





آنالیز شجره نامه و تعیین ریسک





تعیین ریسک

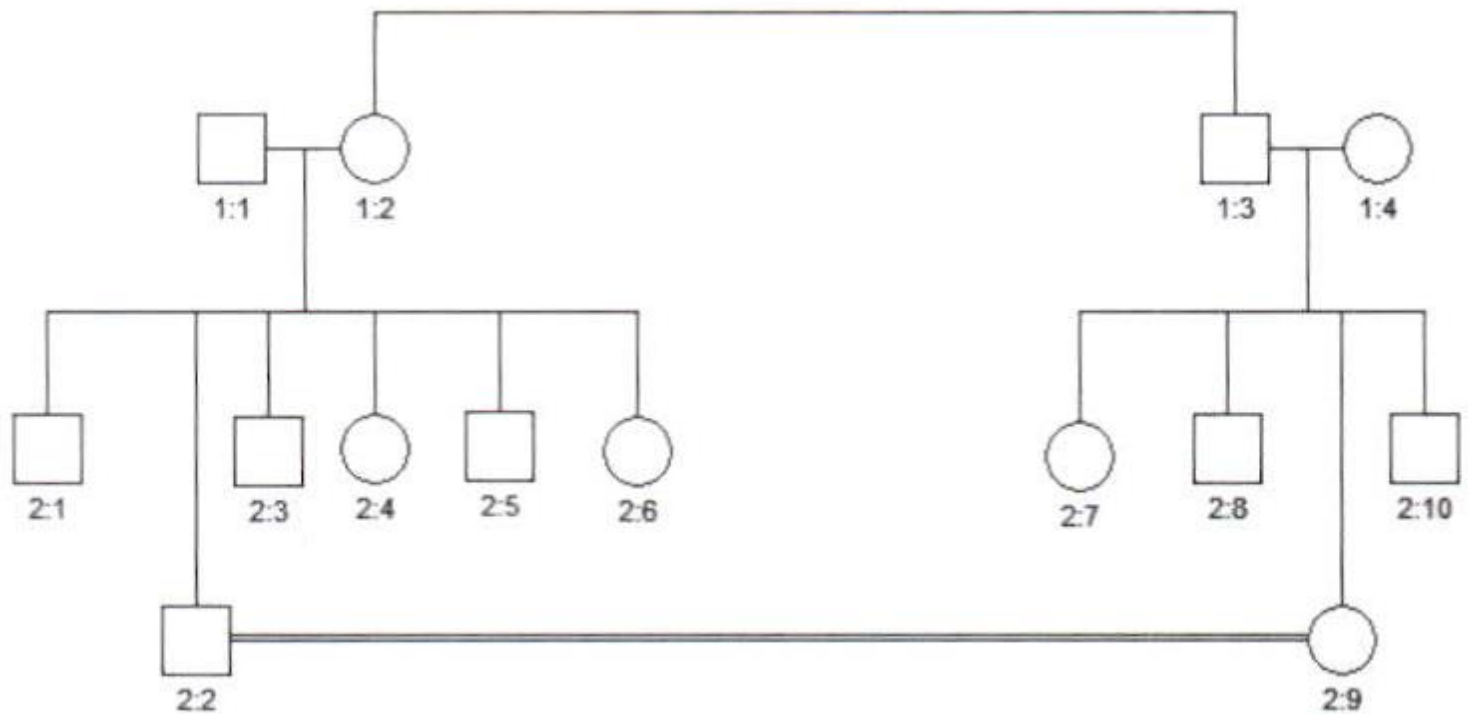
- ریسک پایه
- ریسک اختصاصی
 - بیماری های تک ژنی
 - ناهنجاری های کروموزومی
 - بیماری های مولتی فاکتوریال



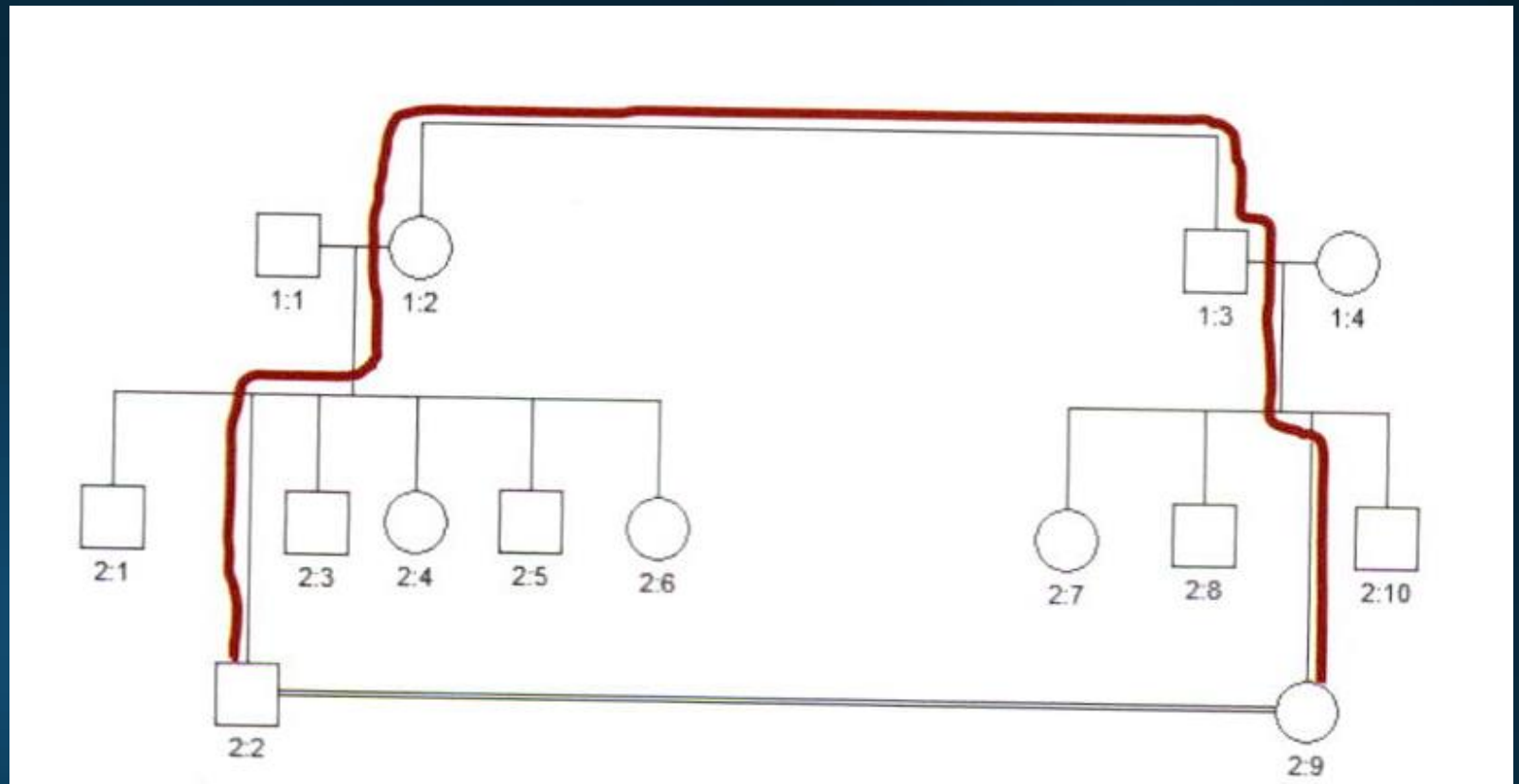
ریسک پایه

- ریسک پایه معلولیت ها و ناهنجاری های مادرزادی:
 - ازدواج غیر خویشاوندی: ۲-۳ درصد
 - ازدواج خویشاوندی:
- وابسته به میزان اشتراک ژنتیکی زوجین
- محاسبه میزان اشتراک ژنتیکی
- ریسک پایه: ۵۰ درصد میزان اشتراک ژنتیکی زوجین

اشتراک ژنتیکی

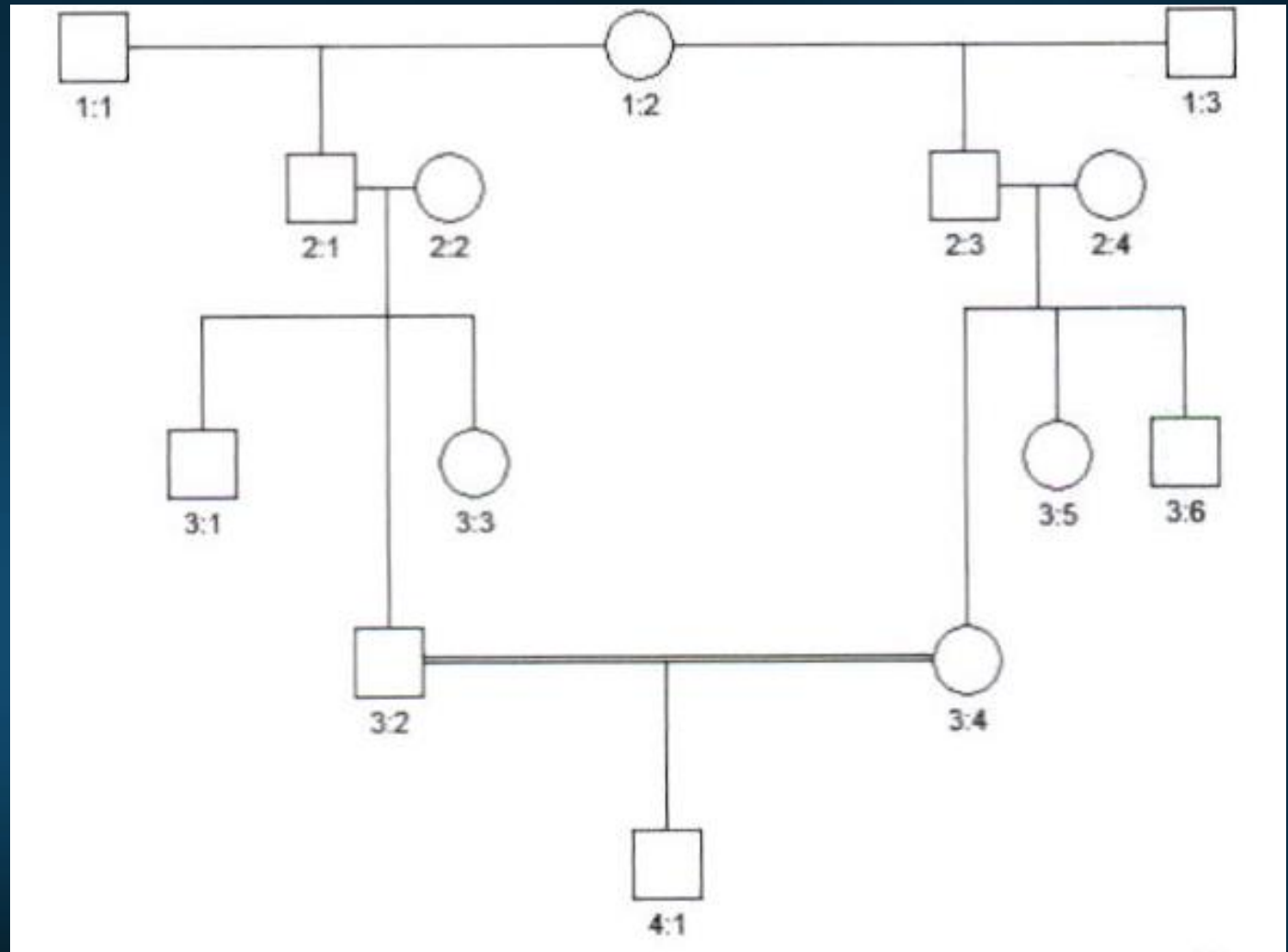


اشتراک ژنتیکی

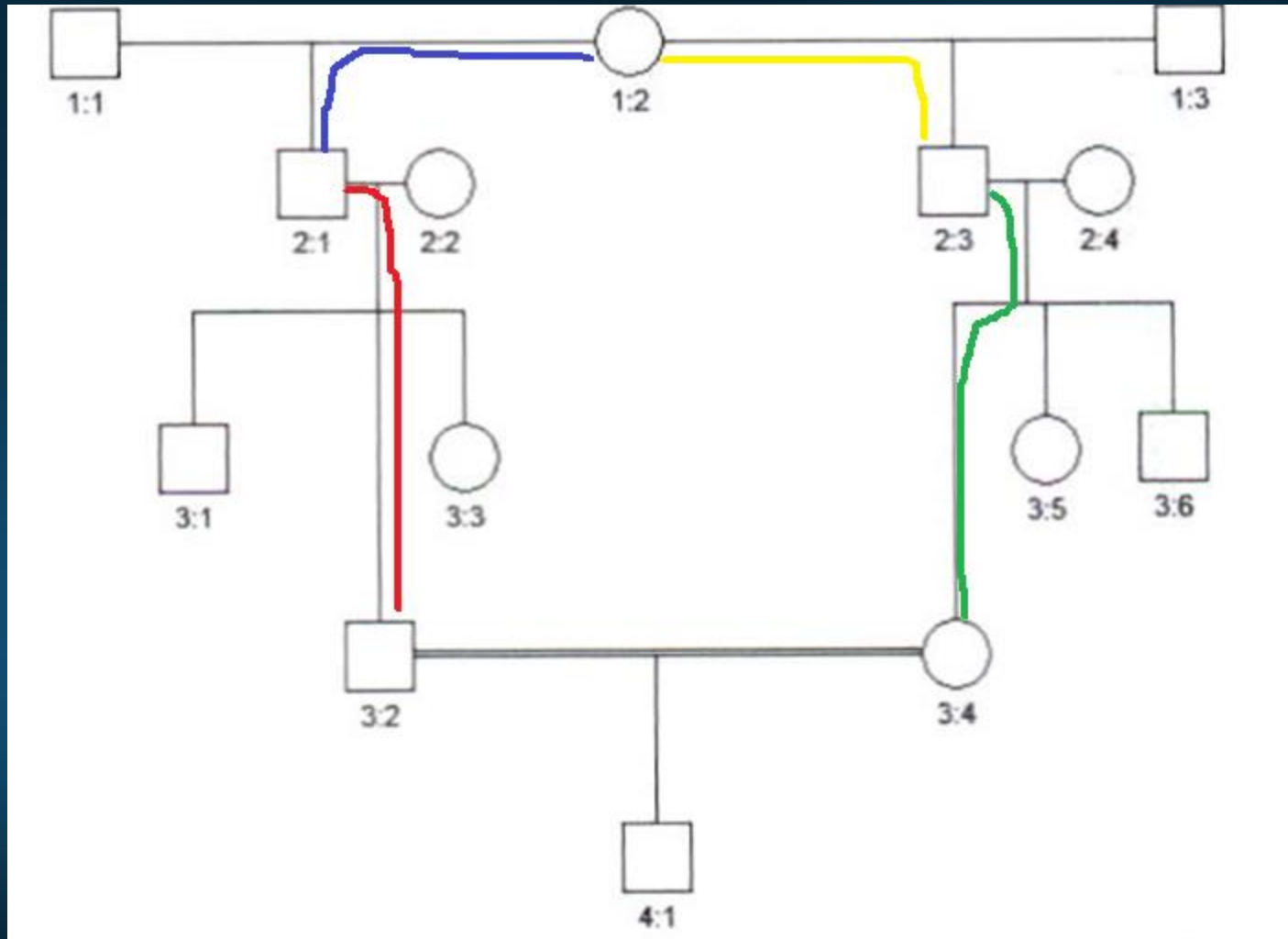


$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$$

اشتراک ژنتیکی

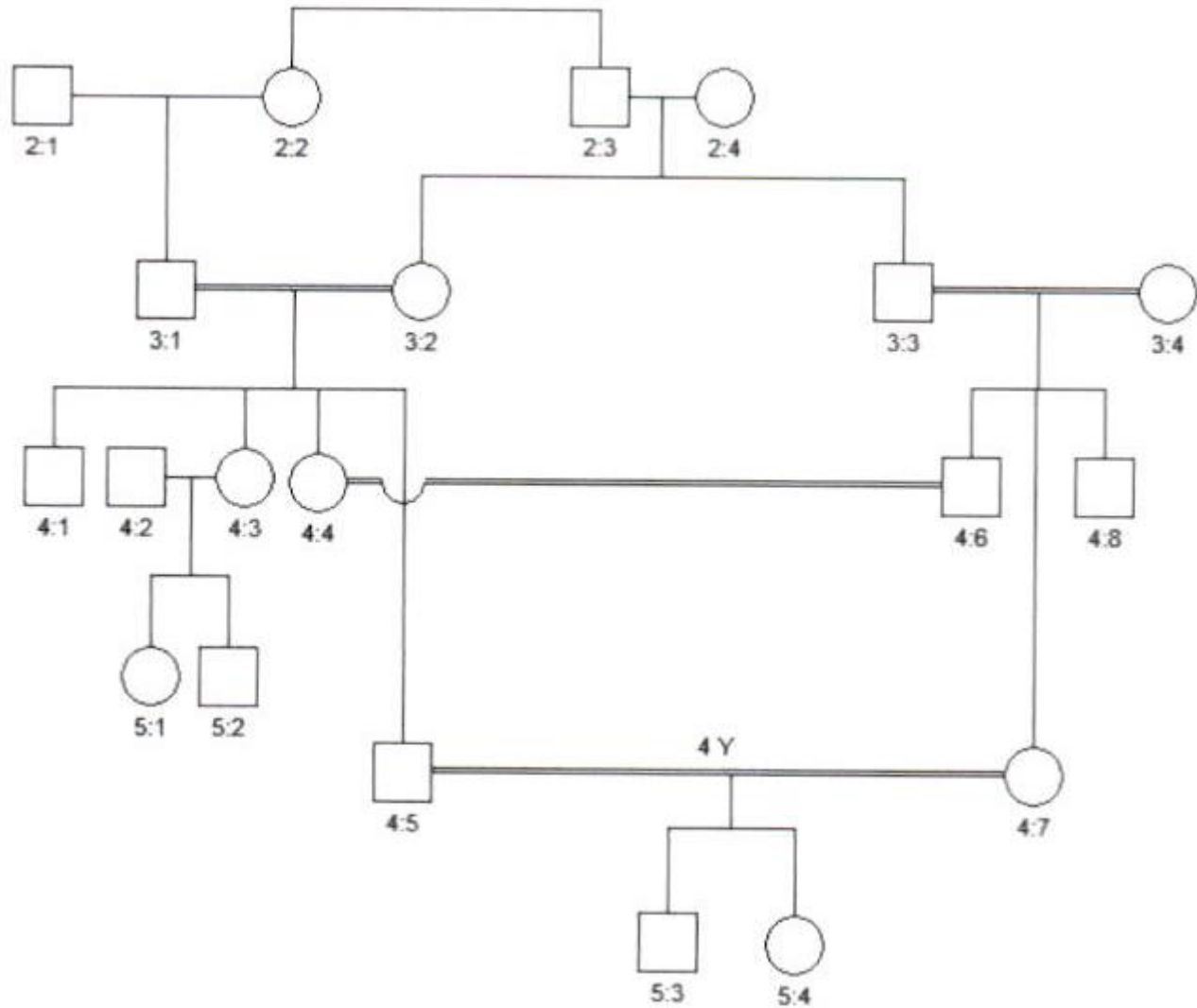


اشتراک ژنتیکی

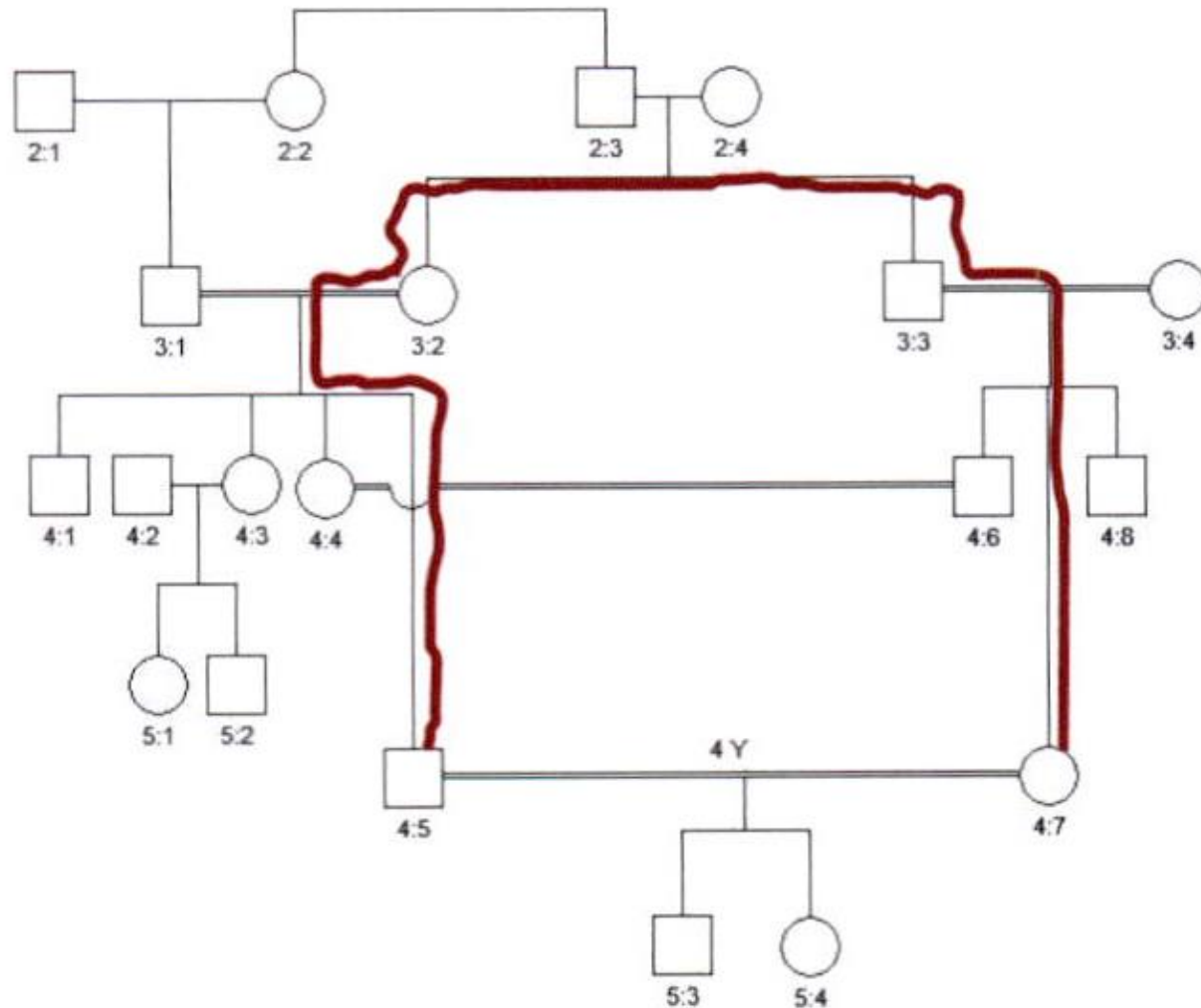


$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/16$$

اشتراک ژنتیکی

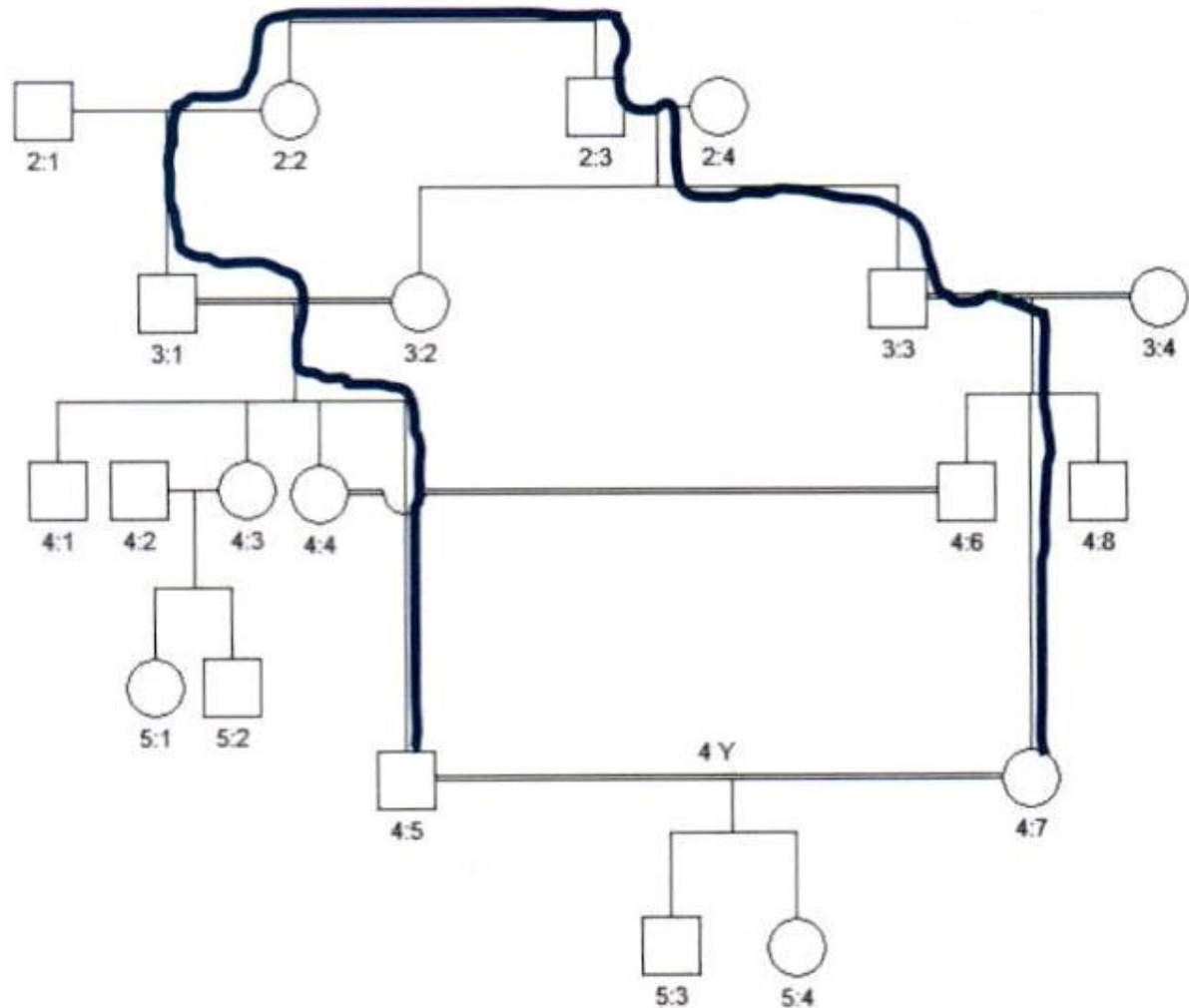


اشتراک ژنتیکی مسیر اول



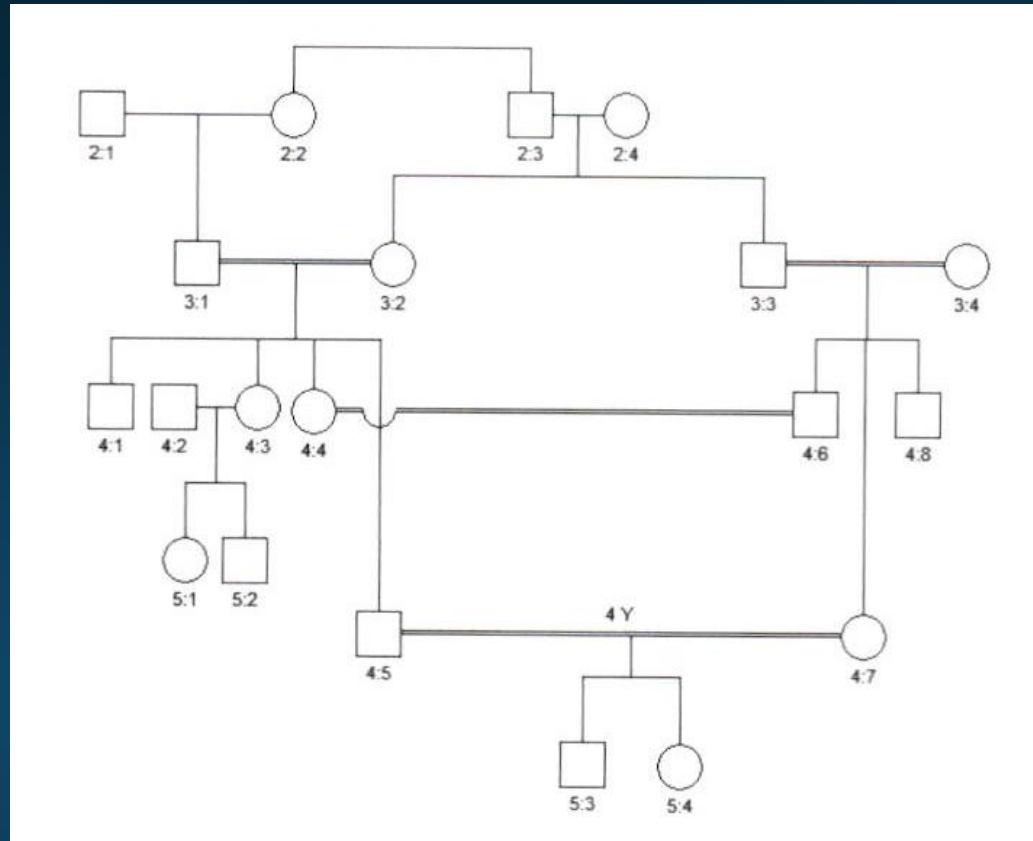
$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$$

اشتراک ژنتیکی مسیر دوم



$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

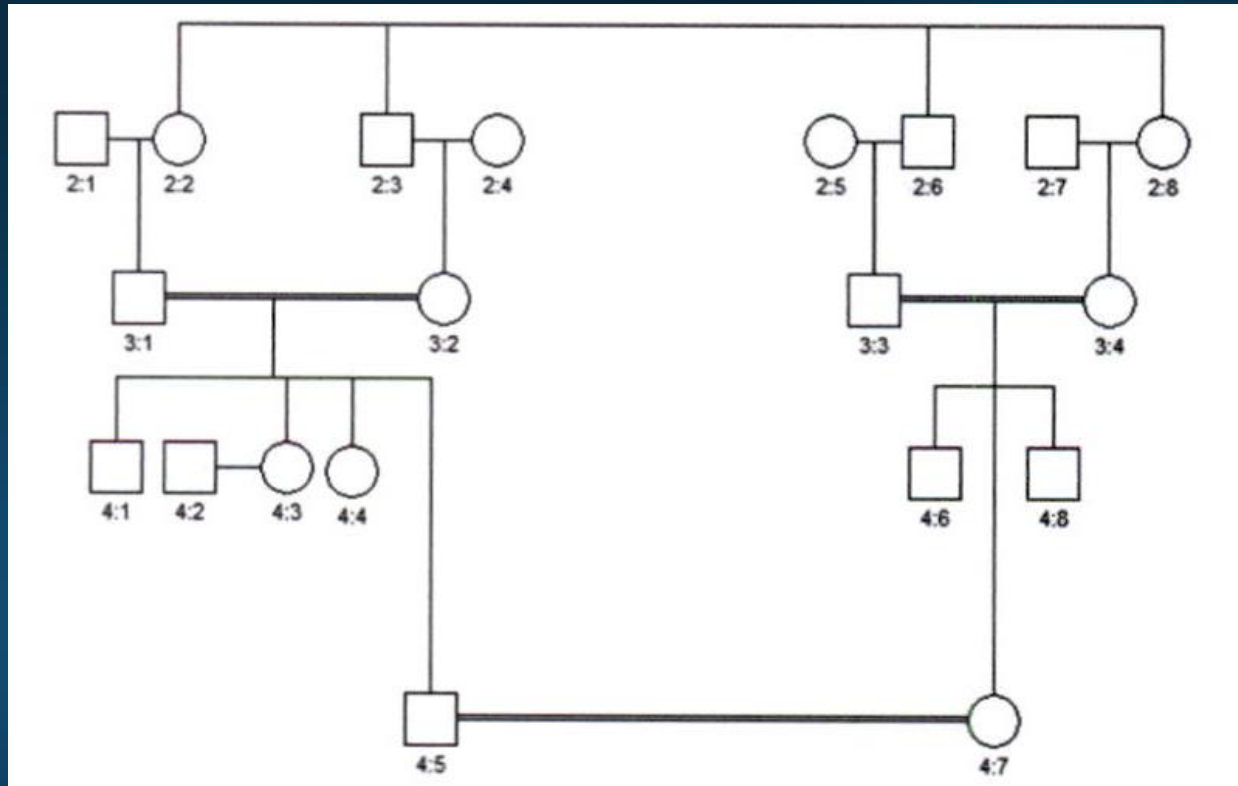
محاسبه ریسک پایه



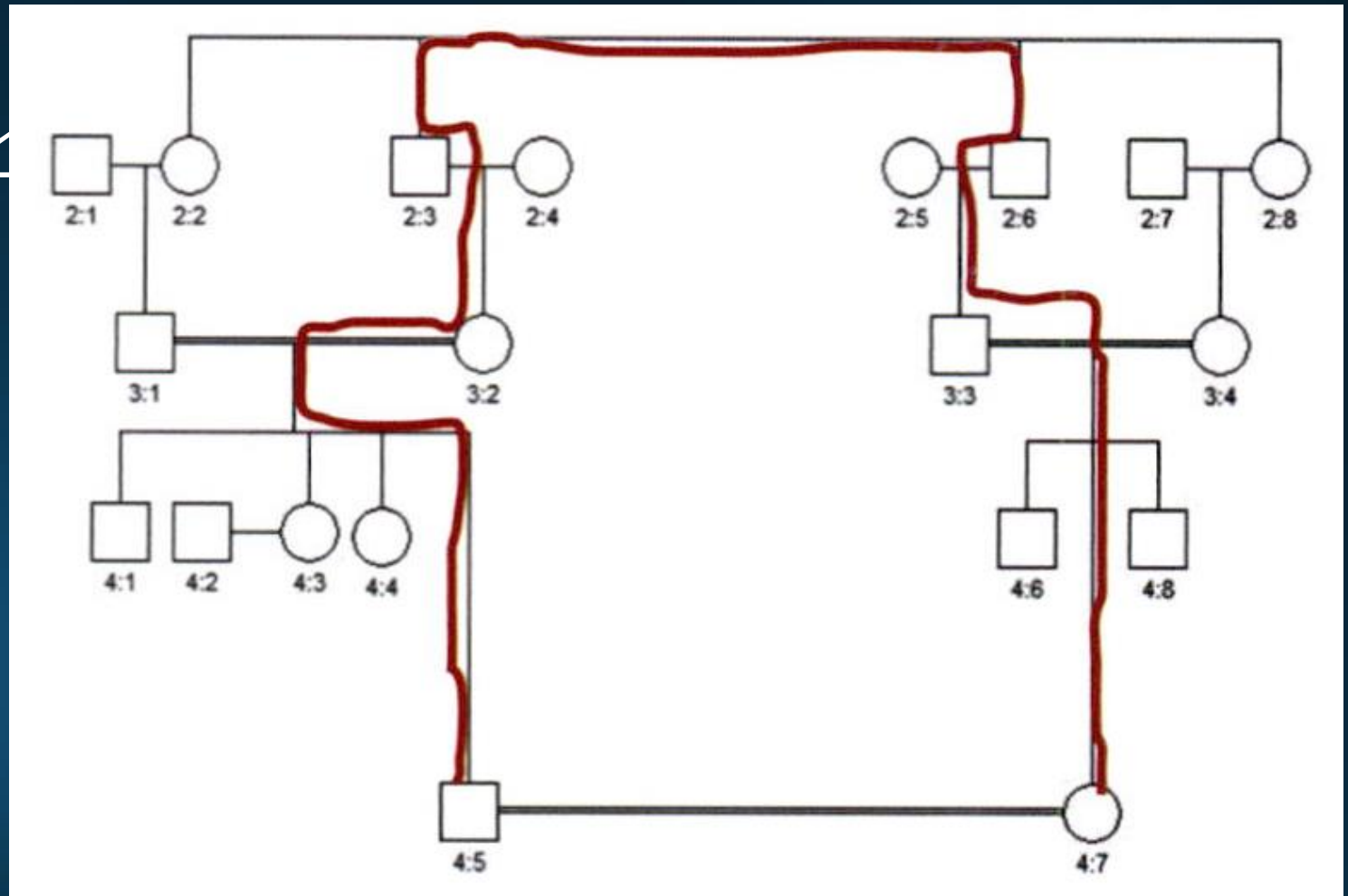
اشتراک ژنتیکی کل $1/8 + 1/32 = 5/32$

ریسک پایه $5/32 \times 1/2 = 5/64 = 7.8\%$

اشتراک ژنتیکی

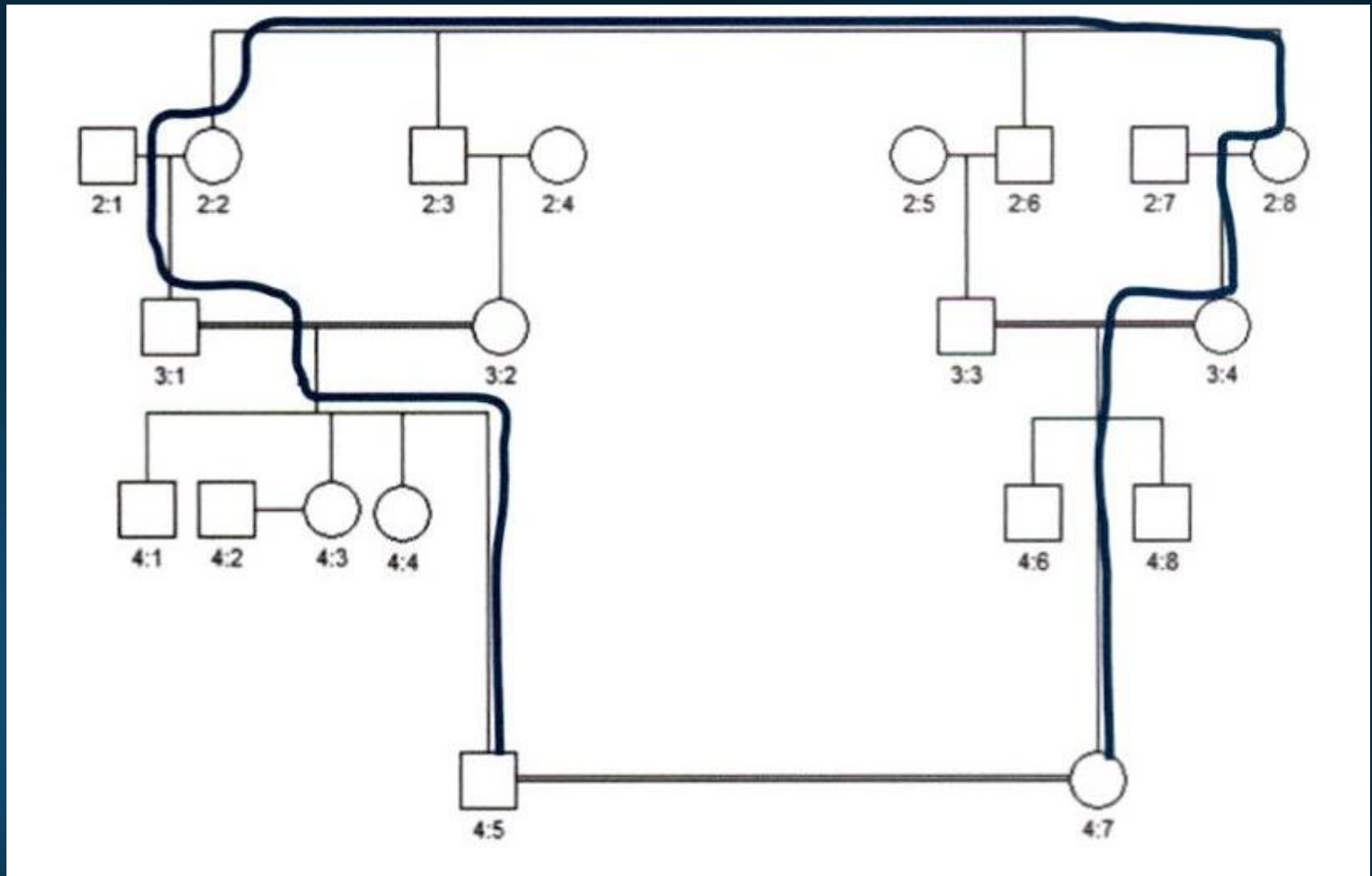


اشتراک ژنتیکی مسیر اول



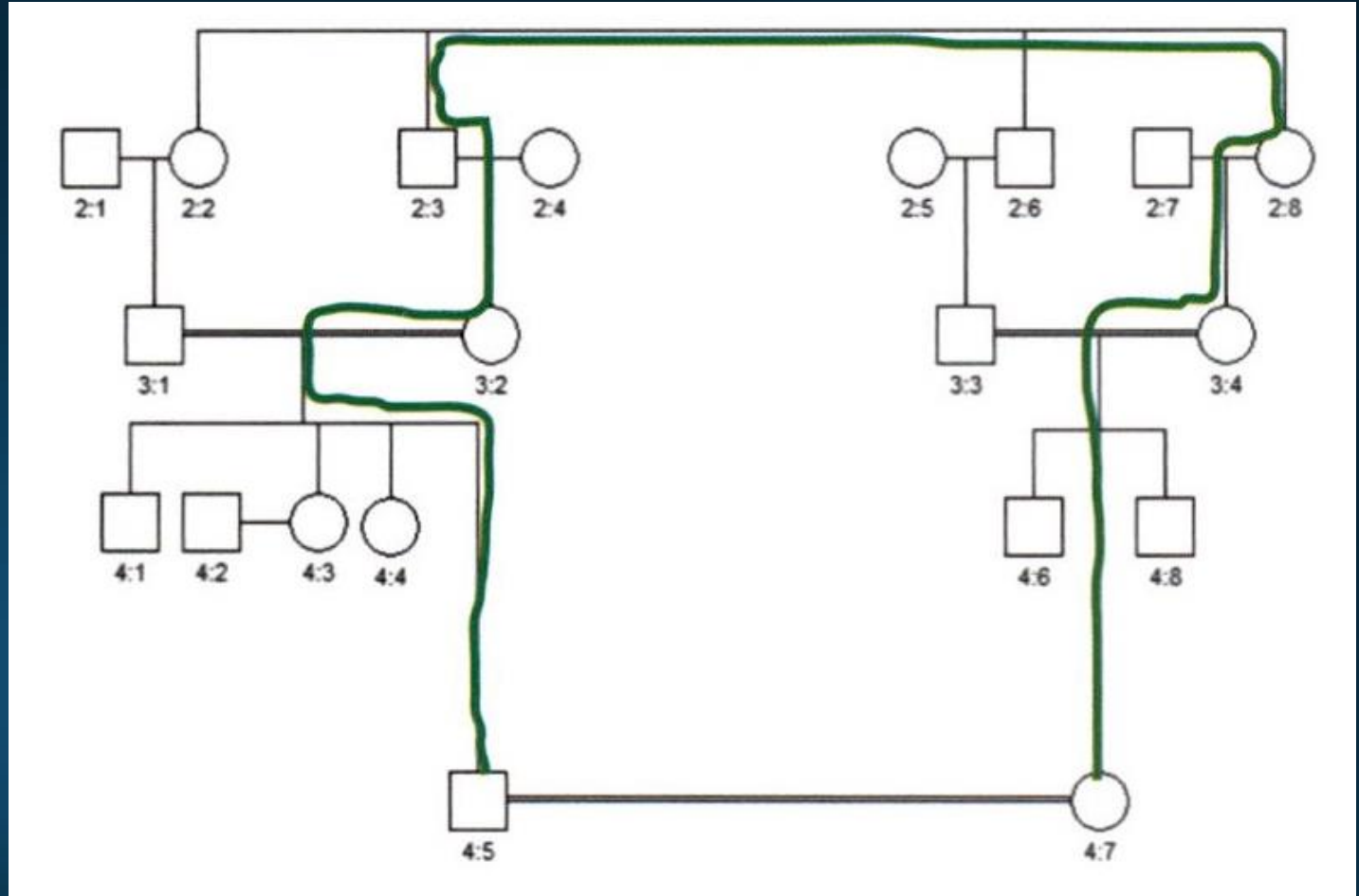
$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

اشتراک ژنتیکی مسیر دوم



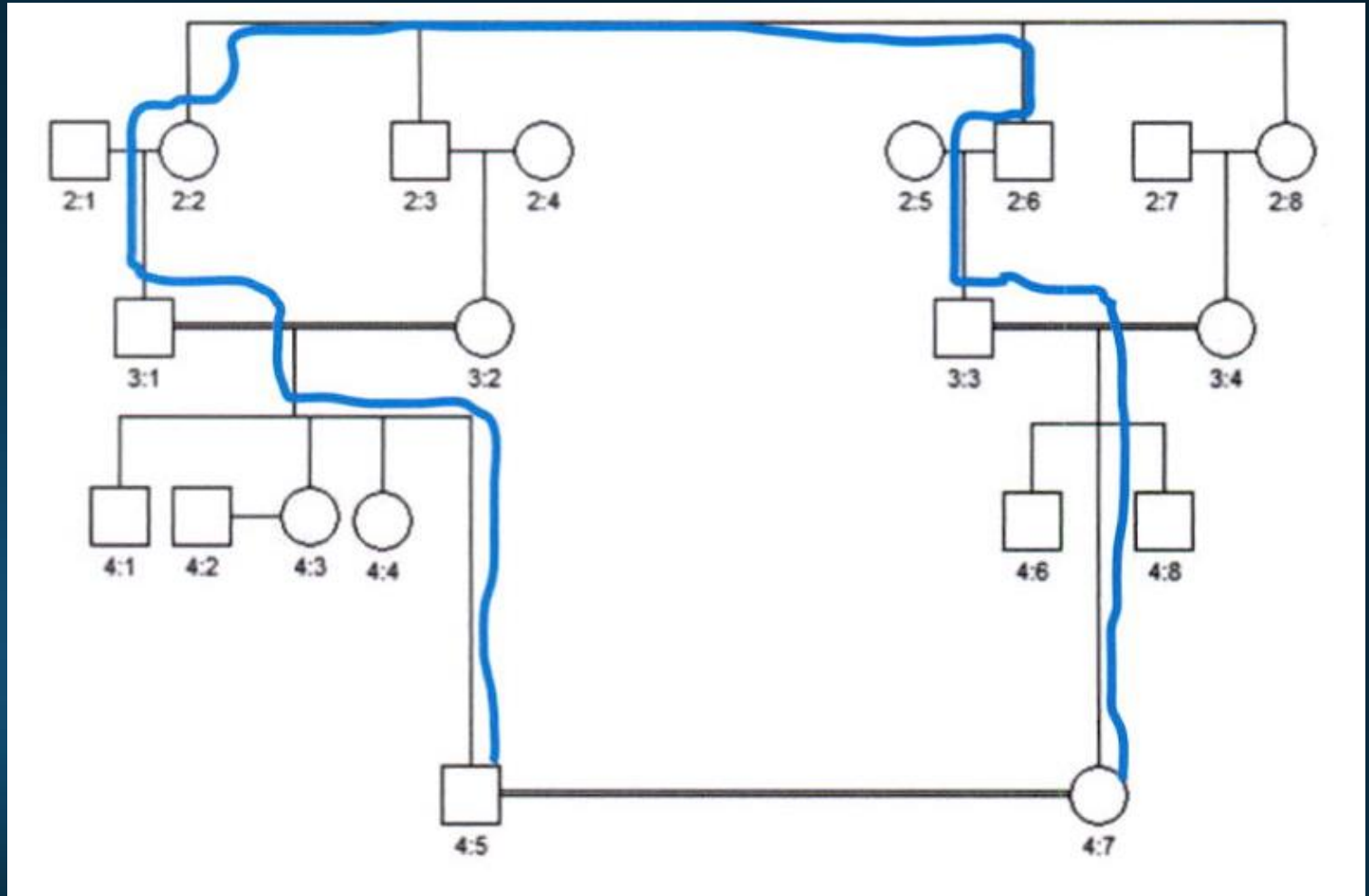
$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

اشتراک ژنتیکی مسیر سوم



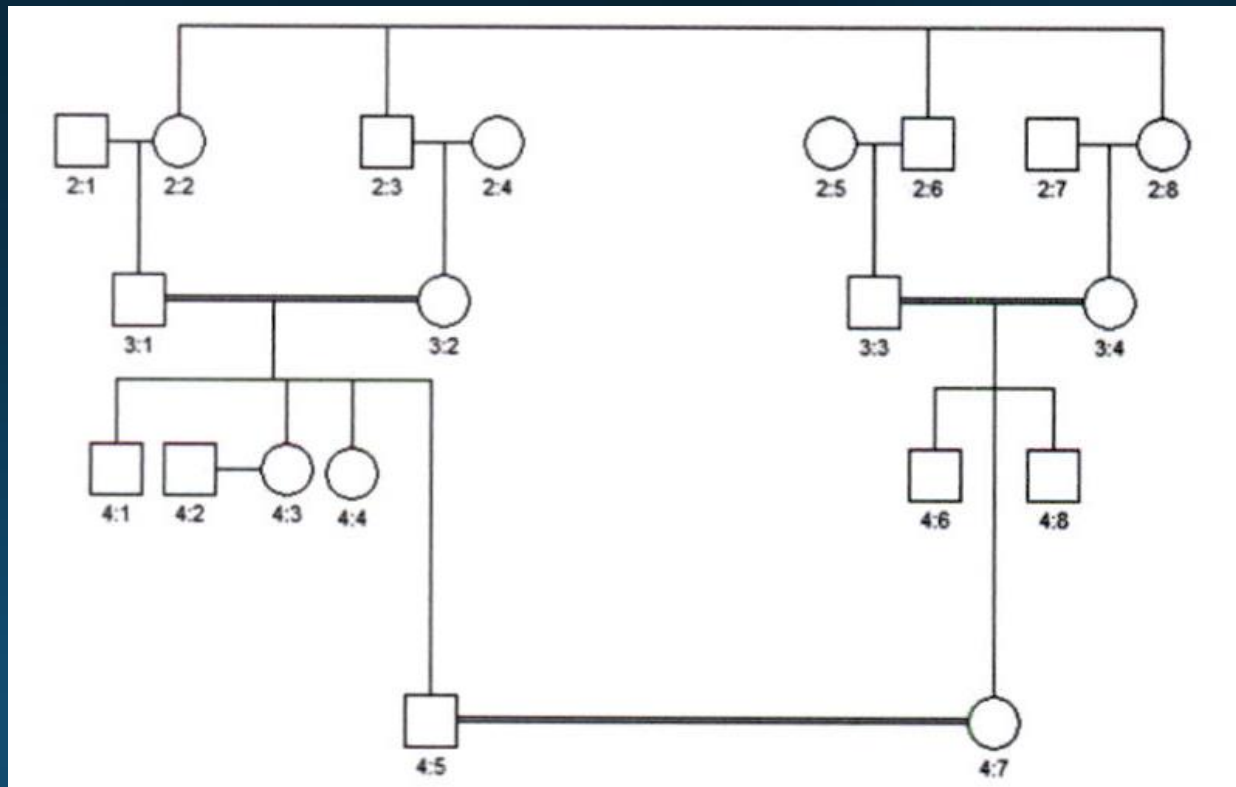
$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

اشتراک ژنتیکی مسیر چهارم



$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

محاسبه ریسک پایه

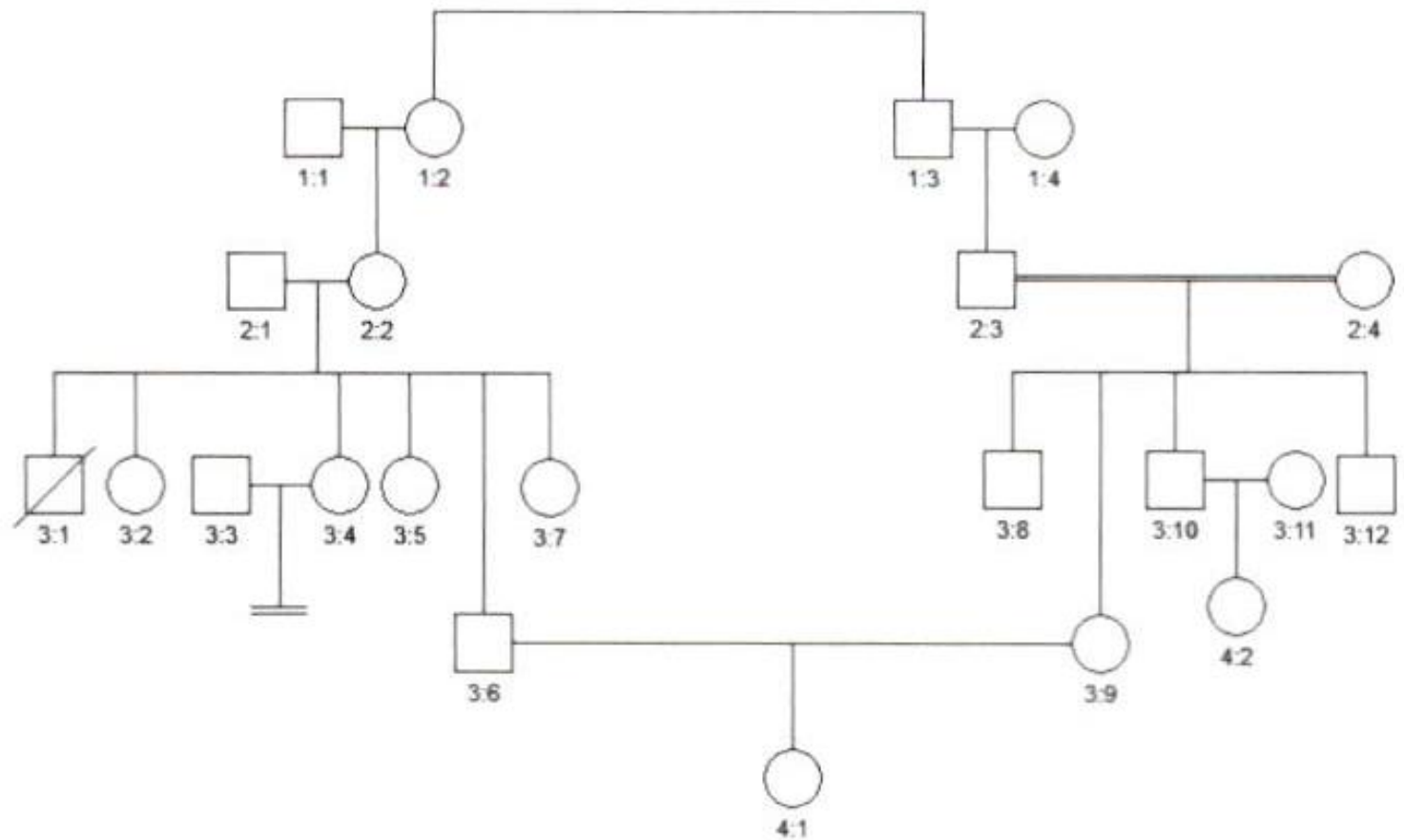


اشتراک ژنتیکی کل $1/32 + 1/32 + 1/32 + 1/32 = 4/32 = 1/8$

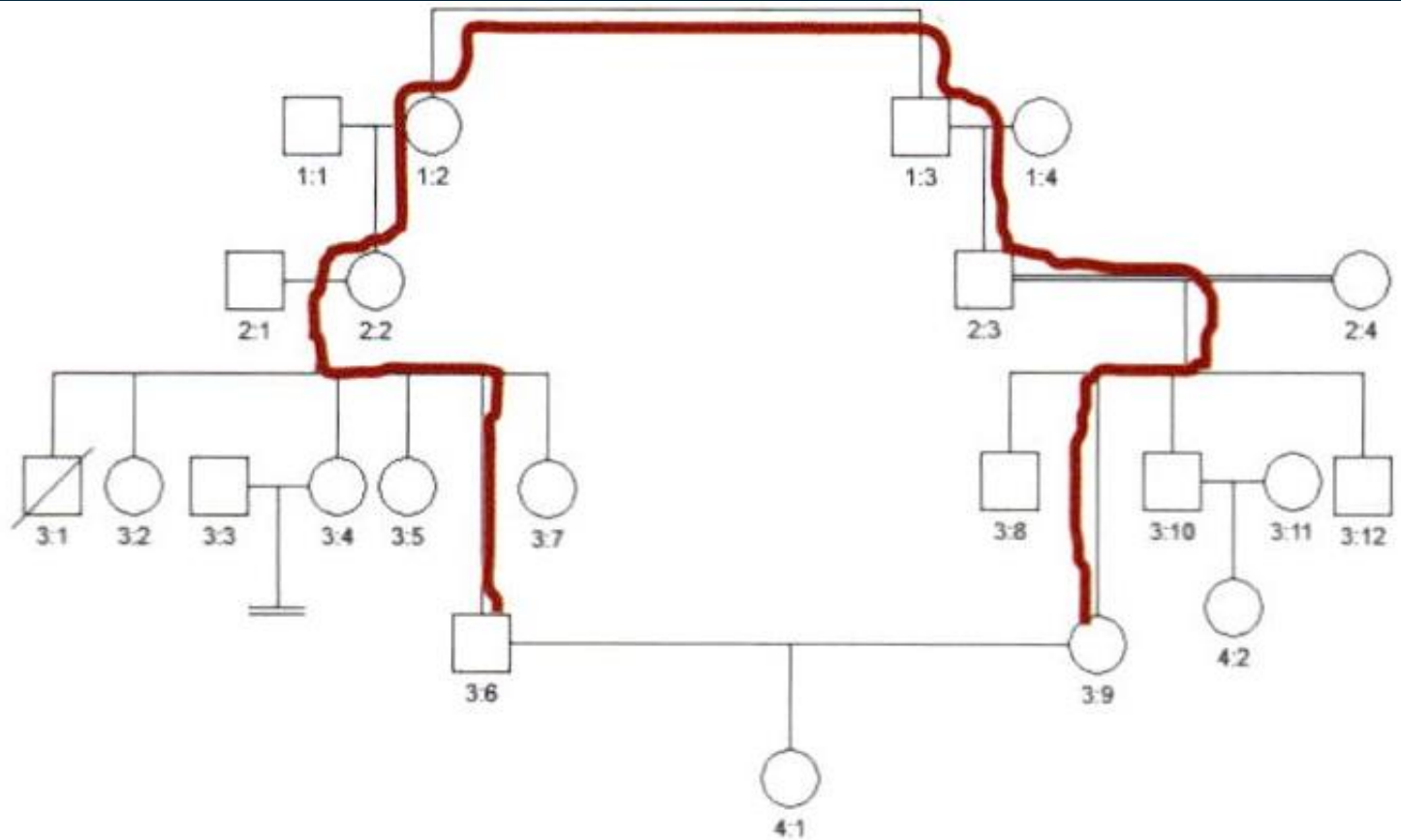
ریسک پایه $1/8 \times 1/2 = 1/16 = 6.25\%$

معادل ریسک پایه در ازدواج first cousin

اشتراک ژنتیکی

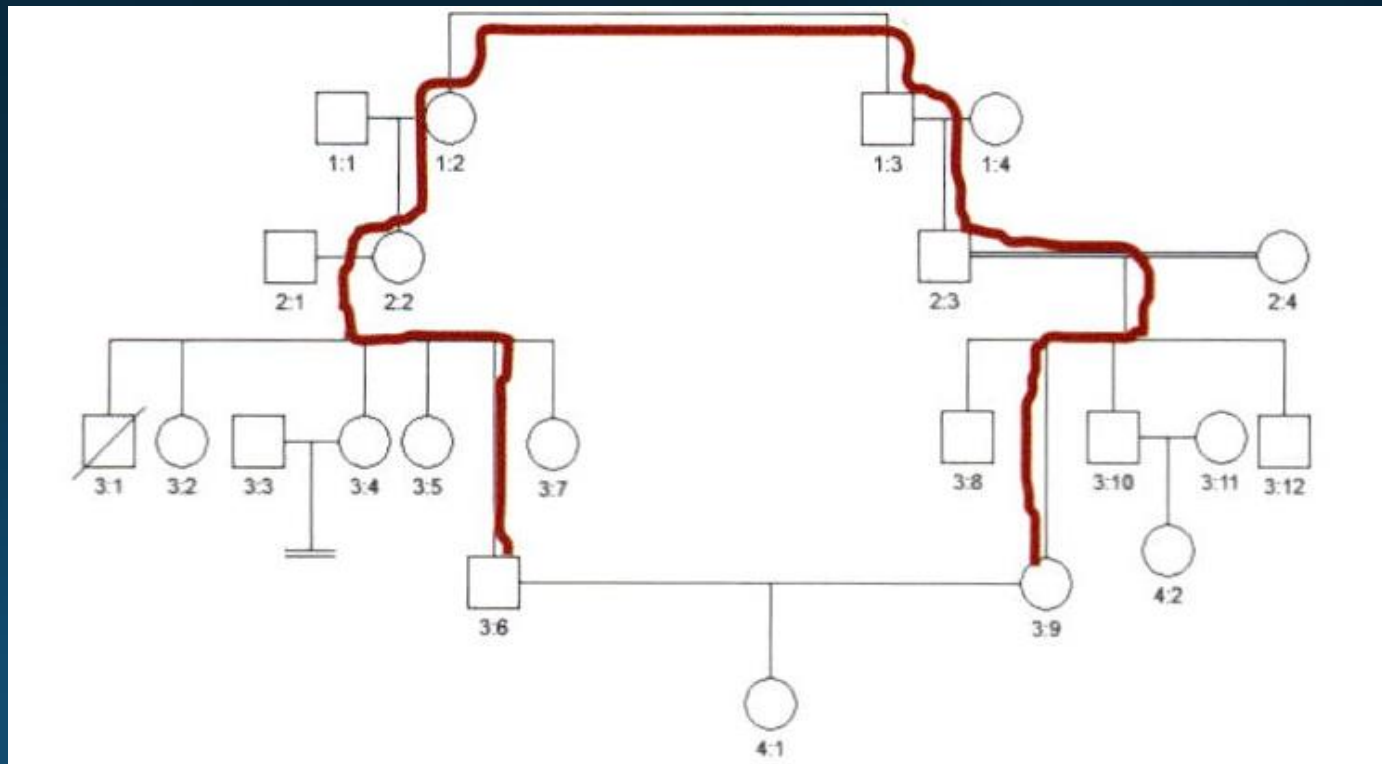


اشتراک ژنتیکی



$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

محاسبه ریسک پایه



اشتراک ژنتیکی $1/32 < 1/16$

ریسک پایه؟؟؟؟ $1/32 \times 1/2 = 1/64 = 1.5\%$

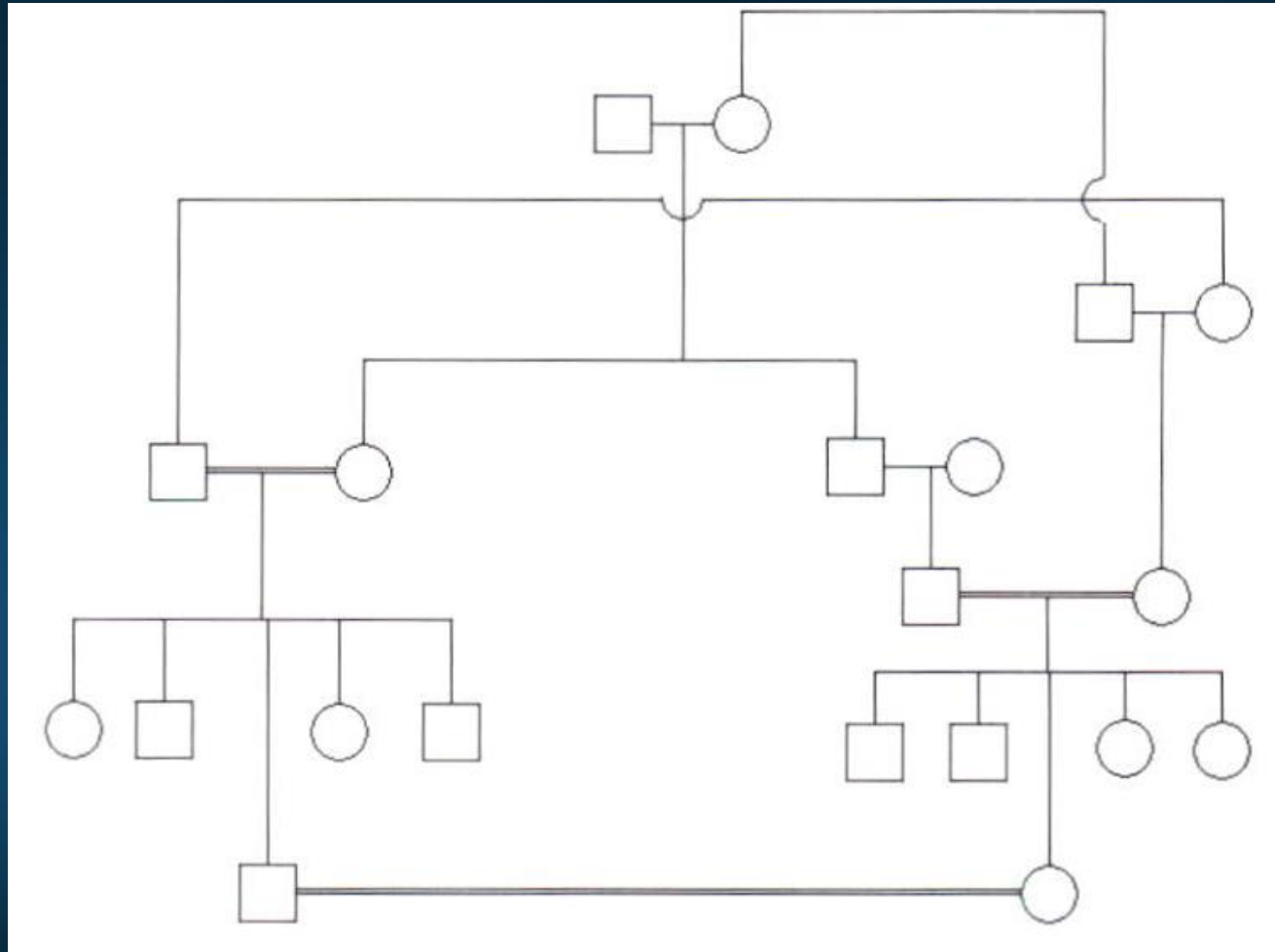
بر مبنای جدول تخمین ریسک، ریسک پایه معادل ۳,۷۵٪ می باشد



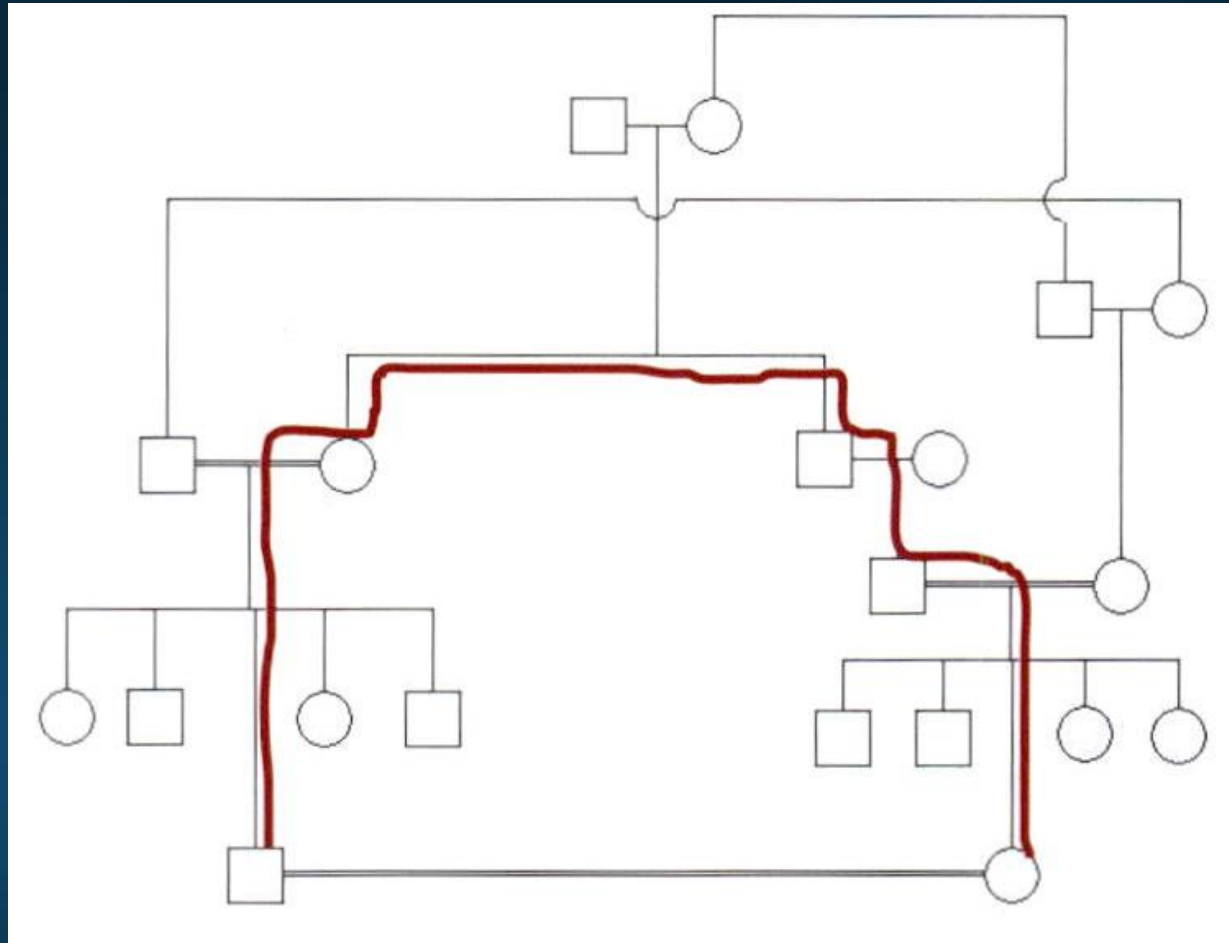
تخمین ریسک پایه در ازدواج های خویشاوندی بر مبنای میزان اشتراک ژنتیکی

ریسک پایه	میزان اشتراک ژنتیکی
$1/8=12.5\%$	$1/4$
$1/16=6\%$	$1/8$
4.5%	$1/16$
3.75%	$1/32$
3.5%	$1/64$

اشتراک ژنتیکی

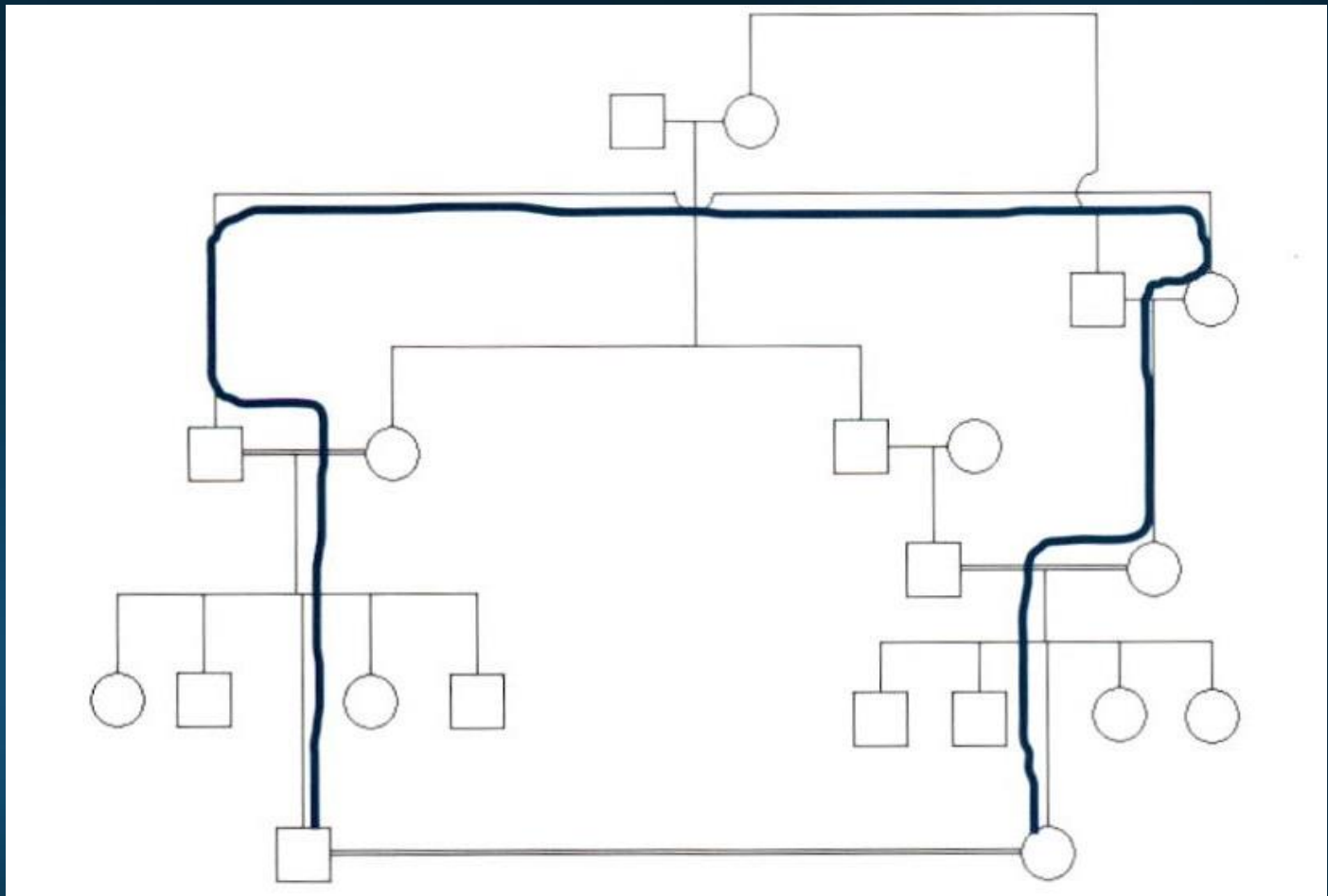


اشتراک ژنتیکی مسیر اول



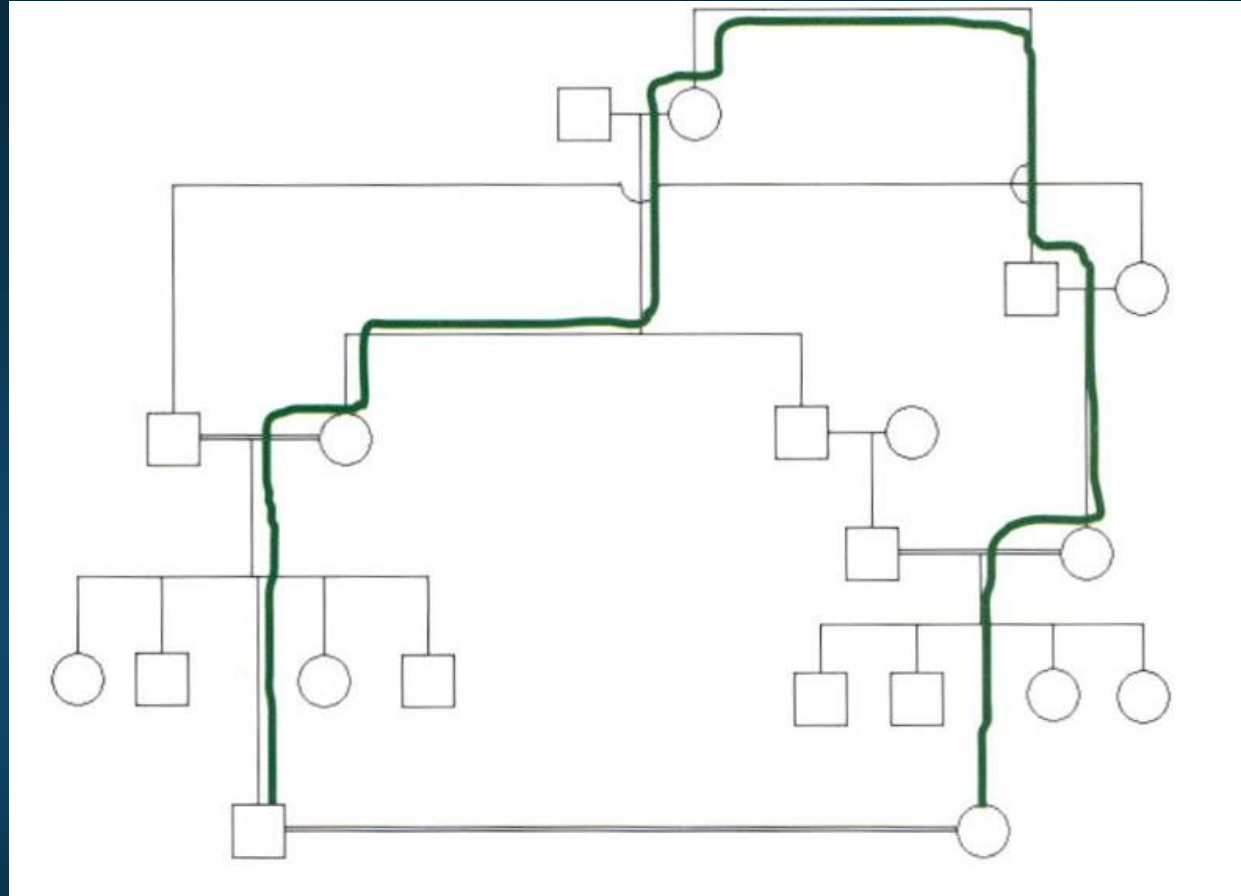
$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/16$$

اشتراک ژنتیکی مسیر دوم



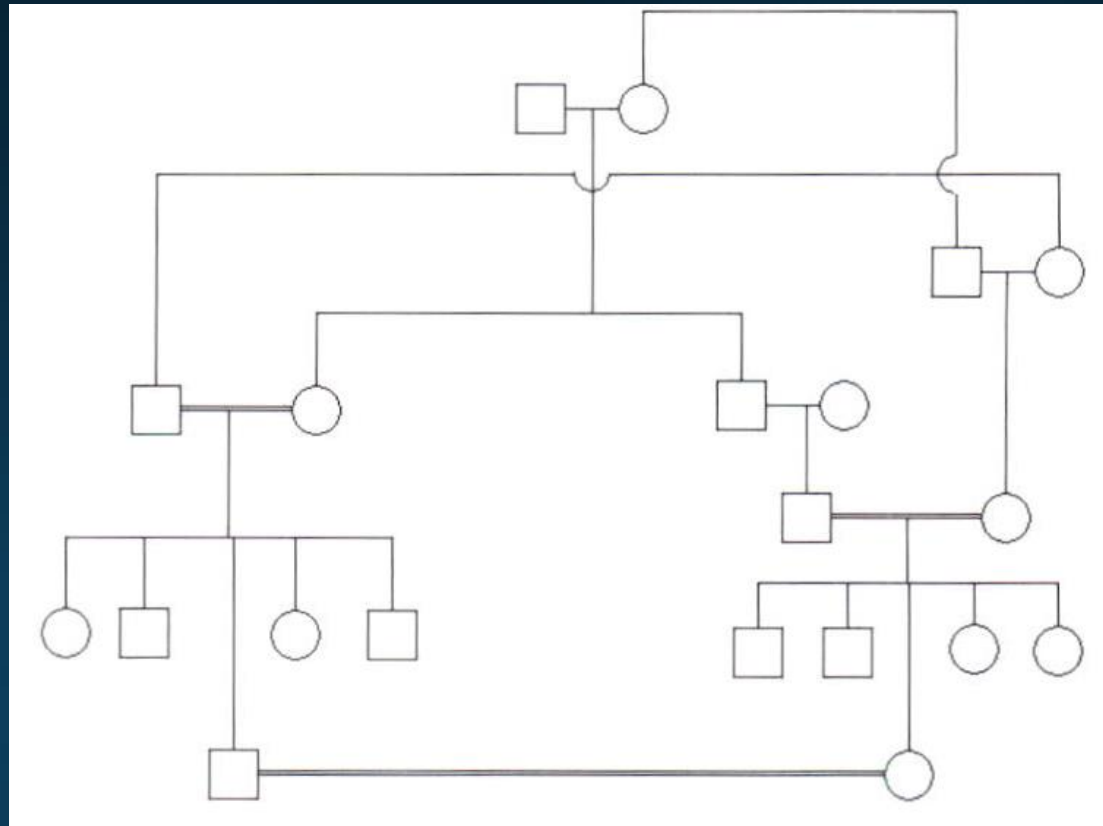
$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/16$$

اشتراک ژنتیکی مسیر سوم



$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/32$$

محاسبه ریسک پایه



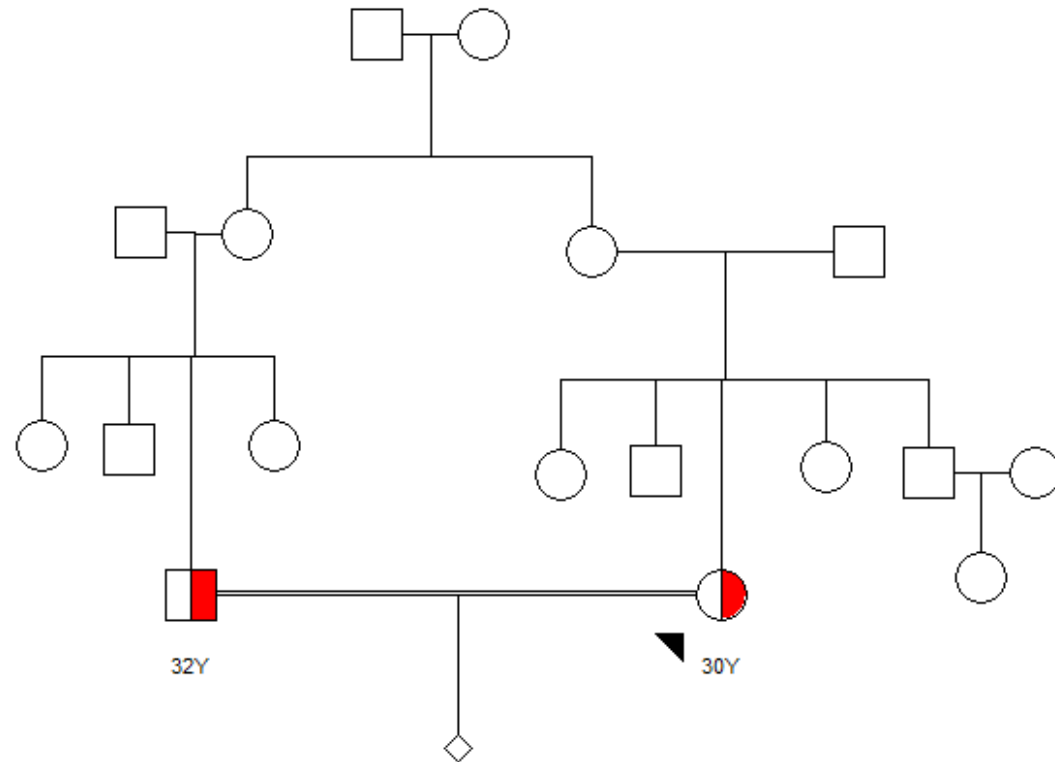
اشتراک ژنتیکی کل $1/16 + 1/16 + 1/32 = 5/32 > 1/16$

ریسک پایه $5/32 \times 1/2 = 5/64 = 7.8\%$



مثال های بالینی

مثال اول



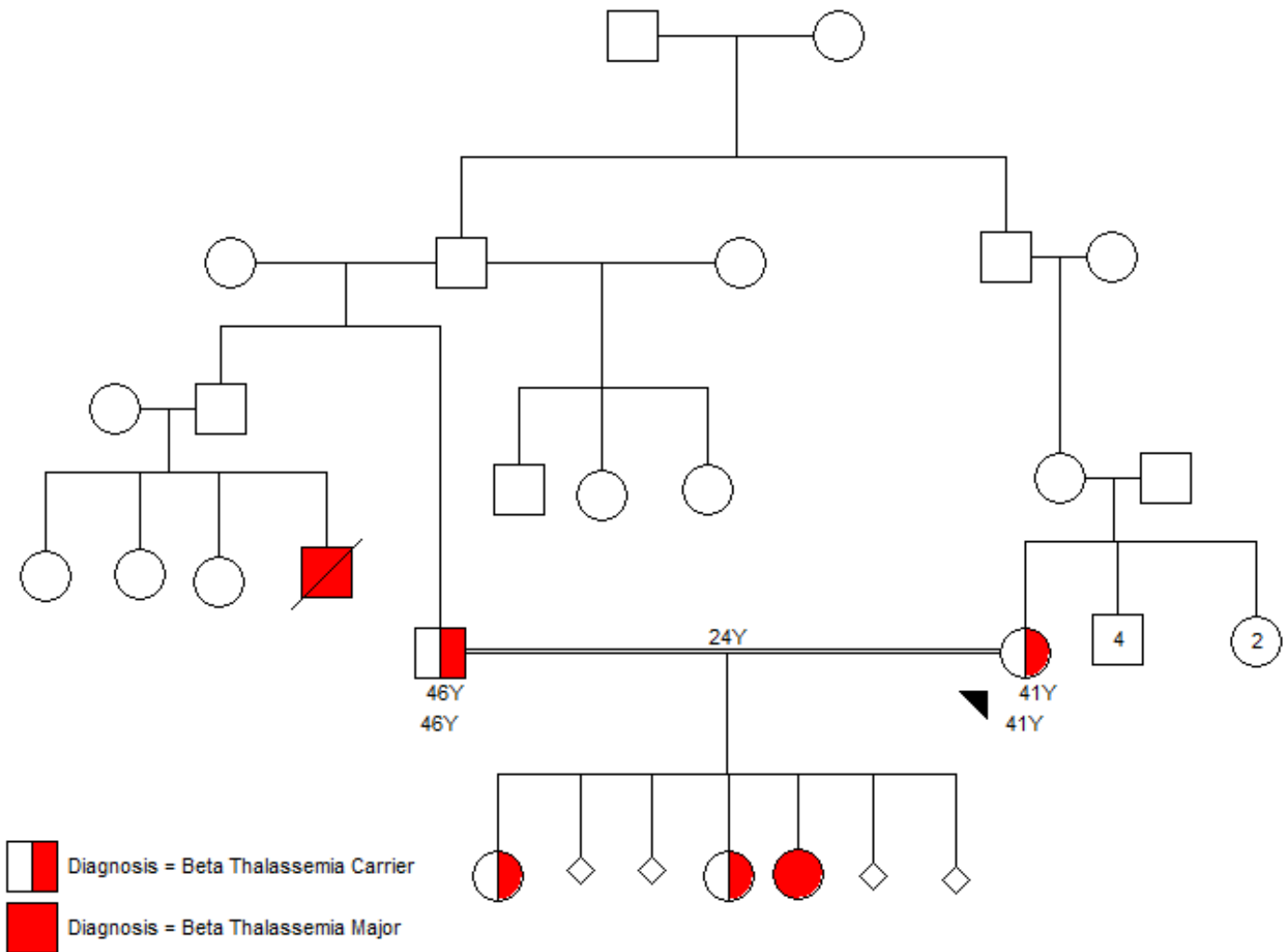
 Diagnosis = Beta Thalassemia Carrier



پاسخ مثال اول

- نوع ازدواج خویشاوندی: First Cousin
- میزان اشتراک ژنتیکی: $1/8$
- ریسک پایه: $1/16$ (۶ درصد)
- ریسک اختصاصی بتا تالاسمی: ۲۵ درصد

مثال دوم

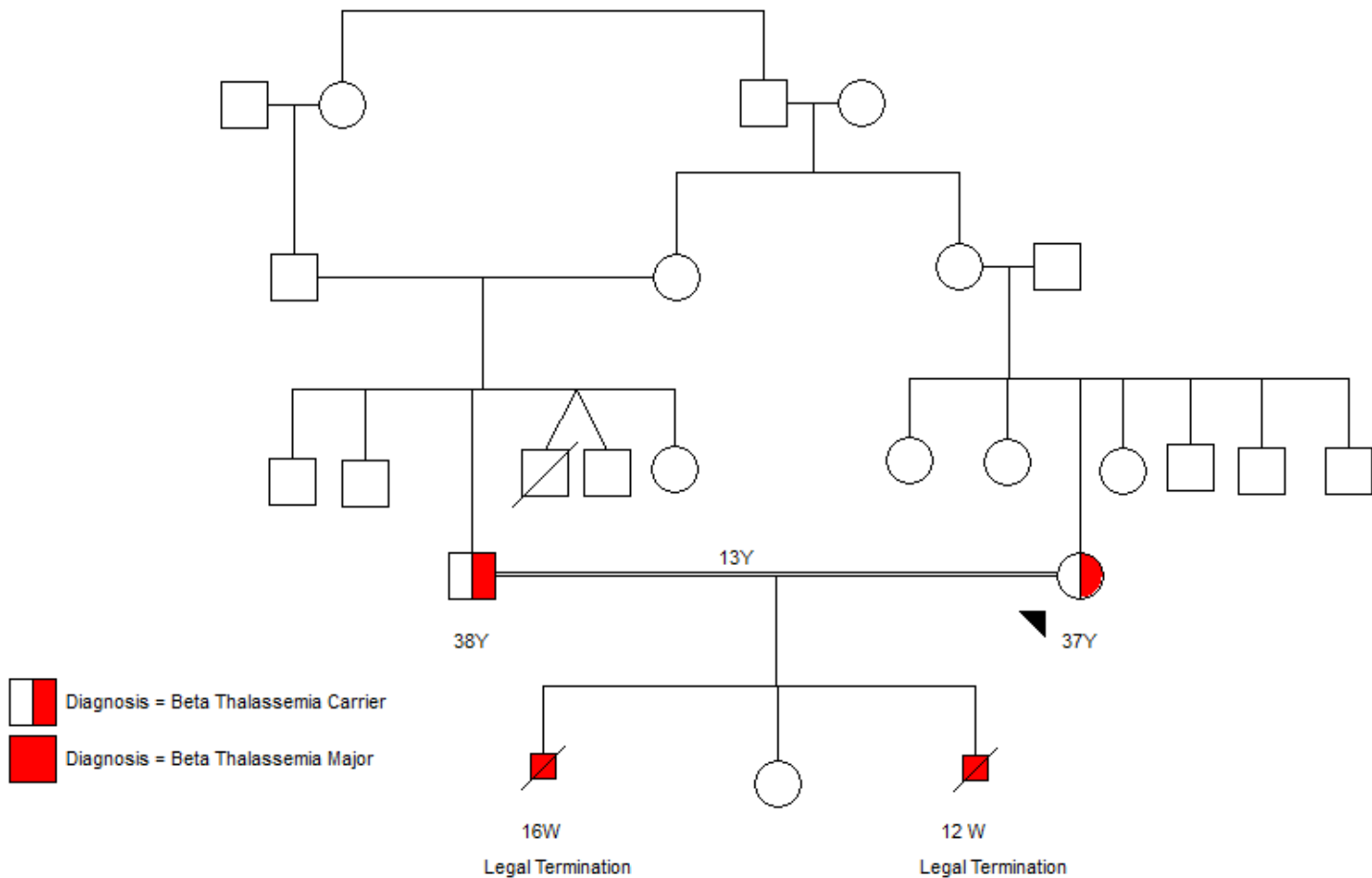




پاسخ مثال دوم

- نوع ازدواج خویشاوندی: first cousin, once removed
- میزان اشتراک ژنتیکی: $1/16$
- ریسک پایه: $1/32$ ($4/5$ درصد)
- ریسک اختصاصی بتا تالاسمی: ۲۵ درصد

مثال سوم

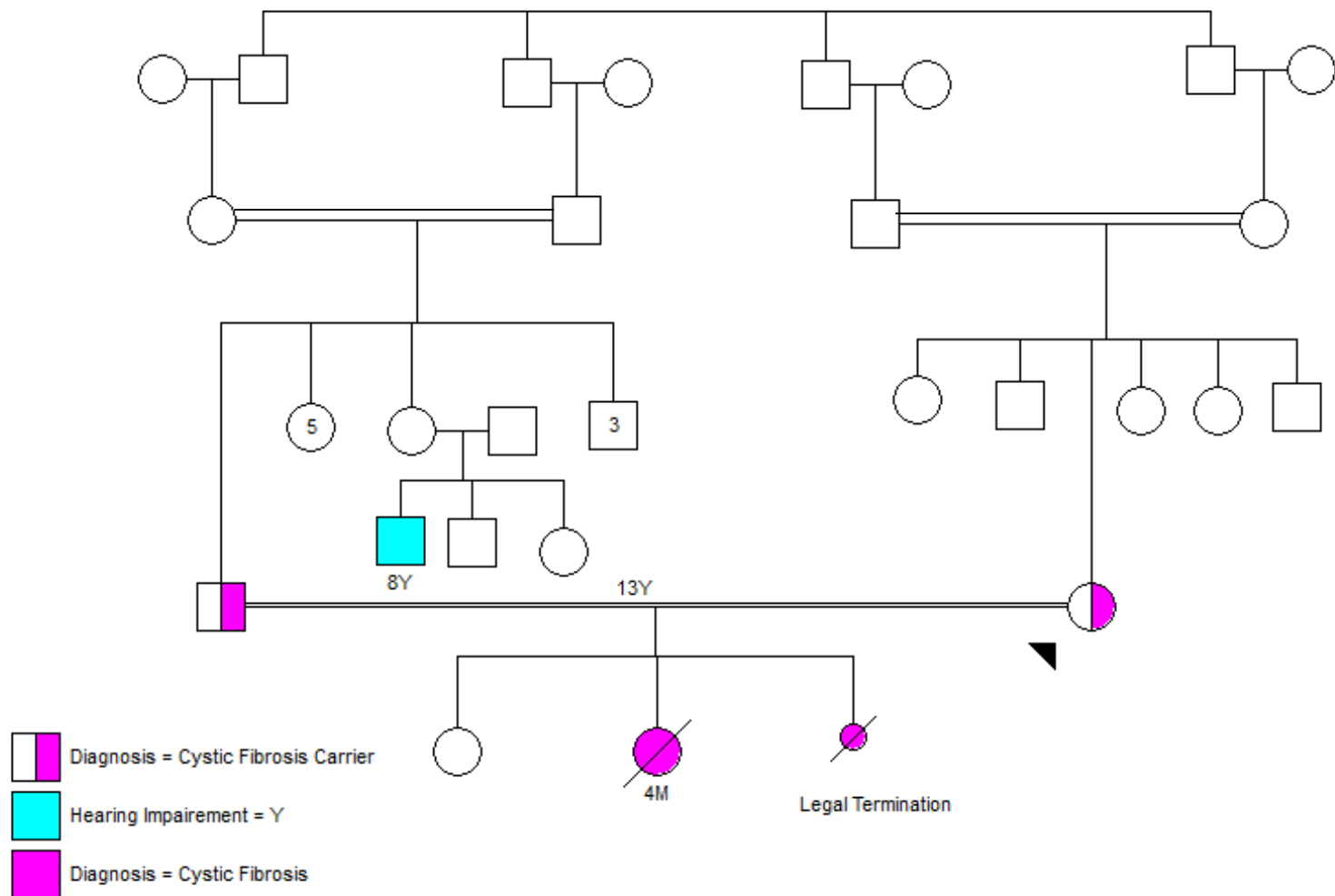


پاسخ مثال سوم

$$1/8 + 1/32 = 5/32$$

- میزان اشتراک ژنتیکی:
- ریسک پایه: $5/64$ ($7/8$ درصد)
- ریسک اختصاصی بتا تالاسمی: ۲۵ درصد

مثال چہارم



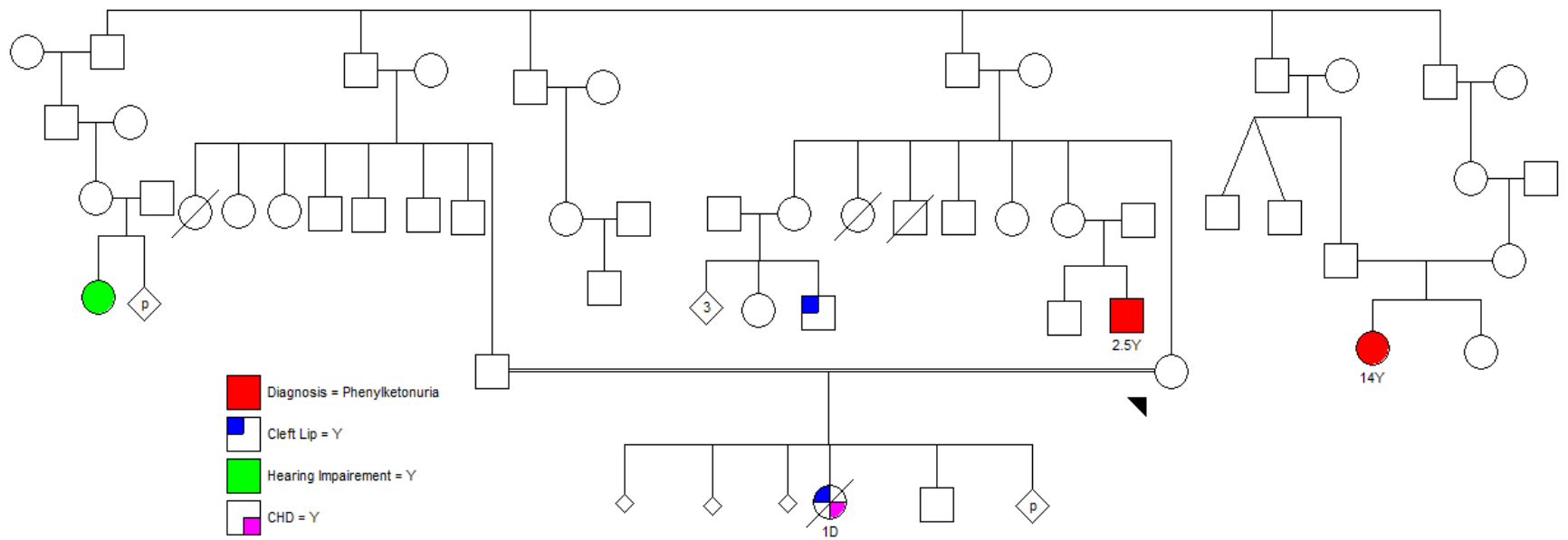
پاسخ مثال چهارم

• میزان اشتراک ژنتیکی $1/32+1/32+1/32+1/32=1/8$

• ریسک پایه: $1/16$ (۶ درصد)

• ریسک اختصاصی سیستم فیبروزیس: ۲۵ درصد

مثال پنجم

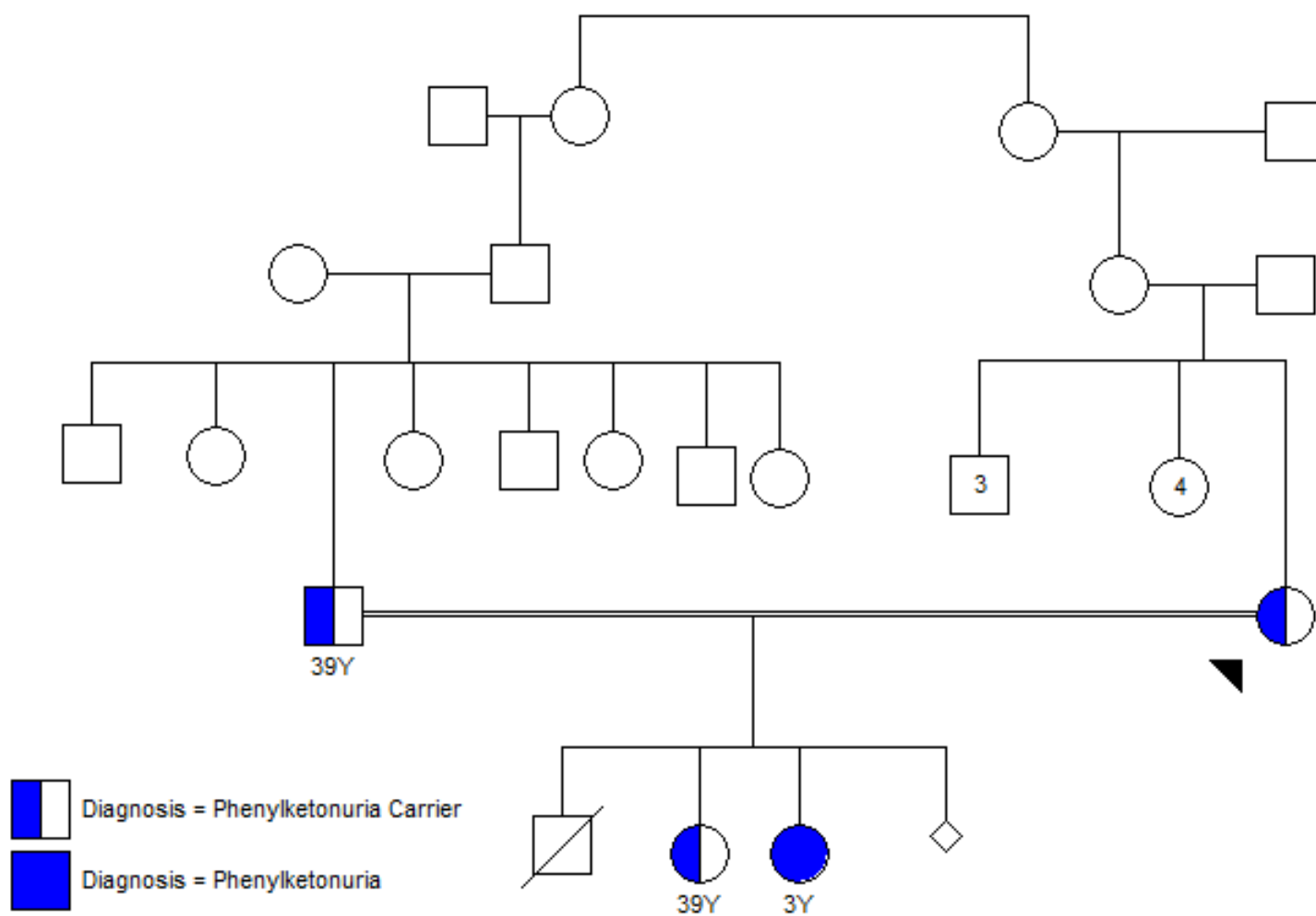




پاسخ مثال پنجم

- میزان اشتراک ژنتیکی: $1/8$
- ریسک پایه: $1/16$ (۶ درصد)
- ریسک اختصاصی فنیل کتونوری: $1/32$

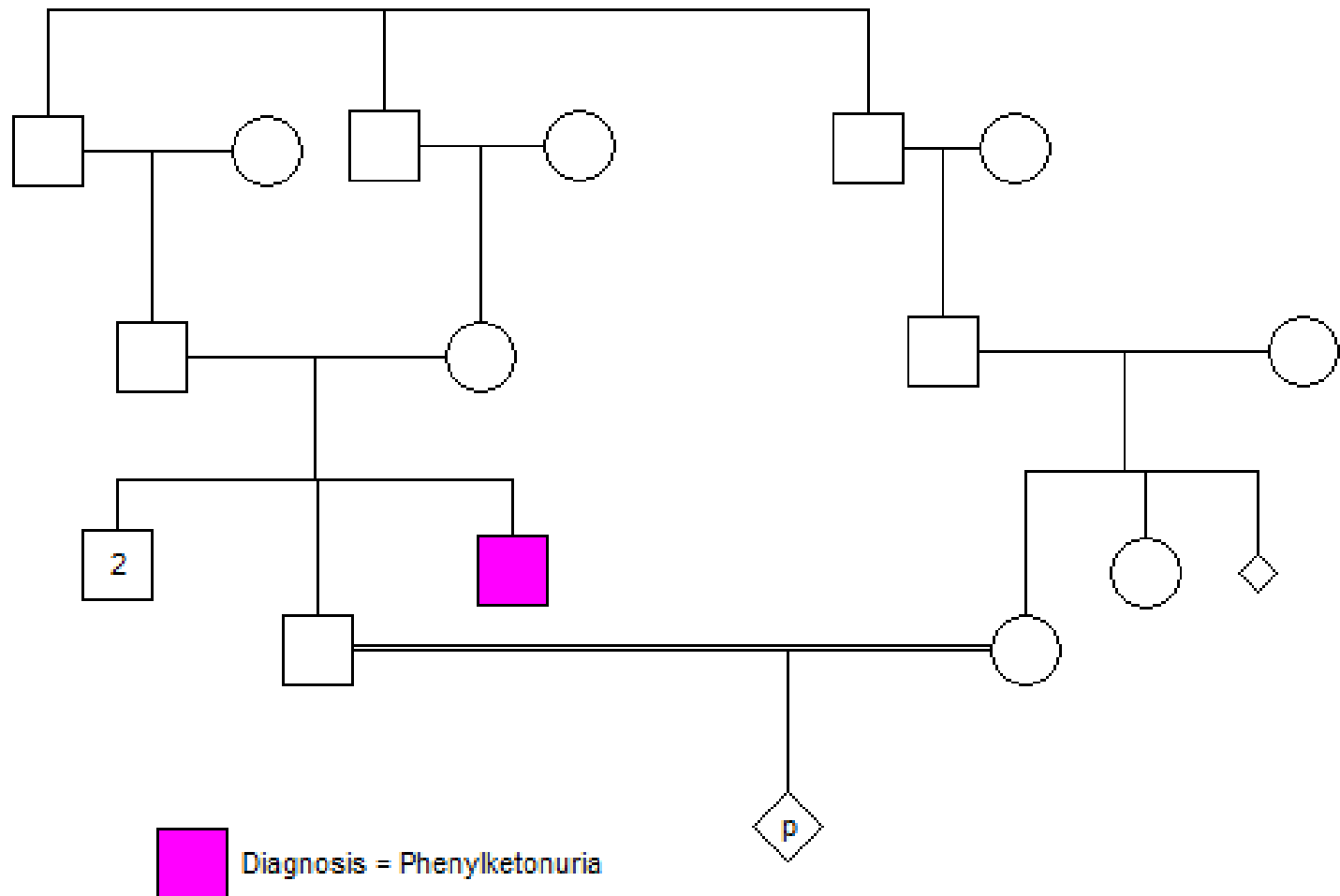
مثال ششم



پاسخ مثال ششم

- میزان اشتراک ژنتیکی: $1/32$
- ریسک پایه: 64 ~~×~~ ۱,۵٪ (؟؟؟؟؟)
- ریسک پایه: (۳,۷۵ درصد)
- ریسک اختصاصی فنیل کتونوری: ۲۵ درصد

مثال هفتم



پاسخ مثال هفتم

- میزان اشتراک ژنتیکی:
$$1/32 + 1/32 = 1/16$$

- ریسک پایه: $1/32$ (۴/۵ درصد)

- ریسک اختصاصی تکرار فنیل کتونوری:

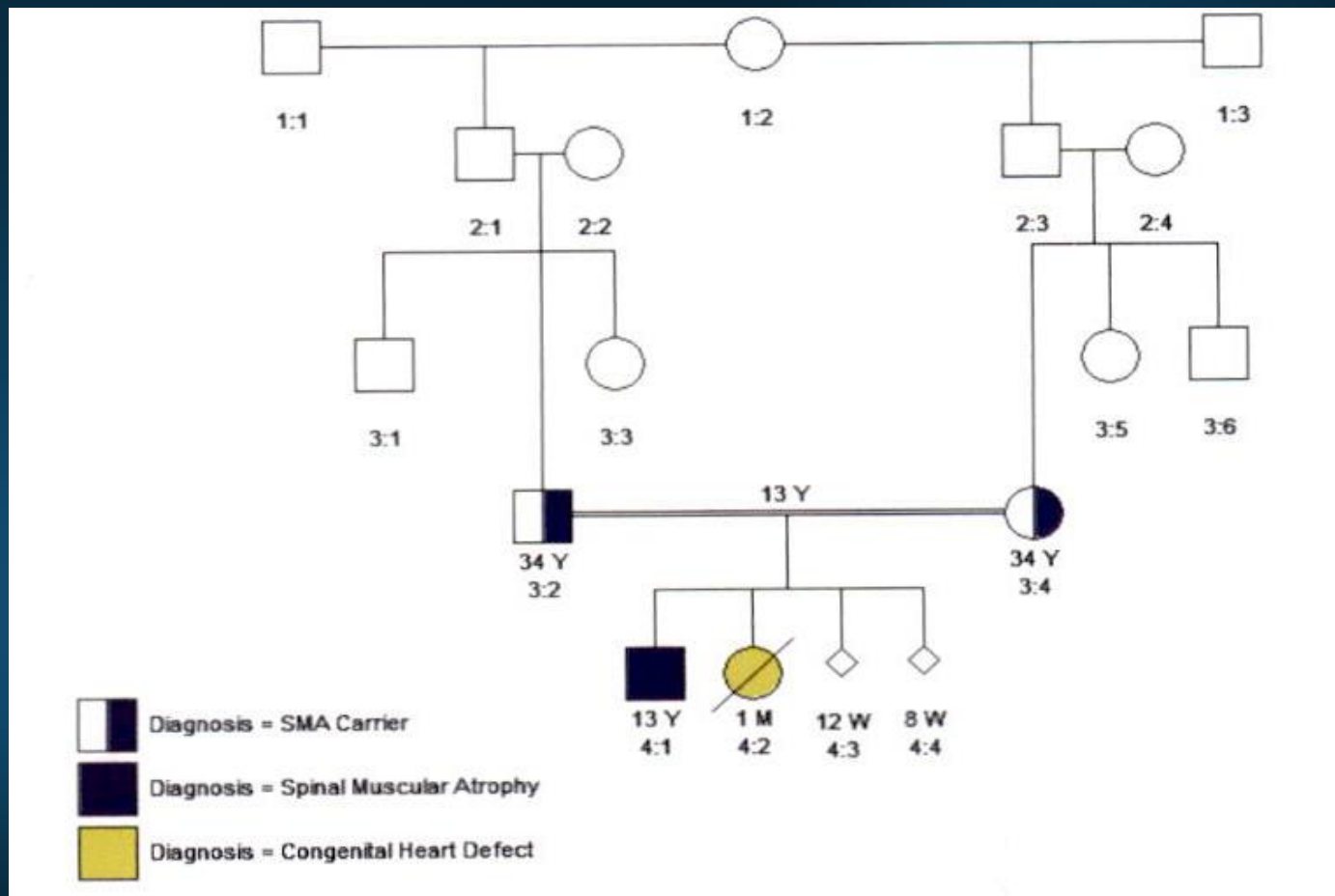
- $$2/3 \times 1/8 \times 1/4 = 1/48$$



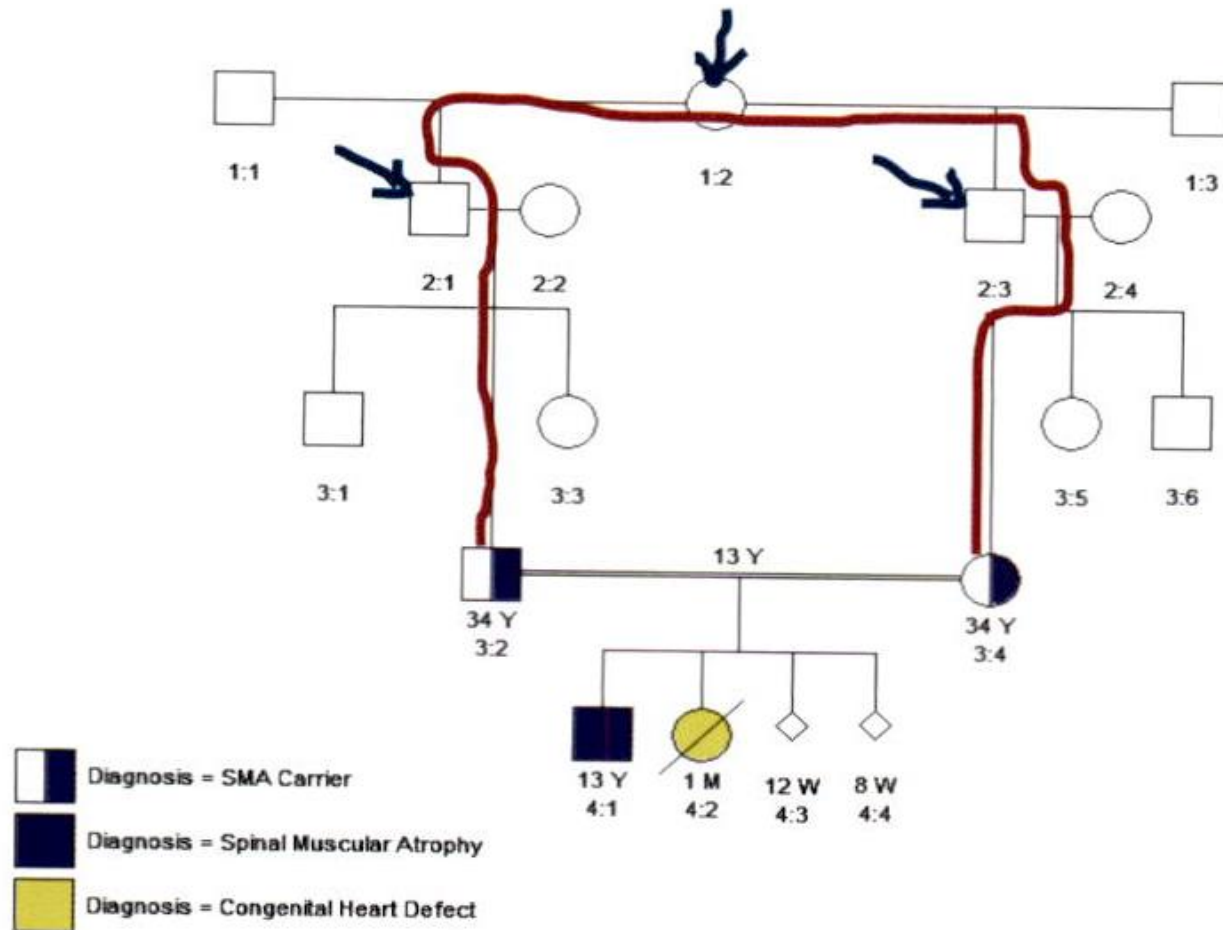
الگوی وراثتی اتوزوم مغلوب

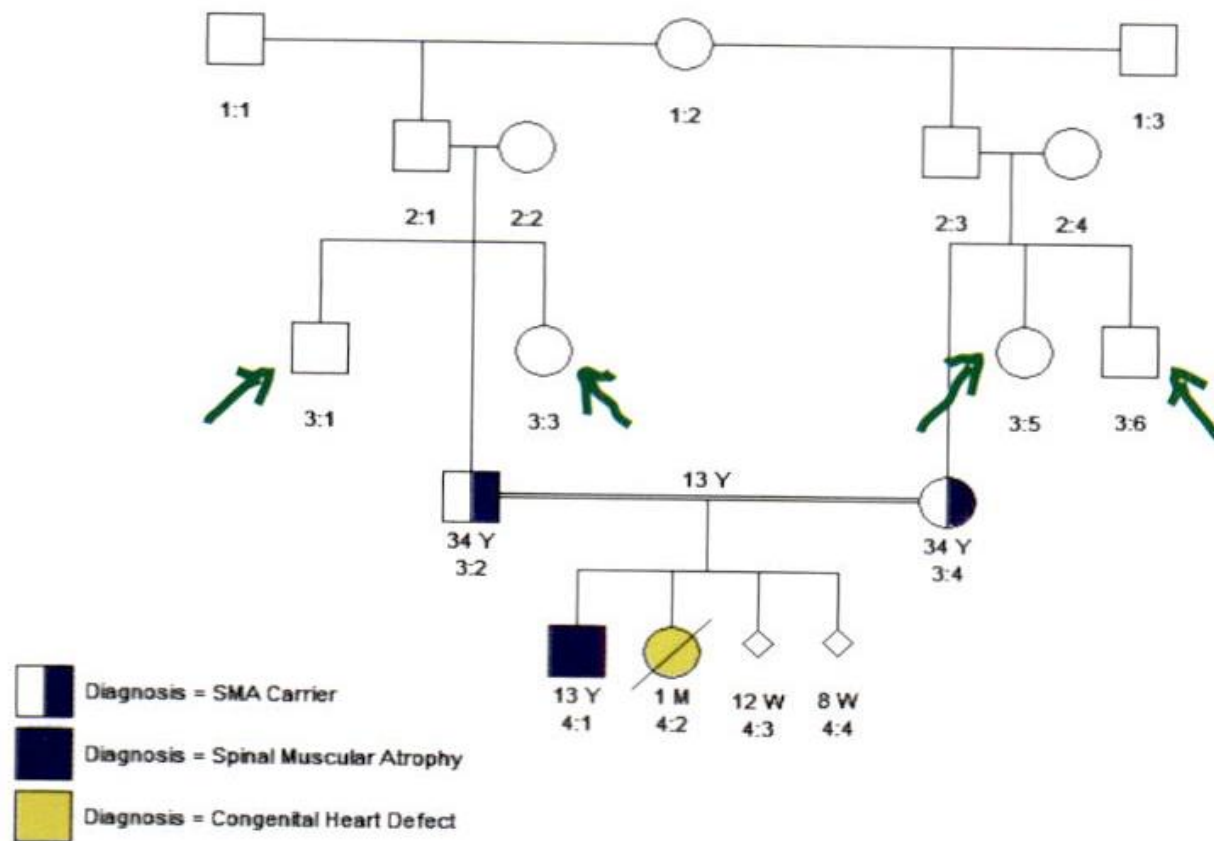
**Autosomal Recessive Mode of
Inheritance**

بیماری SMA



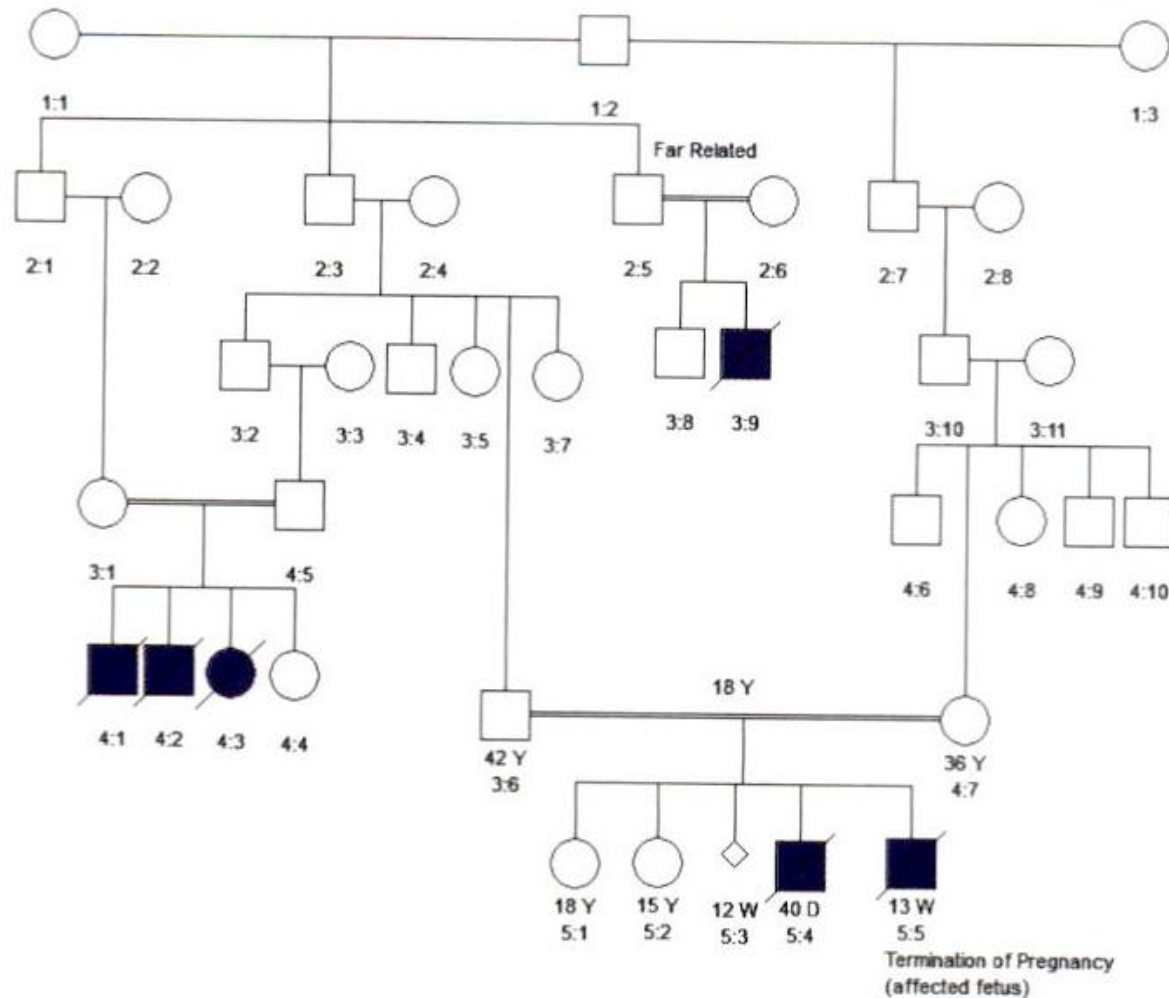
ناقلین اجباری در خانواده



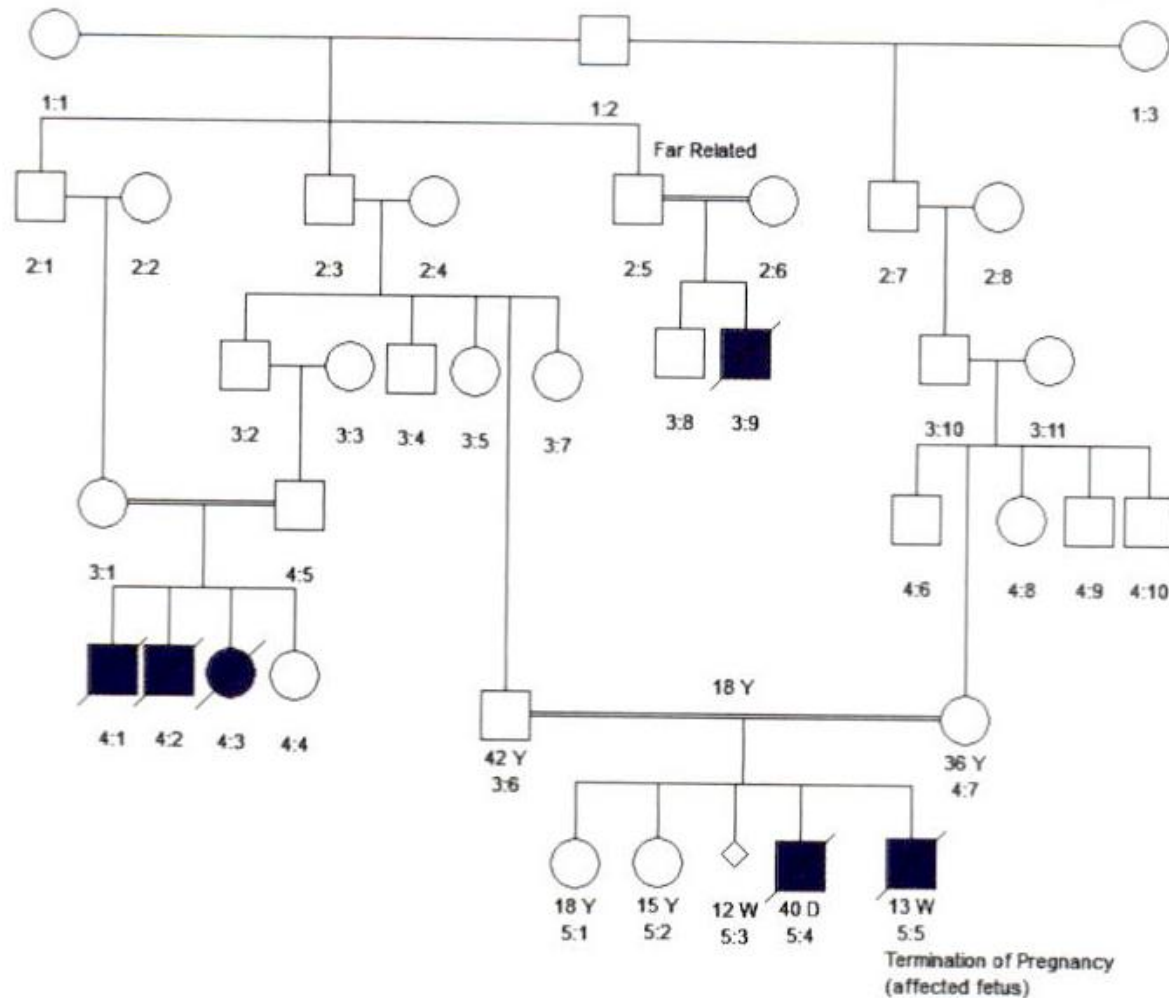


خواهران و برادران افراد ناقل قطعی، با احتمال ۵۰٪ ناقل هستند

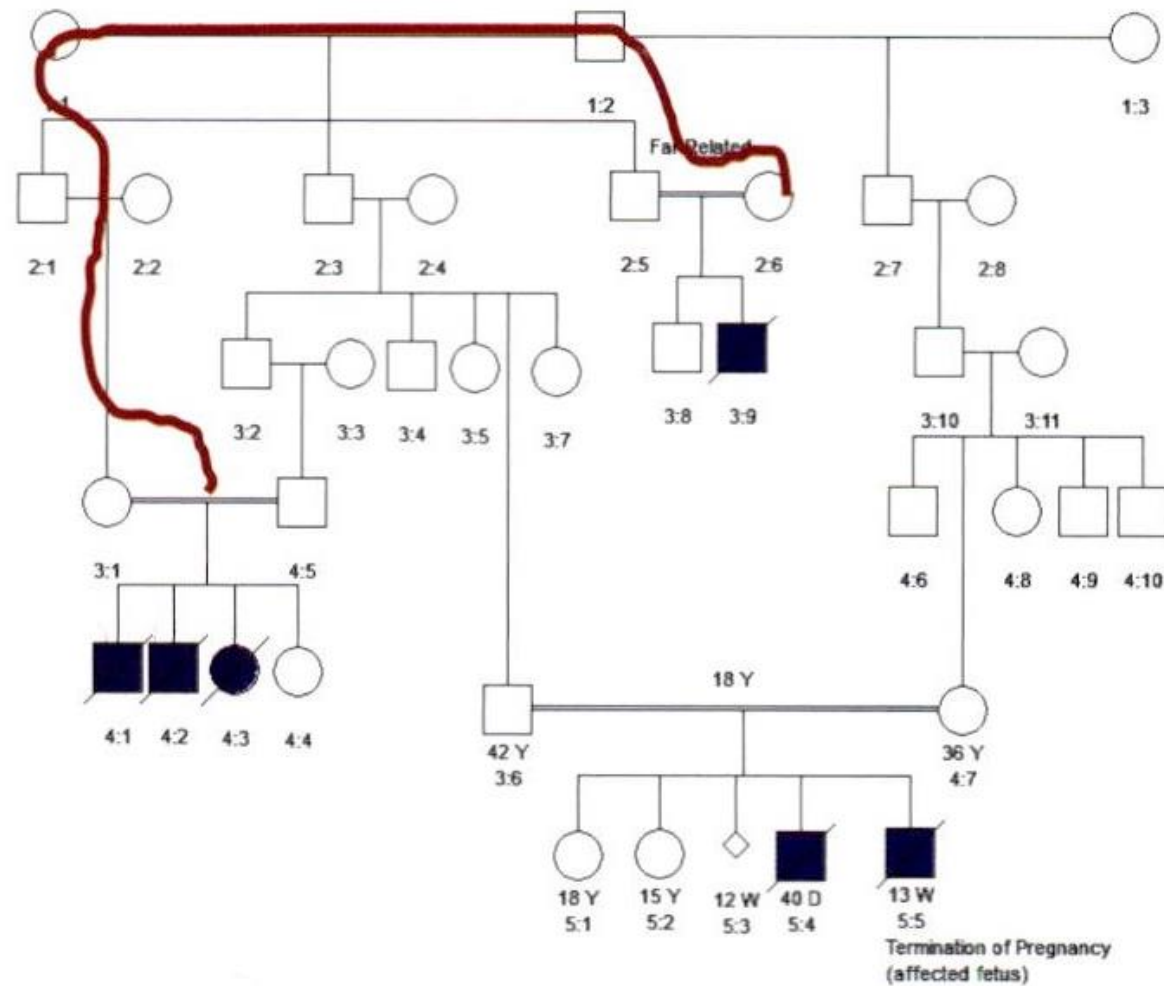
Mode of Inheritance?



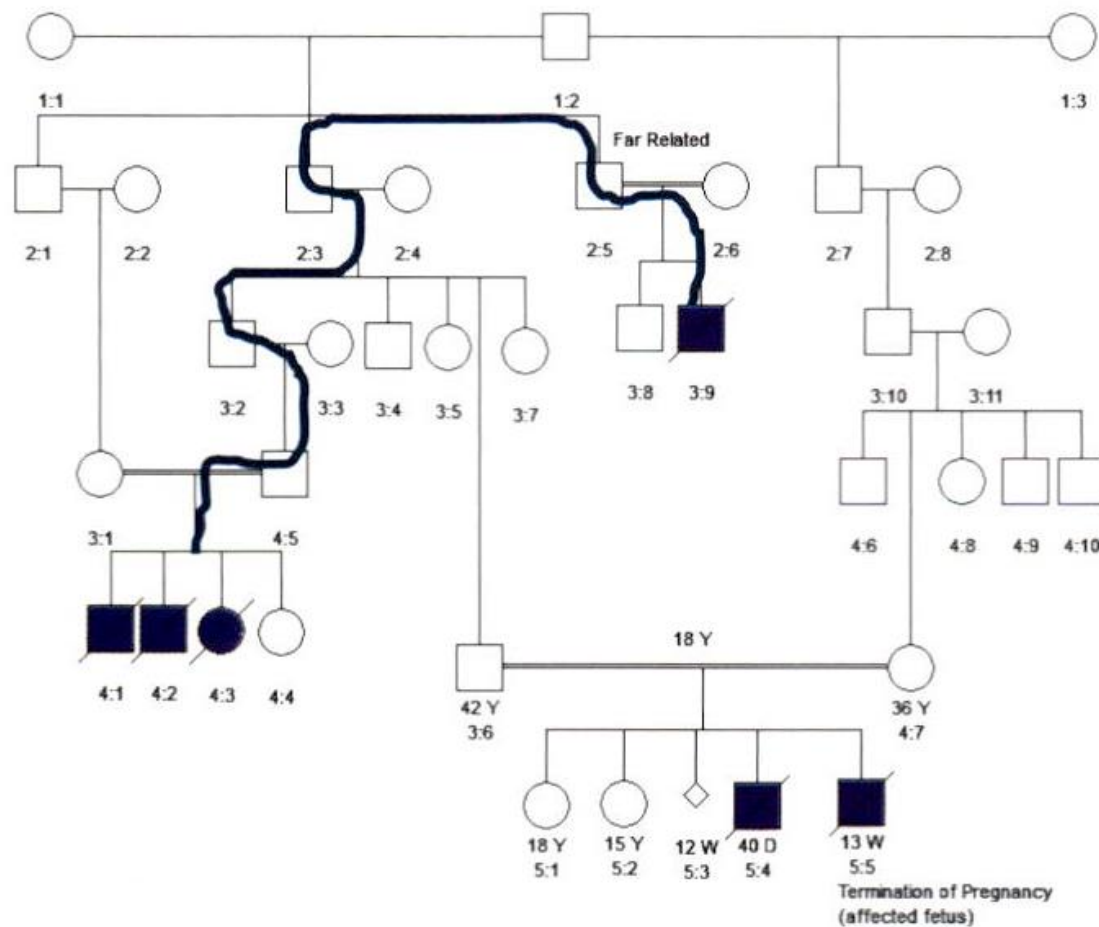
Who is obligate carrier?



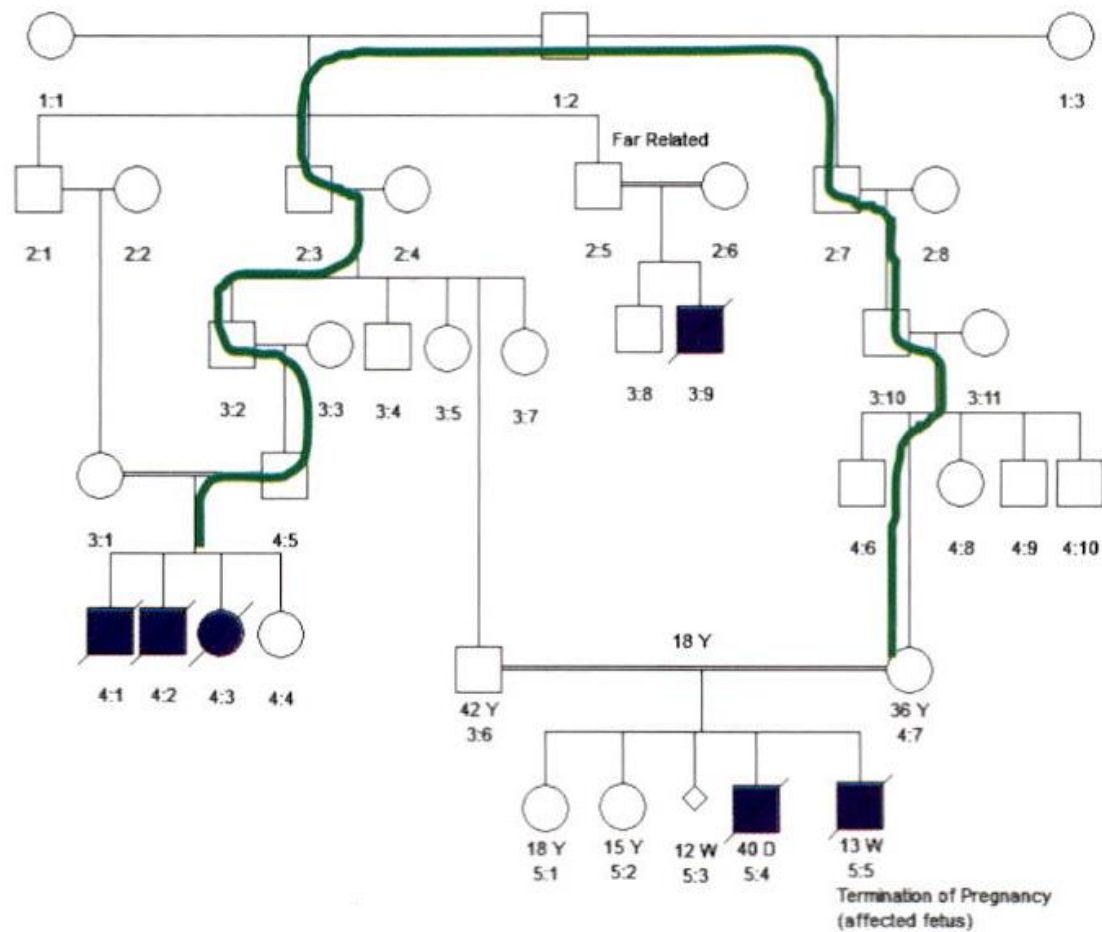
مسیر خویشاوندی اول



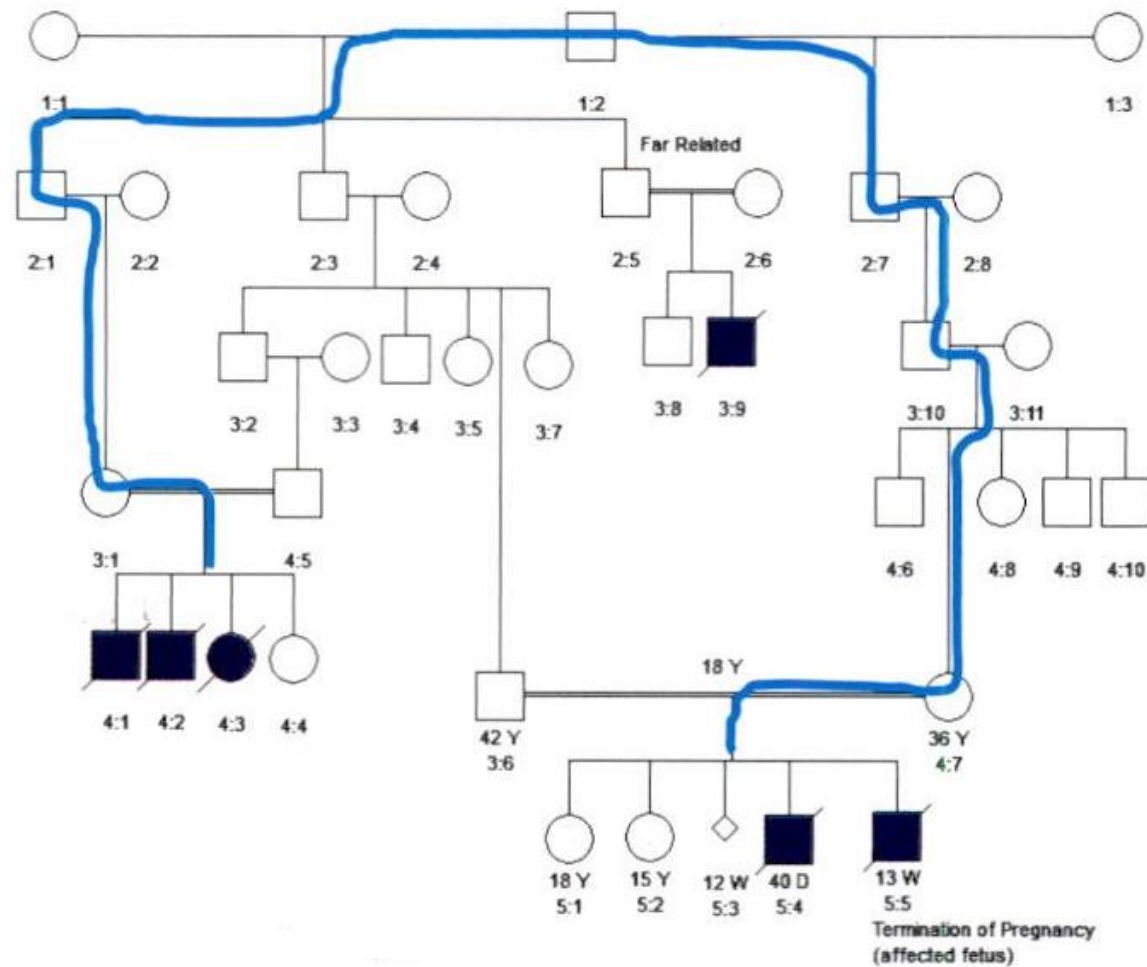
مسیر خویشاوندی دوم



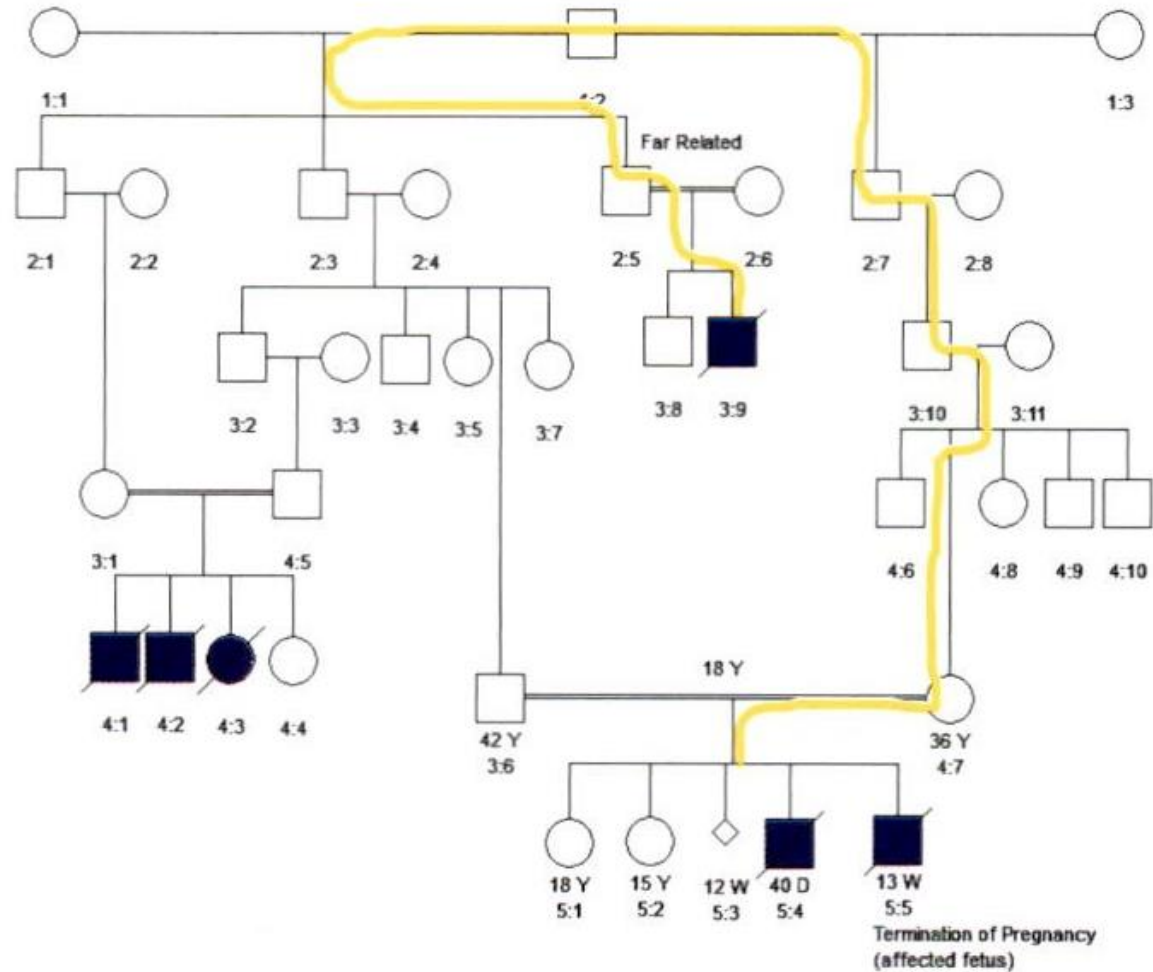
مسیر خویشاوندی سوم



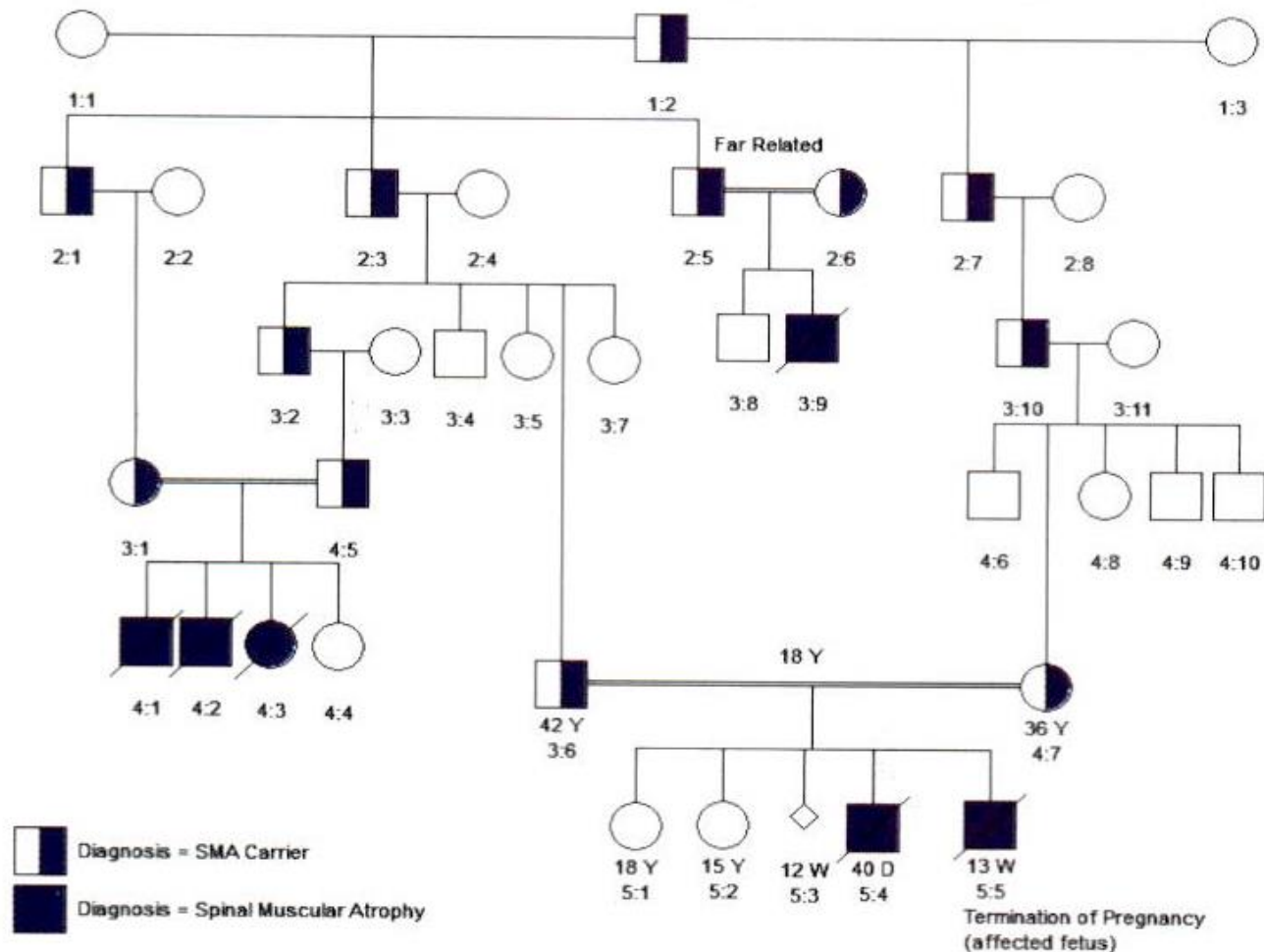
مسیر خویشاوندی چهارم



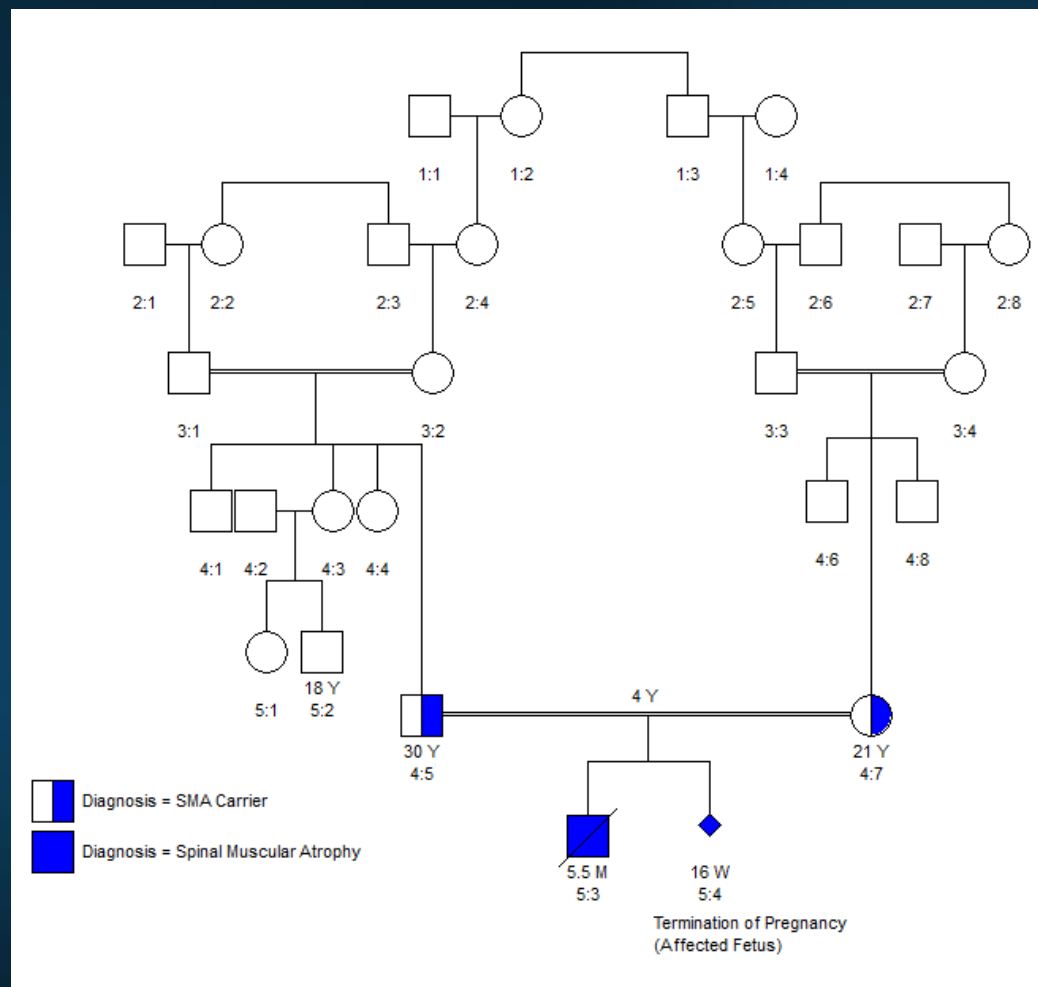
مسیر خویشاوندی پنجم



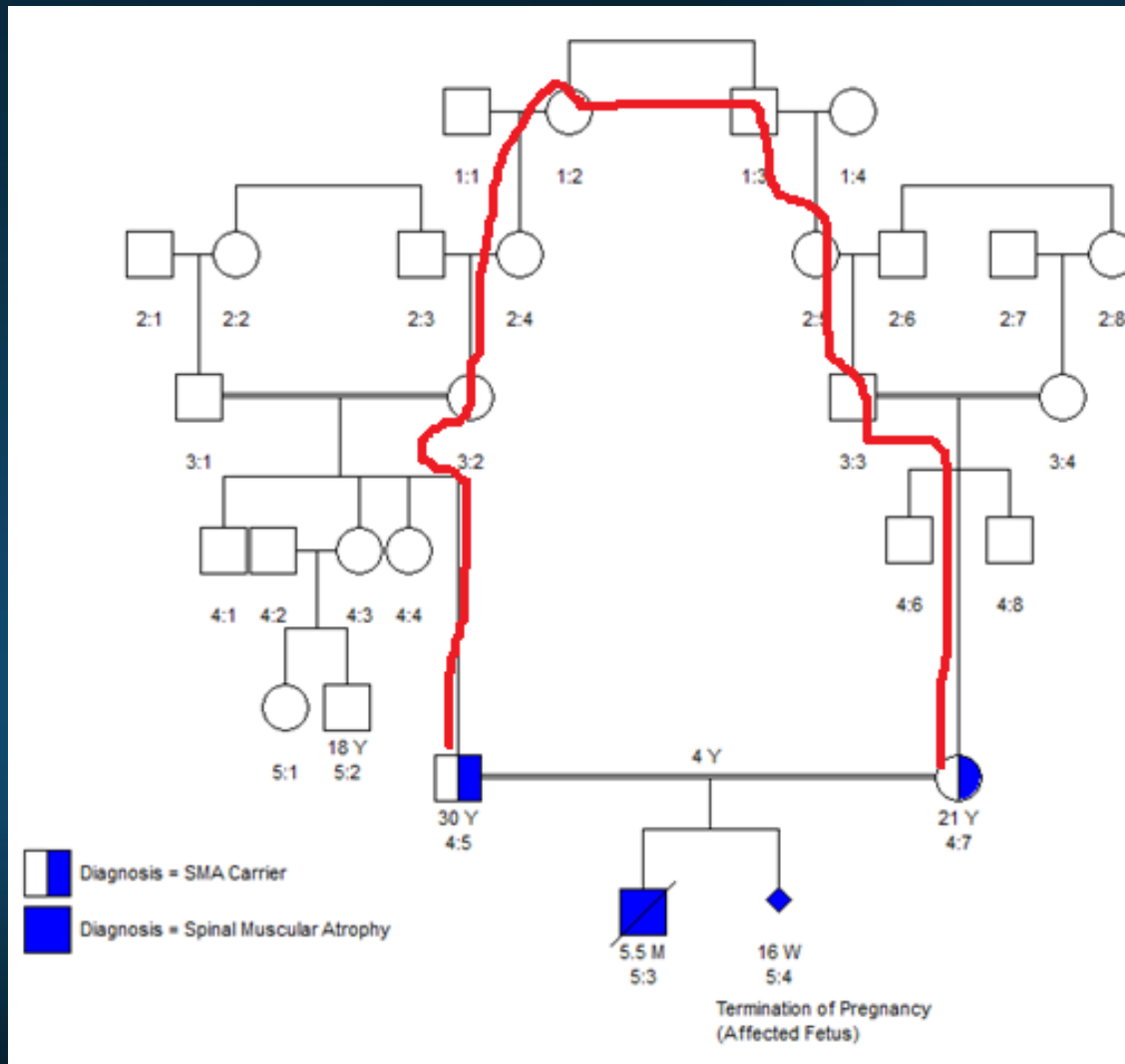
ناقلین اجباری در خانواده

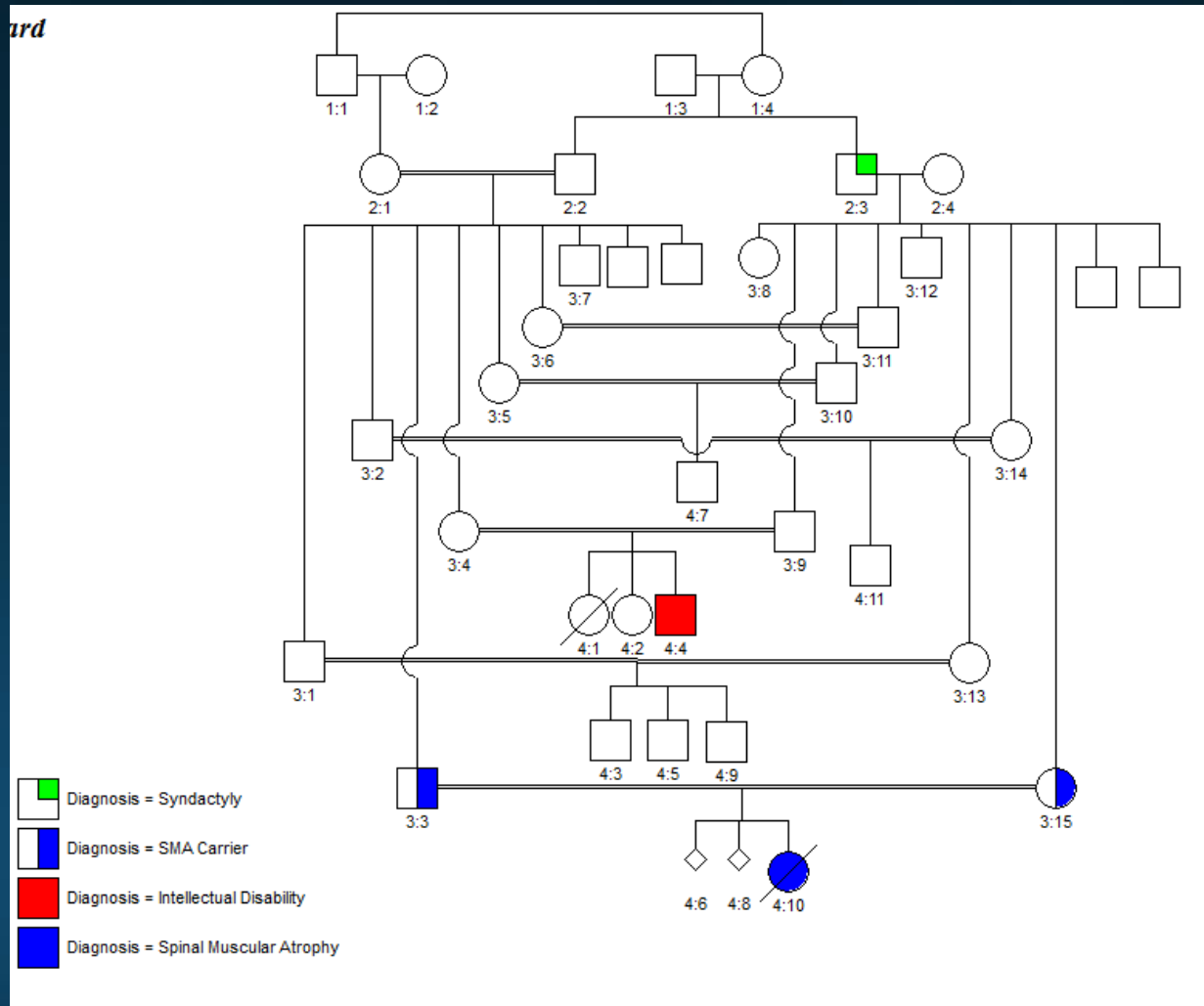


ناقلین اجباری در خانواده را مشخص نمایید.

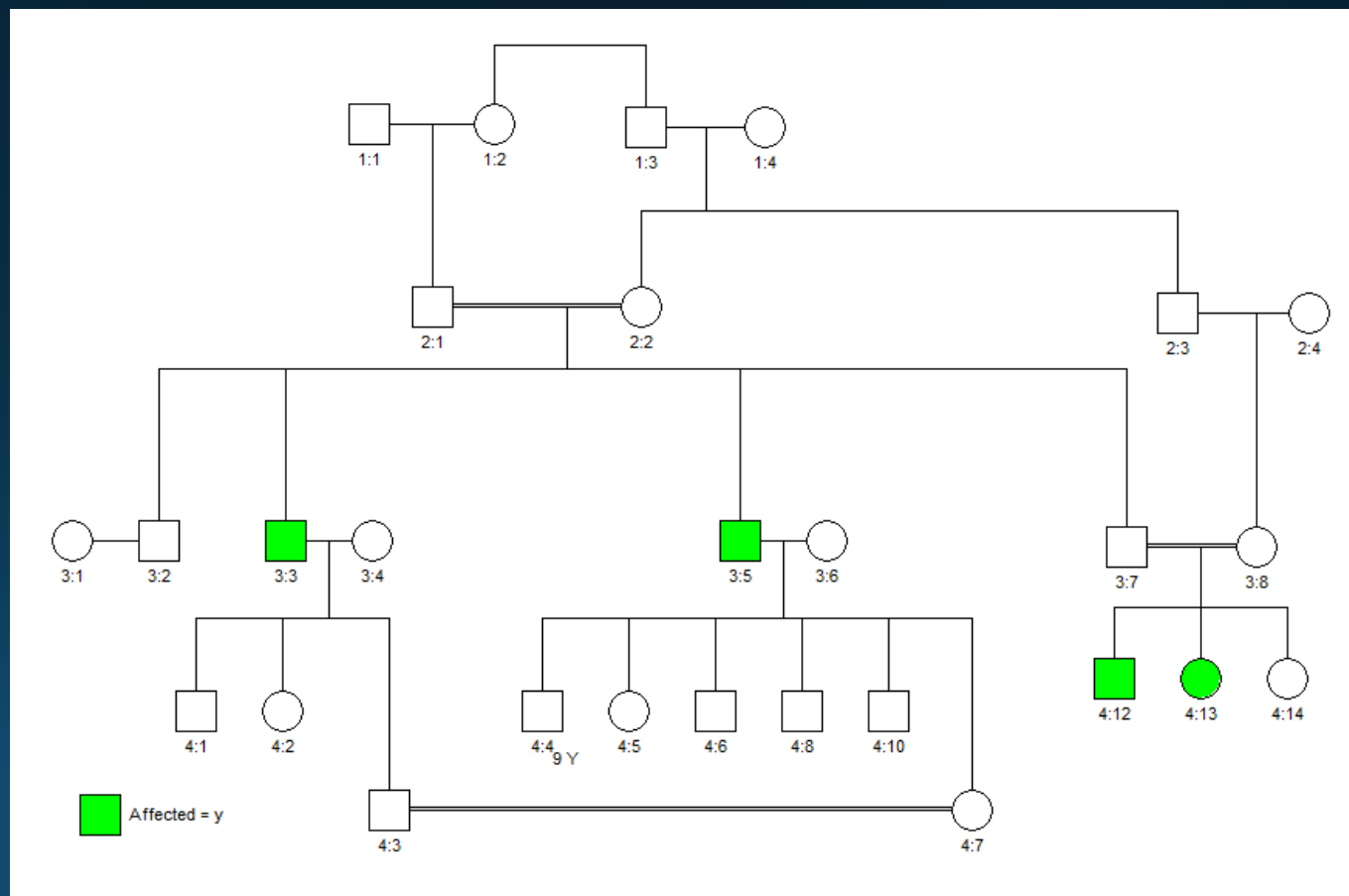


ناقلین اجباری در خانواده

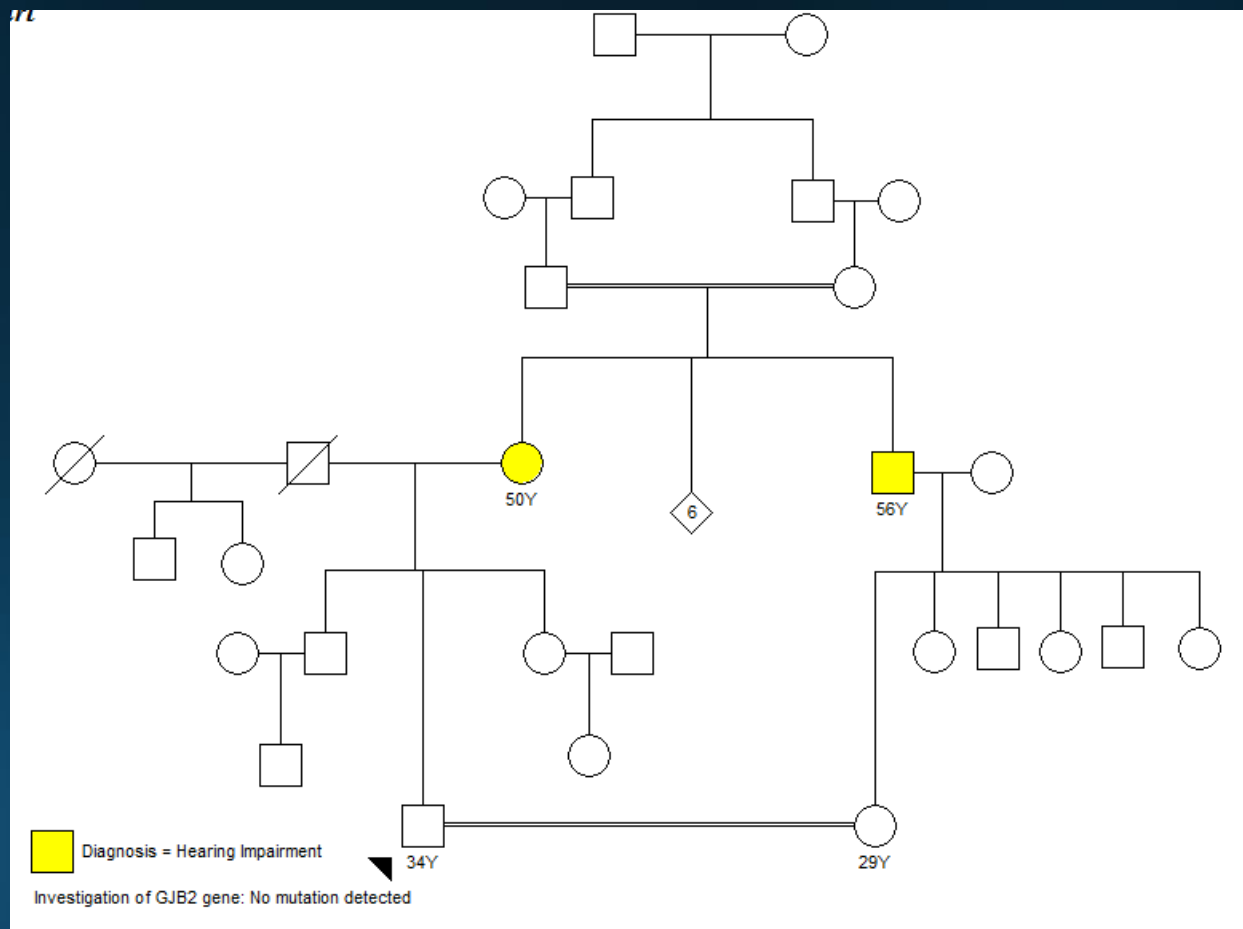




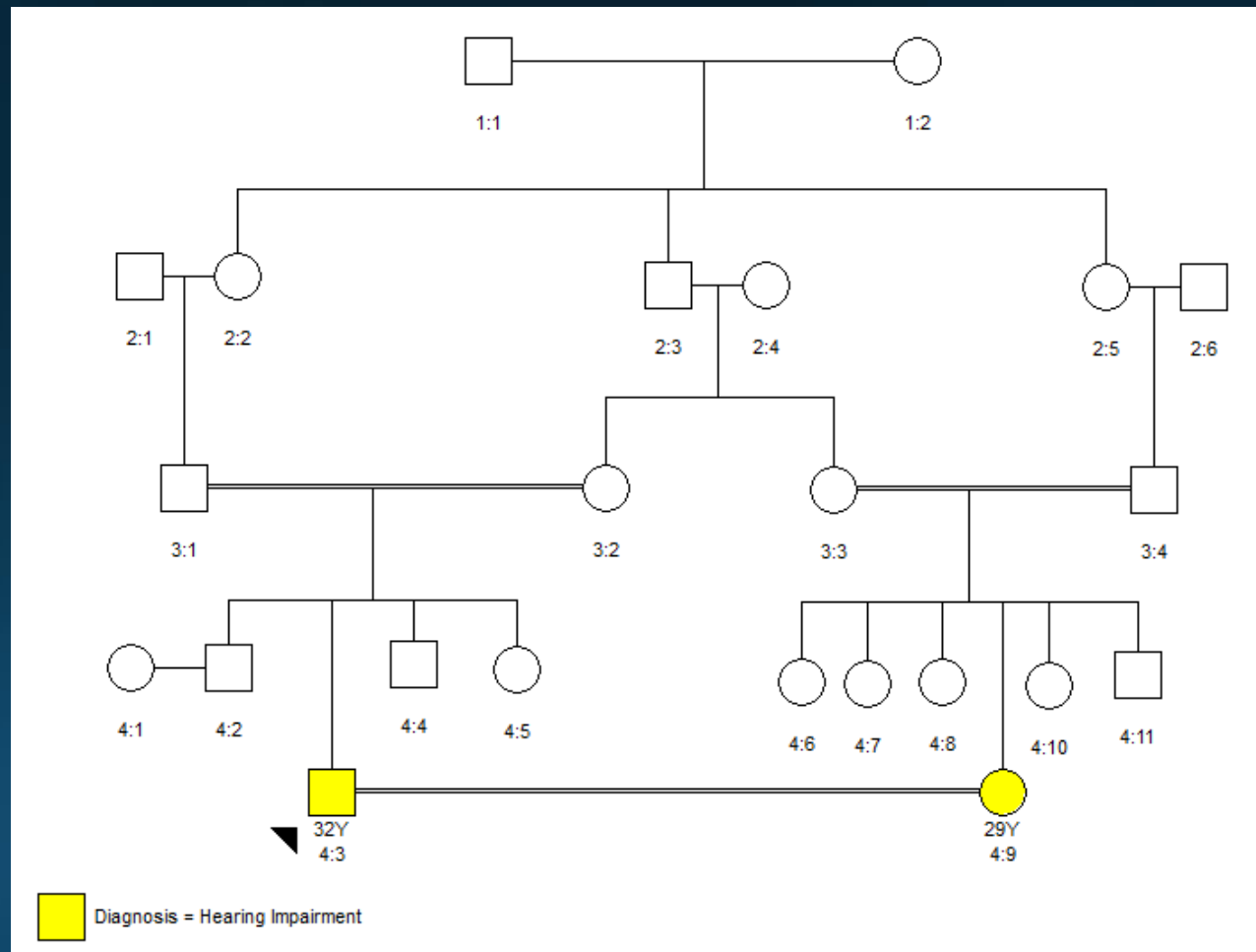
- ریسک پایه ؟
- احتمال ابتلا به بیماری SMA در فرد 4:7 ؟



احتمال تکرار بیماری در فرزندان زوج مراجعه کننده چقدر است؟



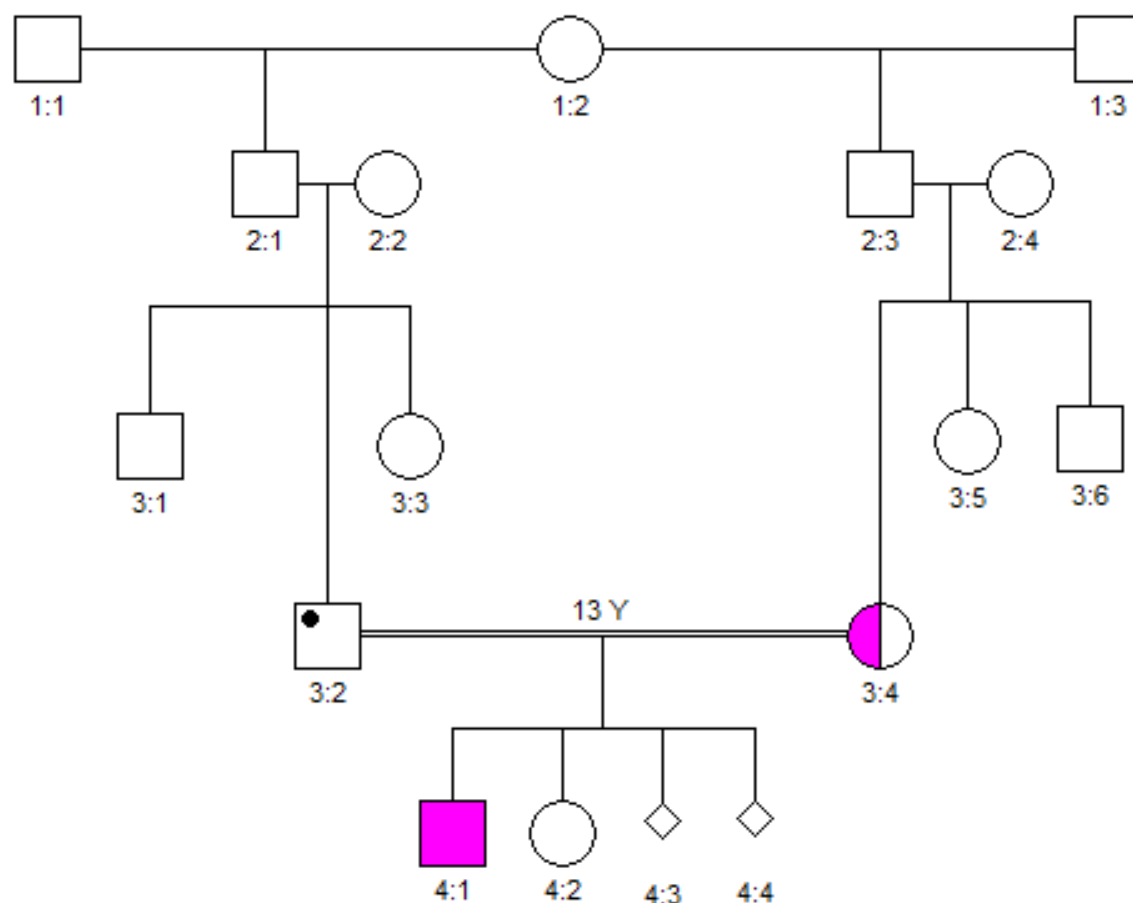
فرزندان افراد مبتلا به یک بیماری با توارث AR همگی ناقل بیماری هستند



احتمال تکرار بیماری در فرزندان زوج مراجعه کننده چقدر است؟



حالات خاص در الگوی وراثتی اتوزوم مغلوب



Molecular Genetic Study (SMA) = One Copy of SMN1 Gene



Molecular Genetic Study (SMA) = Two Copies of SMN1 Gene



Molecular Genetic Study (SMA) = No copy of SMN1 Gene



دلایل احتمالی

دلایل عمومی مربوط به بیماری های با وراثت اتوزوم مغلوب

- جهش جدید
- Non paternity

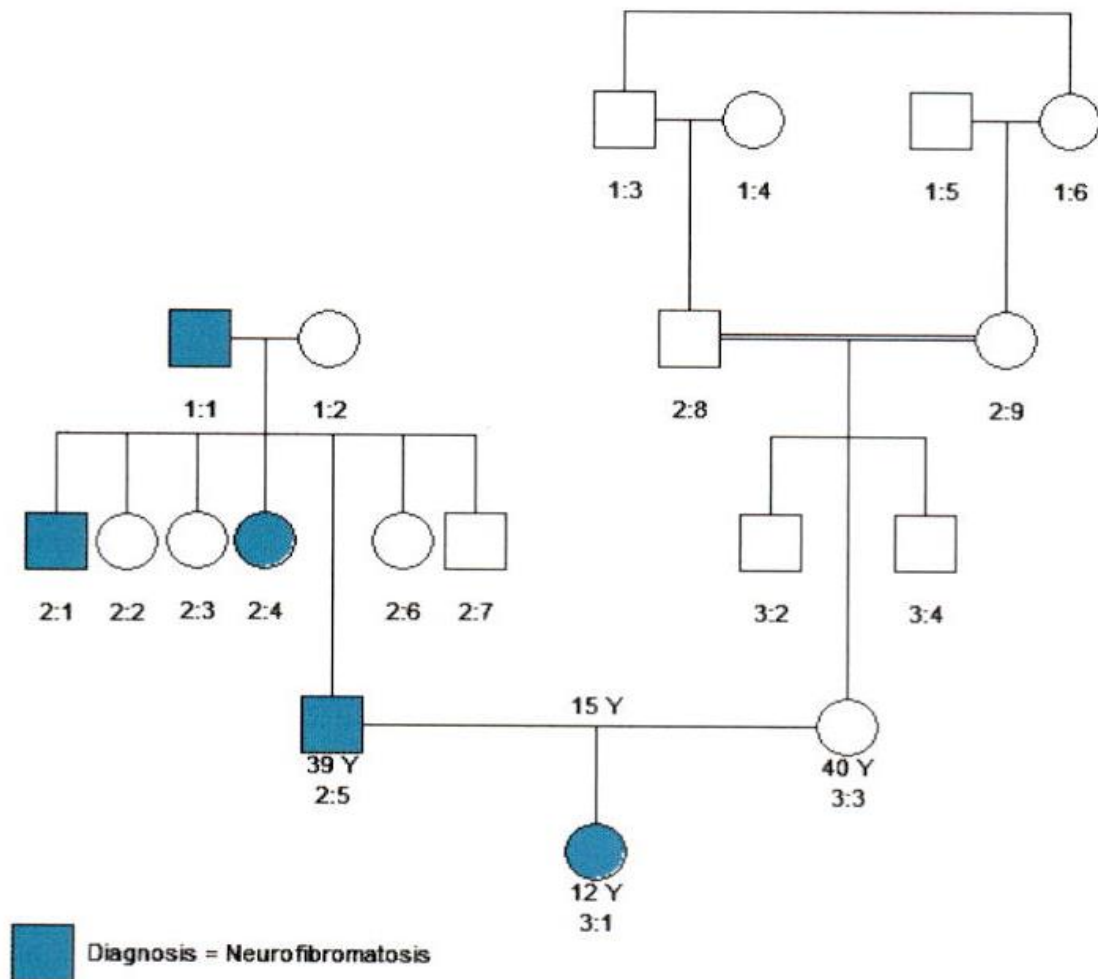
دلایل اختصاصی مربوط به SMA

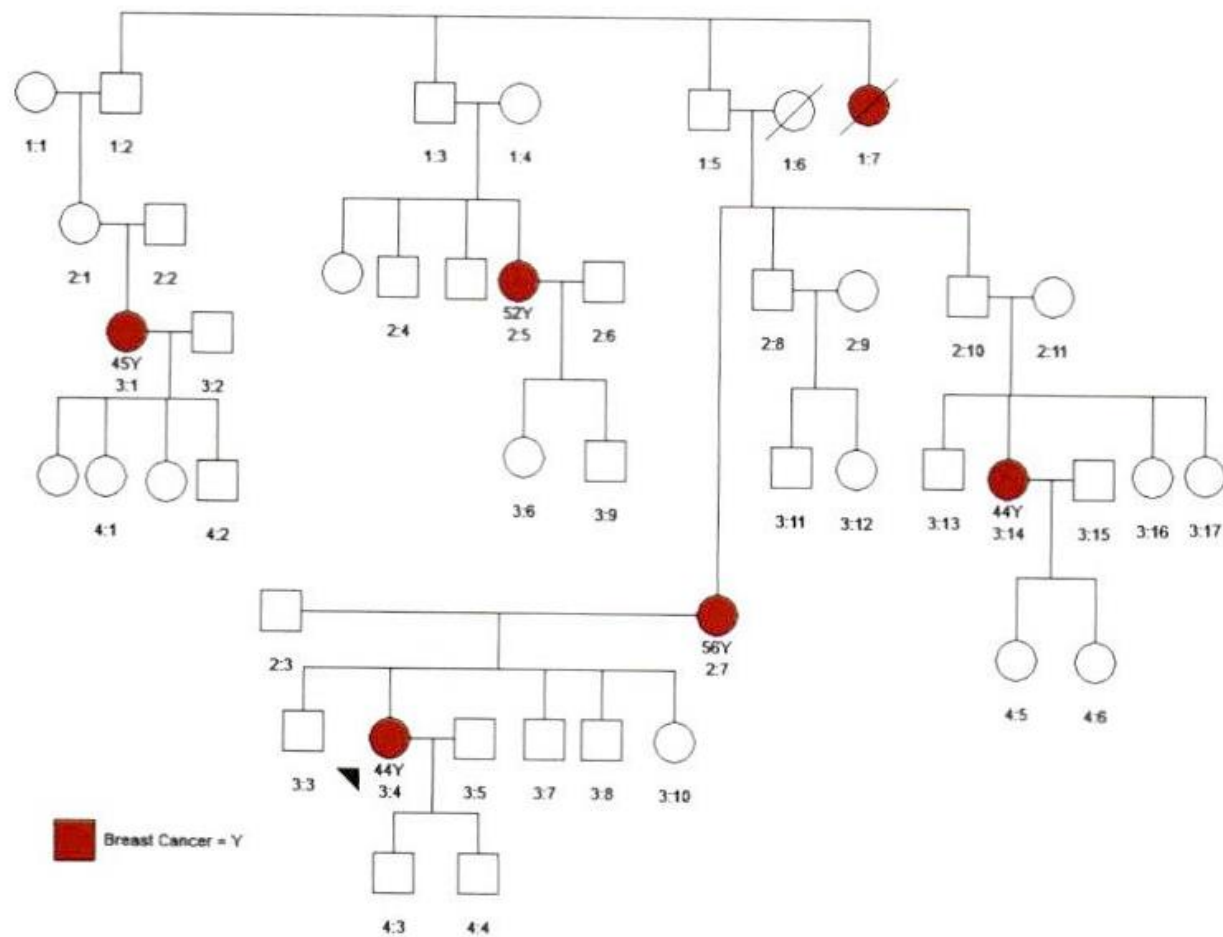
- Compound heterozygosity (point mutation)
- Two SMN1 gene on one chromosome



الگوی وراثتی اتوزوم غالب

Mode of Inheritance?

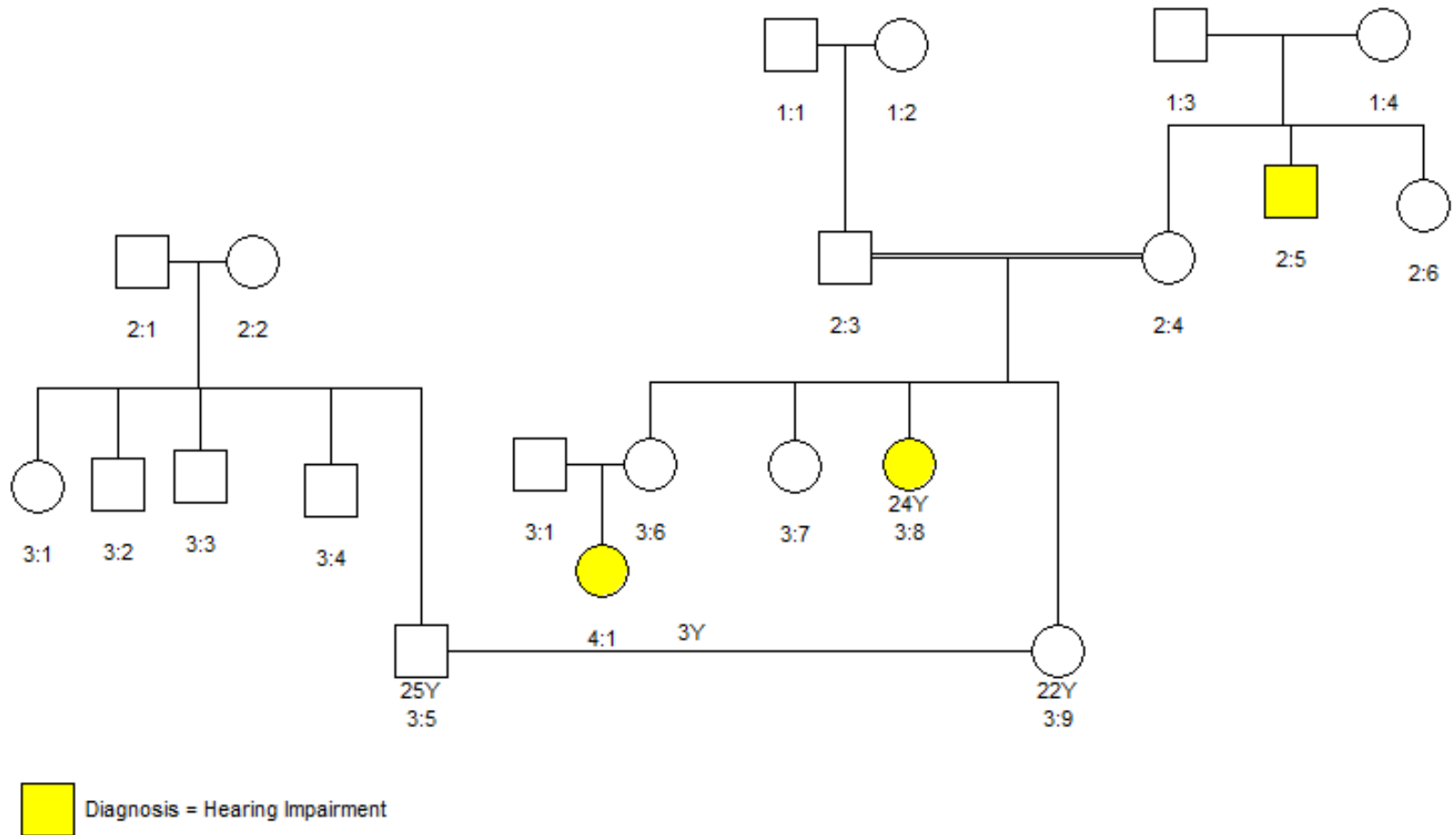




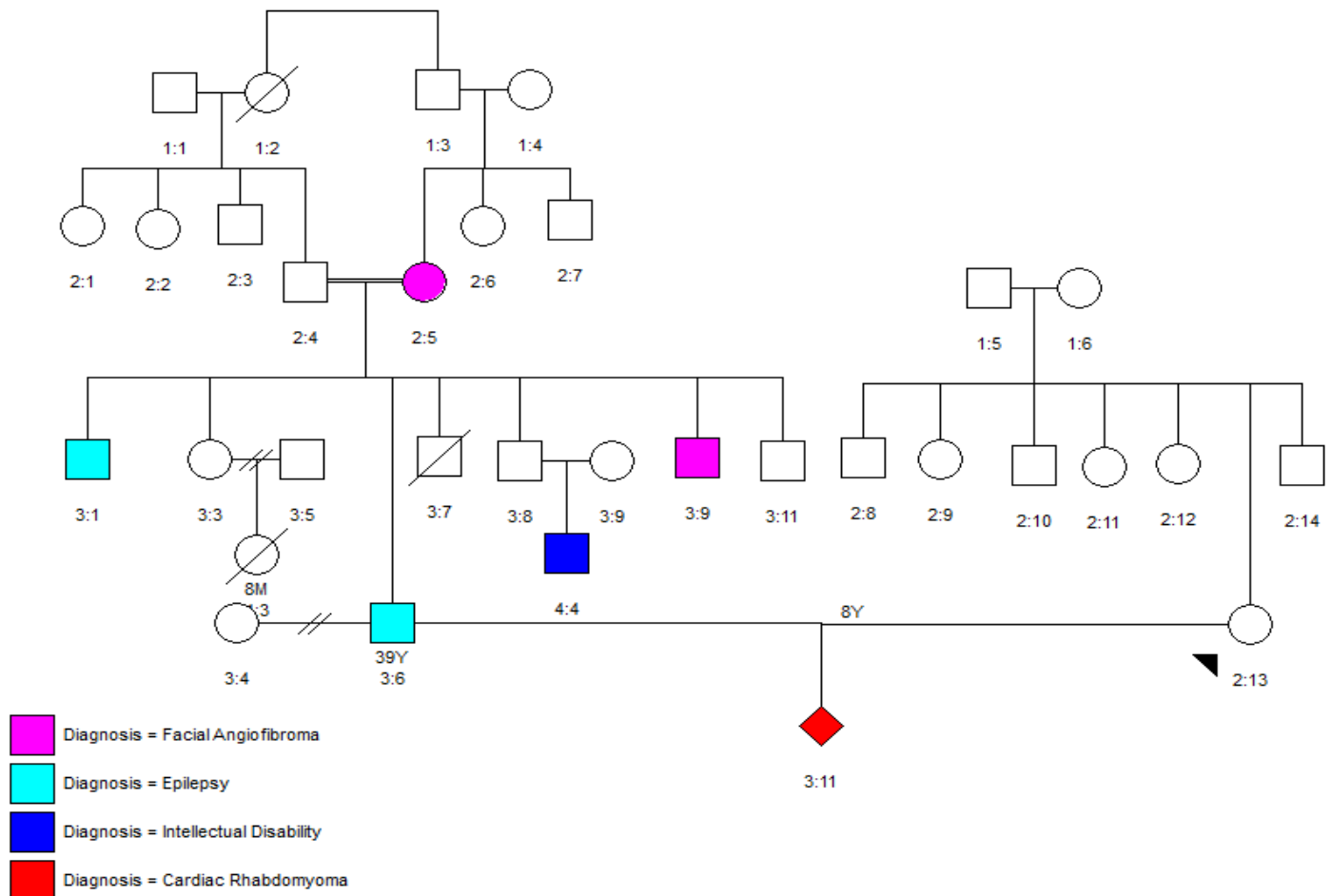


حالات خاص در الگوی وراثتی اتوزوم غالب

Incomplete Penetrance



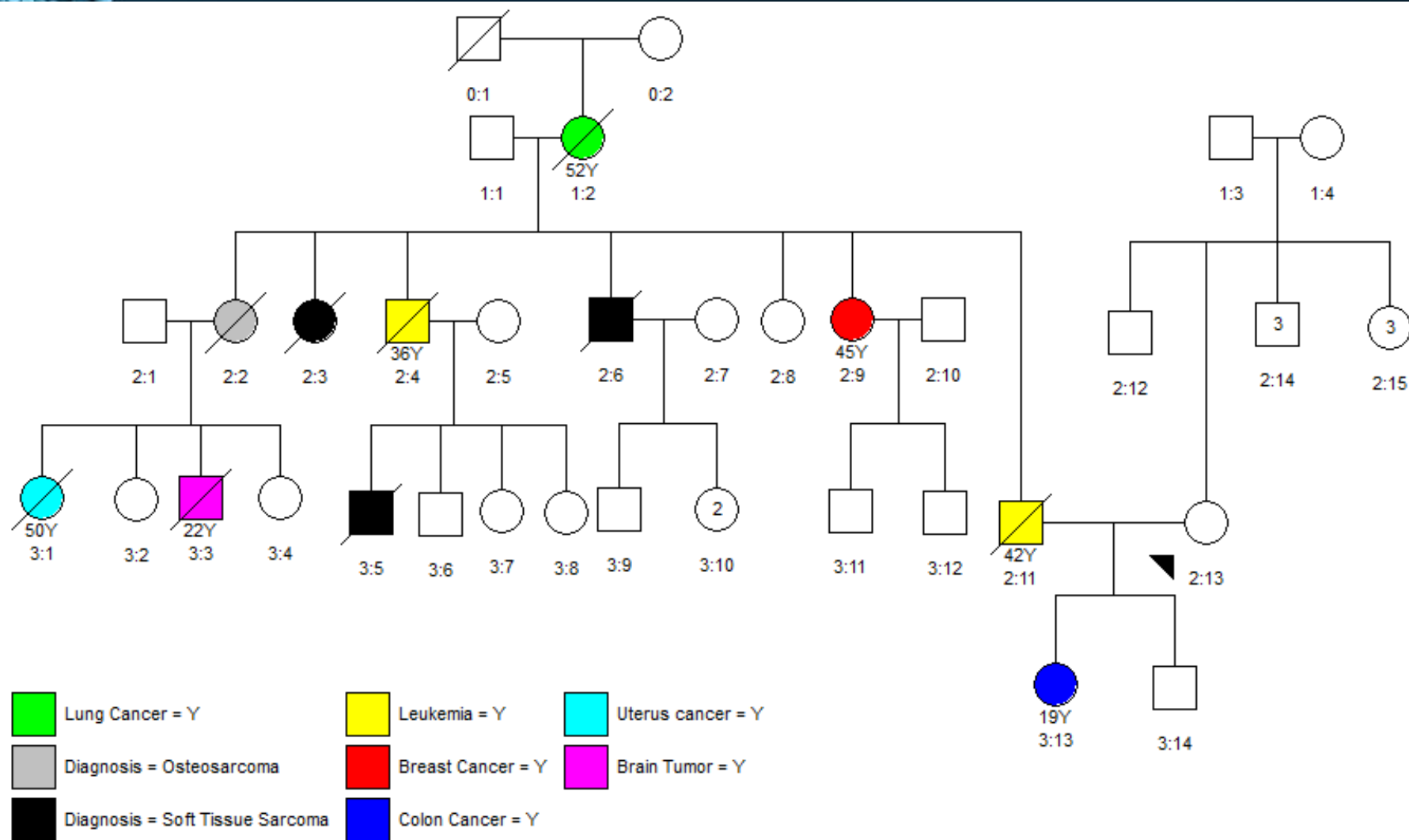
Variable Expressivity





تشخيص؟

Tuberous sclerosis





تشخيص؟

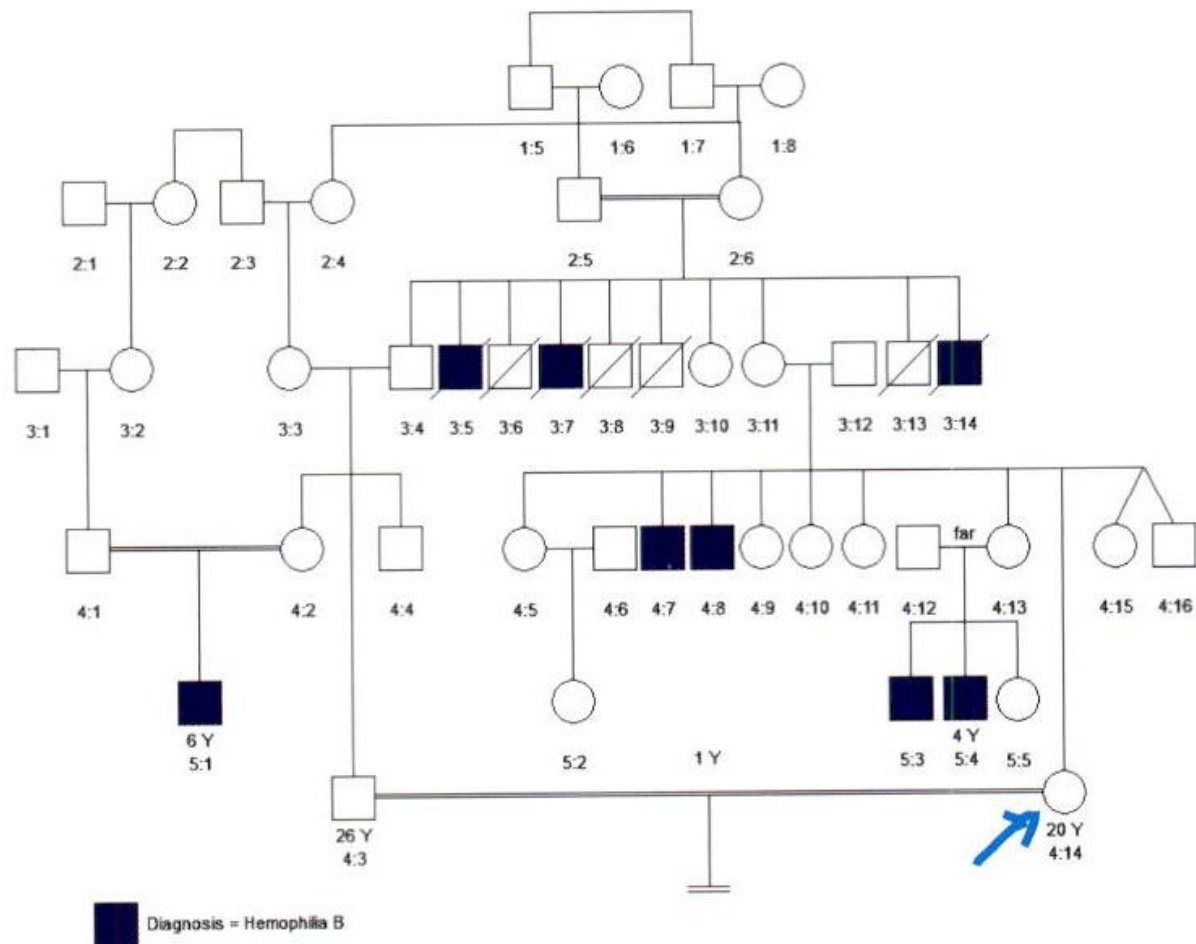
Li-Fraumeni Syndrome

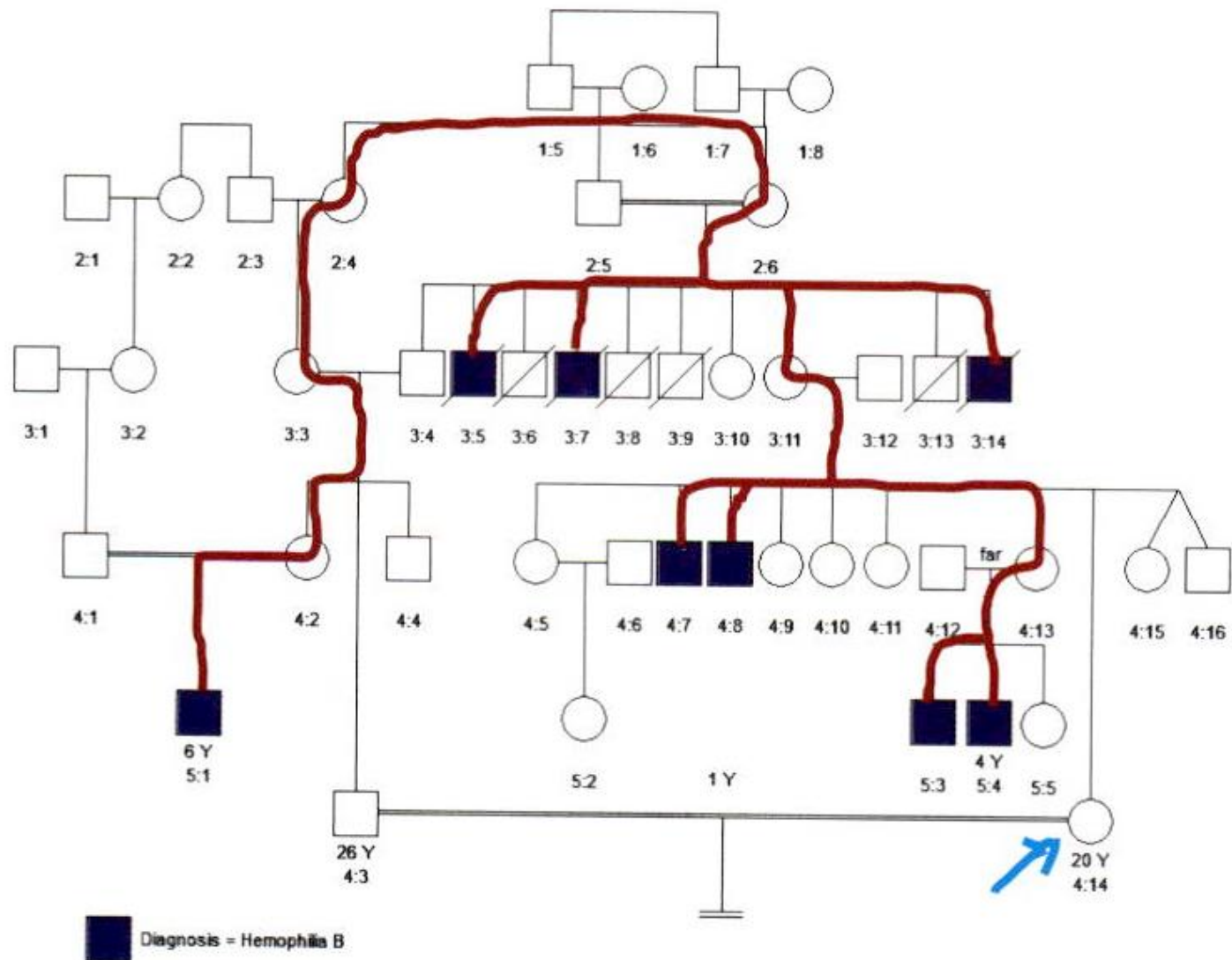


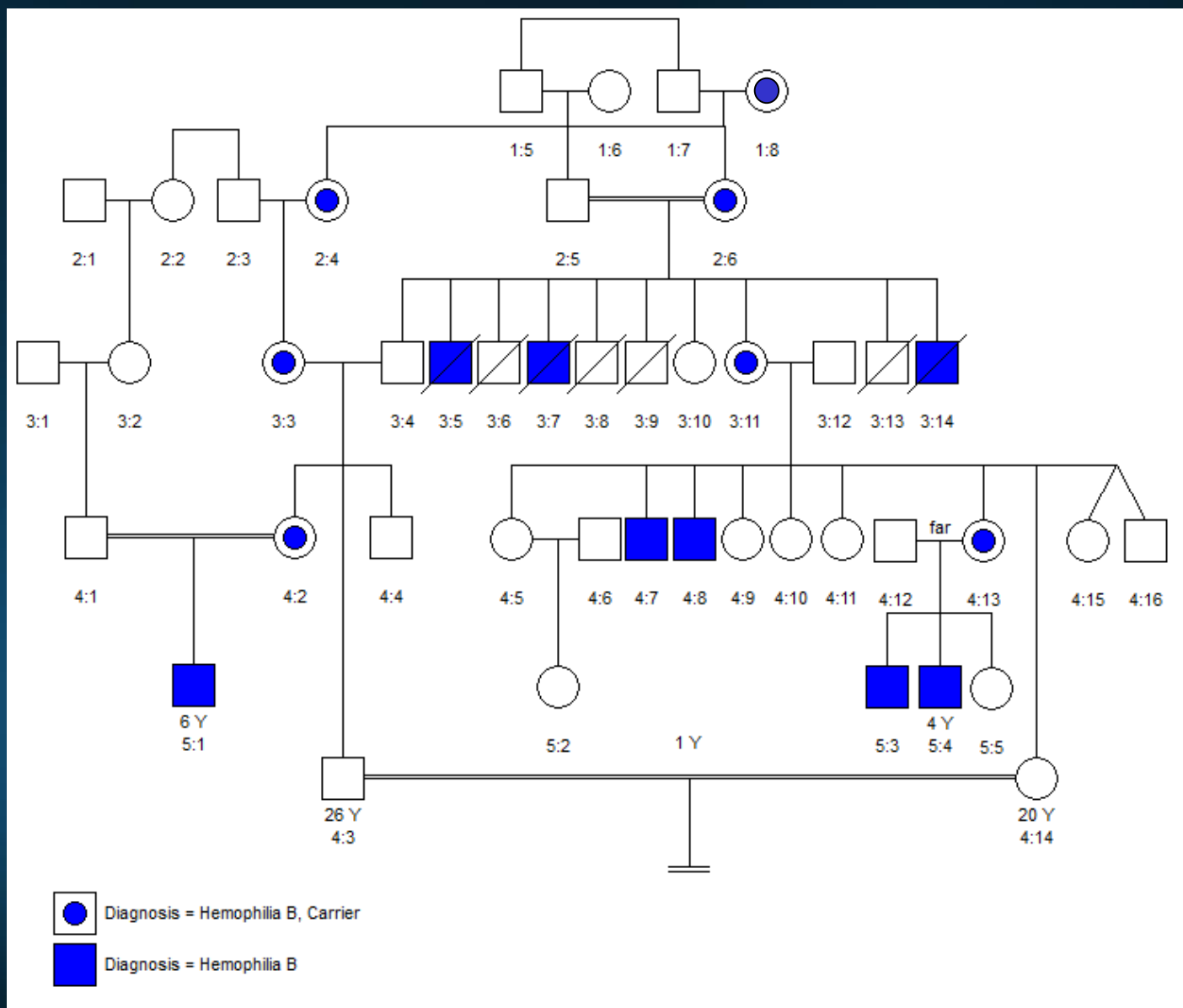
الگوی وراثتی وابسته به جنس

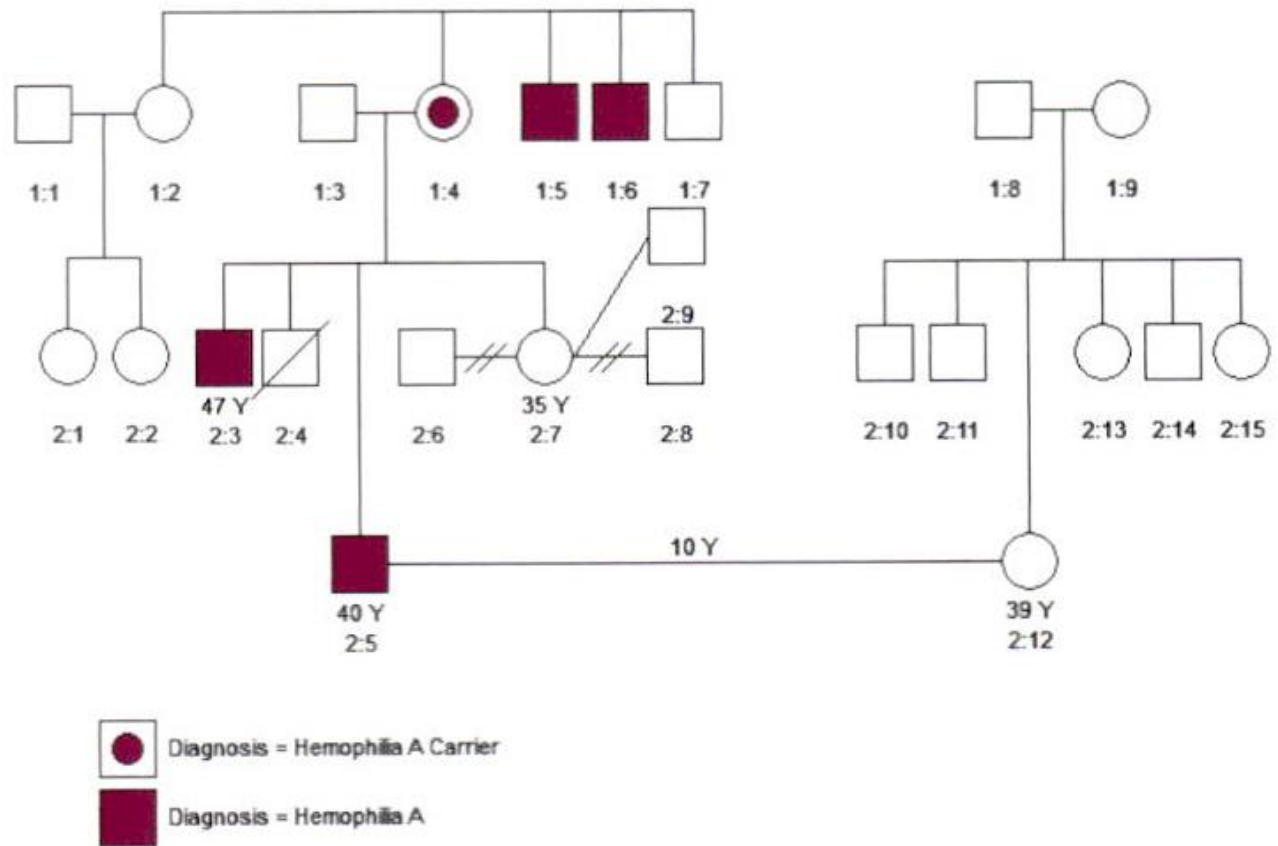


Who is obligate carrier?

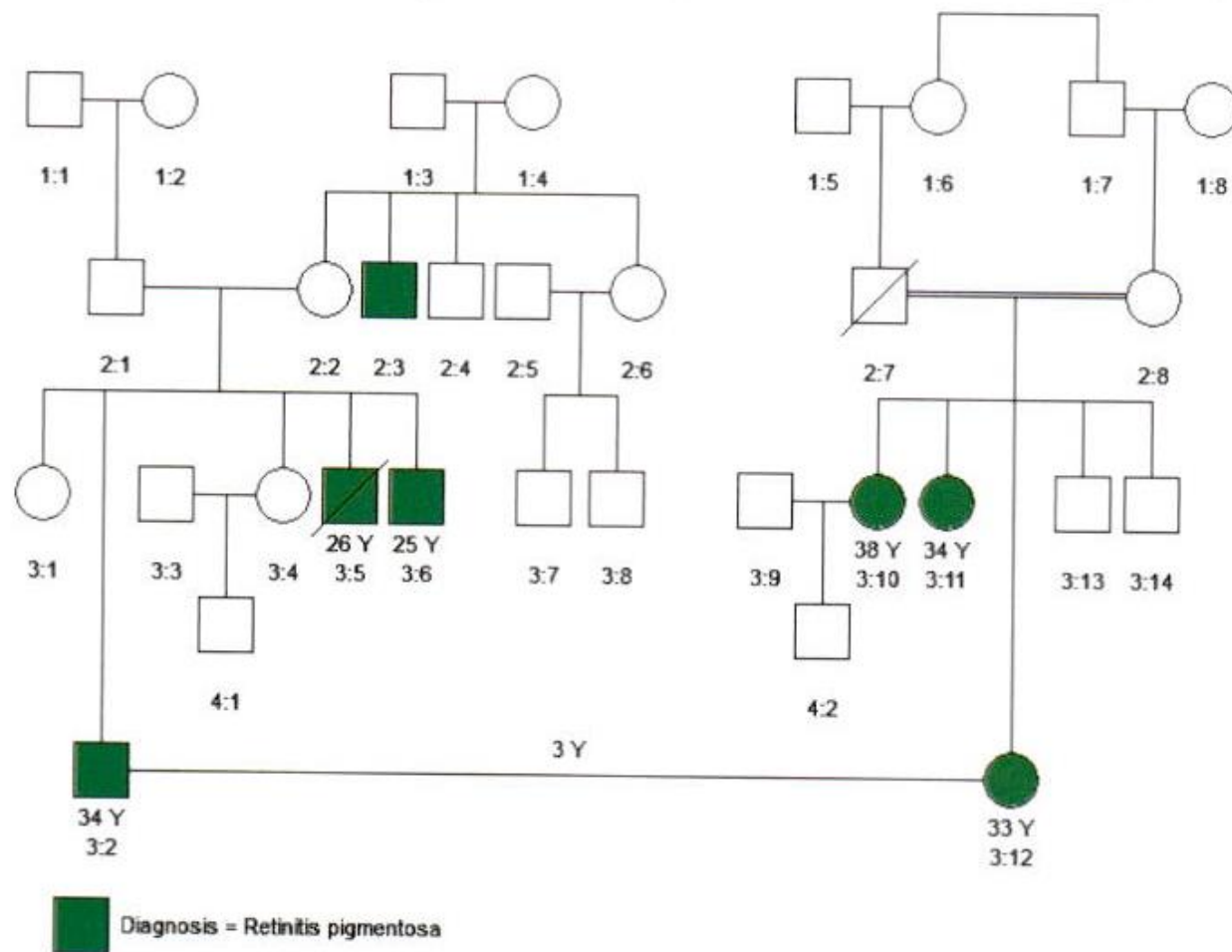




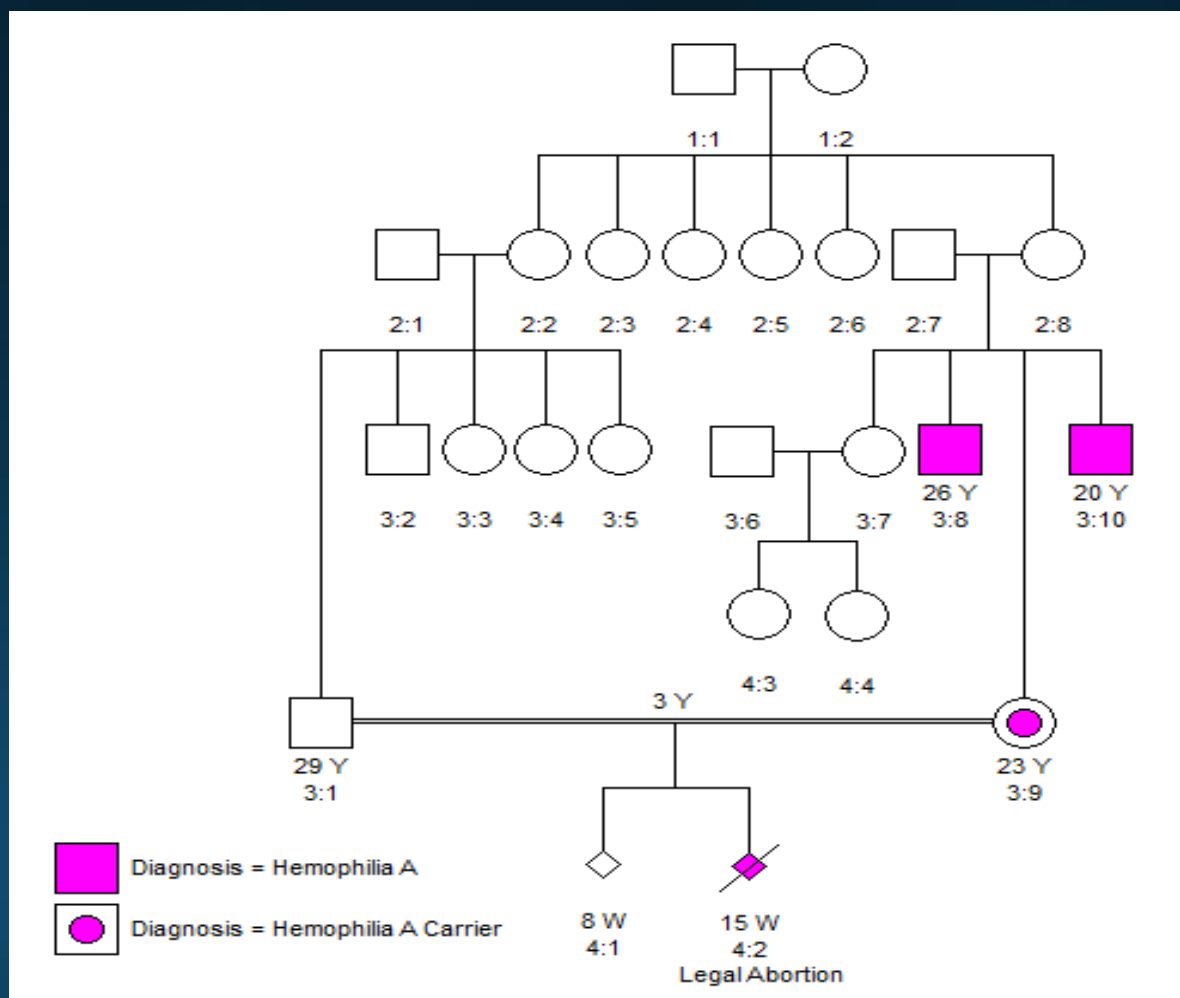




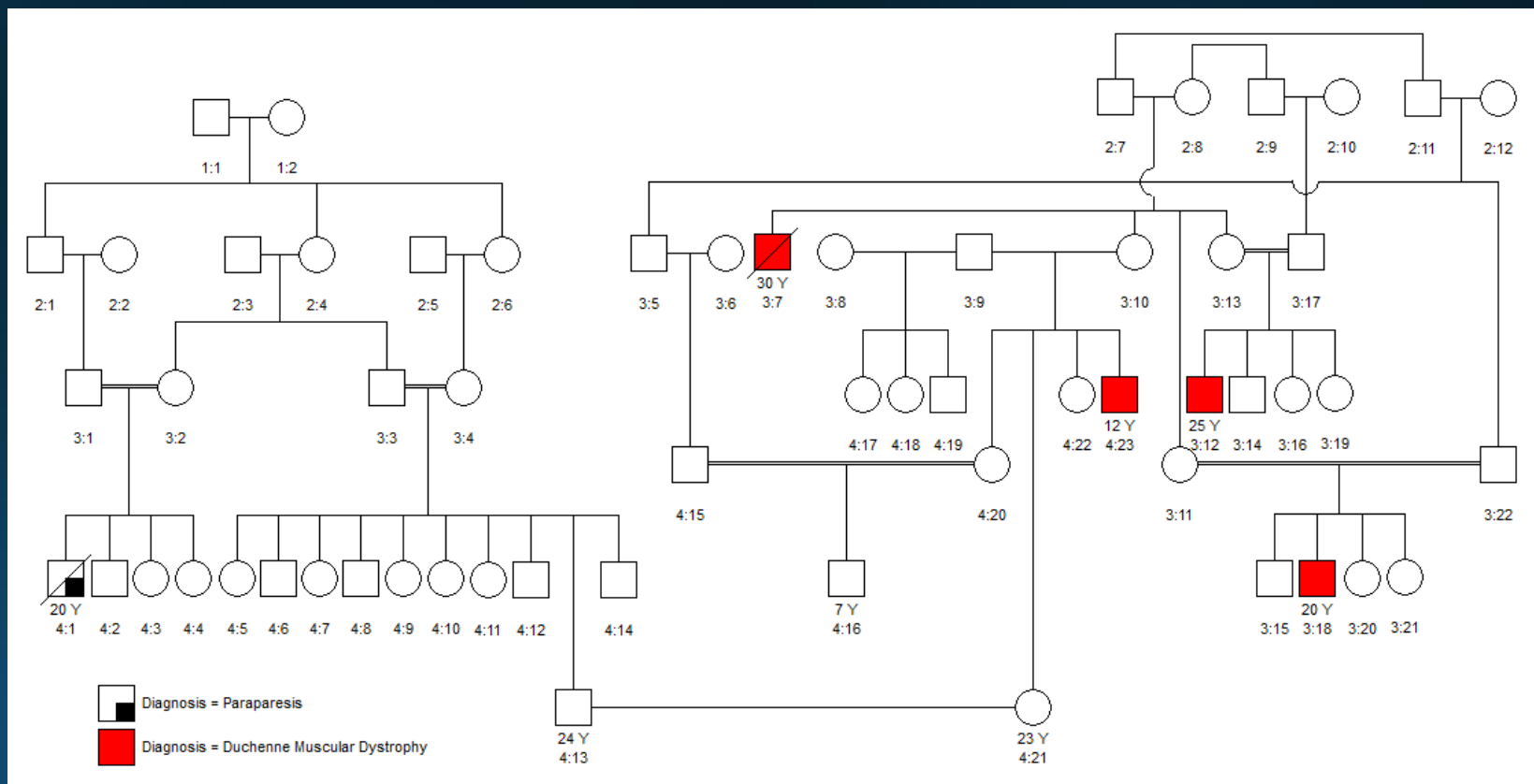
احتمال ابتلای فرزندان این زوج به بیماری هموفیلی A چقدر است؟



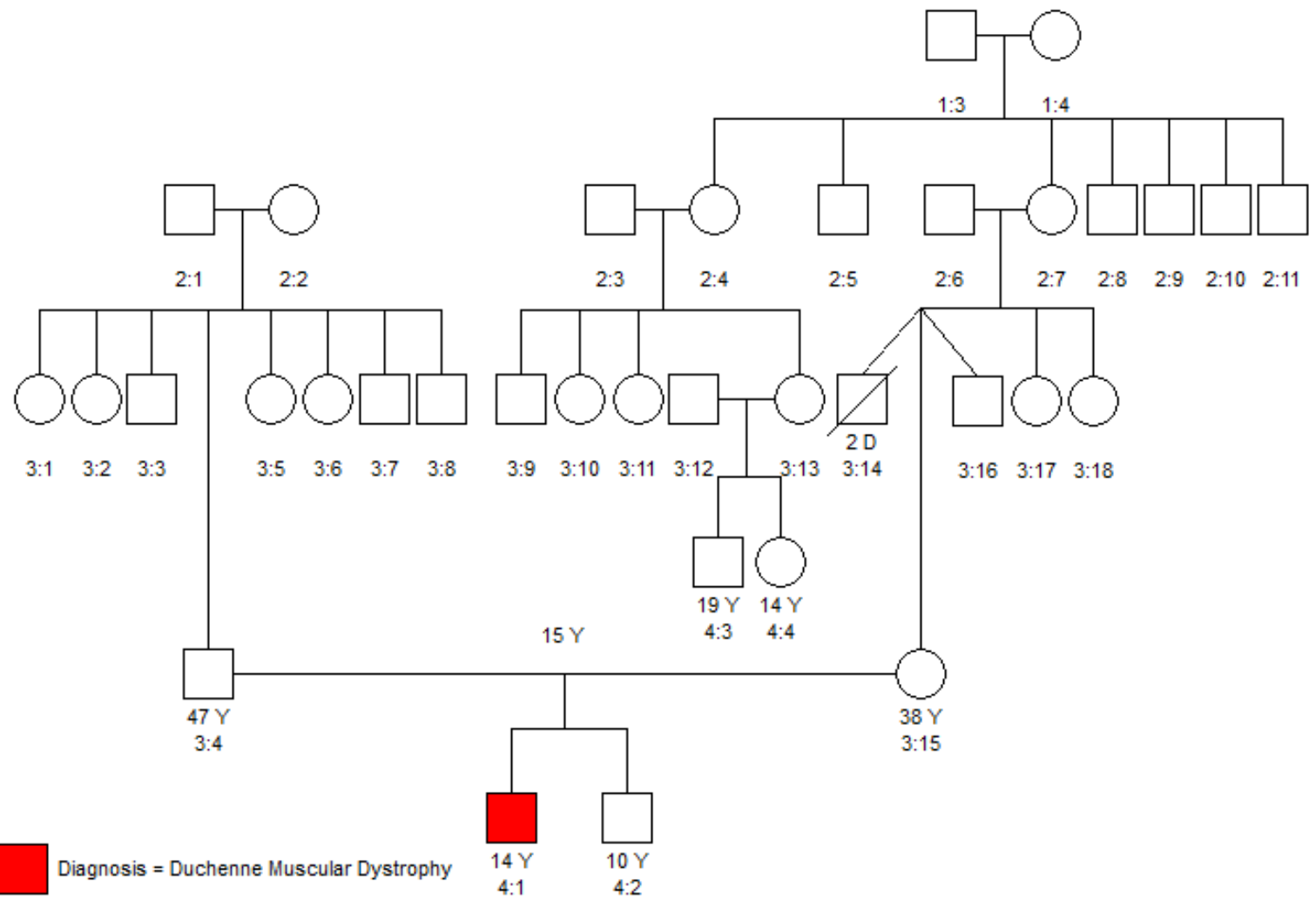
احتمال ابتلای فرزندان این زوج به بیماری RP چقدر است؟



احتمال ابتلای فرزند بعدی خانواده به هموفیلی A چقدر است؟



احتمال ابتلای فرزندان این خانواده به دیستروفی عضلانی دوشن چقدر است؟
ناقلین اجباری شجره نامه را مشخص کنید.





الگوی وراثتی در بیماری های مولتی فاکتوریال

- 
- به طور معمول ریسک تجربی بیماری های مولتی فاکتوریال در صورتی که یک بار در خانواده رخ داده باشند (موارد **isolated**)، در حدود ۵٪ تخمین زده می شود. اما با افزایش تعداد افراد مبتلای خانواده این ریسک می تواند افزایش یابد. نسبت خویشاوندی نیز در ریسک تجربی تاثیرگذار است.

- بطور کلی توصیه می شود در خصوص هر بیماری به جداول مربوطه که میزان ریسک را به ازای تعداد تکرارها و نسبت خویشاوندی با فرد مبتلا ارائه می کنند رجوع شود.

Congenital heart diseases

جدول ۱: خطر بروز ناهنجاری قلبی مادرزادی (CHD) در بستگان درجه یک فرد مبتلا بسته به نوع ناهنجاری قلبی پروباند

نسبت با پروباند	نوع ناهنجاری قلبی در پروباند	
والدین (خطر ابتلا)	خواهر / برادر (خطر ابتلا)	
2.1 (1.4-3.1)	6.4 (4.7-8.7)	TOF
1.6 (0.9-2.9)	3.8 (2.2-6.6)	VSD
1.8 (0.6-5.1)	1.5 (0.5-5.4)	AAA
3.9 (0.1-7.7)	9.4 (1.5-17.3)	TA
4.8 (1.9-11.7)	11.1 (4.5-25.4)	IAA
1.1 (0.4-3.2)	4.4 (2.1-9.4)	DORV
0.2 (0.1-0.9)	1.4 (0.6-3.1)	D-TGA
0	1.8 (0.6-6.6)	L-TGA

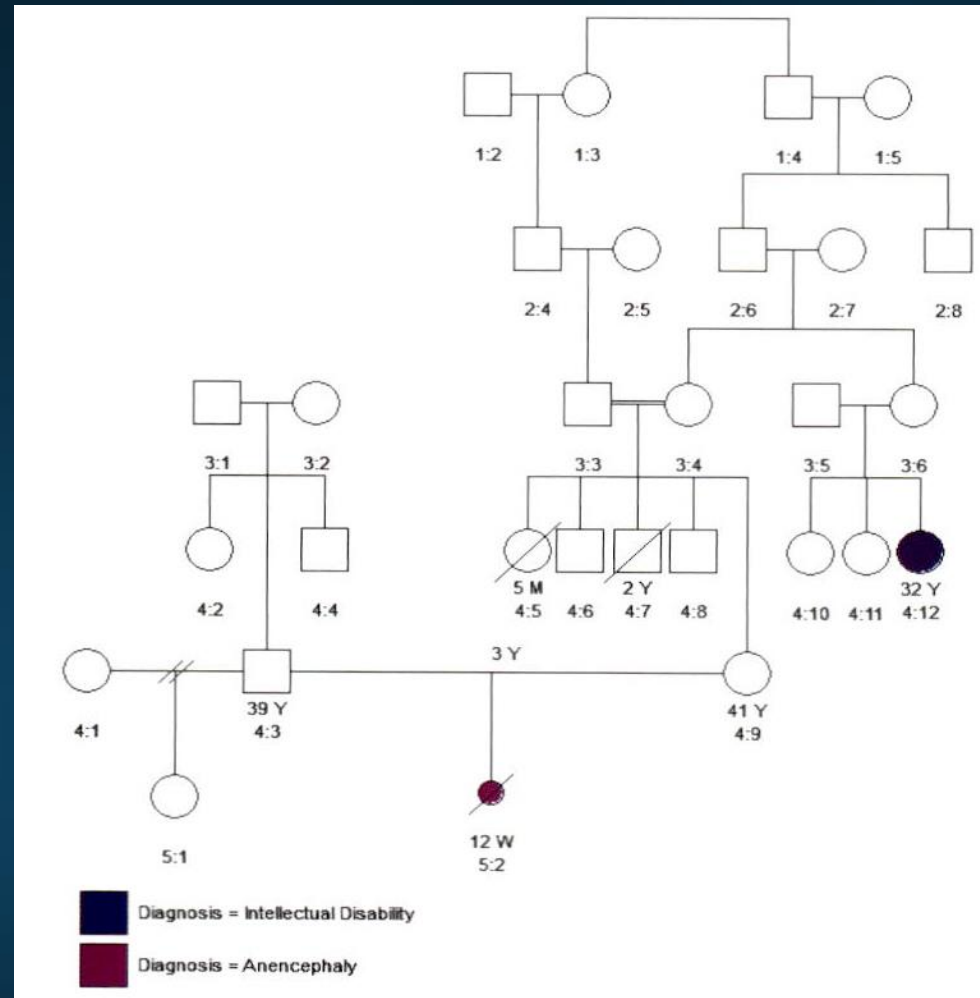
CHD: ناهنجاری قلبی مادرزادی
VSD: نقص دیواره بین بطنی
TA: ترونکوس آرتریوزوس
D-TGA: جابجایی عروق بزرگ - راست
TOF: تترالوژی فالوت
AAA: آنومالی ایزوله قوس آئورت
DORV: بطن راست با دو خروجی
L-TGA: جابجایی عروق بزرگ - چپ

Conotruncal heart diseases

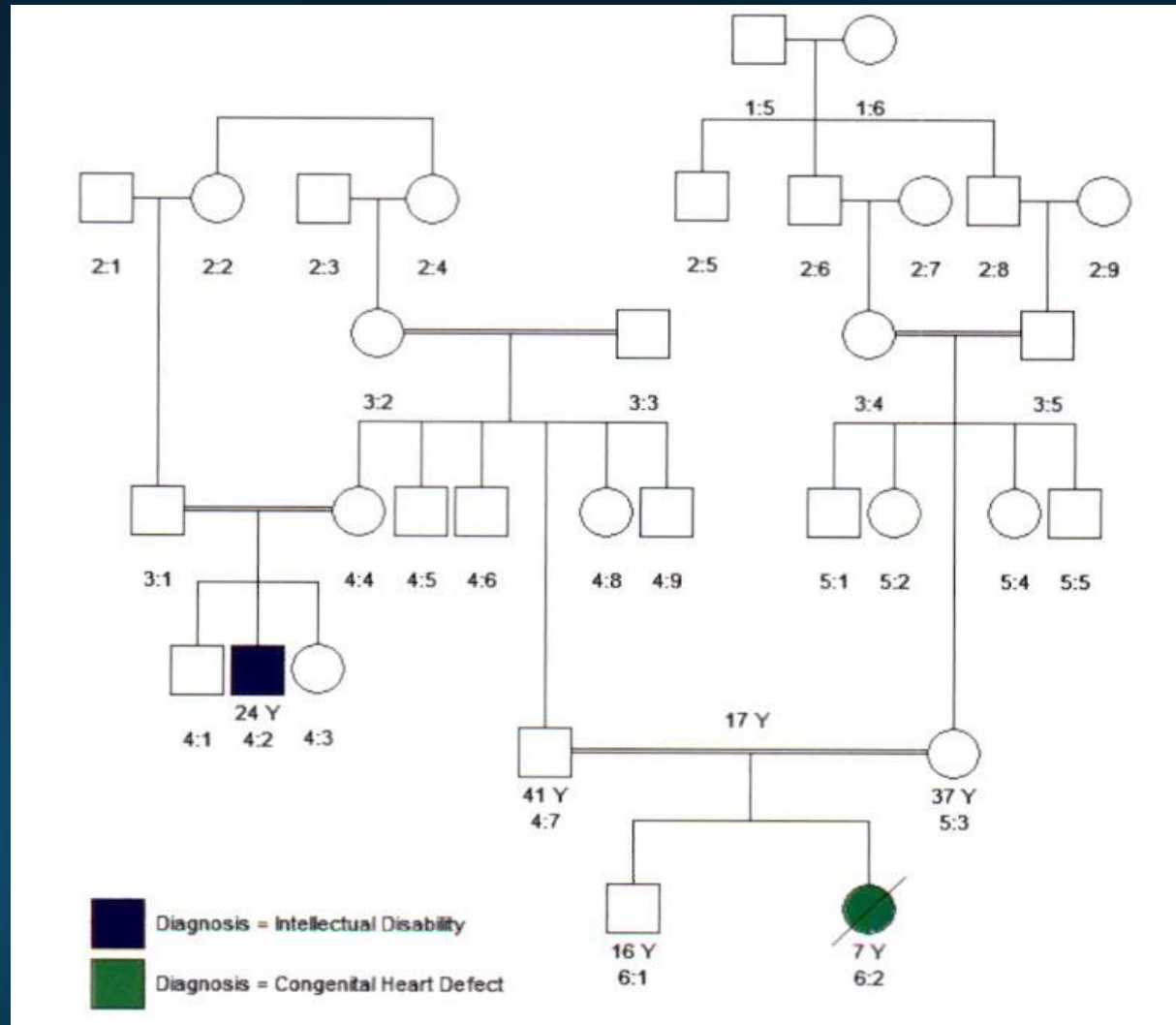
جدول ۲: خطر بروز ناهنجاری قلبی مادرزادی در بستگان
فرد مبتلا به نقایص قلبی Conotruncal

نسبت با پروباند	خطر ابتلا (درصد)
والدین	1.5 (1.1–1.9)
مادر	1.4 (0.8–2.0)
پدر	1.4 (0.8–2.0)
خواهر / برادر	4.4 (3.4–5.4)
برادر	4.4 (3.2–5.9)
خواهر	4.3 (2.9–5.7)
خویشاوندان درجه ۲	0.8 (0.6–1.1)
خویشاوندان درجه ۳	0.9 (0.7–1.2)

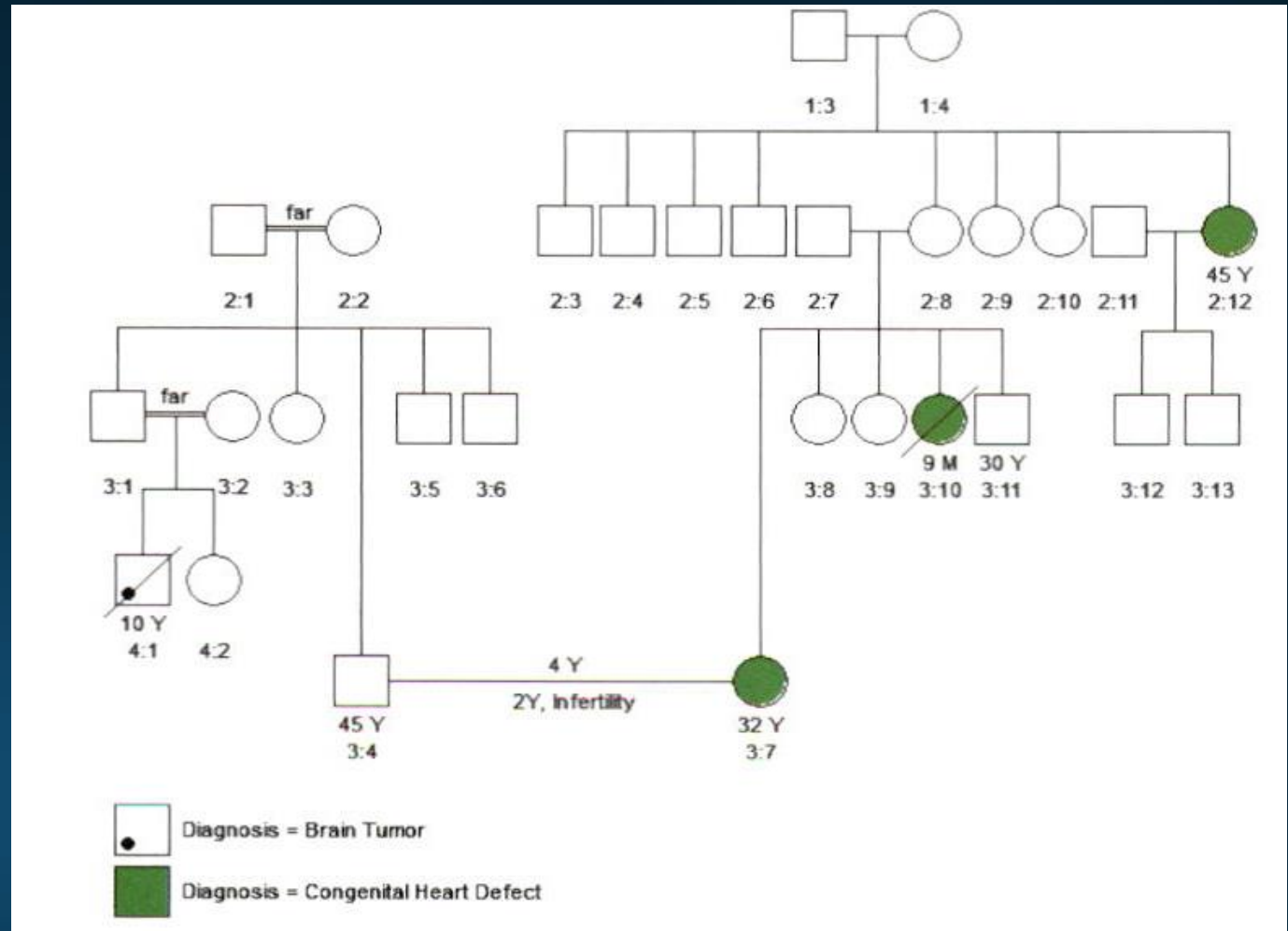
نقایص لوله عصبی



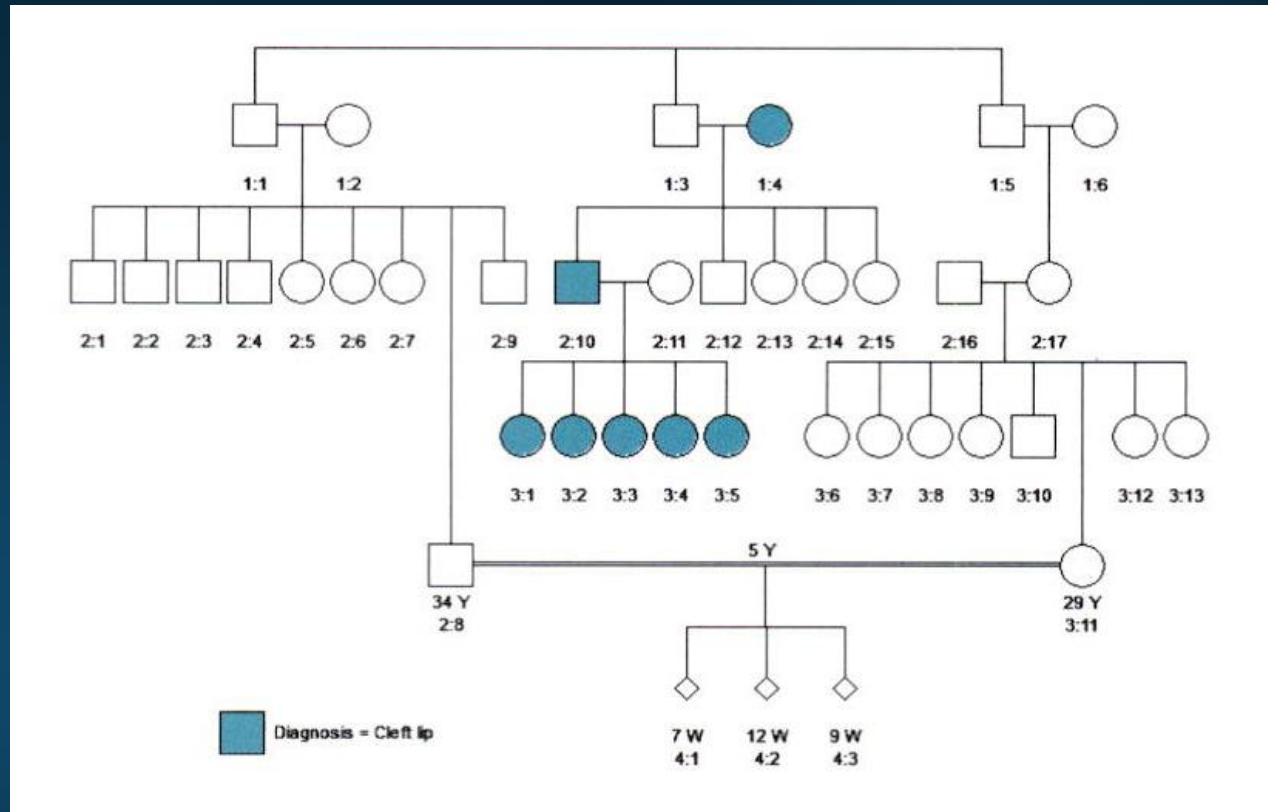
ریسک تکرار نقایص لوله عصبی در فرزندان زوج با سابقه بیماری در فرزند قبلی، ۲ تا ۱۰٪ است.



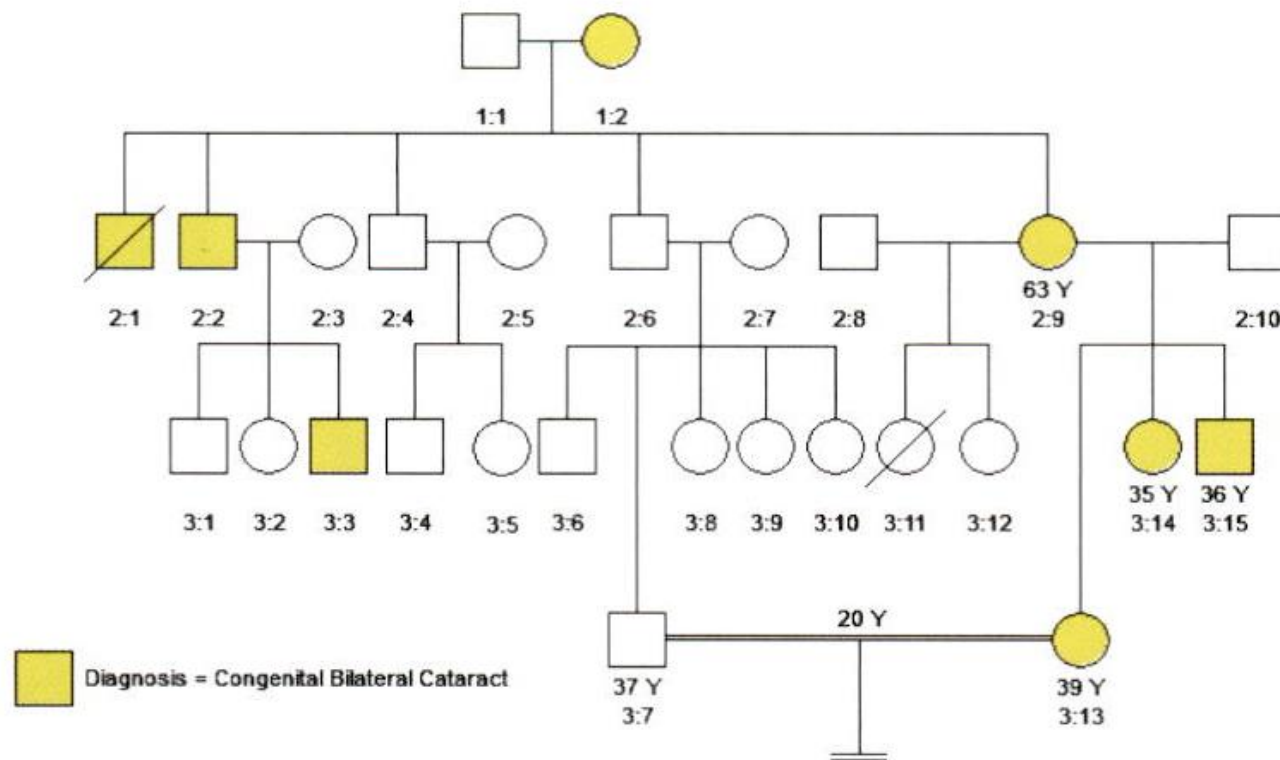
- ریسک تکرار CHD در فرزندان زوج با سابقه بیماری در فرزند قبلی، ۲ تا ۵٪ است.



- ریسک تکرار CHD در فرزندان این زوج با توجه به سابقه تکرار چندین مورد بیماری در خانواده، تا ۵۰٪ و شبیه الگوی مندلی (AD) است. اما در صورتی که بیماری isolated باشد، احتمال تکرار ۵٪ است.



- ریسک تکرار cleft lip در فرزندان این زوج با توجه به سابقه تکرار چندین مورد بیماری در خانواده، تا ۵۰٪ و شبیه الگوی مندلی (AD) است. اما در صورتی که بیماری isolated باشد، احتمال تکرار ۵٪ است.



- ریسک تکرار کاتاراکت مادرزادی در فرزندان این زوج با توجه به سابقه تکرار چندین مورد بیماری در خانواده، تا ۵۰٪ و شبیه الگوی مندلی (AD) است. اما در صورتی که بیماری isolated باشد، احتمال تکرار ناچیز است.

با تشکر از توجه شما

