# معرفی اولیه یک مورد ابتلا به سرطان پستان با جهش در ژن های نامتعارف TNFRSF10B و MAD1L1

● دکتر محمدعلی دولتی

دکتـــرای علوم آزمایشـــگاهی، PhD ژنتیک

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

dr_dovlati@yahoo.com

● مرضیه سادات جمال

کارشناس سلولی مولکولی/ ژنتیک

valiasrgeneticslab@gmail.com



## ❑ خلاصه

ســـرطان پستان از شایع ترین بدخیمی های زنان است و عوامل ژنتیکی نقش مهمی در ایجاد و پیشـــرفت آن دارند. در این مطالعه یک بیمار ۳۶ ساله زن با تشخیص کلینیکی «carcinoma infiltrating ductal of the breast» با ســـابقه خانوادگی مثبت ســـرطان، با استفاده از یک پنل جامع ژنی موثر در بروز سرطان و مبتنی بر توالی یابی نسل جدید (NGS) مورد بررســـی ژنتیکی قـــرار گرفت. تحلیل بیوانفورماتیک نشان دهنده دو واریانت هتروزیگوت بود:

1- MAD1L1:c.1866C>G (p.Phe622Leu)→

Likely pathogenetic

2- TNFRSF10B:c.137-144+20del→

Pathogenetic

بر اســـاس گزارش بالینی آزمایشگاهی، تایید جهش های مذکور بـــا روشSanger و انجام آنالیـــز segregation در اعضای خانواده توصیه می گردد. در این مقاله، با استفاده از یافته های مولکولی و تفسیر بر اساس دستورالعملACMG، بحثی مفصـــل درباره نقش بیولوژیک و ارتباط احتمالی این ژن ها با پیش آگاهی و پاتوژنز ســـرطان ارائه و پیشنهاداتی برای پیگیری بالینی مطرح شـــده است. همچنین با ترکیب تحلیل مولکولی و مقایســـه با موارد مشـــابه و بررسی نقش هتروزیگوتـــی، تصویری کلی از اهمیـــت این دو جهش در بیماری زایی در این مطالعه ارائه شده است.



**کلیدواژه‌هـــا:** ژن MAD1L1، ژن TNFRSF10B، پنل سرطان، ACMG، NGS، کارسینوم پستان


## ❑ مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع ترین تومورهای بدخیم زنان اســـت و نقش عوامل ژنتیکی در استعداد ابتلا به سرطان و پیش آگهی آن به خوبی شناخته شده است. توالی یابی نسل جدید NGS با پنل های هدفمنـــد، ابزاری قدرتمند برای شناســـایی واریانت های ارثی و غیر ارثی مرتبط با سرطان فراهم آورده است که می تواند در تشخیص، مدیریت درمان و مشـــاوره ژنتیک موثر باشد. در این مطالعه، نتایج یک پنل ســـرطان که شـــامل ۴۱۱ ژن که موثر در بروز و اســـتعداد ابتلا به سرطان می باشـــد و بر روی یک بیمار زن مبتلا به کارســـینوم داکتال انجام شـــده ارائه گردیده است و در این بین دو واریانت در ژن های MAD1L1 و TNFRSF10B به صورت بیماری زا گـــزارش گردید. از آن جا که ژن های مختلفی در بروز ســـرطان نقش دارند بررسی تک تک ژن‌ها در فرد مبتلا علی رغم هزینه بالا، بسیار وقت گیر می باشد بنابرایـــن اگر مجموعه ای از ژن هـــای موثر به صورت پانل هدفمند بررســـی شـــوند مطلوب خواهد بود ضمن این که ممکن اســـت مانند این مطالعه، ژن های غیر رایج به عنوان مظنون اصلی بیماری در نظر گرفته شوند.


[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08 ]

## ❑ ژن MAD1L1

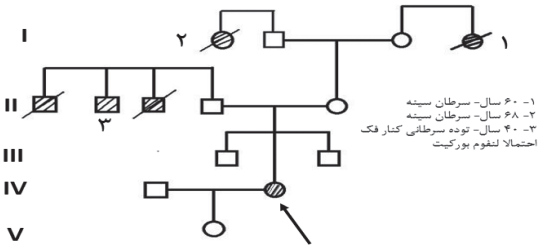
ژن MAD1L1 کد کننده یکی از پروتئین های مرکزیِ کنترل کننده نقطه وارسی دوک تقسیم میتوز است که تضمین کننده تفکیک صحیح کروموزوم ها در متافاز-آنافاز می باشد. اختلال در عملکرد MAD1L1 می تواند منجر به آنیوپلوئیدی و ناپایداری کروموزومی شود که زمینه افزایش احتمال بروز تومورها را فراهم می آورد. توضیحات بیشتر این ژن و نقش آن در کنترل چرخه سلولی در پایگاه های مرجع بیولوژیک موجود است (۱).

## ❑ ژن TNFRSF10B (TRAIL-R2 یا DR5)

ژن TNFRSF10B کد یا کننده یکی از گیرنده های خانواده TNF(Tumor Necrosis Factor) است که با اتصال لیگاند TRAIL مسیر آپوپتوز القا شده توسط مسیر خارجی را فعال می کند. نقص های عملکردی در این گیرنده می تواند موجب فرار سلول از آپوپتوز گردد و نقش آن در انواع مختلف سرطانی (از جمله پستان، سر و گردن و ...) گزارش شده است. اسلاید ضمیمه یک (۴).

## ❑ معرفی مورد

بیمار خانم ۳۶ ساله که از سه سال پیش در طی معاینات پزشکی با تشخیص توده در پستان راست مورد بررسی قرار گرفته و با نمونه برداری و تشخیص پاتولوژی ابتلا به کارسینوم داکتال مهاجم پستان تایید شده و با عمل جراحی ماستکتومی یک طرفه انجام شد. در بررسی خانوادگی سابقه افراد مبتلا به انواع سرطان نیز وجود داشت. (شکل ۱)




**شکل ۱: بررسی سابقه وجود سرطان در دودمان فرد بیمار**

با توجه به سن پایین، شدت بیماری و سابقه خانوادگی مثبت، انجام پنل ژنتیکی ضروری دانسته شد. نمونه خون بیمار بر روی ضد انعقاد گرفته شد و پس از استخراج DNA طبق جدول شماره ۱ (ضمیمه) تعدادی از ژن های مرتبط با سرطان از نظر وجود جهش های بیماری زا مورد بررسی قرار گرفت.

## ❑ روش کار

برای بیمار جهش یابی برای تعدادی ژن مرتبط با استعداد ابتلا به سرطان به صورت Comprehensive Hereditary Cancer Panel طبق جدول شماره یک ضمیمه انجام گردید. نمونه DNA از خون محیطی استخراج و با روش target capture همه اگزون ها و نواحی نزدیک به آن ها آماده سازی و توسط پلتفرم Illumina NovaSeq 6000 توالی یابی انجام گردید (۸). پوشش بالای خوانش ژنی در ژن های هدف (<۲۰×) برای اکثر نواحی گزارش شد و پوشش کلی کدینگ و ±bp10 اطراف اگزون ها کامل بود. با این حال محدودیت های فنی مانند عدم دسترسی کامل به CNV های بزرگ و تکرارها ی ژنی نیز وجود داشت که در مطالعه ذکر شده است.

تفسیر واریانت ها بر اساس دستورالعمل‌های ACMG و شواهد جمع آوری شده از بانک های داده های ژنتیکی صورت گرفت (۹). در گزارش نهایی واریانت ها طبق ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) به عنوان بیماری زا یا بیماری زای احتمالی طبقه بندی شدند. توصیه به تایید نتایج با Sanger و بررسی segregation در خانواده نیز داده شده است.

## ❑ نتایج

• در ژن MAD1L1 بیمار مذکور یک واریانت نقطه‌ای هتروزیگوت c.1866C>G(p.Phe622Leu) شناسایی شد و براساس گزارش بانک اطلاعات ژنتیکی به عنوان Likely Pathogenic طبقه بندی گردید. پوشش ناحیه گزارش شده کامل بوده و نتایج بیوانفورماتیکی و بالینی بر اساس اطلاعات اختصاصی تفسیر شده است.

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08 ]

• در ژن TNFRSF10B نیز یک واریانت حذف با اثر تغییر چارچوب c.137-144+20del شامل بخشی از اگزون و ناحیه اینترونی به صورت هتروزیگوت شناسایی و در گزارش به عنوان Pathogenic گزارش شد. وجود این واریانت در ژن DR5/TNFRSF10B می تواند منجر به ایجاد پروتئین ناقص و از دست رفتن عملکرد آپوپتوتیک شود.

در این بررسی پوشش آزمایش بیش از ۱۰۰% از نواحی هدف (بالاتر از ۲۰x) بود همچنین محدودیت های تکنیکی مانند امکان عدم شناسایی CNV های بزرگ نیز وجود داشت.

## ❑ بحث و نتیجه گیری

### • اثر جهش بر عملکرد ژن MAD1L1

این ژن نقش محوری در نقطه چک دوک تقسیم دارد و جهش هایی که عملکرد آن را تغییر می دهند می توانند موجب آنیوپلوئیدی شوند. آنیوپلوئیدی زمینه ای شناخته شده برای افزایش خطر بدخیمی هاست. شواهد از مطالعات بالینی و مدل های تجربی نشان می دهد که تغییرات در ژن MAD1L1 با افزایش ریسک بروز انواعی از سرطان‌ها همراه است و در مواردی بروز سندرم های نادر مرتبط با جهش های دو آللی نیز گزارش شده است (۲). (برای مثال گزارش های دو آللی در مطالعات اخیر ارتباط با آنیوپلوئیدی و حساسیت به تومور را نشان داده اند).

از منظر طبقه بندی بانک اطلاعاتی ACMG، عوامل ذیل می توانند باعث ایجاد وضعیت Likely Pathogenic شوند:

• اثر پیش بینی شده معنی دار بر ساختار یا عملکرد پروتئین (تغییر اسید آمینه ای در ناحیه بحرانی)

• شواهد همخوان از پایگاه های داده های ژنتیکی که تغییرات مشابه ای را در بیماری های مشابه نشان دهند.

• فقدان فراوانی بالای واریانت در جمعیت های سالم (۳).

با این حال برای تعیین نقش دقیق و ارتباط علت-معلولی نیاز به تایید عملکردی (functional assay) و آنالیز segregation در خانواده وجود دارد. از نظر بالینی، وجود یک واریانت موثر بر عملکرد نقطه چک دوک تقسیم می‌تواند توجیهی برای حضور ناپایداری کروموزومی در تومور باشد که ممکن است بر پاسخ به برخی از درمان ها (مثلا حساسیت به داروهایی که از طریق القای آپوپتوز یا آسیب DNA عمل می کنند) تاثیر داشته باشد این موضوع توسط Kops در مطالعه ای که در سال ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰)، اما چنین تفسیرهایی نیازمند اطلاعات تومورولوژیک و مطالعات بیشتر هستند.

### ❑ اثر جهش بر عملکرد ژن TNFRSF10B

این ژن مسئول تولید گیرنده ای است که از طریق اتصال به لیگاند TRAIL مسیر آپوپتوز خارجی را فعال می کند. موتاسیون های تضعیف کننده عملکرد این گیرنده در انواعی از سرطان‌ها گزارش شده و می‌تواند منجر به مقاومت به آپوپتوز شود. مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که جهش‌ها یا تغییرات ژن DR5 در سرطان های سر و گردن، ریه و دیگر تومورها رخ می دهد (۵). حذف گزارش شده که شامل ناحیه کدینگ و ناحیه نزدیک به محل برش اگزونی است می تواند باعث تولید پروتئین ناقص یا از دست رفتن محدوده اعلان مرگ سلولی گردد و لذا به صورت Pathogenic طبقه بندی شده است (۶).

از منظر بالینی، از دست رفتن عملکرد ژن DR5 می‌تواند راه های مرگ سلولی را در سلول های سرطانی مختل کند و بر انتخاب درمان های هدفمند که از مسیر TRAIL/DR5 استفاده می کنند، تاثیرگذار باشد (۷). با این همه، تفسیر بالینی دقیق نیازمند بررسی این است که آیا این واریانت در تومور به صورت سوماتیک نیز وجود دارد یا فقط در لایه زایا (germ line) می باشد و همچنین سایر مسیرهای آپوپتوز در تومور نیز باید بررسی گردد.

وجود همزمان یک واریانت دگرگون‌کننده در MAD1L1 ناپایداری کروموزومی/آنئوپلوئیدی و یک واریانت غیرفعال‌کننده در TNFRSF10B به همراه از دست رفتن آپوپتوز ممکن است باعث بروز و پیشرفت سرطان شود یعنی افزایش نرخ وقوع اختلالات ژنتیکی به واسطه جهش ژن MAD1L1 به همراه کاهش حذف سلول های معیوب از طریق آپوپتوز با جهش موجود در ژن TNFRSF10B می تواند مسیر تومورژنز را هموارتر کند.

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08 ]

در مطالعاتی که توسط Macartney و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ژن TNFRSF10B انجام شده این موضوع مورد تایید قرارگرفته است (۱۲). همچنین مطالعه ای که توسط Villarroya و همکاران بر روی واریانت های ژن MAD1L1 در سال ۲۰۲۲ و بررسی میزان تومورزایی این واریانت ها شد (۲) نشان داد جهش هتروزیگوت این ژن می توان در بروز و پیشرفت بعضی از تومورها نقش داشته باشد این سناریو سازگار با مدل های مولکولیِ چند ضربه‌ای سرطان است، ولی تایید مستقیم این فرضیه نیازمند مطالعات عملکردی و آنالیزهای بافت-محور است.

در واقع نتیجه گیری کلی را می توان این گونه بیان نمود که آنالیز پنل جامع سرطان در بیمار مورد مطالعه نشان دهنده دو واریانت هتروزیگوت:

•MAD1L1(c.1866C>G Likely Pathogenic)

•TNFRSF10B (c.137_144+20del Pathogenic)

بود هر دو ژن از نظر بیولوژیکی پتانسیل تاثیر در پاتوژنز تومور را دارند: MAD1L1 از طریق ایجاد ناپایداری کروموزومی و TNFRSF10B از طریق کاهش آپوپتوز القا شده توسط TRAIL.

به منظور رسیدن به تفسیر بالینی قطعی تر، تایید Sanger و آنالیز segregation، بررسی سوماتیک تومور و آزمایش‌های عملکردی توصیه می شود. این یافته ها می توانند نقش راهنمایی کننده ای در مدیریت بیماری و مشاوره ژنتیک برای بیمار و خانواده او داشته باشند.

## ❑ پیشنهادات

**۱- تحلیل segregation در خانواده:**

بررسی وجود یا فقدان واریانت در اعضای مبتلا و غیرمبتلا در خانواده جهت تعیین ارتباط ارثی segregation توصیه می شود.

**۲- بررسی بافت تومور (در صورت در دسترس بودن):**

آنالیز سوماتیک/ منطقه ای در تومور (برای مثال با NGS تومور-پنل یا (WES/WGS) جهت بررسی حضور واریانت ها در بافت توموری و تعیین فراوانی آللی سوماتیک می تواند در شکل گیری روش درمان مفید باشد.

**۳- ارزیابی عملکردی:**

انجام آزمایش های in vitro برای مثال بررسی بیان جهش در لایه های سلولی و ارزیابی اثر بر آپوپتوز و نقاط چک میتوز برای اثبات اثر عملکرد واریانت ها توصیه می‌گردد.

**۴- مشاوره ژنتیک:**

مشاوره دقیق برای بیمار و خانواده درباره پیامدهای بالینی، میزان خطر و افراد در معرض خطر و گزینه های پایش و پیشگیری اهمیت ویژه ای دارد.

## ❑ محدودیت ها

• پنل NGS ممکن است قادر به شناسایی برخی انواع تغییرات مانند CNV های بزرگ، جابجایی های ساختاری پیچیده یا اپی ژنتیک نباشد.

• تفسیر علت- معلولی فقط بر پایه توالی ژنتیکی بدون شواهد عملکردی یا segregation محدود است.

• هزینه های انجام این چنین آزمایش هایی برای بیمار بالا بوده ولی با عنایت به اینکه آزمایش هایی که به صورت مجموعه (پانل) انجام می گردد نسبت به انجام تک تک آن‌ها مقرون به صرفه تر می باشد لذا هزینه کلی قابل توجیه می باشد.

• برای بررسی ارتباط دقیق جهش های شناسایی شده در این مطالعه و کارسینومای داکتال پستان و همچنین با توجه به نبود داده های جمعیتی در ایران مطالعات گسترده‌تری باید صورت گیرد.

• بررسی پیش آگهی بیماری بر اساس یافته های به دست آمده، نیاز به مانیتور نمودن بیمار برای مدت طولانی دارد.

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08 ]

## *References:*


*1- NCBI Gene: MAD1L1 (Mitotic arrest deficient 1 like 1). Gene ID: 8379, updated on 19-Nov-2025.*

*2- Thorburn A., TRAIL receptors and apoptosis. Journal of Thoracic Oncology. Volume 2, Issue 6, June 2007, Pages 461-465.*

*3- Illumina — Targeted Gene Sequencing Panels. © 2025 Illumina, Inc. All rights reserved.*

*4- Brancato D. et al., NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to …, MDPI (2025).*

*5- Villarroya-Beltri C. et al., Biallelic germline mutations in MAD1L1 induce a syndrome of aneuploidy and tumor predisposition, Science Advances (2022).*

*6- Atlas of Genetics and Oncology — MAD1L1: alterations associated with chromosomal instability and cancer susceptibility. Keli Lima, Joao Agostinho Machado-Neto, PhD, 2018-02-01.*

*7- Death Receptor 5 (TNFRSF10B) Is Upregulated and TRAIL Resistance Is Reversed in Hypoxia and Normoxia in Colorectal Cancer Cell Lines after Treatment with Skyrin, the Active Metabolite of Hypericum spp …. Marián Babinčák. et al. Cancers 2021, 13(7), 1646; https://doi.org /10.3390 /cancers 13071646.*

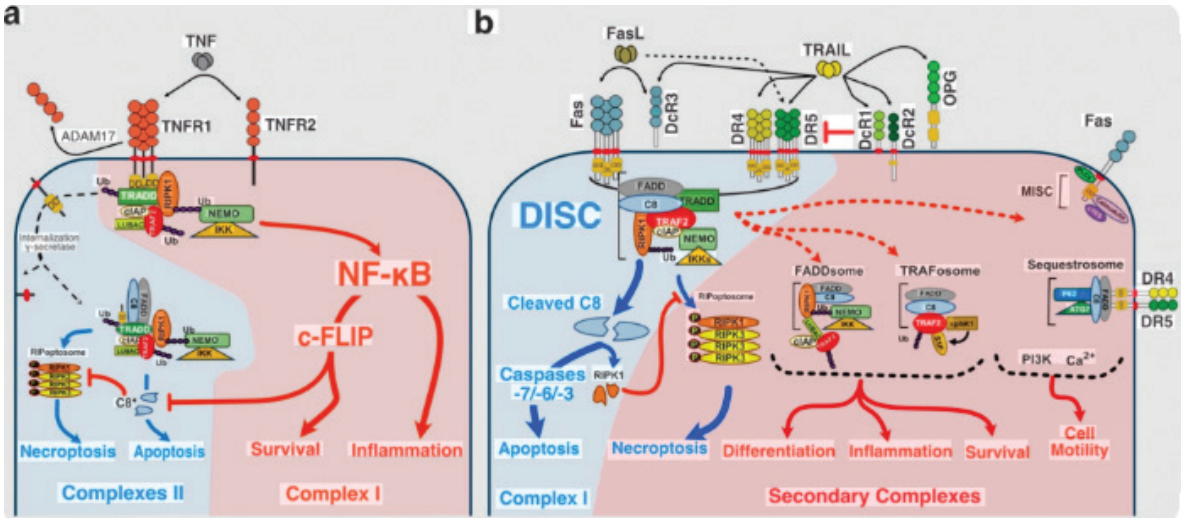
*8- Adams J. et al., Infrequent mutation of TRAIL receptor 2 (TRAIL-R2/DR5). J Adams, et al. Elsevier, Cancer letters, 2005.*

*9- Crowning the Kinetochore: The Fibrous Corona in Chromosome Segregation. Trends Cell Biol.*

*2020 Aug;30(8):653-667. doi: 10.1016/j.tcb.2020.04.006. Epub 2020 May 5.*

*10- Comprehensive NGS Panel Validation for the Identification of Actionable Alterations in Adult Solid Tumors. J Pers Med. 2021 Apr 29;11(5):360. doi: 10.3390/jpm11050360.*

*11- Macartney-Coxson D, et al. Cancer Genet Cytogenet. 2008. (ISSN: 0165-4608, 1873-4456).*


**شکل ضمیمه یک: شماتیک مسیر تحریک آپپتوز خارجی با واسطه TNF**

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08 ]

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AIP | CDKN1B | ERCC4 | GALNT12 | MITF | PMS2 | RET | SOS1 | ABL1 | AURKC | PLCG1 |
| ALK | CDKN1C | ERCC5 | GATA2 | MLH1 | POLD1 | RHBDF2 | SOS2 | ABL2 | AXL | PLEKHG5 |
| ANKRD26 | CDKN2A | ETV6 | GPC3 | MLH3 | POLE | RIT1 | SPRED1 | ACVR2A | BAI3 | PML |
| APC | CEBPA | EXO1 | GPR101 | MRE11A | POLH | RPS20 | SRP72 | ADAMTS20 | BCL10 | POU5F1 |
| ATM | CEP57 | EXT1 | GREM1 | MSH2 | POT1 | RRAS | StK11 | AFF1 | BCL11A | PPARG |
| AXIN2 | CHEK2 | EXT2 | HAVCR2 | MSH3 | PPM1D | RUNX1 | SUFU | AFF3 | BCL11B | PPP2R1A |
| BAP1 | CTNNA1 | EZH2 | HNF1A | MSH6 | PRF1 | SAMD9 | TERC | AKAP9 | BCL2 | PRDM1 |
| BARD1 | CYLD | FAM111B | HOXB13 | MUTYH | PRKAR1A | SAMD9L | TERT | AKT1 | BCL2L1 | PRKDC |
| BLM | DDB2 | FANCA | HRAS | NBN | PTCH1 | SBDS | TINF2 | AKT2 | BCL2L2 | PSIP1 |
| BMPR1A | DDX41 | FANCB | IKZF1 | NF1 | PTEN | SDHA | TMEM127 | AKT3 | BCL3 | PTGS2 |
| BRAF | DICER1 | FANCC | KIF1B | NF2 | PTPN11 | SDHAF2 | TP53 | AR | BCL6 | PTPRD |
| BRCA1 | DIS3L2 | FANCD2 | KIT | NRAS | RAD50 | MAD1L1 | TRIP13 | ARID1A | BCL9 | TNFRSF10B |
| BRCA2 | DKC1 | FANCE | KITLG | NSD1 | RAD51C | SDHC | TSC1 | ARID2 | BCR | SDHB |
| BRIP1 | EFL1 | FANCF | KRAS | NSUN2 | RAD51D | SDHD | TSC2 | ARNT | BIRC2 | |
| BUB1B | EGFR | FANCG | LZTR1 | NTHL1 | RAF1 | SHOC2 | VHL | ASXL1 | BIRC3 | |
| CBL | ELANE | FANCI | MAP2K1 | PALB2 | RASA2 | SLX4 | WRN | ATF1 | BIRC5 | |
| CD70 | EPCAM | FANCL | MAP2K2 | PAX5 | RB1 | SMAD4 | WT1 | ATR | BLNK | |
| CDC73 | ERCC1 | FANCM | MAX | PDGFRA | RECQL | SMARCA4 | XPA | ATRX | BRD3 | |
| CDH1 | ERCC2 | FH | MEN1 | PHOX2B | RECQL4 | SMARCB1 | XPC | AURKA | BTK | |
| CDK4 | ERCC3 | FLCN | MET | PMS1 | RESt | SMARCE1 | XRCC2 | AURKB | CARD11 | |
| CASC5 | CRBN | EP400 | FGFR4 | GRM8 | ING4 | LIFR | MDM2 | NCOA1 | PAX3 | |
| CCND1 | CREB1 | EPHA3 | FLI1 | GUCY1A2 | IRF4 | LPHN3 | MDM4 | NCOA2 | PAX7 | |
| CCND2 | CREBBP | EPHA7 | FLT1 | HCAR1 | IRS2 | LPP | MLL | NCOA4 | PAX8 | |
| CCNE1 | CRKL | EPHB1 | FLT3 | HIF1A | ITGA10 | LRP1B | MLL2 | NFE2L2 | PBRM1 | |
| CD79A | CRTC1 | EPHB4 | FLT4 | HLF | ITGA9 | LTF | MLL3 | NFKB1 | PBX1 | |
| CD79B | CSF1R | EPHB6 | FN1 | HOOK3 | ITGB2 | LTK | MLLT10 | NFKB2 | PDE4DIP | |
| CDH11 | CSMD3 | ERBB2 | FOXL2 | HSP90AA1 | ITGB3 | MAF | MMP2 | NIN | PDGFB | |
| CDH2 | CTNNB1 | ERBB3 | FOXO1 | HSP90AB1 | JAK1 | MAFB | MN1 | NKX2-1 | PDGFRB | |
| CDH20 | CYP2C19 | ERBB4 | FOXO3 | ICK | JAK2 | MAGEA1 | MPL | NLRP1 | PER1 | |
| CDH5 | CYP2D6 | ERG | FOXP1 | IDH1 | JAK3 | MAGI1 | MTOR | NOTCH1 | PGAP3 | |
| CDK12 | DAXX | ESR1 | FOXP4 | IDH2 | JUN | MALT1 | MTR | NOTCH2 | PIK3C2B | |
| CDK6 | DCC | ETS1 | FZR1 | IGF1R | KAT6A | MAML2 | MTRR | NOTCH4 | PIK3CA | |
| CDK8 | DDIT3 | ETV1 | G6PD | IGF2 | KAT6B | MAP2K4 | MUC1 | NPM1 | PIK3CB | |
| CDKN2B | DDR2 | ETV4 | GATA1 | IGF2R | KDM5C | MAP3K7 | MYB | NTRK1 | PIK3CD | |
| CDKN2C | DEK | FAM123B | GATA3 | IKBKB | KDM6A | MAPK1 | MYC | NTRK3 | PIK3CG | |
| CHEK1 | DNMT3A | FAS | GDNF | IKBKE | KDR | MAPK8 | MYCL1 | NUMA1 | PIK3R1 | |
| CIC | DPYD | FBXW7 | GNA11 | IL2 | KEAP1 | MARK1 | MYCN | NUP214 | PIK3R2 | |
| CKS1B | DSt | FGFR1 | GNAQ | IL21R | KLF6 | MARK4 | MYD88 | NUP98 | PIM1 | |
| CMPK1 | EML4 | FGFR2 | GNAS | IL6St | LAMP1 | MBD1 | MYH11 | PAK3 | PKHD1 | |
| COL1A1 | EP300 | FGFR3 | GPR124 | IL7R | LCK | MCL1 | MYH9 | PARP1 | PLAG1 | |

**جدول ضمیمه ۱: پانل ژنتیکی انجام شده شامل ژن های جهش یابی شده در این مطالعه**

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-09-08 ]