تشخیص بالینی و مولکولی بیماری نیمن پیک

• دکتر صادق ولیان بروجنی
استاد ژنتیک مولکولی پزشکی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم
گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک
svallian@sci.ui.ac.ir

• نسیم ابراهیمی
کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم
گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک

چکیده

نیمن پیک (Niemann- Pick Disease, NPD)، بیماری ذخیره لیزوزومی با وراثت اتوزومی مغلوب است که سبب متابولیسم غیرطبیعی لیپیدها می گردد. این بیماری از لحاظ بالینی به چهار نوع A، B، C و D دسته بندی می شود. انواع A و B هر دو در اثر نقص در ژن SMPD1 و C و D، در اثر جهش یا نقص در یکی از ژن های NPC1 و NPC2 کنترل کننده متابولیسم کلسترول ایجاد می شوند. تشخیص بیماری NPD بر اساس ارزیابی بالینی و سپس آزمایش های بیوشیمیایی و در پایان تشخیص مولکولی است. بررسی مولکولی نیز شامل تعیین توالی، استفاده از پنل های چند ژنی و همچنین استفاده از روش های غیر مستقیم با به‌کارگیری مارکرهای چند شکلی واقع در ناحیه ژن‌های موثر در بیماری می باشد. در این نوشتار مروری بر معرفی بیماری نیمن پیک و تشخیص آن با تاکید بر انواع A و B صورت گرفته است.

کلمات کلیدی: اسید اسفنگومیلیناز، تشخیص مولکولی، نیمن پیک، NPD، SMPD1

مقدمه

نیمن پیک[1] (NPD) به گروهی از بیماری های ذخیره‌ای لیزوزومی با وراثت اتوزومی مغلوب اطلاق می شود که به صورت هتروژن است و به سبب اختلال در روند متابولیسم اسفنگولیپیدها و یا اختلال در مسیر استریفیکاسیون و حمل و نقل کلسترول ایجاد می شود. به علت ویژگی های بالینی و پاتولوژیکی متنوع این بیماری، افرادی که به این بیماری مبتلا هستند در دو گروه قرار می گیرند (۱). دسته اول بیمارانی هستند که به دلیل نقص در آنزیم اسید اسفنگومیلیناز (ASM)[2] به این بیماری مبتلا شده اند و بسته به نوع و موقعیت جهش هایی که در ژن رمز کننده این آنزیم اتفاق می‌افتد، ممکن است به نوع A یا B آن مبتلا باشند (۲). گروه دوم (نوع C (C1), D (C2)) دارای جهش در یکی از دو ژن رمز کننده پروتئین های درگیر در انتقال کلسترول به نام های NPC1 و NPC2 هستند که این امر سبب تجمع درون سلولی کلسترول می گردد(۳). این ژن ها به ترتیب در جایگاه های کروموزومی 18q11-q12 و 14q24.3 واقع شده اند (۲). نقایص ژنی NPC1 و NPC2 موجب اختلال در حمل و نقل داخل سلولی کلسترول و دیگر لیپیدهای داخل سلول می شوند و تجمع غیر طبیعی کلسترول را در بافت هایی نظیر مغز استخوان، کبد و طحال را در پی دارند. طبق مطالعات انجام شده در بیماران با نیمن پیک نوع C و D اتصال و الحاق کلسترول به لیزوزوم نرمال می‌باشد و فقط در مسیر حمل و نقل کلسترول به شبکه اندوپلاسمی اختلال ایجاد می گردد (٤). این بیماران هپاتواسپلنومگالی (بزرگ شدن همزمان کبد و طحال) را به صورت خفیف

1-Niemann-Pick Disease
2- Acid sphingomyelinase

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

تر نسبت به نوع A و B دارند ولی سیستم عصبی مرکزی شان به طور جدی تحت تأثیر قرار گرفته است (Schuchman & Wasserstein 2015). از آنجایی که در ایران نرخ بروز نوع A و B بیماری بالاتر است، به همین جهت در این نوشتار با تاکید بر روی این گروه تنظیم شده است.

در نوع A بیماری کمبود آنزیم ASM شدیدتر است (۵٪ افراد سالم)، این در حالی است که بیماران نوع B، دارای سطح بالاتری از این آنزیم می باشند (۶۰-۱۰٪ افراد سالم). در واقع نوع A، فرم شدید بیماری می باشد و باعث تخریب سیستم عصبی می‌گردد. این نوع در دوران کودکی بروز می کند و باعث مرگ در ۳ سال اول زندگی می‌گردد. از علائم نوع A می‌توان به هپاتواسپلنومگالی، هایپوتونیای شدید و عقب ماندگی ذهنی- حرکتی اشاره کرد. نوع B، فرم خفیف تر و غیرعصبی بیماری NPD می باشد. این نوع معمولا سیستم عصبی را درگیر نمی کند و فرد بیمار تا دوران بزرگسالی زنده می ماند (۵). NPD نوع C در سطح بیوشیمیایی و مولکولی شیوع بالاتری نسبت به NPD نوع A و B دارد.

نشانگان بالینی نیمن پیک نوع A و B

اولین گروه از بیماران نیمن پیک به دلیل نقص در آنزیم اسید اسفنگومیلیناز (ASM) می باشند و بسته به نوع و موقعیت جهش هایی که در ژن رمز کننده این آنزیم (SPMD1) اتفاق می افتد، ممکن است به نوع A یا B آن مبتلا باشند. نوع A (NPA) ، فرم حاد و عصبی بیماری است و سبب تخریب سیستم عصبی مرکزی می‌گردد. اغلب این بیماران با هپاتواسپلنومگالی، اسهال و استفراغ در میانگین سن سه ماه شناسایی می‌شوند. بزرگ شدن کبد و طحال تا جایی ادامه می یابد که بیشتر حفره شکمی و لگنی را اشغال می کند.

از دیگر علائم این نوع، زوال عصبی پیشرونده همراه با هایپوتونیای شدید است. این بیماران به علت هایپوتونیای شدید، مک زدن ضعیف شیر و فشرده شدن معده شان نمی توانند به میزان کافی کالری مصرف کنند. در ۵۰٪ کودکان مبتلا، یک نقطه قرمز آلبالویی در ماکولای چشم شان ایجاد می گردد و در ادامه با اضافه شدن آسیب های نورولوژیکی و اختلالات تنفسی ناشی از عفونت های ریوی، در نهایت مرگ نوزاد در سه سال اول زندگی اتفاق می افتد. در مقابل بیماران نوع B (NPB) ، علائم آشکاری از اختلال در سیستم عصبی مرکزی نشان نمی دهند اما هپاتواسپلنومگالی در این بیماران شدیدتر است و با نارسایی های کبدی همراه است. این نوع از نظر بالینی هتروژن است و سن شروع، علائم و شدت بیماری در بین بیماران متغیر می‌باشد. در این بیماران ریه هایشان نیز درگیر می شود و عملکرد ریوی آن ها اغلب به خطر می افتد. بیماران این نوع اغلب محدودیت رشد و تاخیر در شروع سن بلوغ دارند. از دیگر علائم رایج این بیماران، کوفتگی بدن، درد مفاصل و استخوان ها است که با گذشت زمان بدتر می شود.

برخی از بیماران نوع B اختلالات دیگری از قبیل خونریزی، مشکلات کبدی، پارگی طحال و بیماری های قلبی وابسته به عروق کرونری یا دریچه های قلبی دارند. در نهایت بیماران به علت مشکلات تنفسی و کبدی در بزرگسالی فوت می کنند (۷, ۶, ۲, ۱). در هر دو بیماران نوع A و B، سلول های اسفنجی[1] مانند در مغز استخوان شان دیده شده است که علت اصلی درد استخوانها، مفاصل و شکستگی استخوانها در این بیماران همین است. به دلیل اختلالاتی که این بیماران در کبد و طحال‌شان دارند، اغلب دارای هماتولوژی غیرطبیعی هستند و شواهدی مبنی بر وجود لیپید در پلاسمایشان وجود دارد و همچنین درصد پلاکت خون و میزان HDL[2] در این بیماران کاهش و میزان LDL[3] و تری گلیسیرید افزایش می یابد (شکل ۱) (۳).

1- Foam cells
2- High-density lipoprotein
3- Low-density lipoprotein

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

شکل ۱- کودکان مبتلا به نیمن پیک نوع A و B:
شکل a و b به ترتیب کودکان مبتلا به NPA و NPB را نشان می‌دهد که حاکی از صورت نسبتا درشت و شکم ورم کرده آن‌ها است (۸).

اپیدمیولوژی

نیمن پیک به عنوان یک بیماری اتوزوم مغلوب نادر شناخته شده است و اطلاعات محدودی در مورد جمعیت و بروز آن موجود می باشد. چندین مطالعه نرخ شیوع نوع A و B را حدود ۱ در هر ۱۵۰۰۰۰ تولد زنده تخمین زده‌اند (۹, ۱). با این حال تخمین صحیح میزان بروز بیماری به اطلاعات حاصل از آزمایشگاه‌هایی که تست‌های بیوشیمیایی افراد مشکوک را انجام می‌دهند بستگی دارد و نسبت به غربالگری جمعیت از درجه اطمینان بالاتری برخوردار است. تنها جمعیتی که غربالگری مبتنی بر DNA برای NPD حاصل از نقص ASM انجام دادند، جمعیت یهودیان اشکنازی بود که فراوانی ناقلین ۳ موتاسیون خاص مسبب NPD نوع A را بین ۱:۹۰ تا ۱:۱۲۰ نفر تخمین زدند. در جدول ۱ لیستی از ۱۰ موتاسیون شایع در جهان آورده شده است (۱۰). در مجموع این شواهد نرخ بروز این فرم از ناهنجاری را بین یهودیان اشکنازی حدود ۲ تا ۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر پیشنهاد می کند (۱۱, ۳). در حال حاضر به منظور بررسی موتاسیون ها، اطلاعات جمعیتی حدود ۱۰۰۰ نفر در دانشکده پزشکی Mount Sinai وجود دارد. حدود ۳۰۰ نفر از این بیماران به نوع A مبتلا هستند که ٪۶۰ آن ها را یهودیان اشکنازی تشکیل می دهند. بیماران باقی مانده مربوط به بیش از ۴۰ کشور هستند که اغلب آن ها مربوط به آمریکای شمالی و اروپای غربی هستند. در این بین آسیا کمترین تعداد را به خود اختصاص داد (۲). در مطالعه ای که به منظور تخمین نرخ بروز بیماری های ذخیره لیزوزومی از سال ۱۹۹۶تا ۲۰۰۷ در ایران (تهران) انجام شد، فقط ۳۱ نفر در این ۱۰ سال به بیماری های ذخیره لیزوزومی مبتلا شدند که در بین این بیماری ها، نیمن پیک بیشترین تعداد را به خودش اختصاص داد (۱۱ نفر) (۱۲).

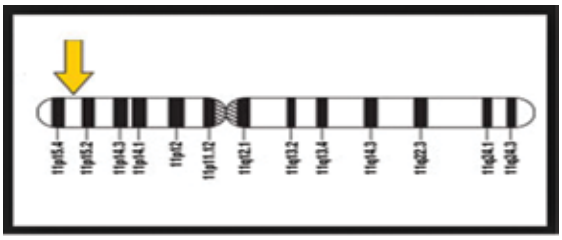
جدول ۱- ۱۰ موتاسیون شایع جهان در ژن SMPD1

موتاسیونهای شایع در جهان	جمعیت مورد بررسی
p.R610del	جزایر قناری، آفریقای شمالی، اسپانیا
p.W32X	ایتالیا
p.F333SfsX52	یهودیان اشکنازی
p.L304P	یهودیان اشکنازی
p.R498L	یهودیان اشکنازی
p.H423Y	عربستان سعودی
p.R3AfsX76	چین
p.H284SfsX7	چین
p.R3AfsX76	چین
p.A484E	اسپانیا

ژنتیک مولکولی

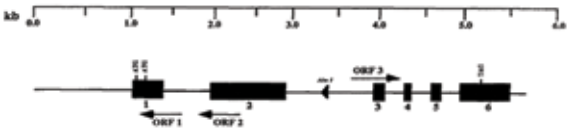
نوع A و B بیماری NPD به علت جهش هایی که در ژن رمزکننده ASM به نام اسفنگومیلین فسفودی‌استراز (sphingomyelin phosphodiesterase 1, SMPD1) رخ می‌دهند، بروز می کنند. اولین تلاش برای شناسایی توالی ژن SMPD1 در سال ۱۹۸۹ انجام شد. با توجه به نتایج، جایگاه ژن SMPD1 که طول آن در حدود 5kb می‌باشد را در کروموزوم ۱۱ و ناحیه p15.1-p15.4 تعیین کردند (شکل ۲) (۱۳).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]



شکل ۲- موقعیت کروموزومی ژن SMPD1 انسانی

ژن SMPD1 در انسان بر روی کروموزوم ۱۱ و ناحیه p15.1-p15.4 واقع شده است (/http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview) در سال ۱۹۹۲ ساختار ژن SMPD1 مشخص شد. براین اساس مشخص شد که ژن SMPD1 متشکل از ٦ اگزون می باشد که کوتاه ترین اگزون آن ۷۷ جفت باز و بلندترین آن ۷۷۳ جفت باز است و همچنین دارای ۵ اینترون می‌باشد که طول آن ها از ۱۵۳ تا ۱۰۵۹ جفت باز متغیر است (شکل۳) (۱۳).



شکل ۳- نمای شماتیک ژن SMPD1 انسان

جعبه های سیاه و خطوط مستقیم به ترتیب بیانگر اگزون‌ها و اینترون ها هستند. دو کدون آغازین و اولین کدون پایانی که در فریم می باشند نیز مشخص شده اند. موقعیت سه ORF احتمالی دیگر علاوه بر ORF اصلی تولید کننده پروتئین و جهت رونویسی با فلش ها مشخص شده اند (۱۳).

این ژن دارای قالب باز خواندن (ORF, open reading frame) به طول ۱۸۹۰ جفت باز بوده که پروتئین ASM که شامل ٦۲۹ اسید آمینه می باشد را رمز می نماید. ASM گلیکوپرتئینی است که برش هیدرولیتیک اسفنگومیلین را کاتالیز می کند که در نتیجه این برش فسفوکولین و سرامید در لیزوزوم تولید می شود. این آنزیم نقش مهمی در تنظیم متابولیکی فعالیت زیستی اسفنگولیپیدها، تمایز سلولی، پاسخ های ایمنی و التهابی، آپوپتوز، نقل و انتقال بین سلولی کلسترول و متابولیسم ایفا می کند (۱۵, ١٤). ASM به سرعت از لیزوزوم به قسمت بیرونی غشای پلاسمایی منتقل می شود و در آنجا اسفنگومیلین را به سرامید تبدیل می کند که این باعث سازماندهی مجدد میکرو دومین های غشایی یا ساختارهای قایق مانند می شود و رویدادهای سیگنالینگ پایین دست را تحریک می کند (۱۵, ۲).

شایان ذکر است که SMPD1 در ناحیه مهر شده (ایمپرینت)[1] ژنوم انسان واقع شده است و مطالعات اخیر نشان داده است که بیان این ژن ترجیحا از کروموزوم به ارث رسیده از مادر صورت می گیرد (۱۵, ۲).

مکانیسم مولکولی

اولین بیمار مبتلا به بیماری نیمن پیک نوع A در سال ۱۹۱٤ مورد توصیف قرار گرفت و در سال ۱۹۳۰ مشخص شد که لیپید تجمع یافته در بافت آن ها اسفنگومیلین می باشد. اما امروزه مشخص شده است که علاوه بر اسفنگومیلین، سایر چربی‌ها مانند کلسترول و گانگلیوزید نیز در بافت های این بیماران تجمع می یابد که منجر به ایجاد ناهنجاری هایی در عملکرد سلول می شود. بسیاری از یافته های بالینی در بیماران نیمن پیک به احتمال زیاد مرتبط با تجمع لیپیدها در لیزوزوم ها و اندوزوم ها می باشد که باعث اختلال در عملکرد آن‌ها می شود. تجمع اسفنگومیلین در سیستم عصبی مرکزی از جمله cerebellum منجر به ناهماهنگی حرکتی[2]، نارسا گویی[3] و اشکال در بلع[4] می شود. علاوه بر مغز، تجمع لیپیدها در طحال، کبد، ریه و مغز استخوان نیز مشاهده می شود که می تواند در عملکرد هریک از آن ها اختلالاتی ایجاد کند. با این حال همانطور که در پیش تر نیز توضیح داده شد، آنزیم ASM در شکل گیری طبیعی غشا و و عملکرد آن نیز نقش دارد. بنابراین، اختلالات غشایی نیز

1- Imprinted
2- Ataxia
3- Slurring of speech
4- Dysphagia

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

ممکن است در روند بیماری زایی نقش ایفا کند. از طرف دیگر داده های به دست آمده از موش های knockout نیز حاکی از دخالت ASM در مسیرهای پیام رسانی سلولی است و بنابراین نقص در عملکرد این آنزیم می‌تواند سبب اختلال در مسیرهای پیام رسانی شود. به عنوان مثال در کودکانی که کمبود ASM دارند، اختلالات رشدی دیده می شود که این به سبب اختلال در مسیر سیگنالینگ IGF-1[1] می‌باشد. به این ترتیب نقص در ASM می‌تواند با تاثیرگذاری بر متابولیسم لیپیدی، عملکرد غشای سلولی و مسیرهای پیام رسانی سلولی در روند بیماری زایی نیمن پیک دخالت داشته باشد (۱۶, ۱۵, ۳).

نیمن پیک در ایران

اولین مورد این بیماری در سال ۲۰۰٤ توسط مجتهدزاده و همکارانش گزارش شد. بیمار کودکی ٤ ماهه بود که به علت بیقراری و وجود توده شکمی در بخش اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری بستری شد و سپس با توجه به علائم بالینی موجود در بیمار و آزمایش های پاراکلینیک انجام شده تشخیص نهایی نیمن پیک نوع A بود (۱۷). در همان زمان معتمدی و همکارانش نیز یک مورد NPB گزارش کردند و دوره بالینی بیمار را توصیف نمودند(۱۸). گروهی نیز یک مطالعه ۱۰ ساله روی بیوپسی کبد در مرکز پزشکی کودکان در تهران به منظور تخمین نرخ بیماری های ذخیره ای انجام دادند و متوجه شدند در بین بیماری های ذخیره ای، بیشترین میزان بروز را نیمن پیک دارد (۱۲). گله داری و همکارانش در سال ۲۰۱۳ یک حذف گزارش نشده از اسید آمینه گوانین (c.740delG) در اگزون ۲ ژن SMPD1 گزارش کردند که در نهایت منجر به ایجاد یک کدون پایان زودرس و پروتئین کوتاه شده می شد و سبب بروز NPD نوع A می گشت (۱). منشادی و همکارانش نیز ٦ موتاسیون رایج را در ایران شناسایی کردند که لیست آن ها در جدول ۲ آورده شده است (۱۹). عابدینی و همکاران نیز جهش بیماری‌زا p.L137P را در جمعیت شمال غرب ایران در ژن SMPD1 گزارش کردند (۲۰).

جدول۲- لیست موتاسیونهای گزارش شده در ژن SMPD1 در ایران

موتاسیون	منبع
p.N385K	(۱۹)
p.V36A	(۱۹)
c.1417–1418delCT	(۱۹)
p.A487V	(۱۹)
c.1033-1034insT	(۱۹)
c.573del T	(۱۹)
c.740delG	(۱)
p.L137P	(۲۰)

تشخیص بیماری نیمن پیک نوع A و B

الف) تشخیص بالینی

اولین روش دقیق تشخیص بالینی بیماری نیمن‌پیک، بررسی سیستم رتیکولواندوتلیال، به خصوص مغز استخوان، کبد و طحال با استفاده از میکروسکوپ الکترونی است که چنانچه سلول های اسفنجی (کف آلود) مشاهده شود نشان از نیمن پیک دارد. CT-SCN مغزی نیز کوچک شدن مغز در این بیماران را نشان می دهد (بخصوص نوع A) (۱۸, ۱۷). روش تشخیصی دیگر روشی بیوشیمیایی بر مبنای سنجش فعالیت آنزیم ASM می باشد که در افراد مبتلا کمتر از ۱۰٪ افراد کنترل می باشد. با این وجود فعالیت باقی مانده در سلول های سفید خون بیشتر است. سنجش فعالیت اسفنگومیلیناز با روش‌های in vitro در لوکوسیت ها، بافت ها یا سلول های کشت شده با استفاده از سوبستراهای طبیعی (اسفنگومیلین که جز کولین آن با مواد رادیواکتیو نشاندار شده است) انجام می شود. به طور کلی فیبروبلاست پوستی دارای بیشترین فعالیت ASM طبیعی است و پایدارترین و قابل اعتمادترین منبع برای تایید فقدان عملکرد آنزیمی در افراد مبتلا به NPD است. البته گزارش‌ها حاکی از این است که در سال های اخیر به دلیل فقدان اختصاصیت برخی از سوبستراهای صناعی تجاری تشخیص

1- Insulin-like growth factor 1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

برخی از بیماران از قلم افتاده است. بنابراین، آزمایشگاه ها باید روش مورد استفاده خود را ارزیابی نمایند و پزشکان باید در نهایت دوباره بیمار را بر اساس سابقه خانوادگی بیماری NPA/B مورد بررسی قرار دهند (۲۱).

برای تشخیص پیش از تولد، سنجش اسفنگومیلیناز در اکثر موارد روش انتخابی است، زیرا بر روی نمونه های پرزهای کوریونیک بدون کشت قابل انجام است و به سرعت نیز جواب آن حاضر می شود. فعالیت اختصاصی آنزیم به طور قابل توجهی در نمونه‌های ویلوس کوریونی[1] و یا سلول های مایع آمنیوتیک کشت شده بیشتر است اما استفاده از این منابع زیستی، جواب آزمایش را حداقل به میزان ۳ هفته به تاخیر می اندازد (۲۲, ۲۱).

ب) تشخیص مولکولی

بررسی مستقیم:

بررسی جهش ها بر روی نمونه های ویلوس کوریونی کشت نشده برای تشخیص پیش از تولد مناسب است به خصوص در جمعیت هایی مانند یهودیان اشکنازی، آفریقای شمالی و صرب ها که آلل های جهش یافته شایعی دارند. حسن روش های تشخیص مولکولی این است که آزمایشگاه‌های زیادی وجود دارد که تجربه تشخیص مولکولی دارند اما تعداد کمی آزمایشگاه در تشخیص اسفنگومیلیناز مهارت دارند. در تشخیص پیش از تولد با روش های مولکولی ضروری است خطای آلودگی با نمونه مادری مورد توجه قرار گیرد روش‌های آزمایش مولکولی برای تشخیص بیماری NPA/B شامل تست تک ژنی و استفاده از پنل چند ژنی می‌باشد. تست تک ژنی برای افرادی به کار می رود که در جمعیت هایی می باشند که در آن نوع‌های بیماری زای شایعی از SMPD1 وجود دارد. به عنوان مثال افرادی که اشکنازی هستند و دارای بیماری شدید تحلیل رونده عصبی می باشند. همینطور افرادی از شمال آفریقا، یا شیلی، عربستان سعودی و ترکیه را شامل می شود. در این شرایط ابتدا بررسی هدفمند با روش هایی مانند ارزیابی نواری (Strip assay) یا روش میکروارایه APEX تعداد زیادی جهش به طور همزمان مورد بررسی قرار می گیرد. اگر این بررسی هدفمند قادر به شناسایی هر دو نوع بیماری زا نبود، توالی یابی کامل ژن SMPD1 در این افراد روش نهایی می باشد (۲۱). در جدول شماره ۳ لیستی از پرایمرها جهت تعیین توالی اگزون های ژن SMPD1 آورده شده است (۲۳).

جدول۳- لیستی از پرایمرها جهت تعیین توالی اگزونهای ژن SMPD1

اگزون	توالی نوکلئوتیدی پرایمر 5′>3′
۱	TGA CAG CCG CCC GCC ACC GAG AGA CAG GAA ACA GCT ATG ACC TCC ATC AGG GAT GCA TT
۲	TC CTC TGC TCT GCC TCT GAT TTC TCA CCA T CAG GAA ACA GCT ATG ACA ATC AGA GAC AAT GCC CCAGGT TCC CTT CT
۲	CAG GAA ACA GCT ATG ACT CCT CTG CTC TGC CTC TGATTT CTC ACC AT AAT CAG AGA CAA TGC CCC AGG TTC CCT TCT
۳ و ٤	CCC AGC ACA GGA GGA CCA GGA TTG GAA CAG GAA ACA GCT ATG ACG GGA CAA CAG GGA TGG TGAGAT GCT CA
٥ و ٦	TCT CAC CAT CCC TGT TGT CCC ATG ′ CAG GAA ACA GCT ATG ACG CTT TTT CAC CCT TTC CTACAT CAA GAA CT

1- Chorionic villus sampling

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

پنـل چند ژنی معمـولا شـامل ژن SMPD1 و چند ژن دیگر می باشـد که ممکن است برای تشخیص تفکیکی بین بیماری‌های لیزوزومی که علائم مشابه هم دارند در آزمایشگاه در نظر گرفته شوند. جدول ٤ خلاصه‌ای از تست‌های ژنتیک مولکولی برای نقص اسـید اسـفنگومیلیناز را نشان می دهد (٢٤، ٢١).

جدول ٤- تست های ژنتیک مولکولی در شناسایی جهش های ژن SMPD1

ژن	روش مورد استفاده	نسبت پروباندهای مبتلا به نوع‌های بیماریزا که با این روش قابل شناسایی هستند
SMPD1	ارزیابی نواری یا میکروارایه	٪٩٠
	توالی یابی	٪٩٥<
	بررسی هدفمند حذف یا مضاعف شدگی ژن	نامعلوم

بررسی غیر مستقیم توسط پیوستگی

تـا کنون بیش از ١٢٠ جهش مرتبـط با بیماری NPD شناسـایی شده است و تعداد جهش هایی که منجر به این بیماری می شوند به طور مداوم در حال افزایش می باشند. یافته ها نشان می دهد که بررسی مستقیم جهش‌ها به دلیل تنـوع زیاد جهـش ها و نیاز به تجزیـه و تحلیل حدود ٥ کیلو جفت باز توالی ژنومی، یک فرآیند پرهزینه و زمان‌بر خواهـد بود. بنابرایـن امروزه از روش هایـی با عملکرد بالا برای تشـخیص ژنتیکی این بیماری استفاده می شود. بررسـی غیرمسـتقیم جهش ها از طریق بررسی پیوستگی مارکرهـای چند شـکلی روش انتخابی برای تشـخیص ژنتیکـی بیماری می باشـد. در روش غیرمسـتقیم هر چه تعداد مارکرهای گویا بیشتر باشد، اطمینان بیشتری حاصل می شود (٢٥).

بر همین اسـاس اخیرا در یکی از مطالعات انجام شـده بر روی تعـدادی از مارکرهای واقـع در ناحیه ژنی SMPD1 چند شـکلی تـک نوکلئوتیـدی rs1542705 را به عنوان اولین نشـانگر آگاهی دهنده در تشـخیص مولکولی بیماری نیمن پیک با اسـتفاده از تحلیل پیوسـتگی در جمعیت ایران معرفی شـد (٢٦). در ادامه این مطالعه تعداد بیشـتری مارکر چند شـکلی در جمعیت ایران مورد شناسایی قرار گرفته اند (مطالعات منتشر نشده مولفین). جدول شماره ٥ نیز تعدادی از پلی مورفیسـم های چند نوکلئوتیدی شناسـایی شـده در جمعیت ایران نشان داده شده است.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

جدول ۵- مارکرهای چند شکلی واقع در ناحیه ژنی **SMPD1** در جمعیت ایران

روش مورد استفاده	توالی نوکلئوتیدی پرایمر	نشانگر
ARMS PCR	5-′ CTTCATTGAGGGCAACCACTCCT-3′(FO) 5-′ AGGGAGGGCCAGGAGCAGTA-3′ (RO) 5-′ AAAAGCCTGGTGCGGCAATAC-3′ (RN.G) 5-′ AAAAAGCCTGGTGCGGCAATAG-3′ (RN.C)	rs1050239
RFLP	5′-TCCTGGAGTTGGTGGGATAG-3′(F) 5′-GGTATGTTTGCCTGGGTCAG-3′ (R)	rs1050239
RFLP	5′-AGTAGTCGACATGGGCAGGATGTGTGG-3 ′(F) 5′-AGTAGTGTCGACTTGCCTGGTTGAACCAC AGC-3′ (R)	rs1050239
ARMS PCR	5-′ TGGGCCTGATAATTTAAAGGGG-3′ (FO) 5-′CAGAGGGCGAAGGGAAAGTTT-3 ′(RO) 5-′ TGTTTGACGAGTGCTTCTGATGA-3′ (RN.T) 5-′TGTTTGACGAGTGCTTCTGATGG-3′ (RN.C)	rs1542705
ARMS PCR	5-′ TTAATCCTGGTGAGTGAGGCA -3′ (FO) 5-′ GTGGCCCTTATGGTAGAGAAAC -3′ (RO) 5-′ AGGACCACGTGAGAGCTACC -3′ (RN.G) 5-′ AGGACCACGTGAGAGCTACT -3′ (RN.C)	rs67992843
RFLP	5′-AGGGCTGGCTAGGGTCCAG-3′ (FO) 5′-AGCCCCAGCACTCCTTTCG-3′ (RO)	rs1050228

References

1- Galehdari H, Tangestani R, Ghasemian S. New single nucleotide deletion in the SMPD1 gene causes niemann pick disease type A in a child from Southwest Iran: a case report. Iranian journal of pediatrics. 2013;23(2):233.

2- Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;29(2):237-47.

3- Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH. Types A and B Niemann–Pick Disease. Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide. 2012:80-6.

4- Lloyd-Evans E, Morgan AJ, He X, Smith DA, Elliot-Smith E, Sillence DJ, et al. Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. Nature medicine. 2008;14(11):1247-55.

5- Aykut A, Karaca E, Onay H, Ucar SK, Coker M, Cogulu O, et al. Analysis of the sphingomyelin phosphodiesterase 1 gene (SMPD1) in Turkish Niemann–Pick disease patients: Mutation profile and description of a novel mutation. Gene. 2013;526(2):484-6.

6- Vanier M. Niemann-Pick diseases. Handbook of clinical neurology. 2012;113:1717-21.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

7- Elder DE, Ferrell LD, Kakar S. Liver pathology: Demos Medical Publishing; 2011.

8- Ranganath P, Matta D, Bhavani GS, Wangnekar S, Jain JMN, Verma IC, et al. Spectrum of SMPD1 mutations in Asian-Indian patients with acid sphingomyelinase (ASM)-deficient Niemann–Pick disease. American Journal of Medical Genetics Part A. 2016.

9- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. Jama. 1999;281(3):249-54.

10- Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, et al. SMPD1 mutation update: database and comprehensive analysis of published and novel variants. Human mutation. 2016;37(2):139-47.

11- Obstetricians ACo, Gynecologists. Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. ACOG Committee Opinion no. 442. Obstet Gynecol. 2009;114(4):950-3.

12- Farzaneh M, Maryam M, Soroush S, Mandana A, Fatemeh M. Liver Storage Disease in Iran: A Ten Year Study of Liver Biopsies in Children Medical Center Hospital in Tehran-Iran. Hepatitis monthly. 2011;2011(8, Aug):652-5.

13- Schuchman EH, Levran O, Pereira LV, Desnick RJ. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1). Genomics. 1992;12(2):197-205.

14- Ion G, Fajka-Boja R, Kovács F, Szebeni G, Gombos I, Czibula Á, et al. Acid sphingomyelinase mediated release of ceramide is essential to trigger the mitochondrial pathway of apoptosis by galectin-1. Cellular signalling. 2006;18(11):1887-96.

15- Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. Pediatric endocrinology reviews: PER. 2016;13:674.

16- Smith EL, Schuchman EH. The unexpected role of acid sphingomyelinase in cell death and the pathophysiology of common diseases. The FASEB journal. 2008;22(10):3419-31.

17- Mojtahedzadeh F, Qasemi M. Niemann Pick type A, a case report. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2006;16(53):112-8.

18- Kalantar-Motamedi M, Khoddami M, Naseri M. Type B Niemann-Pick Disease: report OF A CASE with miliary pattern On chest X-ray. Archives of Iranian Medicine. 2005;8(3):223-5.

19- Manshadi MD, Kamalidehghan B, Keshavarzi F, Aryani O, Dadgar S, Arastehkani A, et al. Four novel p. N385K, p. V36A, c. 1033–1034insT and c. 1417–1418delCT mutations in the sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1) gene in patients with types A and B Niemann-Pick disease (NPD). International journal of molecular sciences. 2015;16(4):6668-76.

20- Abedini E, Mohaddes Ardebili SM, Hosseinpour Feizi AA. SPHINGOMYELINASE GENE MUTATION COMMON IN PATIENTS WITH TYPE A AND B NIEMANN PICK DISEASE IN NORTH WEST, IRAN. URMIA MEDICAL JOURNAL. 2016;26(12):1041-53.

21- Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann–Pick diseases types A, B and C. Prenatal diagnosis. 2002;22(7):630-2.

22- He X, Chen F, Dagan A, Gatt S, Schuchman EH. A fluorescence-based, high-performance liquid chromatographic assay to determine acid sphingomyelinase activity and diagnose types A and B Niemann–Pick disease. Analytical biochemistry. 2003;314(1):116-20.

23- Sikora J, Pavlu-Pereira H, Elleder M, Roelofs H, Wevers R. Seven Novel Acid Sphingomyelinase Gene Mutations in Niemann-Pick Type A and B Patients. Annals of human genetics. 2003;67(1):63-70.

24- Acid Sphingomyelinase Deficiency [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2006.

25- Pomares E, Marfany G, Brión MJ, Carracedo A, Gonzàlez-Duarte R. Novel high-throughput SNP genotyping cosegregation analysis for genetic diagnosis of autosomal recessive retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis. Human mutation. 2007;28(5):511-6.

26- Ebrahimi N, Vallian Borujeni S. Analysis of Genetic Variation of rs1542705 Marker in SMPD1 Gene Region as an Informative Marker for Molecular Diagnosis of Niemann-Pick Disease in Isfahan Population. Arak University of Medical Sciences Journal. 2016;19(6):1-10.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]