



## Investigating on pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and its associating genetic derangements: A review study

### Abstract

### Article Info

**Introduction:** Irritable Bowel Syndrome (IBS) is known as a prevalent, long-term condition of the digestive system, which affect a significant proportion of societies. IBS is typically accompanied by stomach cramps and complications in excretion. It is more prevalent in females as compared to males that is basically referred to as a chronic disease.

**Methods:** In the current study, we have reviewed and investigated on the conducted researches covering IBS pathophysiology and the genes associated with the manifestation of the syndrome. The study was performed through searching distinct keywords in medical science databases. Psychological disorders such as anxiety, depression and obsession have been reported in 80-90% of cases diagnosed with IBS. Interestingly, many of the cases have not been inspected by any physician. Some non-gut symptoms including headache, back pain, dysmenorrhea, dizziness, nausea and sexual dysfunction can be seen within IBS patients.

**Findings:** Throughout the published literature about IBS, various environmental factors as well as the influence of particular genes have been introduced as the underlying causes of raising IBS. This study is an effort to review, assess and collect data on multiple causes which leads to IBS manifestation.

**Conclusion:** Although no certain and definite cause of IBS was found throughout searched and reviewed articles, factors such as stresses, childhood events, previous bowel infection, neurotransmitter changes in brain and genetic alterations have been described and explained through articles. Diagnosing IBS should be done precautiously and primary examinations on inspecting organic diseases in the digestive system should take place prior to diagnosis of the syndrome. Treatment of IBS is challenging, and different ways like pharmacotherapy and naturotherapy have been recommended, but adopting a treatment widely depends on individuals complaints and their respond to their respective therapy.

**Keywords:** Irritable Bowel Syndrome, digestive system, Pathogenicity, pathophysiology

### Authors:

Fatemeh Roshani <sup>1</sup>

Ahmad Fazilat <sup>2</sup>

Mohammad Reza Tohidkia <sup>3\*</sup>

Mehdi haggi <sup>4</sup>

### Affiliations

1- Ph.D. Scholar in Molecular Genetics, Department of Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. Email: s.roshani2029@gmail.com ORCID 0000-0002-5761-8288

2 - Ph.D. Biotechnology, Lecturer at University of Tehran, Iran. Email: ahmadfazilat87@gmail.com ORCID 0000-0002-0698-5686

3\*- Mohamad Reza Tohidkia, Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences. Tabriz, Iran. (Corresponding author, Email: tohidkiam86@gmail.com)

4- Assistant Professor, Department of Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.



## پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر و بررسی ژن های مرتبط با بروز IBS

### چکیده

### اطلاعات مقاله

فاطمه روشنی<sup>۱</sup>  
احمد فضیلت<sup>۲</sup>  
محمد رضا توحیدکیا<sup>۳\*</sup>  
مهدی حقی<sup>۴</sup>

**مقدمه:** سندرم روده تحریک پذیر یکی از بیماریهای شایع گوارشی است که بخش قابل توجهی از جامعه را درگیر می کند. این بیماری که با درد مزمن شکمی و تغییرات در اجابت مزاج همراه است. در زنان شایع تر از مردان بوده و ماهیتی مزمن دارد. در این بیماری گرچه از نظر ارگانیک یافته خاصی وجود ندارد اما دردهای مزمن شکمی، اسهال، یبوست یا نفخ موجود در این بیماری، کیفیت زندگی در این بیماران را تحت تأثیر قرار می دهد به گونه ای که غیبت از کار و کاهش کیفیت اجتماعی از عوارض مهم آن هستند.

**روش کار:** در این مقاله ما به مرور و بررسی مطالعات انجام شده در زمینه پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر و بررسی ژن های مرتبط با بروز IBS از طریق جست و جوی واژگان کلیدی در اینترنت و پایگاه های داده مرتبط مثل Pubmed، MEDLINE و Google Scholar پرداختیم. در ۰۸-۰۹٪ این بیماران، مشکل روحی - روانی زمینه ای از قبیل اضطراب، افسردگی و وسواس گزارش شده است. جالب توجه اینکه بسیاری از بیماران مبتلا، مراجعه پزشکی نداشتند. برخی علائم غیر روده ای از قبیل سردرد، کمر درد، اختلال قاعدگی، سرگیجه، تهوع، خستگی پذیری، اختلال عملکرد جنسی و سوزش سر دل نیز در این بیماری وجود دارند که می توانند به موازات علائم روده ای، وجود داشته باشند.

**یافته ها:** در ادبیات منتشر شده در زمینه IBS، عوامل محیطی مختلفی و همچنین تأثیر برخی از ژن ها به عنوان زمینه ساز بروز این بیماری معرفی شده است که در این مطالعه تلاش شده با بررسی و جمع بندی این موارد، عوامل کلی ایجاد IBS ارائه گردد.

**بحث و نتیجه گیری:** علی رغم نامشخص ماندن دلیل قطعی بروز این بیماری، عواملی همچون استرس، حوادث دوران کودکی، عفونت قبلی روده ای، تغییرات نوروترانسمیتری مغز و تغییرات ژنتیکی در این بیماران مطرح شده است. تشخیص سندرم روده تحریک پذیر بایستی با احتیاط داده شود و قبل از آن، بررسی های اولیه در مورد وجود بیماری های ارگانیک دستگاه گوارش انجام شود. درمان سندرم روده تحریک پذیر مشکل است و درمانهای غیر دارویی و دارویی متعددی برای آن پیشنهاد شده است اما درمان بر پایه شکایت غالب و نیز پاسخ به درمان بیمار، می تواند متفاوت باشد. **واژگان کلیدی:** سندرم روده تحریک پذیر، دستگاه گوارش، پاتوژنز بیماری، پاتوفیزیولوژی

### وابستگی سازمانی نویسندگان

۱ دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.  
ایمیل: s.roshani2029@gmail.com

۲ دکترای تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی، مدرس دانشگاه تهران.  
ایمیل: ahmadfazilat87@gmail.com

۳ \* مرکز تحقیقات ریز فناوری دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.  
ایمیل: tohidkiam86@gmail.com (نویسنده مسئول)

۴ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.  
mehdihaghi@tabrizu.ac.ir

## مقدمه

افرادی که بر اثر ابتلا به ناراحتی های گوارشی در محیط کار یا اجتماع خود مشکل دارند، و مسافرت در مسیرهای کوتاه نیز برای آنها مشکل است اغلب پس از مراجعه به پزشک با اصطلاح سندرم (نشانگان) روده تحریک پذیر یا ای بی اس (IBS) روبرو میشوند. نامهای دیگر این اختلال کولیت عصبی، کولیت فانکشنال، کولیت موکوسی است [۵-۲]. سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome) که اختصاراً IBS گفته می شود با درد مزمن شکمی و تغییرات در اجابت مزاج در غیاب هرگونه علت ارگانیک مشخص می شود. این بیماری از شایع ترین بیماریهای گوارشی است که تشخیص داده می شود. شیوع IBS در آمریکای شمالی تقریباً ۱۵-۱۰٪ تخمین زده شده است. یک بررسی جمعیتی در اروپا رقم ۱۱/۵٪ را نشان داده است که تقریباً مشابه شیوع IBS در آمریکا است. گرچه شیوع IBS در کشورهای مختلف، بسیار متفاوت گزارش شده است [۶]. IBS هر دو جنس را درگیر می کند و می تواند در جوانی یا پیری بروز کند. در بیماران جوانتر و زنان، تشخیص IBS بیشتر صورت می گیرد. یک بررسی سیستماتیک، نسبت زنان به مردان مبتلا در آمریکای شمالی را دو به یک گزارش کرده است [۱۳]. تنها ۱۵٪ بیماران مبتلا به IBS مراجعه پزشکی دارند. از طرف دیگر ۲۵٪ تا ۵۰٪ مراجعات به مطب های گوارشی را بیماران IBS تشکیل می دهند. همچنین بیماران IBS تعداد قابل توجهی از بیماران مراجعه کننده به مراکز مراقبتی اولیه را تشکیل می دهند. جالب توجه اینکه IBS شایعترین علت غیبت از کار بعد از سرماخوردگی محسوب می شود. تخمین زیان سالیانه این بیماری در آمریکا ۳۰ میلیارد دلار می باشد [۸،۹].

## روش کار

این مقاله از نوع مروری-توصیفی بوده و استراتژی پیش برد آن بر مبنای جست و جوی آنلاین کلید واژگانی همچون سندرم روده تحریک پذیر، دستگاه گوارش، پاتوژنز بیماری و پاتوفیزیولوژی بر روی اینترنت و پایگاه های معتبر بین المللی داده های حوزه علوم پزشکی از قبیل PubMed، MED-، LINE و Google Scholar و PubMed NCBI دریافت متن کامل مقالات و جمع بندی و نتیجه گیری از مطالب مرتبط ارائه شده توسط این منابع می باشد.

در این مقاله ما به مرور و بررسی مطالعات انجام شده در زمینه پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر و بررسی ژن های مرتبط با بروز IBS با استفاده از جدیدترین منابع معتبر

و مرتبط پرداختیم. در ۹۰-۸۰٪ این بیماران، مشکل روحی - روانی زمینه ای از قبیل اضطراب، افسردگی و وسواس گزارش شده است. جالب توجه اینکه بسیاری از بیماران مبتلا، مراجعه پزشکی نداشتند. برخی علائم غیر روده ای از قبیل سردرد، کمر درد، اختلال قاعدگی، سرگیجه، تهوع، خستگی پذیری، اختلال عملکرد جنسی و سوزش سر دل نیز در این بیماری وجود دارند که می توانند به موازات علائم روده ای، وجود داشته باشند. همچنین تاثیر بیان ژن های مختلفی به عنوان عوامل زمینه ساز بروز IBS در بسیاری از منابع مطرح گردیده که در ادامه به آن خواهیم پرداخت.

## یافته ها

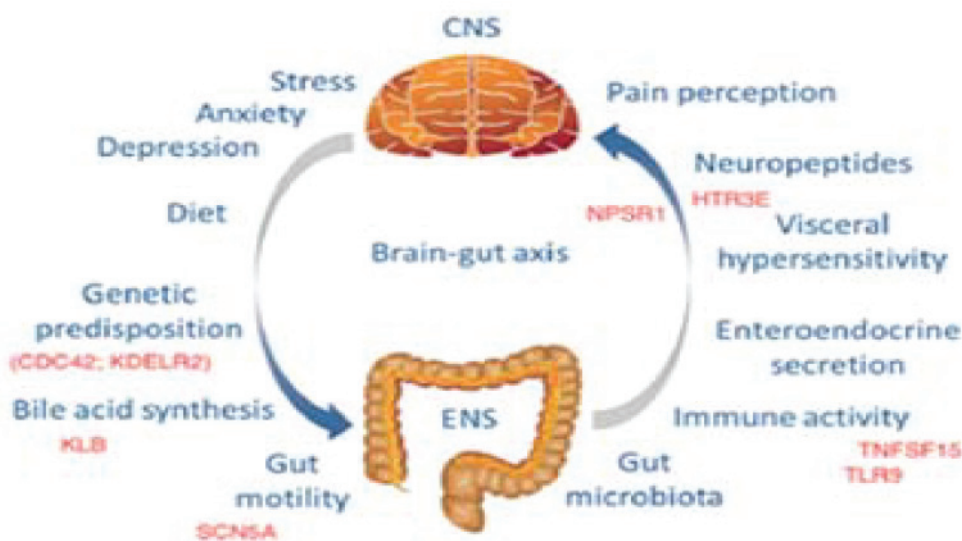
به طور کلی عوامل مختلف زمینه ساز بروز سندرم روده تحریک پذیر را می توان به دو دسته عوامل محیطی (اکتسابی) و ژنتیکی (درونی) طبقه بندی کرد. عواملی نظیر فشارهای روانی، سبک زندگی و رژیم غذایی به عنوان عوامل محیطی و اکتسابی و عوامل ژنتیکی تحت عنوان عوامل ارثی و درونی زمینه ساز بروز IBS دسته بندی شده اند که در ادامه تشریح شده است.

## پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر

پاتوفیزیولوژی IBS نامشخص است. فاکتورهای ارثی و غیرمحیطی می توانند نقش ایفا کنند. برخی مطالعات، حرکات غیر طبیعی دستگاه گوارش، تحریک پذیری احشایی، اختلال عملکرد روانی و استرس های هیجانی را در ایجاد IBS دخیل دانسته اند. اما علیرغم مطالعات وسیعی که در مورد علت ایجاد IBS انجام شده است کماکان نتایج متفاوت بوده و هیچ اختلال فیزیولوژیک یا روانی خاصی برای ایجاد IBS شناخته نشده است. ناهنجاری های ساختاری، آسیب بافت و یا دیگر توضیحات معمولاً در IBS وجود دارد. بنابراین این شرایط به طور سنتی به عنوان یک طبقه بندی عملکردی اختلال دستگاه گوارش با توجه به ارتباط معنی داری با اضطراب، افسردگی و دیگر شرایط روانی IBS اغلب در نظر گرفته شده است به عنوان یک اختلال روانی. با این حال، تحقیقات اخیر کمک کرده است به روشن سازی از چند مکانیسم که ممکن است نقش مهمی را در سندرم روده تحریک پذیر داشته باشد (شکل ۱) [۲۲].

شکل ۱. عواملی که در پاتوفیزیولوژی پیچیده سندرم روده تحریک پذیر دخیل اند. CNS سیستم عصبی مرکزی، ENS روده ای

سیستم عصبی. ژن های برجسته و پیشنهادی خطر IBS از جدول ۱ نیز با قرار دادن آنها بر اساس (به احتمال زیاد) مکانیکی گزارش شده است.



احشایی انتخابی در برخی نورونهای سیستم گوارش به عنوان یک مارکر بیولوژیک IBS تمرکز نموده اند. یافته های زیر نیز قابل اهمیت بوده است: افزایش حساسیت پذیری کولون ناشی از فاکتورهای روانی، ایجاد درد و فوریت در دفع پس از اتساع بالون در رکتوم و افزایش فعالیت کورتکس مغز پس از اتساع رکتوم. بیماران IBS که از نفخ و گاز در روده ها شاکی هستند در واقع حجم گاز معادل افراد نرمال دارند. مطالعات اخیر نشان داده است اختلال عملکرد روده ها در دفع گاز، با میزان کم چربی موجود در روده ها ارتباط دارد و به همین علت، بیماران مبتلا به IBS نسبت به مکانیسم های تعدیل کننده ناشی از لیپیدها حساس هستند. در یک سوم بیماران مبتلا به IBS (بخصوص بیماران با غلبه بیوست) افزایش اندازه کمر بند شکمی همراه با نفخ وجود دارد که به میزان حجم گاز موجود در روده های آنها ارتباطی ندارد. علاوه بر این، برخی بیماران IBS تحمل کمتری در مقابل اتساع رکتوم توسط بالون دارند. گرچه افزایش حساسیت احتمالی بنظر می رسد اختصاصی سیستم آوران احشایی باشد اما برخی بیماران IBS، آستانه درد سوماتیک بالایی نیز دارند. تحریک مکرر سیگموئید سبب افزایش درد احشایی (Visceral Hyperalgesia) در رکتوم بیماران IBS می شود که در گروه کنترل اینگونه نیست. این یافته ها منجر به این نظریه شده است که انقباضات سیگموئید که در حالت عادی توسط استرس و غذا خوردن تشدید می شوند ممکن است در بیماران IBS سبب افزایش درد احشایی گذرا شود. افزایش درد احشایی در بیماران IBS محدود به کولون نمی شود و در سایر قسمتهای دستگاه گوارش نیز دیده می شود.

ما در حال حاضر می دانیم که حداقل در یکی از زیر مجموعه ها از بیماران فعالیت مخاط دستگاه ایمنی بدن، التهاب سلول ها و استفاده از نشانگر التهابی ممکن است در سندرم روده تحریک پذیر موجود باشند. اسهال و استفراغ پس از عفونی شدن (PI-IBS IBS)، اثرات آنتی بیوتیک و پروبیوتیک در علائم IBS و مشاهده پروفایل های مختلف باکتری روده در بیماران کنترل همه برای یک نقش مهم روده در IBS را توصیف می کند.

دیگر عوامل خاص ممکن است فقط برای یک زیرگروه خاص از بیماران IBS اهمیت داشته باشد. از جمله سنتز اسیدهای صفراوی را تغییر داده در IBS-D - حرکات دستگاه گوارش: شکایات موجود در IBS به طور سنتی بر روی حرکات روده بزرگ (کولون) متمرکز شده است اما در این میان یافته های دیگری نیز بدست آمده است به مثابه بررسی های کولونی، نتایج در بررسی های روده باریک نیز ناهمگون بوده است. کاهش دامنه و زمان کمپلکسهای حرکتی مهاجر (-Migrating Motor Complex = MMC) و افزایش فرکانس انقباضات خوشه ای در حالت ناشتا در روده باریک بیماران IBS دیده شده است. البته این یافته ها در بیماران بدون شکایات IBS نیز دیده شده است.

افزایش حساسیت احشایی آوران: حس پذیری در دستگاه گوارش از تحریک گیرنده های شیمیایی و مکانیکی مختلفی در دیواره روده ناشی می شود. این گیرنده ها، سیگنالهای حرکتی گوارشی را از طریق راههای آوران به شاخ خلفی نخاع و نهایتاً به مغز ارسال می دارند. برخی مطالعات بر افزایش حساسیت

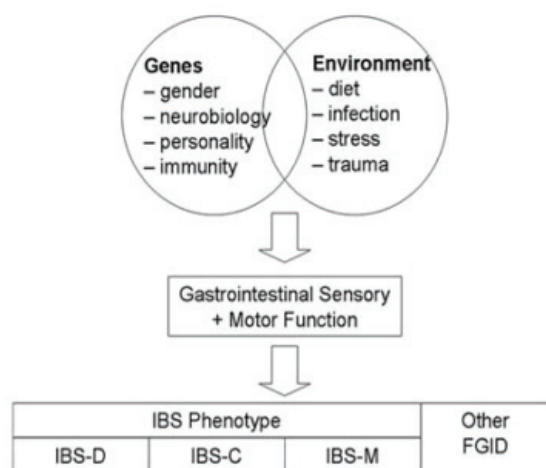


Fig. 1. Gene-environment paradigm in IBS development. A gene-environment paradigm supports the importance of both genes and environment in the development of IBS for both familial and sporadic IBS. Several combinations of individual genetic and environmental risk factors are possible, with each specific combination resulting in specific alterations in gastrointestinal motor and sensory function, and ultimately symptom presentation and the final clinical phenotype.

## شکل ۲. عوامل ژنتیکی و محیطی و تغییرات عملکرد حرکتی دستگاه گوارش

انجام شده به نقش ان-میتل-دی-آسپارات (NMDA) در نورون های شاخ خلفی نخاع می پردازد که سیگنالهای ارسالی از دستگاه گوارش را دریافت می کنند. علاوه بر این فرض شده است که فاکتورهای روانی، علت تمام یا بخشی از افزایش حساسیت به درد در بیماران IBS می باشد.

التهاب میکروسکوپی: بررسی های دقیق ایمنوهیستولوژیک نشان دهنده فعال شدن سیستم ایمنی در گروهی از بیماران مبتلا به IBS می باشد (بخصوص در بیماران IBS با اسهال غالب). یافته های مشابهی در بیماران IBS بعد از عفونت (Post Infectious IBS) دیده شده است. در یک مطالعه انجام شده در ۱۰ بیمار مبتلا به IBS، افزایش انفیلتراسیون لنفوسیتها در شبکه میانتریک ژژونوم ۹ تن از آنها و دژنراسانس نورونی در ۶ تن از آنها دیده شده است. البته این یافته ها با توجه به اینکه بر روی تعداد کمی از بیماران IBS انجام شده قابل تعمیم نیست. سایر مطالعات به فعال شدن ماست سلها در کولون برخی بیماران اشاره دارد.

### IBS به عنوان یک اختلال ژنتیکی پیچیده

ژنتیک این بیماری طبق کلاسیک مندلی است که باعث نقص ژنتیکی در یک ژن منفرد و در یک الگوی معمول از طریق خانواده منتقل می شود. بیماری های مندلی با اتوزومال غالب، مغلوب، یا codominant، یا الگوی انتقال از طریق شجره در حال بررسی است. مطالعات ژنتیکی اخیر بر روی کروموزم X مرتبط است. تمرکز کمتر بر اختلالات مندلی و بیشتر بر روی بیماری های ژنتیکی پیچیده است. "بیماری ژنتیکی پیچیده" که به عنوان یک اختلال ژنتیکی

افزایش درد احشایی فقط در گروهی از بیماران IBS دیده می شود. به عنوان مثال در یک بررسی انجام شده، بیماران IBS که مراجعه پزشکی نداشته اند افزایش درد احشایی را نشان نمی دهند. این یافته ها، ارتباط فاکتورهای روانی یا رفتار مزمن عدم مراجعه پزشکی را با میزان حساسیت اعصاب آوران احشایی نشان می دهد. افزایش درد احشایی، مارکریولوژیک برای IBS نیست. افزایش درد احشایی همچنین در بیمارانی که فاقد شکایات گوارشی هستند ولی دچار سندرم های دردناک هستند دیده می شود. از جمله این موارد می توان درد قفسه سینه ناشی از مری، درد قفسه سینه با شریان کرونر نرمال و فیبرومیالژیا را نام برد.

این موضوع که افزایش درد احشایی توسط سیستم عصبی دستگاه گوارش القاء می شود یا توسط سیستم عصبی مرکزی یا مجموعه ای از هر دو سیستم هنوز نامشخص است. در یک گزارش دیده شده است که اتساع رکتوم در افراد نرمال، سبب افزایش جریان خون ناحیه سینگولای کورتکس می شود در حالیکه در بیماران IBS سبب افزایش خون ناحیه پره فرونتال می شود. مطالعات بعدی با MRI نشان دادند که پس از اتساع رکتوم، جریان خون مغزی در MRI بیماران IBS، توزیع نرمال داشته اما شدت جریان خون بیشتر بوده است. مجموعاً این یافته ها نشان می دهد که سیگنال های آوران احشایی به سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی دارند. مدیاتورهای مغزی که مطرح شده اند عبارتند از: سروتونین، پپتید مرتبط با کالسیتونین، ماده P، بردای کینین، تاکی کینین ها و نوروتروفین ها. یک مطالعه

**Table 1** Prioritized IBS-risk genes based on existing published statistical evidence

Gene	Chr location	Gene name	Gene function	Gene region	Phenotype
TNFSF15	9q32	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15	Codes for TNF-like ligand 1A (TL1A), which contributes to the modulation of inflammatory responses.	Intron	IBS, IBS-C
				Intron and upstream	IBS-D
				Intron	IBS-A
				Intron	IBS, IBS-C
TLR9	3p21.3	Toll-like receptor 9	A Toll-like receptor that activate the immune system through recognition of specific patterns on microorganisms.	Intron and upstream	PI-IBS
				Upstream	IBS-D
HTR3E	3q27.1	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3E, ionotropic	A receptor for serotonin, a neurotransmitter in the central nervous system and gastrointestinal tract.	3'UTR	IBS-D
NPSR1	7p14.3	Neuropeptide 5 receptor 1	Receptor for neuropeptide 5, expressed in brain and enteroendocrine cells, involved in anxiety, inflammation, nociception, etc.	Intron and coding polymorphism	Colonic transit time, sensory ratings (pain, gas, urgency)
				5' near gene and beginning of gene	RAP
KLB	4p14	Klotho beta	Co-receptor of fibroblast growth factor 19 (FGFR4) on hepatocyte membrane, required for suppression of bile acid synthesis in liver.	Coding polymorphism	Colonic transit in IBS-D
SCN5A	3p21	Sodium channel, voltage gated, type V alpha subunit	Voltage-gated sodium channel (Na <sub>v</sub> 1.5) in pacemaker cells of the heart and interstitial cells of cajal (ICC) cells of the gut important for smooth muscle contraction.	Rare coding mutations and signal of common SNPs in middle of gene	IBS, IBS-C
CDC42	1p36.1	Cell division cycle 42	A small GTPase of the Rho-subfamily involved in cell cycle regulation and possibly epithelial barrier function through intestinal stem cell differentiation and proliferation.	Intron	IBS-C
KDEL2	7p22.1	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 2	Belongs to a family of KDEL motif binding receptors, mediating the retrograde transport of proteins to the endoplasmic reticulum.	Intron	IBS

### جدول ۱. اولویت بندی ژن های خطر IBS | بر اساس شواهد آماری منتشر شده موجود

ژن های مسئول برای اسهال با ژن های مسئول یبوست، و دیگر گونه های ژنتیکی در یک فرد مستعد بیماری متفاوت هستند. مثلاً ژن پارادایم ژن محیط زیست در توسعه از اهمیت هر دوی ژن و محیط زیست چند ترکیب از فرد ژنتیکی و محیطی سندرم روده تحریک پذیر برای هر دو هم خانوادگی و هم عوامل محیطی امکان پذیر است، با هر ترکیبی خاص در نتیجه تغییرات در موتور دستگاه گوارش و عملکرد حسی، و در نهایت ارائه نشانه و فنوتیپ بالینی نهایی است [۱۰].

#### بررسی ژنتیک بیماری و ژن های دخیل در آن

سابقه خانوادگی ابتلا به IBS: مطالعات نشان داده اند که افرادی که اعضای درجه یک خانواده آنها، مانند والدین یا خواهر و برادر، مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر هستند ریسک ابتلا به این سندرم در آنها بیشتر است. محققان قصد دارند دریابند که آیا علت اینکه سابقه خانوادگی بیماری برافزایش خطر ابتلاء به سندرم روده تحریک پذیر (IBS) موثر است به اثر ژن ها بر می گردد و یا اینکه عوامل مشترک دیگری در محیط خانواده در افزایش احتمال ابتلاء به سندرم روده تحریک پذیر دخیل هستند و یا هر دو عامل ژنتیک و عوامل محیطی خانواده در افزایش خطر سهیم می باشند.

در بررسی ساختار ژنتیکی سندرم روده تحریک پذیر و همچنین

در نتیجه ی انواع متعددی از چند ژن (پلی ژنیک) با کمک از محیط و شیوه زندگی. این بیماری های ژنتیکی پیچیده اکثراً ارثی هستند و تمایل به جمع در رده بیماری های ژنتیکی را دارند اما نه به اندازه پیش بینی اختلالات مندلی کلاسیک. بسیاری از بیماری های مشترک که مورد علاقه سلامت جامعه است توسط متخصصین ژنتیک و اپیدمیولوژیست بررسی می شود مانند بیماری های قلبی، فشار خون بالا، دیابت، چاقی، اوتیسم، و اختلالات خلقی تعداد و... . با توجه به (شکل ۲) که به موجب آن ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی و تغییرات عملکرد حرکتی دستگاه گوارش که در نهایت منجر به بروز علائم می شود [۱۰].

تنوع ژنتیکی در ژن هایی که پروتئین رمزگذاری تنظیم فرآیند های بیولوژیک مبتنی بر جنسیت، کنترل و یا زیر و بم مرکزی و یا احساس محیطی و تحرک، و یا حتی تنظیم پاسخ مغز به استرس می شود اولین نامزدهای واضح برای سندرم روده تحریک پذیر که متعامل با محیط زیست اند عواملی مانند رژیم غذایی، عفونت، تروما و محیط زندگی و استرس زیاد می باشند [۱۰]. ژن های مختلف دخیل در این بیماری مسئول فنوتیپ کلی انواع ژنتیکی و عوامل محیطی در بخش توضیح ناهمگنی بالینی وانواع ژنتیکی و عوامل محیطی سندرم روده تحریک پذیر است. از این رو، می توان تصور کرد که

کننده درست است، یک استثنا ممکن است  $TNFSF15$ ، که متقاعد کننده در مطالعه اصلی محققان همراه بود و پس از آن موفقیت در تکرار مطالعه اولیه گروه های مستقل پرداختند که فرض بر این است ژن  $TNFSF15$  در پاسخ ایمنی و تعاملات میزبان-میکروب ممکن است به حساسیت IBS کمک کند. [۱۷-۱۵] این مکانیسم ممکن است در پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر نقش داشته باشد بنابراین، طبق آزمایشات محققین تجمعی از (پلی مورفیسم SNP ها) از ۳۰ بیمار کرون که جایگاه خطر ژن شناخته شده در معرض خطر سندرم روده تحریک پذیر در مطالعه دو مورد-شاهدی از سوئد و ایالات متحده آمریکا (در مجموع  $N = 1992$ ). مدل  $G$  آلل (خطر آلل برای کرون) از  $rs426839$  در  $TNFSF15$  به طور قابل توجهی مرتبط بود با افزایش خطر ابتلا به سندرم روده تحریک پذیر (ص  $2.2e-05 = OR$  ۱.۳۷) و حتی بیشتر در  $IBS-C$  ( $8.7e-07 = P$ ) یا  $1.09$ ). این ژن پروتئین  $TL1A$  بیان شده در سلول سیستم ایمنی بدن که به ترویج پاسخ التهابی در مخاط روده. حمل کردن ریسک الل پیشنهاد شده که منجر به بیان بالاتر  $TL1A$  و فعال شدن  $T$  سل در نتیجه پاسخ ایمنی قوی تر. از این رو، ارتباط با  $TNFSF15$  نشان می دهد پاسخ التهابی ممکن است یک مکانیسم مهم در سندرم روده تحریک پذیر باشد. یک روش جایگزین برای کشف ژن مربوطه IBS است که به مطالعه  $endophenotypes$  در غیر این صورت نام فنوتیپ حد واسط از بیماری است. اینها صفاتی هستند که معمولاً کمی مربوط به IBS، مانند کولون زمان حمل و نقل و رتبه بندی حساسیت احشایی. برای تمرکز روی مشاهدات بیولوژیکی که ۵۰ سال پیش مطرح شد، به جای اشخاص بالینی برای ایجاد، تشخیص در حال حاضر و این استراتژی جایگزین با موفقیت استفاده شده است [۱۸].

برای مطالعات ژنتیکی در زمینه روانپزشکی که در آن بیماری اغلب، به عنوان سندرم روده تحریک پذیر، پیچیده و ناهمگن مفهوم  $endophenotypes$  است به استفاده از بیماری مرتبط فنوتیپ در تلاش برای کاهش پیچیدگی و برای افزایش شانس پیدا کردن ژن مهم بیولوژیکی، پردازش علت بیماری زمینه ای. در مورد سندرم روده تحریک پذیر، صفات مناسب برای استفاده در این روش شامل جنبش فرکانس روده، بریستول مدفوع مقیاس شکل ۱ یک اندازه گیری ذهنی قوام مدفوع، مربوط به کولون زمان حمل و نقل، درد و حس رتبه بندی در پاسخ به محرک های احشایی، و دیگران است. کار قبلی از گروه محققان ارتباط بین پلی مورفیسم نشان داده شده در نوروپتید ژن گیرنده ( $S$   $NPSR1$ ) و زمان حمل و نقل کولون، و همچنین به عنوان دستگاه گوارش ( $GI$ ) رتبه بندی حسی به عنوان گاز، درد، و فوریت پروتئین  $NPSR1$

مطالعات زوج ها و خانواده ها اثری بودن بیماری سندرم روده تحریک پذیر نشان داده شده است، اگر چه وراثت بین ۰ تا ۵۷٪ متغیر است. به تازگی، با این حال در یک بررسی سراسری سوئدی از یک مجموعه ای با بیش از ۵۰۰۰۰ موارد خطر IBS نشان داد در میان نخستین، دومین و بستگان درجه سوم، به وضوح نشان می دهد که ژنتیک وجود دارد [۱۸]. برای اکثریت بیماران IBS، پس زمینه ژنتیکی تشکیل خواهد شد توسط مجموعه ای بزرگ از انواع شایع ژنتیکی. زیر مجموعه از بیماران که در آن تنوع ژنتیکی بسیار نافذ مشاهده شد در تک تک آنها فنوتیپ نیز بررسی شد.

یک مثال خوب از این پدیده به تازگی از یک مطالعه در کلینیک مایو در همکاری با گروه تحقیقاتی آمده است: تعیین توالی ژن  $SCN5A$  در ۵۸۴ نفر IBS بیماران و ۱۳۸۰ کنترل بدون علامت شناسایی، عملکرد جهش های زیانبار در ۲،۲٪ موارد IBS اما ۰٪ در میان گروه کنترل [۱۵]. ژن  $SCN5A$  کانال یونی  $NaV1.5$  مسئول عملکرد ضربان ساز از قلب است. مشخص شد دلیل بسیاری از این جهش از دست دادن عملکرد که حامل ترین آن اغلب بیوست غالب است. توجه داشته باشید، در مورد  $IBS-C$  شدید با  $SCN5A$  بسیار نافذ از دست دادن تابع جهش می تواند با موفقیت با مکسیلین، یک درمان دارویی شناخته شده برای بازگرداندن عملکرد کانال  $NaV1.5$  که علاوه بر این،  $SCN5A$  نیز پلی مورفیسم رایج تک نوکلئوتیدی (SNP ها) را تحت تاثیر قرار داد. ژنوم مطالعه ارتباط (GWAS) از ۵۰۰۰ نفر و همچنین در مورد چهار گروه مستقل شاهد از سوئد، ایتالیا، یونان، و ایالات متحده آمریکا. این یافته از این رو تقویت فرضیه که هر دو جهش نادر و انواع رایج ممکن است در سندرم روده تحریک پذیر نقش داشته باشد. با این حال، به طور کلی، تلاش در IBS تاکنون کمیاب بوده و در مقیاس بزرگ باید بیشتر تلاش کرد. اذعان به این که سندرم روده تحریک پذیر از شرایط پلی ژنیک پیچیده به  $singlegene$  نادر فرم ها، نیاز به اتخاذ استراتژی های مختلف برای شناسایی این عوامل ژنتیکی است. [۲۴] چالش در پیدا کردن ژن  $IBS$ - در گذشته و چشم انداز آینده بیش از ۶۰ ژن برای مطالعه شناخته شده است. از جمله ژن های دخیل در سنتز سروتونین و باز جذب مخاط دستگاه ایمنی بدن و التهاب، نوروپتید سیگنالینگ، سنتز درد، اسیدهای صفراوی، و ترشح روده است. در مجموع نمونه نسبتاً کوچکی توسط بسیاری از انجمن ها و همچنین مطالعات مستقل کوچکی انجام شده است. اگر چه مقدار آنها کم است و موفق به تکرار نشده اند اما قابل توجه بوده است، خطر ژن IBS تا کنون عمدتاً غیر معتبر شناخته شده اما پیشنهاد آن به جای عوامل مستعد

جمعیت عمومی یک فرصت عالی برای ارائه انجام مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط ژنتیکی با اندازه نمونه بزرگ تر [۱]. برای داده‌ها از پرسشنامه استفاده می‌شود برای شناسایی موارد IBS و کنترل بدون علامت در این افراد مورد مطالعه بزرگ است که علاوه بر این، اطلاعات ژنوتیپ نیز ممکن است به فنوتیپ مرتبط باشد. در این مطالعات با استفاده از طبقه بندی بین المللی بیماری‌ها (کدهای ICD) و سوابق پزشکی الکترونیکی (EMR)، با جابجایی به یک رویکرد جمعیت عمومی برای مرحله کشف، ما حجم نمونه قابل توجه و بهبود در تعریف کنترل به عنوان *cosampled* را به دست آوردیم [۳].

با موارد و طبقه بندی شده و با همان ابزار تحقیقی (برای مثال پرسشنامه) با این حال، یک بار ژن IBS-خطر و انواع کشف شده است، اعتبار سنجی از نتایج باید توسط تکرار انجام و هدفمند، تجزیه و تحلیل در گروه مورد شاهد از دستگاه گوارش بیماران IBS و کنترل سالم شناخته شده. علاوه بر این، بررسی انواع نادر جهش در سندرم روده تحریک پذیر، نسل بعدی توالی در موارد و کنترل نیز لازم خواهد بود [۱۹]. در مطالعه دیگری معیارهای Rome III از پرسشنامه به شناسایی ۵۳۴ مورد سندرم روده تحریک پذیر مورد استفاده قرار گرفت و ۴۹۳۲ کنترل بدون علامت از مطالعه نمک سوئدی رجیستری دوقلو. GWAS انجام شد و مناطق تکرار در شش مطالعه موارد شاهدی مستقل با بیماران و کنترل از اروپا و کلینیک ایالات متحده است. با در نظر گرفتن ژنوم، این مطالعه تایید فرضیه ما که کلی مبتنی بر جمعیت گروه‌های با مرتبط ژنتیکی و بیماری‌های مسری اطلاعات بهداشتی ارائه فرصت عالی به مطالعه ساختار ژنتیکی سندرم روده تحریک پذیر و مرتبط با علائم دستگاه گوارش است که برای شناسایی مکانیسم‌های کلیدی فیزیولوژیکی، که به ما کمک می‌کند تا پاتوفیزیولوژی آن را درک کنیم. این یافته‌ها به بهبود تشخیص IBS و طبقه بندی آن در استراتژی‌های درمانی مؤثر و شخصی کمک می‌کند [۲۳].

### بحث و نتیجه‌گیری

علم ژنتیک به سرعت در حال پیشرفت است که با پیشرفت‌های علمی امکان تشخیص تغییرات عمومی و نادر رادر ژنوم DNA افزایش می‌دهد. رایج‌ترین روش جهت تشخیص ژن‌ها (GWAS) که جدیدترین روش مطالعه توالی ژن‌ها که کوچکترین تغییر توالی ژن را تشخیص می‌دهد. اگر چه ژن مورد نظر در IBS مورد مطالعه قرار می‌گیرد، روش‌های جدید به دلایل متعدد و محدود در علم IBS مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. در نهایت محدودیت عمده در کشف ژن IBS

است گیرنده نوروپپتید S، یک نوروپپتید درگیر در اضطراب، پاسخ به استرس و ترس، التهاب، و درد [۱۹]. نوروپپتید در محور مغز روده عمل می‌کنند و بعد در IBS نقش دارد [۲۶]. همچنین نشان داده شده که نوروپپتید ۱ (NPSR) - (NPS) سیستم می‌تواند در القا بیان نوروپپتید در شرایط *in vitro* این رو، این ژن یک نامزد قابل قبول به منظور بررسی شدن است. [۱۹، ۲۰] همچنین برای انجمن ژنتیکی بالقوه آن با شکم درد. با تولد بامز کوهرت سوئدی با انجام یک مطالعه نامزد ژن در رابطه با عود شکم درد (RAP) شد [۲۱] که اغلب در کودکان رخ می‌دهد و یکی از علائم اصلی از FGIDs است. مکانیسم درد احشایی به طور کامل درک نشده است، یک جزء ارثی نشان داده شده است، و چند ژن ارائه شده است. با مشاهده RAP در ۷/۲۴ مورد آزمایش قرار گرفت. SNP ها، با قویترین سیگنال در مکاتبات یک منطقه نظارتی قلمداد بالادست NPSR۱ جایی که ممکن است اثرات ژنتیکی خود را از طریق اعمال مدولاسیون از بیان ژن. به طور کلی، سندرم روده تحریک پذیر به شمار برخی از چالش‌های بزرگ به نظر می‌رسد که به منظور غلبه بر این و توانایی شناسایی ژن، خطر صریح و انواع درست است، ما نیاز به پیاده‌سازی تجزیه و تحلیل در مقیاس بزرگتر. ژنتیک خطر ژن‌ها و انواع با موفقیت شناسایی شده است و تکرار در فراوانی بیماری پیچیده با استفاده از قدرتمند و روش بدون فرضیه مطالعات GWAS و خود متاآنالیز (شکل ۲) کاتالوگ NHGRI-EBI GWAS [۲۲].

به عنوان مثال در زمینه گوارش، یک مطالعه اخیر گزارش شناسایی ۳۸ جایگاه اضافی استعداد ابتلا به بیماری التهابی روده (IBD)، آوردن شمارش کل تایید جایگاه خطر IBD جایگاه خطر ابتلا به ۲۰۰ در مقابل، ژنتیک IBS بسیار است و در هیچ تلاشی GWAS مشابه بود [۲۳].

قبل از اقدام به غربالگری در سراسر طول عمر دوقلوها (SALT) مطالعه پایین را ببینید مطالعات GWA روش قدرتمند برای کشف جایگاه خطر ژنتیکی در بیماری‌های پیچیده هستند، به منظور رسیدن به قدرت آماری لازم برای تشخیص ارتباط معنی دار، حجم نمونه بسیار بزرگ مورد نیاز است. متأسفانه، این در حال حاضر در جامعه IBS خام، به عنوان تعداد و اندازه گروه‌های شناخته شده در سراسر جهان است که هنوز جای تعجب باقیست که تنها بخشی افراد از IBS با توجه به معیارهای رم III دنبال مراقبت‌های پزشکی برای علائم خود هستند با تعداد گزارش در محدوده ۱۰ تا ۷۰٪ به ترتیب برای رسیدن به افراد بیشتر، پیشنهاد برای تغییر رویکرد و به جای استفاده از نمونه‌های جمعیت را برای اهداف کشف در ژنتیک IBS. biobanks بزرگ و گروه‌های

## منابع

1. Canavan C, West J, Card T (2014) The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 6:71–80.
2. Drossman DA (2006) The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 130:1377–90.
3. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR (2002) Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 122:1140–56.
4. Camilleri M, Williams DE (2000) Economic burden of irritable bowel syndrome. Proposed strategies to control expenditures. *Pharmacoeconomics* 17:331–8.
5. Camilleri M (2012) Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 367:1626–35.
6. Lee YJ, Park KS (2014) Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 20:2456–69.
7. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G (2014) Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol* 20:14105–25.
8. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG (2015) Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 148:1158–74.
9. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Guicciardi ME, Burton D, McKinzie S, Rao AS, Zinsmeister AR, Gores GJ (2011) A Klotho $\beta$  variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology* 140:1934–42.
10. Saito YA (2011) The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 40:45–67.
11. Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B (2015) Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a

در فنوتیپ ساختار IBS می باشد. IBS یک ناهنجاری ناهمگن و بی ثبات است. بدون اینکه بشود آن را به خوبی در ساختار مولکولی تشخیص داد. مطالعات نشان می دهد که ژن هایی با تاثیرات کمتر وجود دارند که در بخش IBS شرح داده شده اما نشانگرهای محیطی به طور واضح در تعیین ابزارهای پاراکلینیکی در IBS نقش واضح و مهمی دارند. اهمیت این فاکتور های محیطی از قبیل آسیب های روحی در دوره کودکی یا استرس را نمی توان نادیده گرفت چونکه ممکن است این آسیب بخش مهمی از آسیب پذیری این بیماری باشد. این مطالعات بیان کننده نقش کمتر ژنتیک و دیگر نواقص عمده در IBS می باشد اگرچه نشانه های آشکار و مجزا از ژن موندلیشن در بروز IBS مشاهده شده است. اما این واقعیت که خوشه ای بودن IBS در خانواده نشان دهنده ارثی بودن آن می باشد. با این وجود مطالعه بیشتر موارد در مورد IBS نیازمند مطالعه در مورد ژنهای همسان و ژنهای زیر گروه بیماران در آینده لازم به نظر می رسد. بر اثر مطالعات ژن مدنظر و انتخابی چنین به نظر می رسد که یک اساس متفاوت مولکولی برای یبوست واسهپال در موارد نادر IBS در مقابل PI-IBS و حتی احتمال در مورد نگران ی حاصل مرتبط با IBS در مقابل عوامل غیر تنشی باشد جدای از مطالعات پیرامون فتو تایب درمانی IBS ایندو فتوتایب ارزیابی شده است. از جمله انتقال گاستروایستینال ضربه مغزی و دیگر معیار و عوامل مربوطه در تشخیص و شناسایی ژن مدنظر و فرایند آن موثر باشد. چون بدون شک محیط بر گسترش IBS و علایم آن تاثیرگذار می باشد. [۲۱،۲۲] اینچنین تعاملات ژنی محیطی بایستی در تحلیل مطالعات آینده ژن مربوط به IBS مد نظر باشد به طور مشابه مطالعات مربوط متیلاسیون محیطی DNA و هیستون که ارثی بوده ولی در فرایند نتیجه تغییر DNA اثری ندارد بطور عادی و رسمی انجام نگرفته اند اما احتمال در مطالعات مربوط آن لازم باشند. هر چند مطالعات ژنتیکی IBS خانواده محوری ضرورتا نیاز نیست انجام گیرد. این مطالعات می تواند بر اساس مطالعه حاصله غیر مرتبط و کنترلهای حاصله از قبل در مورد ژن IBS انجام شود که بیانگر یک فرصت منحصر به فرد در شناسایی عوامل توزیعی محیطی و ژنتیکی IBS هستند هنوز تا سرانجام کار و محصول نتیجه در مورد مکانیزم و شناسایی ژن IBS مطالعات زیادی لازم هست. [۱۸،۲۲]

## تضاد منافع

نویسندگان این مقاله بدینوسیله اعلام می دارند که در تحقیق حاضر هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

- problem. *Am J Gastroenterol* ۲۰۰۳; ۹۸:۱۳۴۸.
21. Hasler, WL, Owyang, C. Irritable bowel syndrome. In: *Textbook of Gastroenterology*, Yamada, T (Ed) ۴th edition, JB Lippincott, Philadelphia 2003. p,1817.
  22. Atkinson, W, Sheldon, TA, Shaath, N, Whorwell, PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53:1459.
  23. Friedman, G. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:313.
  24. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:S<sup>1</sup>.
  - nationwide family study in Sweden. D'Amato M (2013) Genes and functional GI disorders: from casual to causal relationship. *Neurogastroenterol Motil* 25:638–49.
  12. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):458–66.
  13. Pace F, Zuin G, Di Giacomo S, et al. Family history of irritable bowel syndrome is the major determinant of persistent abdominal complaints in young adults with a history of pediatric recurrent abdominal pain. *World J Gastroenterol* 2006; 12(24):3874–7.
  14. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, et al. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27(1):37–40.
  15. Bellentani S, Baldoni P, Petrella S, et al. A simple score for the identification of patients at high risk of organic diseases of the colon in the family doctor consulting room. The Local IBS Study Group. *Fam Pract* 1990;7(4):307–12.
  16. Drossman, DA, Thompson, WG. The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multi-component treatment approach. *Ann Intern Med* 1992<sup>2</sup>; 116:1009.
  17. Owens, DM, Nelson, DK, Talley, NJ. The irritable bowel syndrome: Long-term prognosis and the physician-patient relationship. *Ann Intern Med* 1995; 122:107.
  18. Vesa, TH, Seppo, LM, Marteau, PR, et al. Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:710.
  19. Bohmer, CJ, Tuynman, HA. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: A 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:941.
  20. Choi, YK, Johlin, FC Jr, Summers, RW, et al. Fructose intolerance: an under-recognized