مروری بر بیماری رتینوبلاستوما

● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، کلینیک ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

● هانیه پورکلهر

کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک

❑ چکیده

رتینوبلاستوما نوعی نادر از سرطان چشم است که معمولاً در اوایل کودکی، به طور معمول قبل از سن ۵ سالگی بروز می‌کند. این نوع سرطان در شبکیه ایجاد می‌شود، یعنی همان بافت حساس به نور در پشت چشم که نور و رنگ را تشخیص می‌دهد. این بیماری شایع‌ترین نوع سرطان چشم در کودکان است.

یک سوم کل رتینوبلاستوماها ارثی هستند، به این معنی که جهش‌های ژن RB1 در تمام سلول‌های بدن از جمله سلول‌های تولید مثل (اسپرم یا تخمک) وجود دارد. مبتلایان به رتینوبلاستوما ارثی ممکن است سابقه خانوادگی این بیماری را داشته باشند و در معرض خطر انتقال ژن جهش یافته RB1 به نسل بعدی باشند. دو سوم دیگر رتینوبلاستوما غیر ارثی است، بدین معنی که جهش‌های ژن RB1 فقط در سلول‌های چشم وجود دارد و قابل انتقال به نسل بعدی نیست.

تبدیل شدن یک پروتو-آنکوژن به یک آنکوژن، ممکن است به وسیله تغییر در پروتو-آنکوژن ایجاد گردد. این مسئله به دلیل آرایش مجدد ژن‌ها در کروموزوم، ایجاد شده و موجب می‌شود تا پروتو-آنکوژن به یک مکان جدید انتقال یابد.

این رویداد همچنین به دلیل افزایش در تعداد کپی‌های به دست آمده از پروتو- آنکوژن نرمال، نیز ایجاد می‌شود. برخی اوقات یک ویروس وارد DNA می‌شود و با ورود به پروتو-آنکوژن، یا نزدیک شدن به آن، موجب تبدیل شدن آن به آنکوژن می‌گردد.

حاصل هر یک از این رویدادها، تغییر در شکل ژن و عامل سرطانی شدن است.

رتینوبلاستوما سرطانی نادر می‌باشد که به صورت پیشرونده و سریع سلول‌های نارس شبکیه چشم را درگیر می‌کند. بیشتر مبتلایان، کودکان (معمولاً زیر ۵ سال) می‌باشند. از هر ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ کودک، یک نفر به رتینوبلاستوما مبتلا می‌شود. ولی شیوع این بیماری در بزرگسالان بسیار نادر است. منوط به این که در چه مرحله زمانی و چه قسمتی از ژن؛ جهش رخ داده باشد، بیماری به دو شکل ارثی (Congenital-Hereditary) و غیر ارثی (Non-Hereditary) وجود خواهد داشت. در ۷۵ درصد از مواقع این بیماری در یک چشم (Unilateral) و ۲۵ درصد از مواقع در دو چشم (Bilateral) بروز می‌کند که نوع دو طرفه آن بیشتر سابقه ارثی دارد.

کلمات کلیدی: پروتو-آنکوژن، آنکوژن، رتینوبلاستوما، سرطانی

❑ مقدمه

همزمان با رشد جنین در رحم، چشم‌ها شروع به تشکیل شدن می‌کنند. در مراحل اولیه رشد در چشم سلول‌هایی به نام Retinoblast وجود دارند که با تقسیم‌های خود، شبکیه را تشکیل می‌دهند.

در مرحله‌ای معین این سلول‌ها دیگر تکثیر نمی‌شوند و به

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-06-30]

سلول‌های بالغ شبکیه تمایز می‌یابند، به ندرت نقصی در این فرآیند پیدا می‌شود که باعث بروز بیماری گردد.

تاکنون سه دلیل ژنتیکی مختلف برای رتینوبلاستوما شناخته شده است:

۱- جهش ژن‌های Rb1:

Rb ژنی است که یک پروتئین کلیدی را در نقطه محدود کننده G1 چرخه سلولی کد می‌کند و پیشروی چرخه سلول را تا فرا رسیدن یک محرک میتوژنیک مسدود می‌کند. یک آنزیم کینازی که با گیرنده‌های فاکتور رشد فعال می‌شود، پروتئین Rb را فسفریله می‌کند و باعث آزاد شدن فاکتور رونویسی E2F می‌شود که این فاکتور هم در مرحله بعد ژن‌هایی که برای رونویسی DNA ضروری هستند را فعال می‌کند. ژن‌های Rb1 روی کروموزوم‌های ۱۳ قرار دارند.

۲- فعال شدن انکوژن:

انکوژن ها که از تغییر پروتوانکوژن ها به وجود می‌آیند، منجر به رشد سلولی کنترل نشده می‌گردند که به صورت بالقوه، مستعد سرطانی شدن می‌باشند.

۳- حذف بخشی از کروموزوم ۱۳:

با حذف بخشی از کروموزوم ۱۳ که حاوی ژن Rb1 است اتفاق می افتد و به دلیل حذف ژن‌های دیگر موجود در این بخش نشانه‌هایی همچون برجستگی کره چشم، ناهنجاری‌های گوش و کوتاه بینی هم دیده می‌شود.

بیشتر آنکوژن ها، از تغییرات قابل توجه در سلول ایجاد می‌شوند. زیرا یک کپی منفرد از این ژن، برای بیان صفت رشد، کافی است. علت این مسئله، این است که سلول‌ها با تغییر، پروتئین‌هایی ایجاد می‌کنند که دارای عملکرد جدیدی هستند که در سلول‌های با ژن طبیعی، وجود ندارد (۱). اگر ماشین شما دارای دو پدال گاز باشد و یکی از آن‌ها به کف ماشین گیر کرده باشد، ماشین با حداکثر سرعت خود حرکت می‌کند، حتی اگر پدال دوم، آزاد باشد. به طور مشابه، یک کپی از یک آنکوژن کافی است تا موجب تغییر در رشد سلول شود. حضور یک آنکوژن در سلول جرم لاین (germ line cell) از زمینه‌های ارثی برای تومور در فرزندان، ایجاد می‌کند. با وجود این، یک آنکوژن منفرد معمولاً برای ایجاد سرطان کافی نیست بنابراین، توارث آنکوژن ضرورتاً منجر به سرطان نمی‌شود (۱ و ۲).

❑ ژن‌های متوقف کننده تومور

پروتئین‌های ایجاد شده به وسیله ژن‌های متوقف کننده تومور، به طور طبیعی از رشد سلول و از تشکیل تومور نیز جلوگیری می‌کند. تغییرات ایجاد شده در این ژن‌ها، در سلول‌هایی ایجاد می‌شود که دیگر سیستم بازدارنده رشد سلولی و تقسیم سلولی ندارند. محصولات ایجاد شده از ژن‌های متوقف کننده تومور، ممکن است در غشاء سلول، در سیتوپلاسم یا در هسته عمل کنند. تغییرات ایجاد شده در این ژن‌ها منجر به کاهش عملکرد آن‌ها می‌شود. بنابراین، آن‌ها معمولاً نهفته هستند. این بدین معناست که این ویژگی، وجود ندارد، مگر آن که هر دو کپی از ژن‌های نرمال تغییر کرده باشند (۲).

در برخی موارد، اولین تغییر در سلول مولد (تخمک یا اسپرم) وجود دارد؛ بنابراین، تمام سلول‌ها در یک فرد ذاتاً با این مورد مواجه هستند. به دلیل این که تغییر نهفته است، این ویژگی وجود نخواهد داشت. بعدها، یک تغییر در کپی دوم یک سلول سوماتیک ایجاد می‌شود. در آن سلول، هر دو کپی از ژن‌ها، تغییر می‌کند و سلول رشد غیر کنترل شده دارد. یک مثال از این مسئله، رتینوبلاستومای توارثی است.

این بیماری، یک سرطان جدی در شبکیه چشم است که در اوایل کودکی، بروز می‌کند. وقتی یکی از والدین، حامل یک تغییر در یکی از کپی‌های ژن متوقف کننده تومور Rb باشد، این تغییر به احتمال ۵۰٪ به فرزند منتقل می‌شود. حدود ۹۰٪ از فرزندانی که یک ژن Rb تغییر شکل یافته از والدین، دریافت می‌کنند، به مشکل تغییر در کپی دوم Rb مبتلا می‌شوند. این مسئله معمولاً در اوایل زندگی آن‌ها رخ می‌دهد. این افراد سپس به رتینوبلاستوما مبتلا می‌شوند. تمام رتینوبلاستوماها، ارثی نیستند (۳).

این بیماری ممکن است به وسیله تغییر در دو کپی Rb رخ دهد. زیرا، افراد مبتلا به رتینوبلاستوما، دارای مشکل تقسیم سلولی سریع هستند و این مشکل موجب می‌شود تا هزاران تقسیم سلولی برای آن‌ها ایجاد شود. شیوع یک تغییر

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-06-30]

در کپـــی دوم Rb در افرادی که کپی اول آن‌ها تغییر کرده است، بالاســـت (۲ و ۳). این بیماری تنها کودکان را درگیر می‌کند و تنها افراد کوچک‌تر از ۸ ســـال هستند که مبتلا به این بیماری می‌شـــوند. به هر حال، در بزرگسالان، تغییرات ایجاد شده در Rb ممکن اســـت منجر به افزایش تمایل به ایجاد سایر سرطان‌ها شود.

سه ســـرطان دیگر با عیوب موجود در ژن‌های متوقف کننده تومور، در ارتباط است. این سه سرطان عبارتند از:

۱- پولیپ آدنوماتوز فامیلی مربوط به روده بزرگ (FPC): که از تغییر در هر دو کپی ژن APC ایجاد می‌شود.

۲- ســـرطان پســـتان ارثی که از تغییر در هر دو کپی ژن BRCA2 اتفاق می افتد.

۳- سرطان پستان و تخمدان ارثی از تغییر در هر دو کپی ژن BRCA1 ایجاد می‌شود.

در حالی که این مثال‌ها بیان کننده این اســـت که وراثت فقط به عنوان یک فاکتور در ایجاد ســـرطان مهم است، ولی اکثر ســـرطان‌ها هیچ نشـــانه‌ای از عامل اولیه وراثت ندارند. ســـرطان‌هایی که با ژن‌هـــای متوقف کننـــده تومور درگیر هستند، اغلب ارثی هســـتند (۴) زیرا یکی از والدین ممکن است یک تغییر در یکی از ژن‌های سلول مولد داشته باشند و این مسئله در فرزند آن‌ها نیز وجود داشته باشد. این مسئله ممکن است موجب افزایش فراوانی نقص در هر دو ژن شود و بدین صورت تغییر در هر دو کپی از ژن متوقف کننده تومور می‌تواند در سلول سوماتیک ایجاد شود، لذا، این سرطان‌ها، همیشه سرطان‌هایی ارثی نیستند.

این پروتئین در فازهای G0 و G1 در حالت غیرفسفریله اســـت و Rb غیر فسفریله به فاکتور نســـخه برداری E2F متصل شده و فعالیت آن را متوقف می‌کند. با فسفریله شدن Rb به وســـیله G1 و G1/S-Cdks، پروتئین Rb تغییر کنفورماســـیون داده و E2F آزاد می‌شود. Rb غیر فسفریله شـــکل فعال Rb اســـت و باعث مهار و متوقف شدن E2F می‌شـــود. شکل فسفریله Rb شـــکل غیر فعال آن است که عمل E2F را متوقف نمی‌کند (۴ و ۵).

برای ایجاد رتینوبلاستوما نیاز به جهش در هر دو آلل ژن Rb می‌باشد که در دو حالت دیده می‌شود:

حالت شایع که در حدود ۴۰٪ موارد یک ژن جهش یافته به ارث رسیده و ژن دیگر دچار جهش پیکری می‌شود.

حالـــت تک گیر که در حدود ۶۰٪ ژن‌های ســـالم به ارث رســـیده ســـالم بوده و هر دو آلل یک ســـلول دچار جهش می‌گردند.

❑ معرفی ژن Rb

دومیـــن کلاس از ژن‌هایی که در تومورها جهش می‌یابند ژن‌هـــای مهار کننده تومـــور یـــا Tumor suppressor می‌باشند. فعالیت این ژن‌ها (۴ و ۶) شامل:

- مهار یا محدود کردن تقسیم سلولی نامناسب
- حفظ یکپارچگی ژنوم
- محکوم به مرگ کردن سلول‌های معیوب اصلاح ناپذیر از طریق آپوپتوزیس

❑ فرضیه دو ضربه نادسون

کار نادسون بر رتینوبلاستوما در سال ۱۹۷۱ واقعه‌ای بود که اولیـــن ادراک را از ژن‌های مهار کننـــده تومور به وجود آورد. در واقـــع محصولات این ژن‌هـــا کار کنترل بر چرخه و تقسیم سلولی را بر عهده دارند و جلوی تکثیر بی رویه سلول را می‌گیرند (۵).

تومورساپرسور ژن‌ها در صورت نداشتن هر دو نسخه سبب بروز سرطان می‌شوند. حذف یک نسخه حالت نهفته دارد و از دســـت رفتن نسخه دوم سبب بروز بیماری می‌شود که به این حالت از دست رفتن هتروزیگوسیتی (LOH) می گویند (۵ و ۶).

❑ بحث

پروتئین Rb

این پروتئین در فازهای G0 و G1 در حالت غیرفسفریله است و Rb غیر فسفریله به فاکتور نسخه برداری E2F متصل شده و فعالیت آن را متوقف می‌کند. با فسفریله شدن Rb به وسیله G1 و G1/S-Cdks، پروتئین Rb تغییر کنفورماسیون داده و E2F آزاد می‌شود. Rb غیر فسفریله شکل فعال Rb است و باعث مهار و متوقف شدن E2F می‌شود. شکل فسفریله Rb شکل غیر فعال آن است که عمل E2F را متوقف نمی‌کند (۷).

برای ایجاد رتینوبلاستوما نیاز به جهش در هر دو آلل ژن

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-06-30]

Rb می‌باشد که در دو حالت دیده می‌شود:

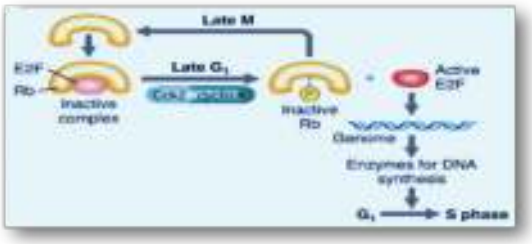
۱- حالت شایع که در حدود ۴۰٪ موارد یک ژن جهش یافته به ارث رسیده و ژن دیگر دچار جهش پیکری می‌شود (۸).

۲- حالت تک گیر که در حدود ۶۰٪ ژن‌های سالم به ارث رسیده سالم بوده و هر دو آلل یک سلول دچار جهش می‌گردند (۷ و ۸).

پروتئین p53 به عنوان یک فاکتور رونویسی بیان پروتئین P21 را تحریک می‌کند و پروتئین P21 باعث مهار G1 و G1/S-Cdks و در نتیجه مهار فسفریلاسیون Rb می‌شود. Rb غیر فسفریله به E2F متصل شده و از ورود سلول به فاز S جلوگیری می‌کند (۹).

❑ عملکرد ژن Rb

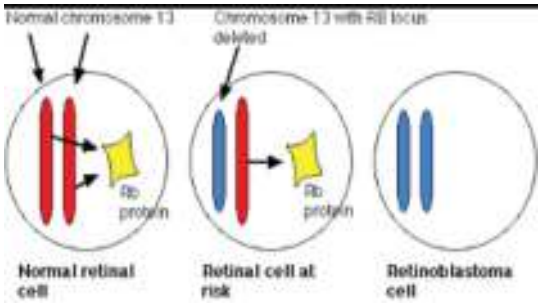
Rb1 یک تنظیم کننده منفی چرخه سلول است. تنظیم سلول، چرخه‌ای بوده و عمدتاً توسط ترکیب E2F انجام شده و بدین وسیله مانع ادامه یافتن چرخه سلول‌ها از طریق چک پوینت G1-S شده است و در نهایت چرخه سلول متوقف شده است. Rb1 به عنوان عامل مهم تنظیم کننده تکثیر و تمایز سلول در نظر گرفته شده است. تنظیم کننده مهم Rb1 در تقسیم سلولی به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل کرده و به عنوان یک سرکوبگر نسخه برداری ژن‌های هدف E2F1 نیز عملکرد داشته است. شکل فعال و فسفوریلات شده Rb1 با E2F1 تعامل داشته و فعالیت نسخه برداری آن را سرکوب و عامل توقف چرخه سلول است (۹ و ۱۰). رتینوبلاستومای ارثی یک سندرم پیش زمینه سرطان است و فردی که حامل جهش ژن Rb1 است، دارای ۹۰٪ خطر بالاتر ابتلا به رتینوبلاستوما است، اما افزایش احتمال ابتلا به انواع دیگر سرطان نیز وجود دارد (۹).



تصویر شماره ۱: عملکرد ژن Rb

❑ جهش ژن Rb

جهش در ژن Rb که یک بازدارنده تومور است بر روی 13q محصول این ژن یک پروتئین 4.7 kb به نام P110 است که یک پروتئین هسته‌ای می‌باشد و در تنظیم چرخه سلولی ایفای نقش می‌کند. نقش این پروتئین اتصال به E2F-1 می‌باشد. با از کار افتادن P110 سلول از قید رشد طبیعی رها شده و شروع به رشد بدون کنترل می‌کند. سرطان شبکیه چشم به ۲ صورت می‌تواند (۱۰ و ۱۱) رخ دهد. مشخص شده که پروتئین Rb با آنتی ژن T (مربوط به ویروس SV40) و پروتئین E7 در ویروس پاپیلوما برهم‌کنش داده و غیر فعال می‌شود، بنابراین سلول از بند مهار رها می‌شود.



تصویر شماره ۲: جهش ژن رتینوبلاستوما

❑ گزارش جهش جدید در ژن Rb1 و تأثیر آن روی پیرایش mRNA

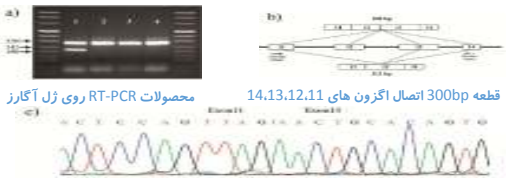
طیف وسیعی از جهش‌ها تاکنون در سراسر ژن RB1 گزارش شده که بسیاری از این جهش‌های نقطه‌ای وضعیت پیرایش را تغییر می‌دهند. مطالعه آنالیز جهش روی بیماری با فرم تک گیر رتینوبلاستوما با استفاده از تعیین توالی نواحی کد کننده و MLPA انجام گرفت و در ادامه با روش RT-PCR وضعیت پیرایش ژن مورد بررسی قرار گرفت و در نتیجه بررسی‌ها یک جهش هم معنی نزدیک انتهای اگزون ۱۲ مشاهده شد (۱۲)، در واقع یک تغییر نوکلئوتیدی C به T در وضعیت هتروزیگوت وجود داشت که باعث تغییر آمینو اسیدی در پروتئین نمی‌شود. در طی این تغییر کدون TCC به TCT تبدیل شده که هر دوی این کدون ها اسید آمینه سرین را کد می‌کنند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-06-30]

❑ تأیید پاتوژن بودن جهش

با توجه به این که محل وقوع جهش نزدیک اگزون ۱۲ قرار دارد و در ایـــن ناحیه تنها ۹ جفت باز بین محل وقوع و نقطه شـــروع اینترون ۱۲ فاصله وجود دارد این احتمال داده شـــد که جهش مذکور ســـبب اختلال در پیرایش mRNA شود. مطالعات بیوانفورماتیکی نشان داد که توالی ATTTCCTA (C نشان دهنده محل وقوع جهش است) یک جایگاه اتصالی برای پروتئین افزاینده پیرایش SC35 است. مطالعاتی که قبلاً در مورد این پروتئین انجام گرفت نشان داده که نتیجه جهش از کار افتادن فرآیند پیرایش در دو طرف اگزون محل جهش است که بر اثر آن اگزون جهش یافته نمی‌تواند پیرایش شده و حذف شود (۱۲ و ۱۳).

برای تأیید این فرضیه دو پرایمر رفت و برگشتی در دو طرف اگزون ۱۲ (در محل اگزون های ۱۱ و ۱۴) طراحی شد و مطالعه cDNA فرد بیمار نشان دهنده حذف اگزون ۱۲ می‌باشد. بر این اساس تغییر نوکلئوتیدی با قطعیت پاتوژن است.



محصولات RT-PCR روی ژل آگارز

قطعه 300bp اتصال اگزون های 14،13،12،11

کروماتوگرام قطعه 212bp و اتصال اگزون های 11 و 13

تصویر شماره ۳: محصولات RT-PCR، تصویر شماتیک و کروماتوگرافی تعیین توالی برای بررسی وضعیت پیرایش mRNA فرد بیمار و افراد سالم

❑ اختلال در فرآیند پیرایش

حـــذف شـــدن صحیح و به موقـــع اینترون ها از پیش ســـاز mRNA برای بیان یک ژن بســـیار ضروری است. در بسیاری موارد اطلاعات و توالی‌های کافی در نقاط حساس پیرایشی مثل گیرنده و دهنده پیرایش وجود ندارد که محل دقیق اگزون ها و اینترون ها را مشخص کند، در این موارد عناصر cis-acting که به دو صورت افزاینده پیرایش (ESE) و خاموش کننده پیرایش (ESS) به کمک فرآیند پیرایش می‌شتابند (۱۱). تعداد زیادی از جهش‌های بیماری‌زای انســـان مربوط به فرآیند پیرایش است که برخی به صورت مســـتقیم اتفاق می افتند و برخی تغییر در نزدیکی نقاط پیرایش ایجاد می‌شـــوند کـــه منجر به ایجاد یک جایگاه پیرایش پنهان (cryptic) می‌شود و به این ترتیب برخی جهش‌ها نیز عناصر کمکی پیرایش را تغییر می‌دهند (۱۰).

❑ نتیجه گیری

پیشگیری برای خانواده‌هایی که رتینوبلاستوماي موروثی دارند

در خانواده‌هایی که نوعی از رتینوبلاستوما را به ارث برده‌اند، پیشـــگیری غیر ممکن نیست. با این حال، تست‌های ژنتیک خانواده‌ها را قادر می‌ســـازد تا بدانند کدامیک از فرزندانشان در معـــرض خطر بیشـــتری برای رتینوبلاســـتوما بوده و لذا آزمایش‌های لازم را در ســـنین پایین‌تـــر انجام دهند، زمانی که تومور هنوز کوچک بوده و شـــانس درمان و حفظ بینایی همچنان وجود دارد.

اگر پزشک تأیید کند که رتینوبلاستومای کودک به دلیل جهش ژنتیکی و موروثی بوده اســـت، خانواده جهت مشاوره ژنتیک ارجاع داده خواهند شد.

❑ تست‌های ژنتیک برای تعیین این موارد انجام می‌گیرد

- کودک دارای رتینوبلاســـتوما در معرض خطر ســـایر سرطان‌ها نیز می‌باشد یا خیر؟
- ســـایر فرزنـــدان در معـــرض خطر رتینوبلاســـتوما و ســـرطان‌های مرتبط هســـتند یا خیر؟ اگر این چنین باشد معاینات چشمی در سنین پایین‌تری انجام می‌شود.
- فرد و یا همسرش احتمال انتقال این جهش ژنتیکی را به نسل بعد دارد یا خیر؟

در اکثـــر مـــوارد، علت جهش‌هـــای ژنتیکی کـــه منجر به رتینوبلاستوما می‌شود، مشخص نیســـت. با این حال، کودکان ممکن است جهش ژنتیکی را از والدین خود به ارث برده باشند.

❑ درمان

اولیـــن اولویت در درمان این بیمـــاری حفظ جان کودک اســـت، ســـپس حفـــظ بینایـــی و در آخر کاهـــش تاثیرات جانبـــی درمـــان. درمان‌هـــای مختلفی برای این ســـرطان وجـــود دارد، مثل شـــیمی درمانی، کرایوتراپـــی، لیزرتراپی، فتوکوآگولاســـیون، پـــلاک تراپـــی، رادیوتراپـــی و تخلیـــه کامل چشم.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-06-30]

References:

1- Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Turleau C, Doz F. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. Clin Genet. 1999 Jun;55(6):478-82.

2- Corson TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma. Genes Chromosomes Cancer. 2007 Jul;46(7):617-34. Review.

3- De Falco G, Giordano A. pRb2/p130: a new candidate for retinoblastoma tumor formation. Oncogene. 2006 Aug 28;25(38):5333-40. Review.

4- Ewens KG, Bhatti TR, Moran KA, Richards-Yutz J, Shields CL, Eagle RC, Ganguly A. Phosphorylation of pRb: mechanism for RB pathway inactivation in MYCN-amplified retinoblastoma. Cancer Med. 2017 Mar;6(3):619-630. doi: 10.1002/cam4.1010. Epub 2017 Feb 17.

5- Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [updated 2018 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, S tephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/

6- Madhavan J, Ganesh A, Kumaramanickavel G. Retinoblastoma: from disease to discovery. Ophthalmic Res. 2008;40(5):221-6. doi: 10.1159/000128578. Epub 2008 Apr 29. Review.

7- Mallipatna A, Ma rino M, Singh AD. Genetics of Retinoblas toma. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016 Jul-Aug;5(4):260-4. doi: 10.1097/APO.0000000000000219. Review.

8- Poulaki V, Mukai S. Retinoblastoma: genetics and pathology. Int Ophthalmol Clin. 2009 Winter;49(1):155-64. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181924bc2. Review.

9- Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, Yee S, Pajovic S, Thériault BL, Prigoda-Lee NL, Spencer C, Dimaras H, Corson TW, Pang R, Massey C, Godbout R, Jiang Z, Zacksenhaus E, Paton K, Moll AC, Houdayer C, Raizis A, Halliday W, Lam WL, Boutros PC, Lohmann D, Dorsman JC, Gallie BL. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. Lancet Oncol. 2013 Apr;14(4):327-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7. Epub 2013 Mar 13.

10- Schefler AC, Abramson DH. R etinoblas toma: what is new in 2007-2008. Curr Opin Ophthalmol. 2008 Nov;19(6):526-34. doi: 10.1097/ICU.0b013e328312975b. Review.

11- Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, Schalkoff ME, Sutherland J, Gallie BL, Dryja TP. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblas toma: implications for genetic counseling. Am J Hum Genet. 1998 Mar;62(3):610-9.

12- Soliman SE, Dimaras H, Khetan V, Gardiner JA, Chan HS, Héon E, Gallie BL. Prenatal versus Postnatal Screening for Familial Retinoblastoma. Ophthalmology. 2016 Dec;123(12):2610-2617. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.027. Epub 2016 Oct 3.

13- Soliman SE, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL. Genetics and Molecular Diagnos tics in Retinoblas toma--An Update. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2017 Mar-Apr;6(2):197-207. doi: 10.22608/APO.201711. Review.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-06-30]