

# غربالگری ژنتیکی زنان مستعد بارداری مولار راجعه برای جلوگیری از بروز کریوکارسینومای بارداری

خلیل خاشعی ورنامخواستی<sup>\*</sup>

## نامه به سر دبیر

**مقدمه:** مول هیداتی‌فرم یک حاملگی غیرطبیعی است که با تکثیر زیاد سلول‌های تروفوبلاستیک (هر دو سیتوتروفوبلاست و سن‌سیوتروفوبلاست) مشخص می‌شود. در صورت عدم کنترل تکثیر این سلول‌ها به عنوان مثال به دلیل سیستم مراقبت‌های بهداشتی ضعیف، مول می‌تواند تهاجمی شود و منجر به کریوکارسینومای بارداری گردد. کریوکارسینومای بارداری با پتانسیل متاستاتیک قوی به عنوان یکی از تهاجمی‌ترین و بدخیم‌ترین نوع بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی، می‌تواند از طریق عروق و لایه میانی دیواره رحم (میومتريوم) مستقیماً گسترش یابد و محل‌های دور، مانند ریه‌ها، طحال، روده‌ها، کلیه و کبد را درگیر کند. هنگامی که مول هیداتی‌فرم یک‌بار رخ دهد، به آن فرم تک‌گیر و در صورت تکرار، این عارضه به عنوان مول هیداتی‌فرم راجعه شناخته می‌شود. در فرم راجعه خطر بروز کریوکارسینومای بارداری، تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد. از این‌رو شناسایی زود هنگام زنان مستعد بارداری مولار راجعه به دلیل افزایش خطر ایجاد نئوپلازی از اهمیت بالینی بالایی برخوردار است. با توجه به گزارش نقش جهش‌های ژنی هموزیگوت و هتروزیگوت ترکیبی مغلوب مادری در بروز مول هیداتی‌فرم، غربالگری زنان را می‌توان با روش‌های ژنوتایپینگ مولکولی انجام داد.

**واژه‌های کلیدی:** غربالگری ژنتیکی، مول هیداتی‌فرم، کریوکارسینومای بارداری، بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی

**ارجاع:** خاشعی ورنامخواستی خلیل. غربالگری ژنتیکی زنان مستعد بارداری مولار راجعه برای جلوگیری از بروز کریوکارسینومای بارداری. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۷): ۷۰-۳۸۶۷.

۱- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، کازرون، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۳۳۶۰۷۴۷، پست الکترونیکی: khalil.khashei2016@gmail.com، صندوق پستی: ۷۳۱۹۸۶۴۵۱

## سر دبیر محترم

در انسان، پنج تا شش روز پس از لقاح، زیگوت به تدریج به بلاستوسیست تبدیل می‌شود که در ادامه سلول‌های بلاستوسیستی به دو لایه تروفوبلاستی؛ سیتوتروفوبلاست و سن‌سیوتروفوبلاست تمایز می‌یابند. تکثیر زیاد سلول‌های تروفوبلاستیک می‌تواند منجر به عارضه بارداری مول هیداتی‌فرم شود (۱). مول هیداتی‌فرم که به آن حاملگی مولار نیز گفته می‌شود، یک وضعیت پاتوژنز جفتی است که در گروه بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی قرار می‌گیرد و با التهاب پرزهای جفتی و حضور جنین غیر طبیعی و یا عدم حضور آن مشخص می‌شود. بر اساس معیارهای مورفولوژیکی و سیتوژنتیکی دو نوع مول هیداتی‌فرم کامل و جزئی، توصیف شده است. مول‌های کامل با وضعیت سیتوژنتیکی دیپلوئید اجزاء جنینی را شامل نمی‌شوند در حالی‌که در نوع جزئی با وضعیت سیتوژنتیکی تریپلوئیدی، بقایای جنینی قابل شناسایی هستند (۲،۳). تقریباً ۱۰ تا ۱۵ درصد از مول‌های کامل دارای پتانسیل بدخیمی متوسط می‌باشند، چرا که رشد بیش از حد تروفوبلاستیک و نفوذ به میومتریم می‌تواند در نتیجه حاملگی مولار رخ دهد و زنان مبتلا به حاملگی مولار را خصوصاً در کشورهایی با سیستم مراقبت بهداشتی ضعیف در معرض خطر ابتلا به کوریوکارسینومای حاملگی قرار دهد (۴،۵). کوریوکارسینومای حاملگی در بین تومورهای بدخیم مرتبط با بارداری، متاستاتیک‌ترین شکل با بروز متفاوت در سراسر جهان است. بررسی‌های بافت شناسی کوریوکارسینومای حاملگی، آناپلازی تروفوبلاست، عدم وجود پرزهای کوریونی، خونریزی و نکروز با تهاجم مستقیم به میومتریم و تهاجم عروقی که منجر به انتشار به نقاط دورتر، عمدتاً ریه‌ها، مغز، کبد، کلیه، روده و طحال می‌شود را نشان می‌دهند. هم‌چنین از آنجائیکه مول‌های هیداتی‌فرم در بین بیماری‌های تروفوبلاستیک تنها موردی هستند که می‌توانند راجعه باشند، مول هیداتی‌فرم کامل قبلی خطر شکل‌گیری کوریوکارسینومای حاملگی را تا صد برابر افزایش می‌دهد. از اینرو شناسایی زود هنگام زنان مستعد بارداری مولار راجعه به دلیل افزایش خطر ایجاد نئوپلازی از

اهمیت بالینی بالایی برخوردار است (۵،۶). بارداری مولار راجعه همراه با زمینه ژنتیکی است (۵). در پی تحلیل پیوستگی مبتلایان، یک جایگاه ژنی غیرطبیعی در موقعیت 19q13.4 شناسایی شد و تجزیه و تحلیل ژنی متعاقب آن منجر به کشف ژن *NLRP7/NALP7* گردید. *NLRP7* نخستین ژن با اثر مادری در انسان است (یعنی ژنی که در تخمک بیان می‌شود) تا از رشد جنین تا زمانی که ژنوم آن فعال شود حمایت کند که پروتئین آن با برخورداری از یک دمین پیرین با آمین انتهایی، یک دمین NACHT که در پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز نورونی و ترانس اکتیویسیون ملکول‌های MHC کلاس دو یافت می‌شود و یک سیگنال جای‌گیری در هسته را شامل می‌شود و یک دمین تکرار غنی از لوسین، در تعامل پروتئین-پروتئین ایفای نقش می‌کند. تقریباً ۵۰ جهش مختلف هموزیگوت یا هتروزیگوت ترکیبی از نوع بدمعنی و کوتاه شدگی در سایر دمین‌های عملکردی این ژن در ایجاد نوع موتانت آن نقش دارند که باعث می‌شوند *NLRP7* جهش یافته به صورت اتوزوم مغلوب در تخمک لقاح نیافته یا قبل از میوز I رونویسی شود و تکرار مول هیداتی‌فرم را در پی داشته باشد (۲). *KHDC3L* که با عنوان *C6orf221* نیز شناخته می‌شود، دومین ژن با اثر مادری است که نوع موتانت آن مسئول ۱۰ تا ۱۴ درصد از موارد مول راجعه می‌باشد. در حالت طبیعی *KHDC3L* واقع در موقعیت کروموزومی 6q13 در تمام مراحل تخمک و لانه‌گزینی جنین بیان می‌شود. تا به امروز، چهار جهش هموزیگوت یا هتروزیگوت ترکیبی در *KHDC3L* در افراد با مول راجعه شناسایی شده است (۷،۸). از این‌رو، با توجه به پیشرفت‌های صورت گرفته در فناوری ژنوتایپینگ و فراهم بودن زیرساخت‌های لازم برای تشخیص مولکولی، هم‌اکنون می‌توان از زمینه ژنتیکی بارداری مولار راجعه جهت غربالگری زنان مستعد آن برای پیشگیری از بروز بدخیم‌ترین نوع بیماری تروفوبلاستیک حاملگی، یعنی کوریوکارسینومای حاملگی بهره برد.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

## References:

- 1-Vrana KE, Hipp JD, Goss AM, Mccool BA, Riddle DR, Walker SJ, et al. *Nonhuman Primate Parthenogenetic Stem Cells*. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(1): 11911-6.
- 2-Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. *Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis*. Annu Rev Pathol 2017; 12: 449-85.
- 3-Lurain JR. *Hydatidiform Mole: Recognition and Management*. Contemporary OB/GYN 2019; 64(3): 12-7.
- 4-El-Agwany AS, Abdeldayem TM. *Invasive Mole of the Uterus: A Description of Two Cases Managed by Hysterectomy*. The Egyptian J Radiology and Nuclear Medicine 2015; 46(4): 1267-70.
- 5-Candelier JJ. *The Hydatidiform Mole*. Cell Adh Migr 2016; 10(1-2): 226-35.
- 6-Centonze S, Franzese E, Diana A, Pignata S, Ciardiello F, Oditura M. *Gestational Choriocarcinoma with Residual Lung Tumor after Completing Treatment: A Case Report*. IJS Oncology 2020; 5(6): E107.
- 7-Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, et al. *Mutations Causing Familial Biparental Hydatidiform Mole Implicate C6orf221 as a Possible Regulator of Genomic Imprinting in the Human Oocyte*. Am J Hum Genet 2011; 89(3): 451-58.
- 8-Reddy R, Akoury E, Phuong Nguyen NM, Abdul-Rahman OA, Dery C, et al. *Report of Four New Patients with Protein-Truncating Mutations in C6orf221/KHDC3L and Colocalization with NLRP7*. Eur J Hum Genet 2013; 21(9): 957-64.

## Genetic Screening of Susceptible Women to Recurrent Molar Pregnancy for Prevention of Gestational Choriocarcinomas

Khalil Khashei Varnamkhasti<sup>†1</sup>

### Letter to editor

**Introduction:** Hydatidiform mole is an abnormal pregnancy characterized by hyper-proliferation of trophoblastic cells (both cytotrophoblast and syncytiotrophoblast). If the proliferation phenomenon not well controlled, e.g. due to poor medical health care system, mole can become invasive and lead to gestational choriocarcinomas. Gestational choriocarcinoma by strong metastatic potentiality, as one of the most aggressive, malignant form of gestational trophoblastic disease, could be spread through directly vascular and the middle layer of the uterine wall (Myometrium) and would involve distant sites such as the lungs, spleen, intestines, kidney, and liver. When a hydatidiform mole occurs once, it is known as sporadic hydatidiform mole; if it happens again, the condition is known as recurrent hydatidiform mole. In recurrent form, the gestational choriocarcinoma occurrence risk increased up to a 100-fold. Therefore, early onset identify of susceptible women to recurrent molar pregnancy is clinical importance because of the increased risk of developing neoplasia. Due to the role of maternal homozygous and compound heterozygous recessive gene, mutations have been reported in hydatidiform mole occurrence, women screening can be improved by molecular genotyping methods.

**Keywords:** Genetic screening, Hydatidiform mole, Gestational choriocarcinoma, Gestational trophoblastic disease.

**Citation:** Khashei Varnamkhasti KH. Genetic Screening of Susceptible Women to Recurrent Molar Pregnancy for Prevention of Gestational Choriocarcinomas. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(7): 3867-70.

<sup>†1</sup>Department of Genetics, School of Medicine, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09133360747, email: khalil.khashei2016@gmail.com