروزه با پیشرفت روز افزون فن‌آوری، تمرکز بیشتری برای دریافت و فهم هر چه بیشتر ارتباط بین صفات فردی و ساختارهای ژنومی در سراسر دنیا انجام می‌شود.

کتاب بزرگ ژنوم انسان در اولین پروژه بزرگ ژنوم انسانی در طول سیزده سال خوانده شد[۱] و سر انجام ترتیب قرارگیری حروف تشکیل‌دهنده این کتاب، که تنها شامل چهار ترکیب شیمیایی، به نام‌های: آدنین (A)، سیتوزین (C)، گوانین (G) و تیمین (T) می‌باشد، مشخص گردید. این کتاب را شاید بتوان به دو بخش اصلی و مهم تقسیم نمود: ۱) بخش‌هایی از این رمزهای ژنتیکی که کنار هم قرار گرفتن آن‌ها منجر به تشکیل ساختار ژن‌های سازنده‌ی پروتئین می‌شوند، ۲) بخش‌هایی که کدکننده پروتئین نمی‌باشند. شناسایی، کدگذاری و تفکیک این دو بخش نیاز به بررسی دقیق توالی‌های ژنومی در افراد بیشتری داشت.[۲]

اکنون بشر باید به این سوال پاسخ می‌داد که آیا این توالی می‌تواند به عنوان مرجع برای همه‌ی افراد بشر قرار گیرد؟ چه سهمی از این توالی‌ها در تمامی افراد بشر یکسان و کدام قسمت‌های آن متفاوت است؟ جهت یافتن پاسخ مناسب برای این سوال، پروژه بین‌المللی دیگری با نام HapMap به منظور تخمین بلوک‌های هاپلوتیپی بر روی ۲۷۰ نمونه ژنومی از جمعیت‌های اروپایی، افریقایی و آسیایی آغاز به کار کرد.[۳] محققان در این پروژه در صدد بودند تا ترکیبی از ژن‌های هم‌ردیف (اللها alleles) در جایگاه‌های مختلف (loci) روی کروموزوم، با مشخصه انتقال هم‌زمانی، را پیدا کنند. نتایج این پروژه نشان داد که برخی از شاخص یا مارکرهای ژنومی می‌توانند به شکل نشانه در سطح ژنوم عمل کنند و با تعیین ژنوتیپ این شاخص‌ها به تنهایی می‌توان تغییرات دیگر نواحی ژنومی را تخمین زد. این یافته به محققان کمک نمود تا با صرف هزینه و زمان کمتر به اطلاعات بیشتری در سطح ژنوم دسترسی پیدا کنند.

پس از پایان یافتن فاز دوم مطالعه HapMap، هنوز سوالات متعددی مطرح بود و پروژه هزار ژنوم انسانی به منظور بررسی گسترده‌تر و دقیق‌تر ژنوم طراحی شد. نتایج این بررسی بیش از ۸۸ میلیون تغییر ژنتیکی (شامل ۸٤/۷ میلیون پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)، ۳/٦ میلیون حذف و جایگزینی و ٦۰۰۰۰۰ تغییرات ساختاری) را بر روی ۲۵۰٤ نفر از ۲٦ جامعه در آفریقا، شرق و مرکز آسیا، اروپا و آمریکا نشان داد. این بررسی‌ها نشان داد که ۸٦ درصد این تغییرات تنها در جوامع خاصی پیدا می‌شود و حدود ۱٦ میلیون از این تغییرات به صورت رایج در تمامی جوامع مشاهده شده‌اند. بیشترین تغییرات و تنوع ژنومی مربوط به جوامع آفریقایی بود که نشان‌گر قدمت بیشتر این نژاد می‌باشد. یافته‌های ارزشمند این پروژه، زمینه‌ساز افزایش

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-18]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.1.5]

دانش مولکولی و ژنتیکی در حیطه پژوهش‌های زیست‌شناسی و پزشکی انسان شد و منجر به ایجاد درک جدیدی از چگونگی ارتباط تفاوت‌های به ارث رسیده در DNA با خطر بروز بیماری‌ها شد. نتایج این پروژه به ارتقاء تحقیقات در زمینه پزشکی شخصی و بررسی پاسخ به داروها کمک شایانی می‌نماید.

گزارش نسخه تکمیل شده ژنوم مرجع انسان پس از پایان پروژه هزار ژنوم انسانی در سال ۲۰۱۵ و در مجله Nature چاپ شد.[۴] پس از آن سرعت توالی یابی‌ها در سراسر دنیا افزایش پیدا کرد و نیاز به همسان‌سازی داده‌ها اهمیت ویژه‌ای یافت. از این رو نسخه‌های مختلف ژنوم هر چند ماه یک بار بعد از همسان سازی داده‌های مستخرج از پژوهش‌های معتبر جهانی در سایت‌های جهانی در دسترس محققین این حوزه قرار می‌گیرند. در این میان شناخت توالی ژنوم در قومیت‌های متفاوت الزامی است تا پس از توالی‌یابی برای هر فرد از جامعه، تغییرات احتمالی در ژنوم افراد از راه مقایسه با توالی ژنوم مرجع همان جمعیت سنجیده شود. برخی کشورها مانند ژاپن[۵] و هلند[۶] از جمله کشورهایی هستند که ژنوم مرجع اختصاصی جمعیت شان را تهیه نموده و توانسته‌اند تغییرات ژنتیکی خاص آن جامعه را بهتر تخمین بزنند.

ایران، کشوری با مساحت ۱/٦٤٨ کیلومتر مربع، به دلیل دارا بودن ساختارهای جغرافیایی و فرهنگی و هم‌چنین تمدنی با سابقه تاریخی بیش از ۷۰۰۰ سال، دارای اقوام متعدد است. زمینه‌های فرهنگی و دینی در این کشور نیز در طی سال‌ها موجب شده است نرخ ازدواج فامیلی در داخل و یا بین اقوام افزایش یابد. دو فاکتور تعدد قومیت‌ها (مسبب افزایش تعداد واریانت‌ها) و نرخ بالای ازدواج فامیلی (موجد افزایش احتمال بروز واریانت‌های منجر به نقص عملکرد[i]) منجر به گمانه‌زنی‌هایی برای تفاوت هویتی ساختار ژنومی در این منطقه در مقایسه با دیگر جوامع شده است. این تفاوت اولین بار در سال ۲۰۱۵ با انجام مطالعه پایلوت گسترده ژنومی (GWAS[ii]) بر روی ۱٤۰۰۰ نفر از افراد مورد بررسی در پروژه «مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران» مرتبط با بزرگ‌ترین مطالعه کوهورت کشوری یعنی مطالعه قند و لیپید تهران، به چشم خورد و لزوم تهیه ژنوم مرجع ایرانیان را مسلم ساخت.[۷]

i-Loss of Function
ii-Genome Wide Association Study

مطالعه قند ولیپید تهران[۸] با سابقه شروع درسال ۱۳۷٦ با رویکردی جامعه‌نگر، بر پایه اطلاعات اولیه مبنی بر شیوع پیشرونده بیماریهای غیرواگیر و زیر نظر گرفتن ۱۵۰۰۰ نفر از ساکنین بخشی از شرق تهران و بررسی آن‌ها هر سه سال یک‌بار و تحت نظارت متخصصین علوم پزشکی بستر مناسبی برای انجام مطالعات گسترده ژنومی به جهت پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های چندعاملی به وجود آورده است. با وجود این زیر ساخت و افزوده شدن داده‌های حاصل از فناوری اُمیکس می‌توان گام موثری در جهت شناخت عمکرد ژنوم ایرانی و تشخیص و معرفی بیماری‌های نادر برداشت.

پروژه ژنوم مرجع ایرانیان (IRGP[iii]) برای ۸ قومیت ایرانی با کمک «مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران[iv]» و مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی کوثر بر روی بیش از ۱٤۰۰۰ نفر انجام شده است. این مطالعه با همکاری یکی از معتبرترین مراکز تحقیقات ژنتیک جهان یعنی، کمپانی ایسلندی deCODE Genetics® در سال ۲۰۱٤ شروع و در سال ۲۰۱۷ با انتقال تکنولوژی به ایران و در اختیار داشتن تمامی داده‌ها در پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انتها و بهره‌برداری رسیده است. مطالعه مذکور، در برگیرنده ۳۹۵۰ خانواده، شامل ۱٤۰۰۰ نفر است که هر فرد برای بیش از شصت میلیون شاخص ژنتیکی طی بررسی‌های chip-typing و جایگذاری بر پایه داده‌های Whole Genome Sequencing از ۱۱۹۱ نفر است.

پس از مطالعات انجام شده بر روی نقشه ژنومی جمعیت ایرانی نتایج به ما نشان داد نرخ بالایی از تنوع و تعداد مارکرهای ژنتیکی یک یا چند نوکلئوتیدی، با دیگر جوامع هم‌خوانی ندارند که با تنوع جمعیتی ایران قابل توجیه است. هم‌چنین وجود واریانت‌های منجر به نقص عملکرد (LoF[v]) که منجر به تغییر عملکرد در نواحی کدکننده ژنومی فرد می‌شوند به نسبت فرد: مارکر (۱:۱) در این مطالعه به چشم می‌خورد. این تفاوت‌های ساختاری و بنیادی لزوم هر چه بیشتر استفاده از نقشه ژنومی مطابق با جمعیت ایرانی را در بررسی‌های گسترده ژنومی، فارماکو ژنتیک و پزشکی شخصی هر چه بیشتر نشان می‌دهد. از سوی دیگر با توجه

iii- Iranian Reference Genome Project
iv- Tehran Cardio-metabolic Genetic Study
v-Loss of Function

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-18]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.1.5]

به آن که ۱۹۹۳ فنوتیپ در کلیه مطالعات گسترده ژنومی در سراسر دنیا بررسی شده است،[۹] "مطالعه قند و لیپید تهران" با در برداشتن ۲۰۹ فنوتیپ به صورت میانگین در هر فرد و امکان تعریف و یا اندازه‌گیری ٤٠٥ فنوتیپ دیگر نیز در نمونه‌های سرمی، درجایگاه بسیار ارزشمندی در سطح منطقه و جهان قرار گرفته است.

به طور کلی این مطالعه می‌تواند بستر مناسبی جهت ارتقاء مطالعات ژنومی کشور و منطقه در سطح کوهورت و یا آزمایشگاه‌های تشخیصی به وجود آورد. با توجه به آن که سرعت تولید دانش در حوزه ژنتیک در سطح جهانی بسیار بالا است، وجود تکنولوژی روز دنیا در کشور و دانش بهره‌برداری از داده‌های موجود در ایران امکان تعاملات علمی در حوزه علوم مولکولی و ژنتیک در سطح بین‌المللی را به شکل چشمگیری بالا خواهد برد. هم‌چنین تربیت و به کارگیری نیروهای مستعد در کسب و استفاده هر چه دقیق‌تر این دانش خواهد توانست جایگاه علمی ایران را به سمت هر چه بهتر شدن تسریع کند.

References

1. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001; 409: 928-33.
2. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. Nucleic Acids Res 2001; 29: 308-11.
3. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature 2003; 426: 789-96.
4. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. Nature 2015; 526: 68-74.
5. Nagasaki M, Yasuda J, Katsuoka F, Nariai N, Kojima K, Kawai Y, et al. Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals. Nat Commun 2015; 6: 8018.
6. Boomsma DI, Wijmenga C, Slagboom EP, Swertz MA, Karssen LC, Abdellaoui A, et al. The Genome of the Netherlands: design, and project goals. Eur J Hum Genet 2014; 22: 221-7.
7. Daneshpour MS, Fallah MS, Sedaghati-Khayat B, Guity K, Khalili D, Hedayati M, et al. Rationale and Design of a Genetic Study on Cardiometabolic Risk Factors: Protocol for the Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS). JMIR Res Protoc 2017; 6: e28.
8. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. Trials 2009; 10: 5.
9. Welter D, MacArthur J, Morales J, Burdett T, Hall P, Junkins H, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. Nucleic Acids Res 2014; 42 (Database issue): D1001-6.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-18]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.1.5]