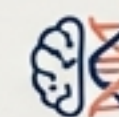


معماری نوین ژنتیک و جنسیت: تحلیل گزارش ۲۰۲۴ "All of Us"

کشف ۲۷۵ میلیون واریانت جدید و بازتعریف بیولوژی انسانی



Zimad | zimad.org

انقلاب داده‌های ۲۰۲۴: یک جهش کوانتومی در دانش ژنومیک

۲۴۵,۰۰۰+

تعداد کل ژنوم‌های توالی‌یابی شده



۱ میلیارد

کل واریانت‌های شناسایی شده



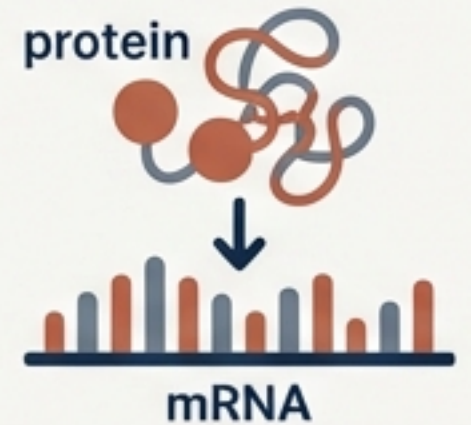
۲۷۵ میلیون

واریانت‌های کاملاً جدید و
گزارش نشده



۳.۹ میلیون

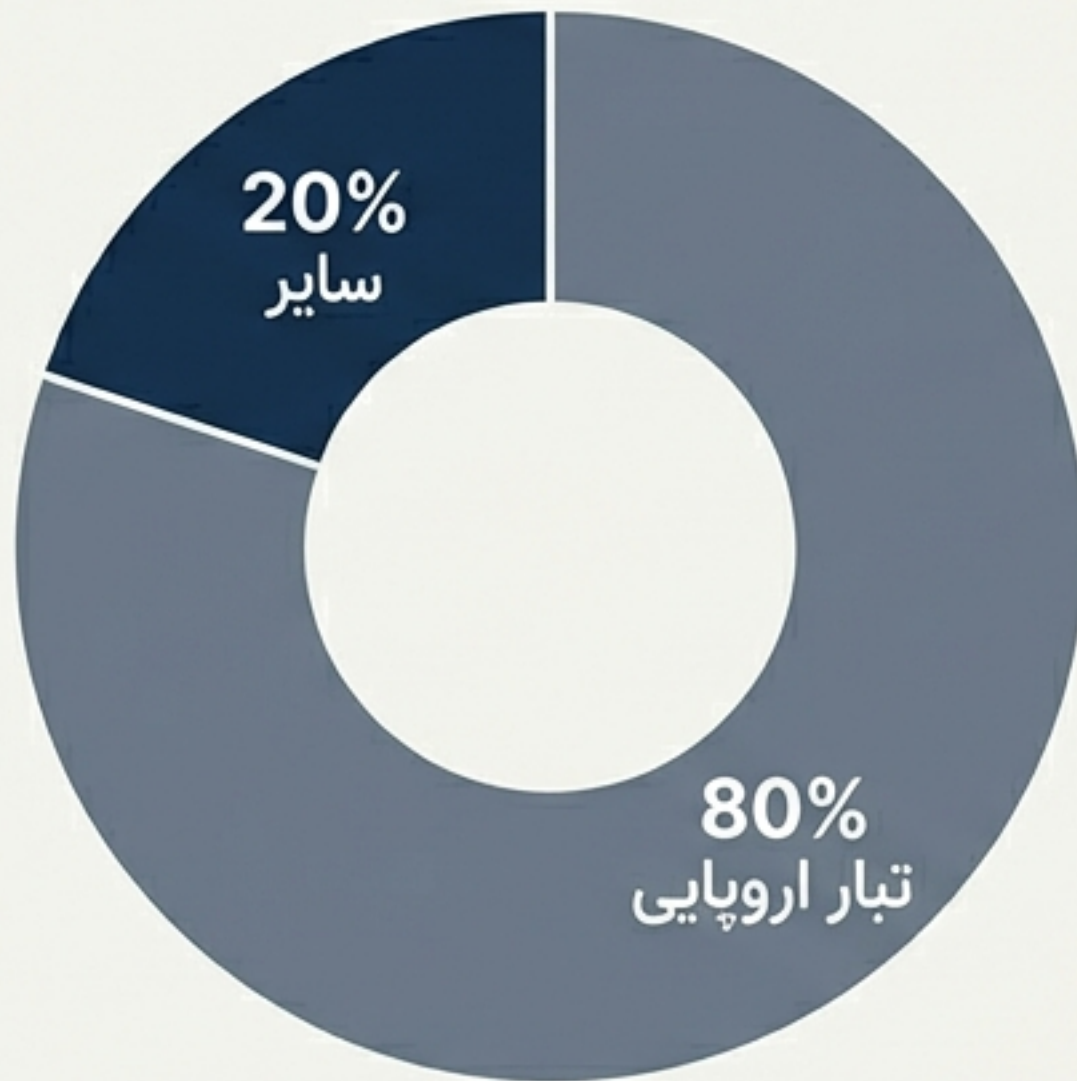
واریانت‌های کدکننده پروتئین



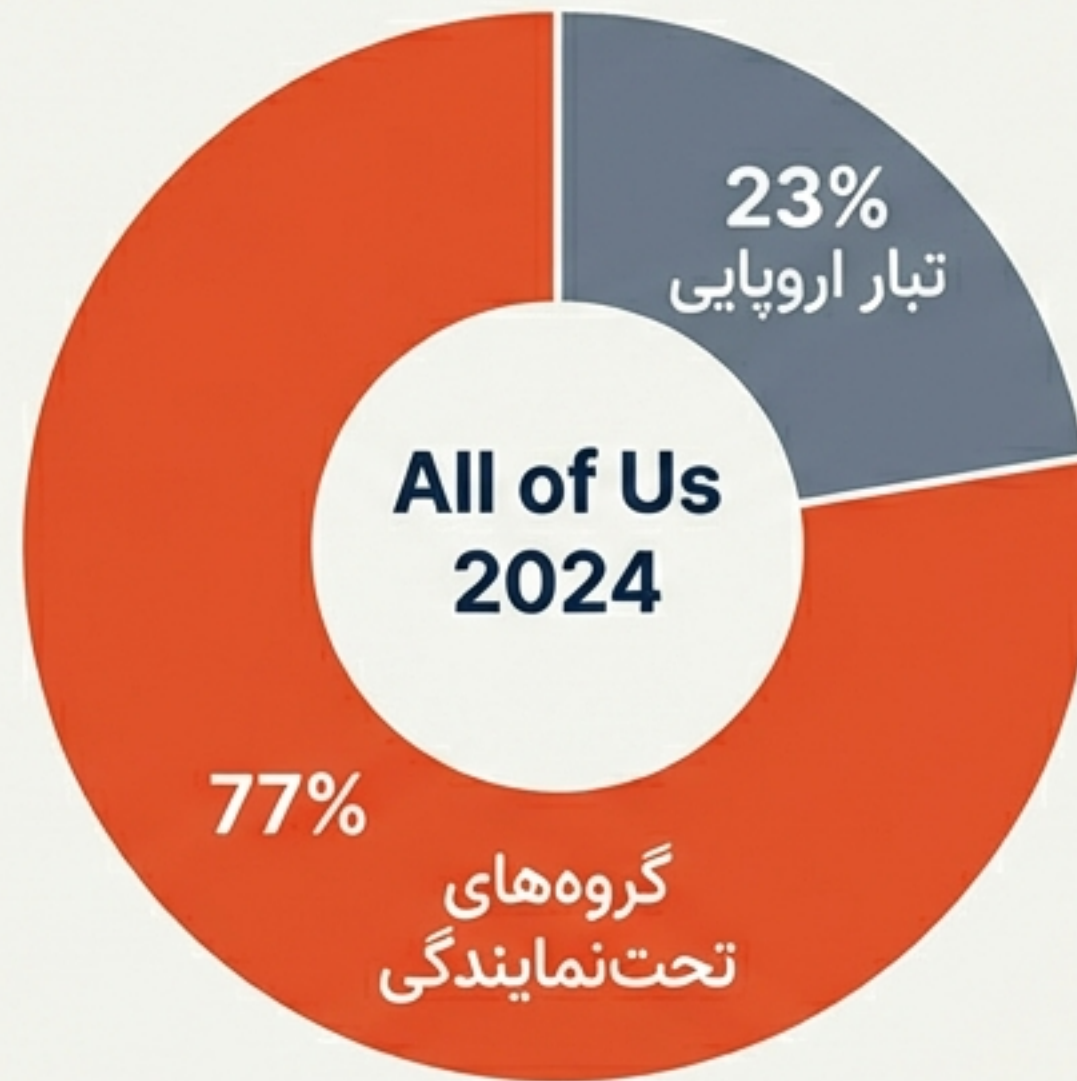
انتشار داده‌های "All of Us" در سال ۲۰۲۴، درک ما را از تنوع انسانی متحول کرده است. این حجم از داده‌های جدید، پتانسیل بازتعریف پزشکی دقیق و ریشه‌های بیماری‌های پیچیده را دارد.

پایان دوران ژنومیک اروپایی-محور

دهه‌های گذشته



All of Us 2024

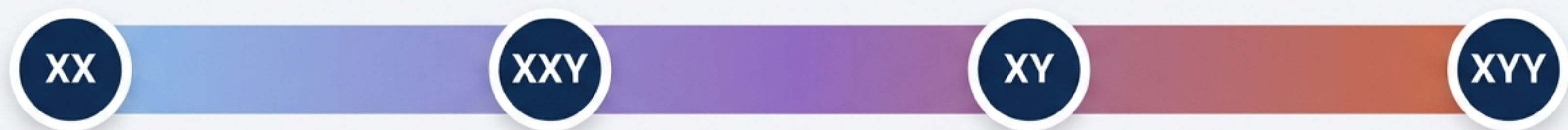


برای دهه‌ها، ۸۰٪ داده‌های ژنتیکی جهان محدود به تبار اروپایی بود که منجر به سوگیری در تشخیص و درمان می‌شد.

مطالعه ۲۰۲۴ با اختصاص ۷۷٪ از ظرفیت خود به جوامع نادیده گرفته شده (آفریقایی، آسیایی، لاتین)، واریانت‌هایی را آشکار آشکار کرده است که پیش از این نامرئی بودند.

بازتعریف جنسیت بیولوژیک: عبور از پارادایم دوتایی XX/XY

جنسیت بیولوژیک یک متغیر دوتایی ساده نیست، بلکه نتیجه تعاملات پیچیده است:



دوز ژنی (Gene Dosage)

تعادل بیان ژن‌ها بین کروموزوم‌های جنسی و اتوزوم‌ها.



فرار از غیرفعال‌سازی X

حدود ۱۵ تا ۲۳٪ ژن‌های کروموزوم X در زنان خاموش نمی‌شوند.



نواحی شبه‌اتوزومی (PAR)

مناطق در X و Y که در هر دو جنس فعال هستند.

مکانیسم‌های مولکولی: دوز ژن و نواحی PAR

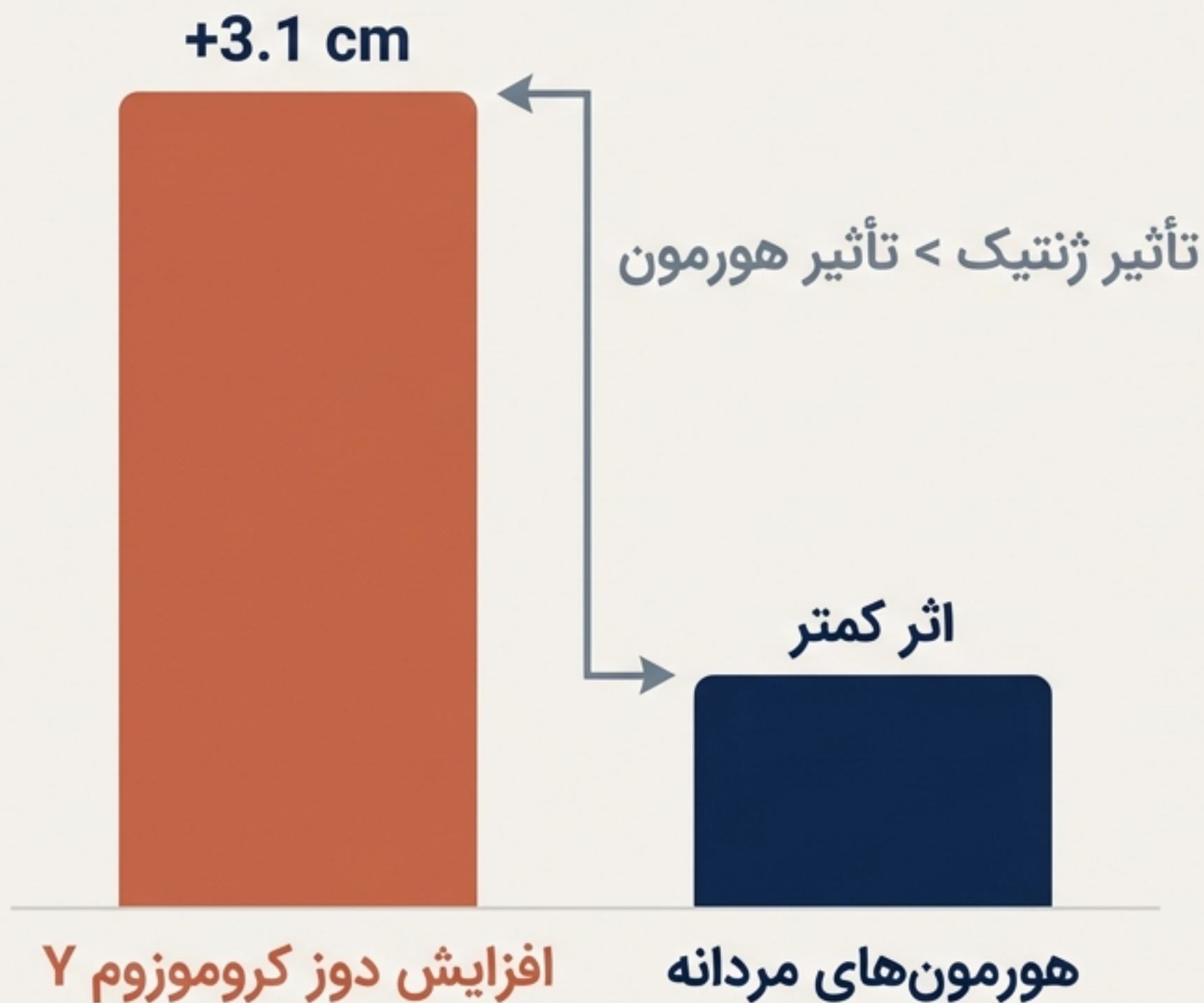
تفاوت‌های فیزیولوژیک تنها ناشی از هورمون‌ها نیستند.

- **نواحی PAR1 & PAR2:** حاوی ژن‌هایی هستند که در هر دو جنس بیان می‌شوند (مانند ژن SHOX).

- **نابرابری بیان:** در زنان، بیان دوز بالاتری از برخی ژن‌های X که از غیرفعال‌سازی فرار کرده‌اند، مشاهده می‌شود. این مکانیسم توضیحی برای تفاوت در بثر در استعداد ابتلا به بیماری‌هاست.



مطالعه موردی قد: کروموزوم Y در برابر هورمون‌ها



تحلیل داده‌های یک میلیون نفر نشان داد که قد بلندتر در مردان (و افراد XY/XX) عمدتاً ناشی از بیان ژن‌های ناحیه PAR است، نه صرفاً هورمون‌های جنسی. این اثبات قد قدرتمندی بر نظریه "دوز ژنی" است.

پازل بیماری‌های خودایمنی: ارتباط کروموزوم X

۹۰% (لوپوس / SLE)



فرار از غیرفعال‌سازی (Escape from Inactivation)

بسیاری از ژن‌های ایمنی (مانند TLR7) روی کروموزوم X قرار دارند.

- در زنان، فرار این ژن‌ها از خاموشی منجر به 'دوز مضاعف' سیستم ایمنی می‌شود.
- این فعالیت بیش‌ازحد، خطر حمله به خودی را در بیماری‌هایی مانند لوپوس (SLE) و ام‌اس (MS) افزایش می‌دهد.

اتیسم و کروموزوم Y: به چالش کشیدن فرضیه "اثر محافظتی زنانه"

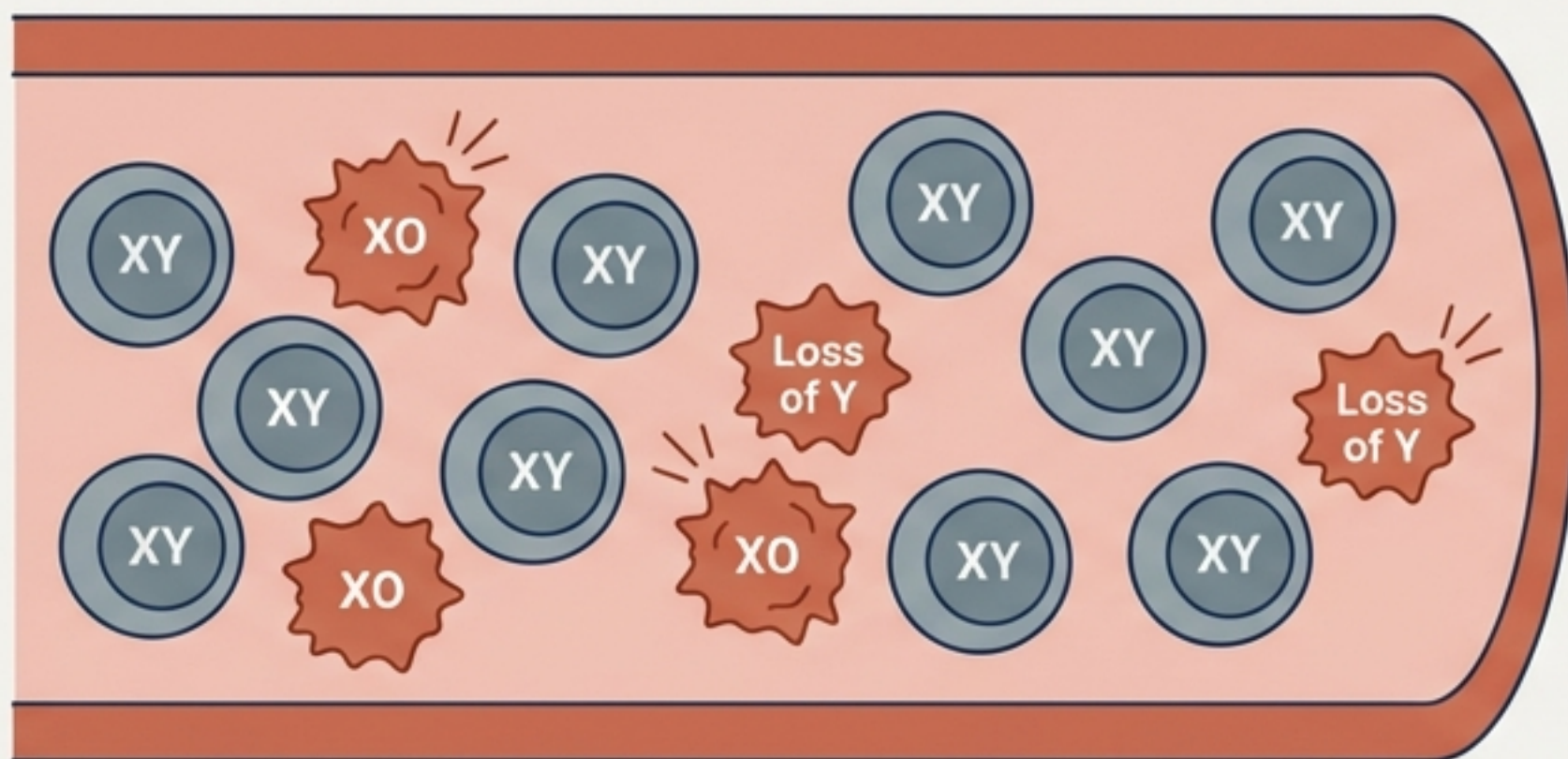


به طور سنتی، اتیسم در مردان ۴ برابر شایع تر است. داده‌های جدید نشان می‌دهند:

- "اثر Y اضافی": وجود یک کروموزوم Y اضافی خطر اتیسم را به مراتب بیشتر از یک کروموزوم X اضافی افزایش می‌دهد.
- این یافته نشان می‌دهد که عوامل مستقیم روی کروموزوم Y ممکن است آسیب‌پذیری عصبی-تکاملی را افزایش دهند.

پیری ژنتیکی: از دست رفتن موزائیکی کروموزوم Y (mLOY)

ژنوم ما ثابت نمی‌ماند. mLOY شایع‌ترین جهش سوماتیک در مردان مسن است.



- پیامدها: سلول‌های خونی فاقد Y باعث التهاب و اختلال در لنفوسیت‌های T می‌شوند.

- خطرات بالینی: ارتباط مستقیم با آلزایمر، نارسایی قلبی و کاهش طول عمر.

* نکته: در زنان، پدیده مشابه mLOY با نارسایی زودرس تخمدان مرتبط است.

روشنایی بر "ژنوم تاریک": فناوری توالی‌یابی طولانی‌خوان (LRS)

Short-read vs. Long-read



توالی‌یابی کوتاه (Short-read) در خواندن مناطق تکراری و پیچیده ناتوان بود.

- با استفاده از LRS، بیش از ۱.۵ میلیون واریانت ساختاری (SV) جدید شناسایی شد.
- این فناوری اجازه داد ژن‌هایی مانند FMR1 (سندرم X شکننده) و HTT (هانتینگتون) با دقتی بی‌سابقه نقشه‌برداری شوند.

تبار آفریقایی و واریانت‌های پنهان ایمنی



در یک زیرگروه ۱۰,۰۰۰ نفری با تبار آفریقایی، ۲۹۱ انجمن بیماری-واریانت ساختاری کشف شد که نیمی از آنها در روش‌های قبلی نادیده گرفته شده بودند.

• **تمرکز:** بسیاری از این واریانت‌ها در ناحیه HLA قرار دارند که نقش کلیدی در پاسخ به عفونت‌ها (مانند HIV) و بیماری‌های خودایمنی ایفا می‌کند.

داده‌ها در برابر واقعیت: نرخ ناسازگاری در پرونده‌های پزشکی

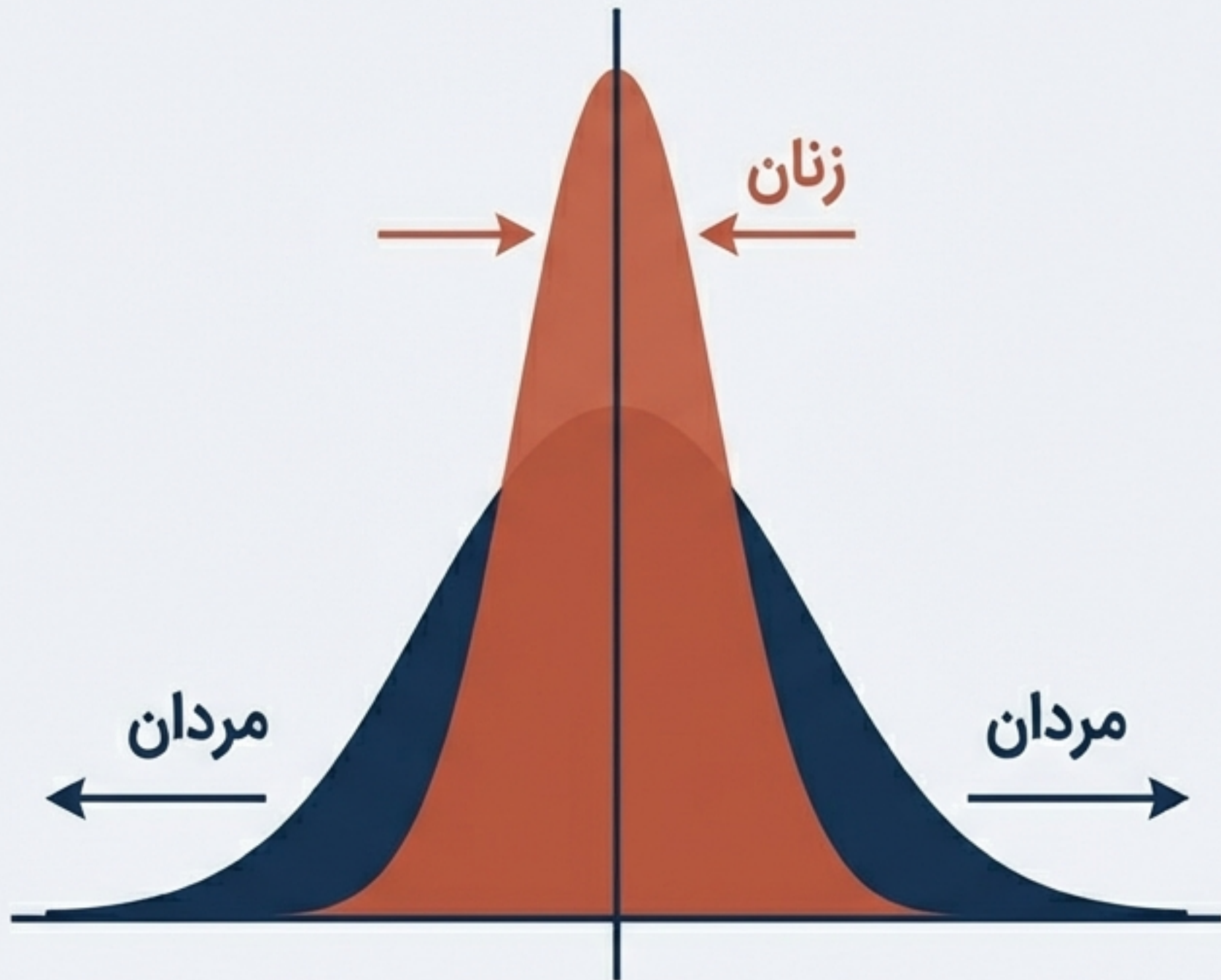
۰.۸۶%



مقایسه داده‌های ژنومیک با سوابق الکترونیک سلامت (EHR) یک "نرخ ناسازگاری" ۰.۸۶ درصدی را نشان داد.

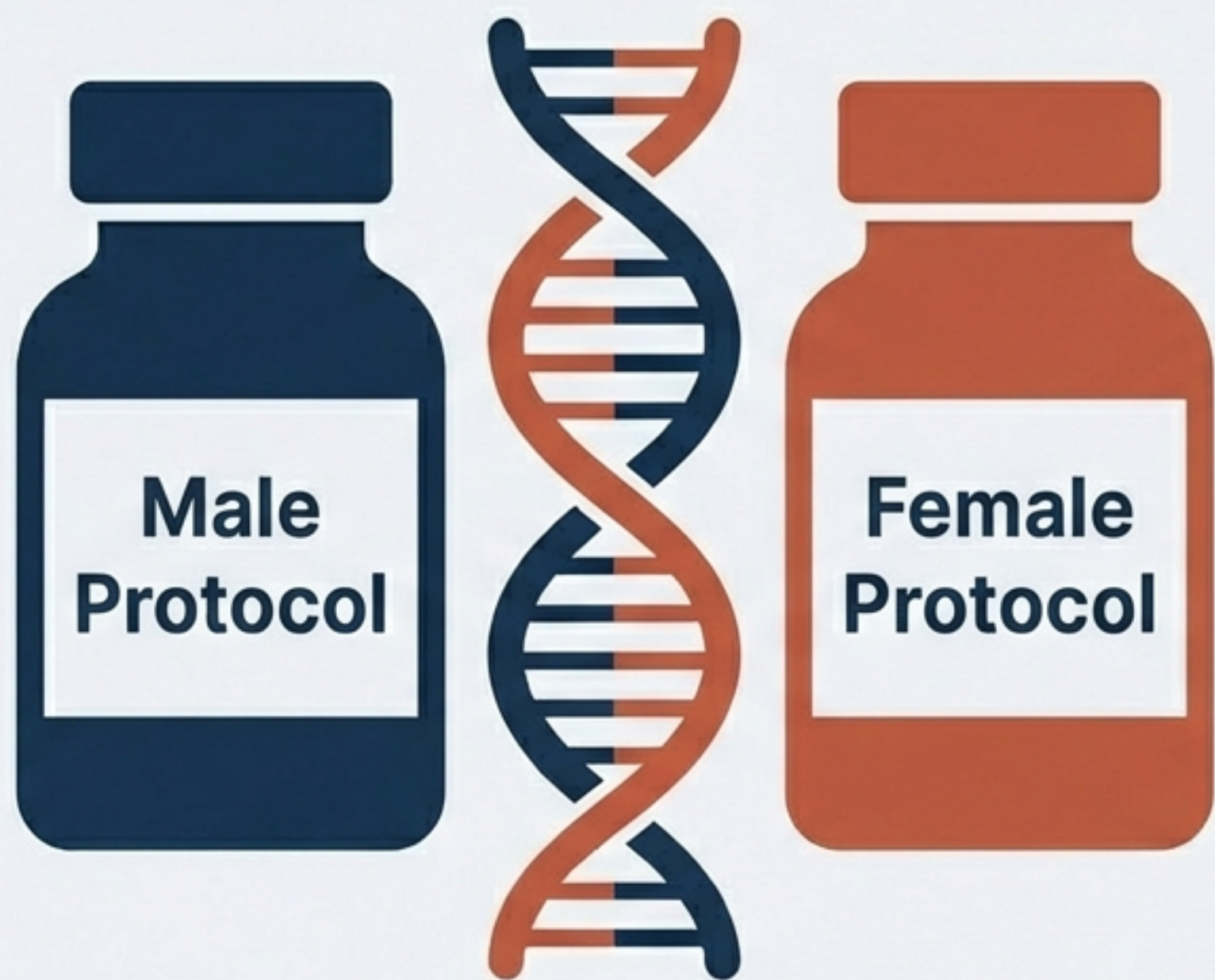
- **مثال**:** از ۴,۲۰۰ بیمار با تشخیص "کم‌کاری بیضه"، ۴۴ نفر از نظر ژنتیکی زن (XX) بودند.
- این یافته‌ها ضرورت استفاده از ژنتیک به عنوان "استاندارد طلایی" برای اصلاح خطاهای سیستماتیک پزشکی را تایید می‌کند.

مغز و رفتار: تفاوت در "واریانس" نه "میانگین"



- داده‌های ۳۶۹,۰۰۰ نفر نشان می‌دهد که همپوشانی مغز زنان و مردان بسیار زیاد است.
- **حجم مغز:** تفاوت میانگین با تعدیل سایز بدن ناپدید می‌شود.
 - **تفاوت اصلی:** مردان "واریانس" بیشتری دارند (پراکندگی بیشتر در ویژگی‌ها).
 - **سلامت روان:** وراثت‌پذیری اختلالات اضطرابی در زنان به طور معناداری بالاتر است.

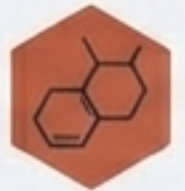
آینده: پزشکی دقیق و فارماکوژنومیک حساس به جنسیت



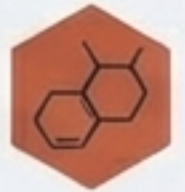
- یک مدل درمانی برای همه کارساز نیست.
- **فارماکوژنومیک: تفاوت در متابولیسم داروها**
(مانند استاتین‌ها) نیازمند دوزبندی اختصاصی برای زنان و مردان است.
- **تشخیص زودهنگام: تست‌های غیرتهاجمی (NIPT)** اکنون می‌توانند آنوپلوئیدی‌ها را پیش از تولد شناسایی کنند، که نیاز به پروتکل پروتکل‌های جدید مشاوره ژنتیک دارد.

نتیجه‌گیری: به سوی عدالتی نوین در سلامت

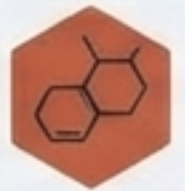
جنسیت یک طیف ژنتیکی پیچیده است، نه یک متغیر دوتایی.



تنوع نژادی در داده‌ها برای کشف درمان‌های جهانی ضروری است.



تغییرات ژنتیکی وابسته به سن (Mosaicism) کلید درک بیماری‌های دوران پیری هستند.



پزشکی آینده باید بر اساس واقعیت‌های مولکولی فرد طراحی شود، نه کلیشه‌ها.

