

## جابه‌جایی دو طرفه متعادل کروموزوم‌های ۵ و ۱۸: گزارش موردی

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۹/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۲۶ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۱/۱۰

**زمینه و هدف:** جابه‌جایی‌های دو طرفه متعادل یکی از ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم‌ها است که حداقل شکستگی دو کروموزوم غیرهومولوگ به همراه تبادل قطعات را شامل می‌شود و هنگام میوز I، ساختار کوادری والانت تشکیل داده و می‌تواند گامت‌های نامتعادلی را ایجاد کند و منجر به سقط جنین شود. هدف از مطالعه حاضر، پیشنهاد راهی جهت کمک به بارور شدن در این مورد است.

**معرفی بیمار:** یک زوج جوان با دو بار سابقه سقط خودبه‌خودی در هفته ششم و هفتم بارداری مراجعه کرده‌اند. آزمایش‌های انجام شده قبل از مراجعه به آزمایشگاه ژنتیک همه طبیعی بودند. آزمایش کاریوتایپ مربوط به مرد، جابه‌جایی‌های دو طرفه متعادل بین کروموزوم‌های ۵ و ۱۸ را نشان داد. در ضمن مطالعه کروموزومی والدین مرد نیز طبیعی بود.

**نتیجه‌گیری:** فرد حامل جابه‌جایی دو طرفه متعادل از نظر فنوتیپی طبیعی بوده، اما هنگام میوز I، کروموزوم‌های حامل جابه‌جایی، کوادری والانت تشکیل می‌دهند که بسته به نوع جدایی (متناوب، مجاور ۱، مجاور ۲، ۳:۱ و ۴:۰) گامت‌هایی که از نظر کروموزومی نامتعادل هستند را تشکیل می‌دهند که می‌توانند منجر به سقط جنین شوند.

**کلمات کلیدی:** جابه‌جایی، کروموزوم‌های جفت ۵، کروموزوم‌های جفت ۱۸، سقط، بارداری، ژنتیک.

شهرام سواد<sup>۱</sup>، نیوشا صمدانیان<sup>۱</sup>  
رزا اعظم<sup>۱</sup>، وحید نیکویی<sup>۲</sup>  
محمد حسین مدرسی<sup>۱\*</sup>

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۳۰۰۵

E-mail: modaresi@tums.ac.ir

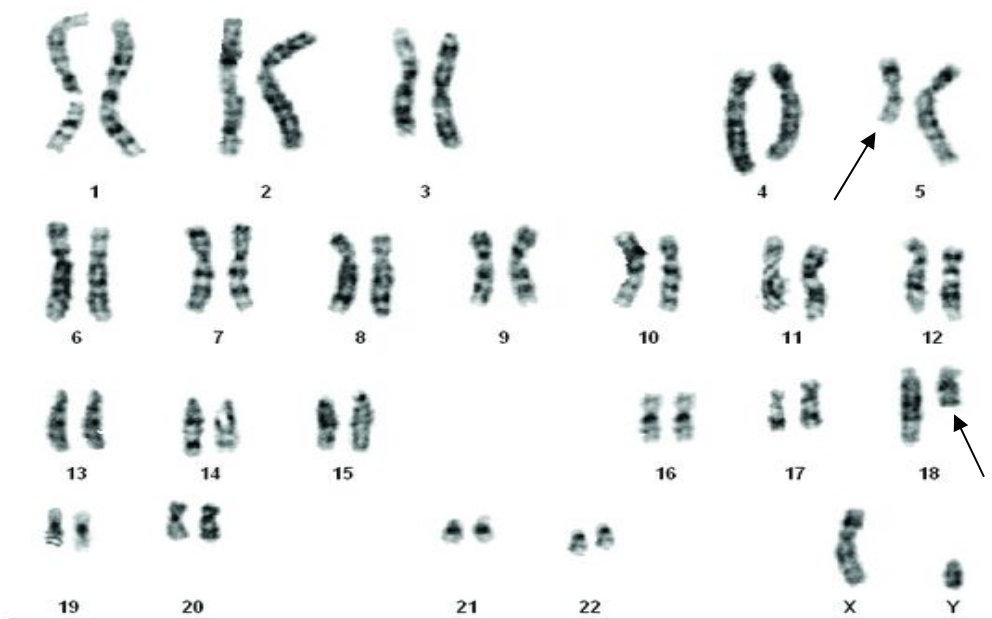
### مقدمه

متعادل کروموزوم‌های ۵ و ۱۸ گزارش شده در مطالعه حاضر برای اولین بار شناسایی و گزارش گردید.

### معرفی بیمار

یک زوج جوان، خانم ۲۲ ساله و مرد ۲۶ ساله، در اسفند ماه سال ۹۱ با سابقه دو بار سقط خودبه‌خودی در هفته‌های ۷-۶ بارداری، بدون هیچ‌گونه علائم بالینی دیگری، جهت انجام آزمایش‌های مربوطه به آزمایشگاه ژنوم در تهران مراجعه کردند. با استفاده از نمونه خونشان، آنالیز کاریوتایپ انجام گرفت و نتیجه، یک جابه‌جایی متعادل دو طرفه میان بازوهای بلند کروموزوم‌های ۵ و ۱۸ به صورت  $46XY,t(5,18)(q11.2;q11.2)$  در نمونه خون مرد را نشان داد (شکل

جابه‌جایی (Translocation)، به انتقال ماده ژنتیکی از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر اطلاق می‌شود. جابه‌جایی دو طرفه زمانی رخ می‌دهد که در دو کروموزوم شکستگی رخ داده و تبادل قطعات صورت گیرد. جابه‌جایی دو طرفه یکی از شایع‌ترین بازآرایی‌های ساختاری مشاهده شده در انسان است که به‌طور معمول تعداد کروموزوم‌ها ۴۶ عدد باقی می‌ماند و میزان بروز آن یک در ۵۰۰ تولد زنده تخمین زده شده است.<sup>۱</sup> اهمیت جابه‌جایی‌های دو طرفه متعادل در رفتار آن‌ها در میوز است، زیرا در هنگام تفکیک می‌توانند منجر به گامت‌هایی با کروموزوم‌های نامتعادل شوند که در این صورت موجب سقط زود هنگام خواهند شد. جابه‌جایی دو طرفه



شکل ۱: جابه‌جایی دو طرفه متعادل بین بازوهای بلند کروموزوم‌های ۵ و ۱۸

در نظر گرفته می‌شود،<sup>۴</sup> حاملین جابه‌جایی‌های دو طرفه متعادل از لحاظ فنوتیپی نرمال هستند، اما ۵۰ تا ۷۰ درصد از گامت‌ها و در نتیجه جنین‌های آن‌ها، به دلیل تفکیک غیرطبیعی کروموزوم‌ها در میوز I، نامتعادل هستند، که این امر یا منجر به سقط مکرر می‌شود و یا ناهنجاری‌های مادرزادی از جمله عقب ماندگی‌های رشد را سبب می‌شود.<sup>۶</sup> مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که گرچه اغلب گامت‌های نامتعادل منجر به سقط جنین می‌شوند، اما احتمال داشتن یک نوزاد زنده با کاربوتایپ نامتعادل حدود دو تا ده درصد است.<sup>۸،۷</sup>

شناسایی قطعه‌های ویژه کروموزوم‌های اختصاصی که در بازآرایی درگیر هستند و فهم مکانیسم تفکیک میوزی آن‌ها در محاسبه احتمال خطر سقط و نواقص هنگام تولد برای ناقلین این جابه‌جایی‌ها مهم است. در میوز I، در نتیجه عدم جفت شدن طبیعی کروموزوم‌های درگیر در جابه‌جایی، کوادری‌والانت شکل می‌گیرد که در آن هر کروموزوم با مواد هومولوگ خود جفت می‌شود. تفکیک صحیح سانترومرهای هومولوگ از کروموزوم‌های کوادری‌والانت، پس از تفکیک متناوب (Alternate segregation) رخ می‌دهد. در این نوع جدایی، کروموزوم‌های حامل جابه‌جایی و کروموزوم‌های طبیعی

(۱). در بررسی شجره‌نامه والدین مرد دارای دو فرزند سالم بدون هیچ‌گونه سابقه سقط بودند و در ضمن آزمایش کشت کروموزومی آن‌ها (کاربوتایپ) طبیعی بود. در نتیجه، وی ناقل یک جابه‌جایی دو طرفه متعادل نوپدید بود.

## بحث

سقط مکرر، به دو بار سقط یا بیش‌تر، قبل از هفته بیستم بارداری اطلاق می‌شود که در حدود پنج درصد از زوجین را گرفتار می‌کند و یکی از اندیکاسیون‌های انجام کاربوتایپ است. در ۳/۵٪ از زوجینی که با سقط مکرر مراجعه کرده‌اند، بررسی کروموزومی یک اختلال ساختاری را نشان داده است.<sup>۲</sup>

تصور بر این است که جنین‌هایی که از نظر کروموزومی غیرطبیعی هستند، درصد بزرگی از سقط‌های خود به خودی مکرر را شامل می‌شوند چرا که ناهنجاری‌های کروموزومی عامل اصلی سقط‌های اسپورادیک هستند.<sup>۳</sup> وجود یک کاربوتایپ غیرطبیعی در هر کدام از زوجین، به ویژه از نوع جابه‌جایی، به عنوان عامل سقط مکرر

خاص، با توجه به در دسترس نبودن پروب‌های اختصاصی برای این ناحیه‌ی جابه‌جا شده، برای کمک به زوج مراجعه‌کننده برای بارداری موفق، روش PGD 24sure باید انجام گیرد. غربالگری دقیق کروموزومی (24 chromosome microarray)، یک روش جدید بررسی وضعیت کروموزومی جنین است که به‌تازگی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

این تست جدید، تعداد کپی DNA نمونه را نسبت به کنترل‌های مرد و زن نرمال، اندازه‌گیری می‌کند. با این روش نه تنها کروموزوم‌های درگیر در بازآرایی، بلکه همه ۲۴ کروموزوم را می‌توان به‌طور هم‌زمان بررسی کرد. جنین‌هایی که با این روش، طبیعی تشخیص داده می‌شوند، شانس بالاتری برای ایجاد یک بارداری موفق دارند. البته، به‌نظر می‌رسد که بیوپسی از جنین در روز پنجم بارداری (مرحله بلاستوسیست) برای رشد جنین ضرر کم‌تری دارد و نتایج دقیق‌تری را فراهم می‌آورد.<sup>۱۱</sup>

همان‌طور که اشاره شد، درصد کمی از گامت‌های فرد حامل یک جابه‌جایی متعادل دو طرفه منجر به جنین سالم شده و بیش‌تر گامت‌ها نامتعادل بوده و منجر به سقط خودبه‌خودی جنین می‌شوند، در نتیجه بهترین راه، استفاده از راهی مطمئن جهت جلوگیری از وقوع سقط و هم‌چنین به دنیا آمدن نوزاد ناهنجار می‌باشد.

برای باروری زوج حامل جابه‌جایی متعادل پیشنهاد شد PGD 24sure array انجام شود، تا از ابتدا جنین‌های سالم در رحم کاشته شوند.

از روش‌های قابل مقایسه با این روش، روش FISH می‌باشد که دارای محدودیت‌هایی از جمله تعداد محدود پروب‌ها است (پروب به صورت عمده تنها برای کروموزوم‌های X, Y, 21, 18, 13 وجود دارد)، در نتیجه برای مشاهده جابه‌جایی‌های دو طرفه در کروموزوم‌های دیگر نیاز به روشی مانند Whole chromosome paint probe است که پر هزینه بوده و هم‌چنین قادر به تشخیص جابه‌جایی‌هایی که در ناحیه انتهایی کروموزوم رخ می‌دهند، نیست. از جمله دیگر محدودیت‌های روش FISH درصد خطای به‌نسبت بالای آن است که به‌طور متوسط ۶٪ تخمین زده شده است.<sup>۱۱</sup>

پس به‌نظر می‌رسد که بهترین پیشنهاد برای زوج مورد مطالعه و هم‌چنین زوجین حامل جابه‌جایی‌های متعادل، روش PGD 24sure array باشد.

به قطب‌های مخالف یک‌دیگر حرکت می‌کنند، که نتیجه آن گامت‌های حامل یک مکمل هاپلوئید طبیعی یا متعادل خواهد بود و در پی لقاح رویان، یا دارای کروموزوم‌های طبیعی یا بازآرایی متعادل خواهد بود. انواع دیگر جدایی ۲:۲ تفکیک مجاور I (Adjacent segregation I) و تفکیک مجاور II (Adjacent segregation II) هستند. در این نوع جدایی‌ها سانترومرهای غیر هومولوگ به ترتیب به قطب‌های یکسان و قطب‌های مخالف هم مهاجرت می‌کنند. این رخدادها بدون استثنا به گامتی منجر خواهند شد که یک مکمل کروموزومی غیر متعادل را به دست آورده و لقاح با گامت طبیعی به رویانی با مونوزومی نسبی و تریزومی نسبی منتهی خواهد شد. احتمال دیگر، عدم تفکیک نسبی یا کامل ساختار کوادری والان است که منجر به تفکیک ۳:۱ یا تفکیک ۴:۰ می‌شود.<sup>۱۰،۹</sup> در مطالعه‌ای که در مردان حامل جابه‌جایی دو طرفه انجام شد، بیان شده است که بیش‌ترین اسپرم (گامت) تولید شده، حاصل از تفکیک متناوب و تفکیک مجاور I (با فراوانی ۹۰/۵٪) بوده است. تفکیک مجاور II و تفکیک ۳:۱ با فراوانی کم‌تر به ترتیب ۴/۹٪ و ۳/۹٪ و حالت ۴:۰ به احتمال زیاد رخ نداده است.<sup>۹</sup> هم‌چنین سقط مکرر در موارد دیگری از جمله ناهنجاری‌های ساختاری رحم و مشکلات انعقادی نیز رخ می‌دهد.

تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (Pre Implantation Genetic Diagnosis, PGD) یک روش تشخیصی مناسب برای زوجینی با خطر بالای انتقال یک اختلال ژنتیکی/کروموزومی به فرزندشان است.<sup>۱۱</sup> یکی از شایع‌ترین کاربردهای PGD، شناسایی بازآرایی کروموزومی متعادل و نامتعادل به منظور کاهش احتمال انتقال آنیوپلوئیدی به جنین، حذف جنین‌های دارای جابه‌جایی‌های نامتعادل، افزایش احتمال لانه‌گزینی و کاهش نرخ سقط می‌باشد.<sup>۱۲</sup>

در یک مطالعه نتیجه‌گیری شده است که PGD می‌تواند باعث کاهش قابل توجهی در میزان سقط از ۹۵ درصد به ۱۳ درصد شود.<sup>۴</sup> با وجود این که PGD به‌طور گسترده با تکنیک دورگه‌سازی در جای فلوئورسنت (FISH) به‌منظور گزینش جنین‌های متعادل و غیرمبتلا برای لانه‌گزینی انجام می‌شود، این روش محدودیت‌هایی نیز دارد که از مهم‌ترینشان آن است که بیش‌تر محدود به شناسایی کروموزوم‌های X, Y, 21, 18, 13 می‌باشد.

البته گاهی نیاز به طراحی پروب‌های اختصاصی هر فرد حامل بازآرایی است و در نتیجه زمان‌بر و پرهزینه است.<sup>۱۱</sup> در این مورد

## References

1. Tilak P. Effect of reciprocal translocations on phenotypic abnormalities. *Int J Hum Genet* 2010;10(1-3):113-9.
2. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21(4):1076-82.
3. Garrisi JG, Colls P, Ferry KM, Zheng X, Garrisi MG, Munné S. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2009;92(1):288-95.
4. Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K. Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum Reprod* 2005;20(12):3267-70.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368(9535):601-11.
6. Keify F, Zhiyan N, Mirzaei F, Tootian S, Ghazaey S, Abbaszadegan MR. Two novel familial balanced translocations t(8;11)(p23;q21) and t(6;16)(q26;p12) implicated in recurrent spontaneous abortion. *Arch Iran Med* 2012;15(4):249-52.
7. Escudero T, Lee M, Sandalinas M, Munné S. Female gamete segregation in two carriers of translocations involving 2q and 14q. *Prenat Diagn* 2000;20(3):235-7.
8. Munné S, Bahçe M, Schimmel T, Sadowy S, Cohen J. Case report: chromatid exchange and predivision of chromatids as other sources of abnormal oocytes detected by preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Prenat Diagn* 1998;18(13):1450-8.
9. Van Hummelen P, Manchester D, Lowe X, Wyrobek AJ. Meiotic segregation, recombination, and gamete aneuploidy assessed in a t(1;10)(p22.1;q22.3) reciprocal translocation carrier by three- and four-probe multicolor FISH in sperm. *Am J Hum Genet* 1997;61(3):651-9.
10. Lledó B1, Ortiz JA, Morales R, Ten J, de la Fuente PE, García-Ochoa C, et al. The paternal effect of chromosome translocation carriers observed from meiotic segregation in embryos. *Hum Reprod* 2010;25(7):1843-8.
11. Fiorentino F1, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, Kokkali G, Rienzi L, et al. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 2011;26(7):1925-35.
12. Pierce KE, Fitzgerald LM, Seibel MM, Zilberstein M. Preimplantation genetic diagnosis of chromosome balance in embryos from a patient with a balanced reciprocal translocation. *Mol Hum Reprod* 1998;4(2):167-72.

## Balanced reciprocal translocation 5,18: a case report

Shahram Savad M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
 Niusha Samadaian M.Sc.<sup>1</sup>  
 Roza Azam M.Sc.<sup>1</sup>  
 Vahid Nikoui Ph.D. Candidate<sup>2</sup>  
 Mohammad Hossein Modarressi M.D., Ph.D.<sup>1\*</sup>

1- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Pour Sina St., Qods St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
 Tel: +98- 21- 88953005  
 E-mail: modaresi@tums.ac.ir

### Abstract

Received: 14 Dec. 2013 Accepted: 15 Feb. 2014 Available online: 01 Apr. 2014

**Background:** A balanced reciprocal translocation is a structural abnormality, which at least consist of breakage of two non-homologous chromosomes along with pieces exchange and form quadrivalent structure that can produce unbalanced chromosomes during meiosis I and result in a fetus abortion. The aim of the present study is to offer using Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) 24sure array, which delivers aneuploidy screening of 24 chromosomes, within a few hours to increase fertility and bearing a child without chromosomal abnormality of this couple. This technique could replace embryo donation for child bearing of this couple.

**Case presentation:** A young couple with recurrent pregnancy loss in 6th and 7<sup>th</sup> week of pregnancy without family history of recurrent miscarriage and any clinical signs had conferred. All laboratory tests including hormonal, infections, semen and hysterosalpingography were normal except karyotype that showed balanced reciprocal translocation between chromosomes 5 and 18 in male. Chromosomal study of male parents showed normal karyotype.

**Conclusion:** A balanced reciprocal translocation carrier is phenotypically normal, but during meiosis I, carrier chromosomes cant pair normally and form quadrivalent instead of bivalent that depend on type of their segregation (alternate, adjacent 1, adjacent 2,3:1,4:0), produce gametes that are chromosomally unbalanced which can result in early fetus abortion. Considering the number of abnormal gametes, the most effective way to help couples with this problem seems to be PGD 24sure, since it can identify reciprocal and Robertsonian translocation and allows concurrent screening of all chromosomes for aneuploidy. Another technique that can be compared with PGD 24sure is fluorescence in situ hybridization (FISH), but it has several technical limitations such as it is expensive and complexity, in addition it has only few probes (for chromosomes 21, 13, 18, X, Y) so sometimes necessary to create patient specific protocols.

**Keywords:** abortion, chromosomes pair 5, chromosomes pair 18, genetic, pregnancy, translocation.