مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هفتم، شماره بیست و هشتم - پائیز ۱۳۹۶

Review Article
مقاله مروری

نگرشی بر تأثیر ژن *FTO* در چاقی

بدری ابراهیمی یزدآبادی[۱]، مریم استاد شریف*[۲و۳] ، پریسا محمدی نژاد[۴]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.
۲.قطب علمی ترانسژنزیز ، دانشگاه آزاد اسلامی ، واحد اصفهان (خوراسگان) ، اصفهان ، ایران.
۳. گروه علوم پایه پزشکی ، دانشکده دندانپزشکی ، دانشگاه آزاد اسلامی ، واحد اصفهان (خوراسگان) ، اصفهان ، ایران.
۴. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

چکیده:

در سال ۲۰۰۷، بر اساس مطالعه‌ها GWAS(genome-wide association studies) ، ژن *FTO* (fat mass and obesity-associated) ، کشف گردید. در این بررسی‌ها، ارتباط پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، در ژن *FTO* و شاخص توده بدنی (BMI) در جمعیت‌های مختلف تعیین گردید. از این‌رو *FTO* ، به‌عنوان اولین ژنی که در ایجاد چاقی نقش دارد، شناخته شد. در این مقاله، به بررسی میزان همه‌گیری ژنتیکی *FTO* پرداخته و رابطه احتمالی که میان بیولوژی پیچیده این ژن با تنظیم وزن بدن وجود دارد بحث خواهید شد.

در مطالعه مروری حال حاضر ، تحقیقات انجام شده در شرایط In vivo و In vitro پیرامون بیولوژی پیچیده *FTO*، مطرح گردیده است. هم‌چنین ارتباط این ژن با چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی بررسی شده است.

تأثیر SNPهای ژن *FTO* ، در نژادهای آفریقایی و آسیایی مشابه و یا تا حدودی کم‌تر از جمعیت نژادهای اروپایی بود. SNP های ژن *FTO*، تأثیری بر سطح فعالیت جسمانی افراد ندارند. مطالعه‌های صورت گرفته نشان داد که *FTO* به همراه تغییرهای اندک در میزان مواد غذایی دریافتی، خطر چاقی را افزایش می‌دهد. *FTO* یک دمتیلاز اسید نوکلئیک است و نقص در آن باعث ایجاد فنوتیپ‌های واضحی در کاهش رشد پس از تولد و مشکل‌های تکوینی می‌گردد.

واژه‌های کلیدی : ژن*FTO* ، چاقی، مطالعات پویش کل ژنوم، شاخص توده بدنی

مقدمه

تغییرهای نامطلوب در سبک زندگی بشر در طی ۵۰ سال اخیر، منجر به ایجاد محیطی تحت عنوان محیط چاقی‌زا[۱] شده است: مانند کاهش فعالیت‌های فیزیکی، دسترسی آسان و مصرف غذاهایی که به لحاظ انرژی تراکم بالایی دارند. چاقی شرایطی است که در آن چربی‌های اضافی ، به دلیل عدم توازن و تعادل میان دریافت انرژی و مصرف آن، در بافت‌های چربی انباشته می‌شود. از آن‌جا که تکنیک صحیحی برای اندازه‌گیری میزان چربی بدن در عموم مردم وجود ندارد، شاخص توده بدن (BMI)[۲] به صورتی گسترده مورد استفاده قرار گرفته است و به‌عنوان نشانگر جانشین چربی مازاد بدن در نظر گرفته می‌شود (۵۱). شاخص توده بدن در بالغین از طریق تقسیم وزن بدن بر مربع قد فرد محاسبه می‌شود (kg/m^2). در واقع شاخص بین ۲۵ تا ۲۹ کیلوگرم بر متر مربع را اضافه وزن،

نویسنده مسئول:
دانشگاه آزاد اسلامی ، واحد اصفهان (خوراسگان) ، اصفهان ، ایران.
پست الکترونیک: Maryam.ostadsharif@gmail.com
تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۹/۵
تاریخ پذیرش : ۱۳۹۶/۳/۷

[1] Obesogenic

[2] Body Mass Index

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

شاخص بین ۳۰ تا ۴۰ را چاقی، و شاخص بیش از ۴۰ را چاقی بیمارگونه می‌گویند (۵۱، ۱۰).

بر اساس برآورد پژوهشگران، حدود ۴۰ تا ۷۰ درصد از تفاوتی که افراد از نظر استعداد ابتلا به چاقی با یکدیگر دارند را می‌توان به تفاوت‌های ژنتیکی آن‌ها نسبت داد (۴۰، ۱۷). با وجود تأثیر قابل توجه ژنتیک، سال‌ها شناسایی ژن‌های مرتبط با چاقی، امری امکان ناپذیر بود. این مسأله ناشی از شناخت اندک پژوهشگران از ساختار ژنوم انسانی و عوامل زیست شناختی دخیل در چاقی بود. با این حال از سال ۲۰۰۵ و با ظهور روش پویش کل ژنوم[3] ژنوم[3] (GWAS)، سرعت کشف ژن‌ها به شکل قابل توجه افزایش یافت. تا امروز مطالعه‌های پویش کل ژنوم، به شناسایی ۲۰۰۰ جایگاه ژنتیکی کمک کرده و رابطه‌ای قوی میان این جایگاه‌ها و بیماری‌های مربوط به چاقی یافته است (۲۹، ۲۸) که حداقل ۷۵ مورد آن، به جایگاه ژن‌های مستعد کننده چاقی مربوط می‌شود (۳۸، ۱۳).*FTO*[4] ، ژن مرتبط با توده چربی و چاقی، اولین ژن مستعد ساز چاقی است که با روش GWAS شناسایی شده است (۴۵ ، ۲۲) و تا امروز تنها ژنی است که بیش-ترین تأثیر را بر شاخص توده بدنی و خطر چاقی داشته است و به شکلی گسترده در طول حیات انسان‌ها و در نژادهای مختلف، جانشین ویژگی‌های چاقی شده است. در این مقاله، به بررسی چگونگی کشف *FTO* ، نقش آن در چاقی و بیولوژی آن پرداخته می‌شود.

الف : کشف *FTO* به‌عنوان اولین ژن مستعد کننده چاقی

سال ۲۰۰۷ و طی مدت ۳ ماه، نتایج دو پژوهش ،حاکی از کشف *FTO* به عنوان اولین ژن مستعد کننده چاقی بود (۴۵،۲۲). اولین بار *FTO* از طریق مطالعه‌های پویش کل ژنوم مبتلایان به دیابت نوع دو نژاد اروپایی کشف شد. در این مطالعه، ۱۹۲۴ نفر از گروه بیمار با ۲۹۳۸ نفر از گروه کنترل با یکدیگر مقایسه شدند (۲۲). نتایج نشان داد، دسته‌ای از چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در اولین اینترون این ژن، رابطه بسیار قابل توجهی با خطر ابتلا به دیابت نوع دوم دارند. با این حال، پس از ایجاد تغییر در شاخص توده بدنی، رابطه SNP ها با خطر ابتلا به دیابت نوع دوم به‌طور کامل منتفی شد؛ که همین خود نشان می‌دهد ارتباط بین *FTO* با دیابت، نتیجه تأثیر *FTO* بر شاخص توده بدنی است (۲۲). تحلیل‌هایی که پس از این پژوهش و در مورد ۳۸۷۵۹ نفر صورت گرفت، رابطه *FTO* با شاخص توده بدنی و خطر ابتلا به چاقی را ثابت کرد. هشت هفته پس از اولین کشف، پژوهشگران با انجام یک مطالعه پویش ژنوم بر روی شاخص توده بدنی ۴۷۴۱ نفر از نژاد ساردنی (جزیره‌ای در جنوب ایتالیا)، رابطه بسیار قابل توجهی میان SNP های همان خوشه اینترونی ژن *FTO* با شاخص توده بدنی پیدا کردند (۴۵). خوشبختانه در سومین پژوهش که نتایج آن کمابیش هم-زمان با دو مطالعه پویش کل ژنوم منتشر شد نیز همان جایگاه *FTO* شناسایی شد (۱۵).

در مجموع، نتیجه این مطالعه‌ها، قاطعانه، *FTO* را اولین ژنی معرفی کرده که علاوه بر داشتن پلی‌مورفیسم‌های زیاد، بر استعداد چاقی جمعیت عمومی تأثیر گذار است.

ب : زیست شناسی ژن *FTO*

ژن *FTO* (MIM:610966) انسانی در بازوی بلند کروموزوم ۱۶ (16q12.2) قرار دارد . ژن مذکور دارای ۱۴ اگزون بوده و پروتئینی با فعالیت ۲- اگزوگلوتارات و دمتیلاز اسید نوکلئیک وابسته به آهن را کد می‌کند که از ابر خانواده دی اکسی ژنازهای غیر هم است. این پروتئین دارای توالی جایابی هسته‌ای است (۲۶). ژن موشی در کروموزوم ۸ قرار دارد و دارای ۱۰ اگزون می‌باشد. موتاسیون های هموزیگوت در این ژن باعث کاهش رشد، تأخیر در تکامل و بدشکلی صورت می‌گردد. این علائم در یک دختر ۲۱ ماهه که از والدین هم‌خون تونسی به دنیا آمده بود، مشاهده گردید. مطالعه‌ها مربوط به بیان ژن در شرایط In vitro نشان داد که پروتئین موتانت، تاخوردگی کاملی ندارد و در نتیجه فعالیت دمتیلاسیون کاهش می-یابد. این یافته بر پایه کاهش سطح فعالیت آنزیمی به-دست آمده است (۱۲).

مطالعه‌های Fraying و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که *FTO* به طور وسیعی در انواع بافت‌های انسانی به-

[3] Genome-Wide Association Studies
[4] Fat mass and obesity associated gene

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

ویژه در مغز و هیپوتالاموس بیان می‌شود (۲۲). Boissel و همکاران در بررسی‌های خود بر روی بافت‌های جنین و انسان بالغ نشان دادند که بیش‌ترین بیان در مغز و کبد وجود دارد و یک بیان قوی در هنگان تکوین قلب دیده می‌شود (۵). در مطالعه حیوانات مدل نشان داده شده است که mRNA مربوط به *FTO* در مغز به‌ویژه در هیپوتالاموس، جایی که گرسنگی و سیری تنظیم می-گردد، بیان بالایی دارد (۲۶).

ب-۱: وجود آمینواسیدهای ضروری، تراکم *FTO* را تنظیم می‌کند.

در مطالعه‌ای دیگر به بررسی این‌که کدام یک از مواد غذایی، می‌تواند تراکم *FTO* در سطوح سلولی را تنظیم کند، پرداخته شد (۸). یافته‌ها نشان داد که فقدان تمامی آمینواسیدها در سلول‌های N46 هیپوتالامیک موشی، فیبروبلاست‌های جنین موش (MEFs) و سلول‌های HEK293، منجر به کاهش قابل توجهی از میزان mRNA ژن *FTO* و پروتئین آن می‌شود. کاهش بیان mRNA *FTO* سریع‌تر از تخریب طبیعی آن صورت می‌گیرد و این مسأله حاکی از وجود فرآیند تنظیم در سطح رونویسی بوده که با جایگزین شدن آمینواسید، عملیات به‌صورت برعکس صورت می‌گیرد. نکته جالب آن که کاهش بیان فقط در صورت فقدان اسید آمینه‌های ضروری دیده شد (۸).

ب-۲: نقش *FTO* در رشد سلول و ترجمه mRNA

حال سؤالی که در این جا باید مطرح کرد این است که آیا تنظیم بیان *FTO* توسط آمینواسیدها را می‌توان با فنوتیپ کندی رشد ربط داد؟ نتیجه تازه‌ترین پژوهش‌ها حاکی از آن است که در MEFهای مشتق شده از موش $FTO^{-/-}$ در مقایسه با MEFهای تیپ وحشی ، سرعت رشد کند و میزان ترجمهٔ mRNA کم‌تر بوده است (۲۷). پس از بیان مجدد *FTO* اگزوژن در MEFهای $FTO^{-/-}$، سطح ترجمه mRNA به حالت اولیه باز می‌گردد. این نتایج حاکی از نقش *FTO* در تنظیم ترجمه mRNA از طریق حفظ سطح پروتئین MSC(multi-synthetase complex) سلولی است (۲۷).

ج :*FTO* و خطر بروز چاقی در طول زندگی

هرچند کشف *FTO* به عنوان جایگاه ژن مستعد کننده چاقی، اولین بار در بزرگسالان صورت گرفت، اما بلافاصله بررسی‌های انجام شده بر روی کودکان و نوجوانان، رابطه ژن یاد شده با چاقی را در این گروه نیز به اثبات رساند (۵۳ ، ۵۲ ، ۴۴ ، ۴۲ ، ۱۶، ۶). اگرچه SNPهای موجود در ژن *FTO* بر وزن نوزاد در زمان تولد تأثیر ندارند، اما نتیجه مطالعه‌ها نشان داده است که تأثیر ژن مذکور بر وزن فرد در طول سال‌های اول کودکی، یعنی از شروع سه سالگی خواهد بود. پس از آن تأثیر *FTO* در اوایل بزرگسالی به بالاترین حد خود می‌رسد ولی در سال‌های پس از آن، این اثر کاهش می‌یابد (۴۷ ،۳۱).

مهم‌ترین SNPهای شناخته شده عبارتند از: rs7202116، rs99305506، rs1421085، rs3751812، rs9939609 و rs17817449 . البته هنوز توافقی بر تأثیر قطعی *FTO* بر چاقی هنوز انجام نشده است. مطالعه‌های مختلف نشان می‌دهد واریانت‌های *FTO* نقش مهم و کلیدی در تنظیم مصرف غذا و صرف انرژی دارند. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که افراد واجد آلل A و ژنوتیپ AA در مقایسه با افراد TT در پلی‌مورفیسم rs9939609 مصرف کالری بیش‌تری در حد ۱۲۳۱ کیلو ژول دارند (۲۳).

ج -۱ : نقش عوامل سبک زندگی بر رابطه بین ژن *FTO* و استعداد چاقی

پژوهشگران برای پی بردن به سازوکارهای بالقوای که از طریق آن‌ها، تنوع در ژن *FTO* سبب افزایش خطر چاقی می شود، دست به انجام مطالعه‌ها بسیاری زدند. آن‌ها طی این تحقیق‌ها به بررسی این موضوع پرداختند که آیا SNPهای موجود در ژن *FTO* رابطه‌ای با میزان غذای دریافتی و فعالیت جسمانی دارند یا خیر. زیرا این دو، واسطه‌های اصلی تنظیم وزن بدن هستند.

امروزه، شواهدی که نقش *FTO* را در تنظیم میزان غذای دریافتی به اثبات می‌رسانند، به تدریج رو به افزایش است. یافته‌های پژوهشگران نشان می دهد آلل افزایش دهنده شاخص توده بدنی که در SNPهای ژن *FTO* مشاهده

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

می‌شوند، با افزایش میزان انرژی دریافتی، افزایش دریافت چربی و پروتئین از طریق رژیم غذایی، افزایش اشتها و کاهش احساس سیری، انتخاب و عادت‌های بد غذایی و عدم کنترل میزان غذای دریافتی همراه است (۵۰، ۴۶، ۴۱، ۷، ۴). پژوهشگران برای مطالعه درباره تأثیر دریافت ماکرونوترینت‌ها(macronutrient) دست به پژوهش GWAS در ۷۰۰۰۰ نفر زدند. در این افراد آلل افزایش دهنده شاخص توده بدنی که در SNPهای ژن *FTO* دیده می‌شود، رابطه بسیار معناداری با میزان پروتئین دریافتی داشت (۴۹). نتایج مطالعه‌های محققین همیشه حاکی از آن بوده است که SNPهای ژن *FTO* ارتباطی با میزان فعالیت جسمانی افراد ندارد. این موضوع در یک فراتحلیل (meta-analysis) بزرگ به اثبات رسید. این بررسی بر روی ۲۱۸۱۶۶ فرد بالغ و ۱۹۲۶۸ کودک انجام پذیرفت (۳۲). اگر چه به ظاهر فعالیت جسمانی تأثیری بر رابطه بین ژن *FTO* و استعداد چاقی ندارد، اما نتیجه این بررسی نشان داد که اثر *FTO* بر شاخص توده بدنی و خطر چاقی حداقل در بزرگسالانی که فعالیت جسمانی دارند، نسبت به افراد بی تحرک، کمابیش ۳۰ درصد کم‌تر است (۳۲). نتیجه این مشاهده‌ها بر اهمیت فعالیت جسمانی در تنظیم وزن بدن افراد بالغ تأکید کرده و خود حاکی از آن است که حتی افرادی که به شکل وراثتی در معرض خطر چاقی هستند، می‌توانند با انجام فعالیت بدنی تا حدی از این مشکل جلوگیری کنند. نتیجه برخی از مطالعه‌ها نشان می‌دهد که عادت‌های غذایی، میزان دریافت انرژی و استعمال دخانیات نیز ممکن است اثرهای *FTO* بر استعداد چاقی فرد را کاهش دهد (۴۶ ، ۲۰، ۱۱، ۴).

ب -۲: ژن *FTO* و بیماری‌های مرتبط با چاقی

چاقی، فاکتور مهمی در بروز بیماری‌های قلبی - عروقی و متابولیکی محسوب می‌گردد. بنابراین جای تعجب نیست که به دلیل وجود رابطه قوی میان *FTO* و شاخص توده بدنی، SNPهای موجود در این ژن نیز با طیفی از ویژگی-های کاردیومتابولیکی مرتبط باشند (۴۸، ۲۳، ۱۸). پژوهشگران در فرا تحلیل بزرگ دیگری که بر روی نتایج ۳۶ پژوهش انجام داده‌اند (n= ۱۹۸۵۰۲) به بررسی اثرهای *FTO* بر روی ۲۴ ویژگی کاردیومتابولیکی پرداختند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که SNP افزایش دهنده شاخص توده بدنی در ژن *FTO* با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دو، نارسایی قلب، بیماری‌های عروقی کرونر قلب، سکته مغزی ایسکمیک، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی، سندروم متابولیک ارتباط دارد. هم‌چنین این آلل با افزایش گلوکز ناشتا، سطح انسولین، سطح گلوکز 2h-OGTT، HbA1C، فشار خون، سطح لیپید (چربی)، آنزیم‌های کبد و مارکرهای التهاب همراه است (۱۸). از این‌رو می‌توان گفت که این روابط ، به طور کامل به واسطه تأثیر *FTO* بر شاخص توده بدنی صورت می‌گیرد (۱۸). چاقی، هم‌چنین یکی از فاکتورهای خطرناک در بروز برخی از سرطان‌ها است که همین امر پژوهشگران را بر آن داشته است که به بررسی رابطه SNPهای مرتبط با شاخص توده بدنی (در ژن *FTO*) با سرطان بپردازند. هرچند نتیجه برخی از پژوهش‌ها حاکی از تأثیر SNPهای ژن *FTO* بر خطر ابتلا به برخی از سرطان‌ها است (۳۹، ۳۷، ۳۶، ۳۳، ۱۴)، اما در برخی دیگر، این موضوع به اثبات نرسیده است (۵۴، ۳۵،۳۴،۳۳، ۲۵). نکته جالب آن که، پژوهشگران طی دو GWAS دریافتند که SNPهای موجود در اینترون دوم و هشتم ژن *FTO* به ترتیب تأثیری قابل توجه بر خطر بروز سرطان پستان در بیماران گیرنده استروژن منفی (پلی‌مورفیسم rs11075995 در اینترون دوم) و سرطان ملانوما (پلی‌مورفیسم rs16953002 در اینترون ۸) دارد. این دو پلی‌مورفیسم جایگاه ژنی*FTO* که در ایجاد سرطان نقش دارند، مستقل از یکدیگر و هم‌چنین مستقل از پلی‌مورفیسم مرتبط با شاخص توده بدنی در اولین اینترون هستند. ارتباط این دو جایگاه با خطر ابتلا به سرطان به واسطه تأثیر بر شاخص توده بدنی نمی‌باشد و همین حاکی از آن است که کارکرد *FTO* فراتر از تنظیم وزن بدن است (۳۰ ، ۲۴).

د: مدل‌های موشی نقص *FTO*

تاکنون دو مدل موشی نقص *FTO* گزارش شده است: جهش پوچ یا null mutation (*FTO* $^{-/-}$) که بیان پروتئین Fto به طور کامل از بین رفته است (۲۱). دیگر مدل موشی ، نوعی جهش نقطه‌ای است که تغییر اسید آمینه‌ای ایزولوسین به فنیل آلانین در موقعیت ۳۶۷

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

(I367F) صورت می‌پذیرد (۹). در این مدل موشی ، از دست دادن بخشی از عملکرد ژن *FTO* دیده می‌شود. نتایج حاصل از آزمایش‌های In vitro نشان می‌دهد که پروتئین I367F به طور صحیحی در هسته مکان یابی می‌کند اما سطح بیان آن در سلول‌های پستانداران کاهش یافته و به دنبال آن، از فعالیت کاتالیتیکی آنزیم کاسته می‌شود. اگر چه در هر دو مدل موشی کاهش وزن و توده چربی به اثبات رسیده است اما شروع این فرآیند در موش *FTO* $^{-/-}$، از همان اوایل زندگی بوده و در موش *FTO* ^{I367F} کاهش وزن با شروع بلوغ همراه بوده است. کاهش وزن مشاهده شده در هر دو مدل موشی متفاوت می‌باشد. در موش‌های واجد جهش پوچ کاهش وزن ۳۰-۴۰ درصدی در مقایسه با تیپ وحشی وجود دارد در حالی که در موش‌های موتانت *FTO* ^{I367F} ، تنها ۱۰٪ کاهش وزن دیده می‌شود. از دیگر تفاوت‌های معنی دار در دو مدل موشی ، کاهش رشد و مرگ زود هنگام جنینی در موش *FTO* $^{-/-}$ است (۹،۲۱). در رژیم غذایی پر چربی ، هر دو مدل موشی ،کاهش در وزن گیری و تجمع بافت چربی سفید در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (۹،۲۱). تمام یافته‌ها حاکی از آن است که اختلال در فعالیت *FTO* ، عامل حفاظتی در مقابل چاقی ناشی از رژیم غذایی است.

با توجه به این‌که جهش *FTO* $^{-/-}$ ، در تنظیم بیان سایر ژن‌ها تأثیر گذار است اما جهش *FTO* ^{I367F} تنها بر خود *FTO* تأثیر عملکردی دارد (۹). نتایج حاصل از تحقیق بر روی دو مدل موشی نشان داد که آلل‌های مرتبط با ریسک چاقی به نوعی با اختلال یا عملکرد *FTO* همراه است به طوری که مهار *FTO* به عنوان عامل حفاظتی در برابر چاقی تأثیر گذار است (۹،۲۱) (جدول ۱).

د-۱: اطلاعات کاربردی ژن *FTO* در انسان

با وجودی که مدل‌های حیوانی ابزار مناسبی برای تحقیق هستند اما به طور قطع منعکس کننده عملکرد در انسان نمی باشند. به تازگی وجود یک جهش فقدان عملکرد (loss- of-function) در ژن *FTO* انسانی گزارش گردیده که در آن اسید آمینه آرژینین به گلوتامین در موقعیت ۳۱۶ تبدیل می‌گردد (*FTO* ^{R316Q}) . توارث این جهش در یک خانواده بزرگ عرب فلسطینی به صورت اتوزومال مغلوب گزارش گردیده است (۵). علائم این سندرم عبارتند از: کاهش رشد پس از تولد، بد شکلی سر و صورت ، ناراحتی‌های شدید روحی- روانی ، مشکلات عملکردی مغز و در برخی بیماران مشکل مغزی ، نقایص قلبی ،آنومالی جنسی و شکاف کام .اختلافات ناشی از تأثیرهای جهش‌های ژن *FTO* در انسان و موش در جدول ۱ دیده می‌شود. تفاوت‌های مشاهده شده بین موش و انسان می‌تواند منعکس کننده این موضوع باشد که عملکرد *FTO* در انسان و موش متفاوت است و در نتیجه جهش‌های موشی و انسانی پیامدهای متفاوتی به دنبال خواهد داشت. با این وجود، عدم بروز چاقی در بیماران حامل جهش R316Q و سایر افراد خانواده به احتمال زیاد ، نشان دهنده ارتباط با از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) *FTO* در موش و لاغری آن است. سایر تفاوت‌های مشاهده شده ناشی از تأثیرهای جهش‌های *FTO* در موش و SNP *FTO* ها در انسان کم‌تر مورد توجه قرار گرفته‌اند (جدول ۱)، چرا که بیش-تر SNPهای مشاهده شده در جمعیت‌های انسان فاقد عملکرد (loss-of-function) قوی بودند. این پلی-مورفیسم‌ها بیش‌تر اینترونی بوده و نقش تنظیمی بر روی ژن مورد نظر داشتند.

در انسان جهش غیرفعال کننده در ژن *FTO*، سبب ایجاد فنوتیپ پیچیده‌تری شده که عقب ماندگی رشد نوزاد پس از تولد، کوچک بودن اندازه سر، تأخیر در رشد روانی-حرکتی، نقص عملکردی مغز و بدشکلی خاص صورت از جمله عوارض آن هستند.

در برخی بیماران، بدشکلی ساختاری مغز، وجود نقص در قلب، ناهنجاری‌های ناحیه تناسلی و شکاف کام نیز مشاهده گردید. جهش R316Q علاوه بر مختل کردن آرژنین‌های اصلی سبب توقف فعالیت دی متیلاز ژن *FTO* می‌شود. وجود آرژینین برای پیوند 2-OG ضروری است. اهمیت توانایی *FTO* برای متیله کردن را نه تنها، می‌توان از فنوتیپ پیچیده آن متوجه شد (که در بالا به تفصیل به آن پرداخته شد)، بلکه این یک واقعیت تلخ است که همه بیماران مبتلا به این عارضه تا قبل از ۳۰ ماهگی، جان خود را از دست می‌دهند (۳۱) ، بنابراین مطمئناً کارکرد درست ژن *FTO* چه در انسان و چه در موش نقشی حیاتی در فیزیولوژی طبیعی جاندار دارد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

جدول ۱: مقایسه تأثیر واریانت‌های مختلف *FTO* در موش و انسان(۱۹)*

موضوع مورد مطالعه	موش $FTO^{-/-}$	موش FTO^{I367F}	انسان FTO^{R316Q}	*FTO* variation در انسان
وزن بدن قبل و بعد از تولد	تأثیری بر قبل ازتولد نداشته، اما کاهش وزن از سنین کم مشهود است, کاهش توده ی چربی بیشتر از توده ی بدنی دیده می شود.	تأثیری بر تکوین قبل ازتولدنداشته اما در جنس نر در آغاز بلوغ به دلیل کاهش توده ی چربی، کاهش وزن بدن پدیدار می شود. دررژیم پرچربی روند افزایش وزن , کاهش می یابد.	والدین پروباندها به لحاظ بالینی نه چاق هستند و نه بسیار لاغر.	ارتباط بسیار قوی بین *FTO* SNP و توده ی چربی در کودکان وگرایش بیشتر به سمت افزایش وزن و توده هنکام تولد به نسبت قد در نوزادانی که دارای آلل های چاقی هستند، البته از لحاظ آماری فقط در یک مطالعه چشمگیر بود.
مرگ پس از تولد	بسیار شایع بود	تفاوتی در مرگ و میر پس از تولد دیده نشد	مرگ ناشی از عفونت مداخله کننده یا یک علت نامعلوم در فاصله ی سنی سی ماهگی رخ داد.	با مرگ و میر پس از تولد مرتبط است اما با ابتلا به بیماری ارتباط کمتری دارد، که دلالت برکاهش توانایی برای مقابله با بیماری در الل های دارای ریسک میکند.
تأخیر در رشد	از روز دوم پس از تولد	عدم تاخیر در رشد	همه ی افراد درگیر از تاخیر در رشد پس از تولد رنج می بردند	ارتباطی با قد ندارد
تکوین	هیچ اختلال تکاملی قابل توجهی دیده نشد	هیچ اختلال تکاملی قابل توجهی دیده نشد	میکروسفالی، عقب ماندگی روانی حاد، مشکل در عملکرد مغز، ناهنجاری صورت، ناهنجاری ساختار مغز، بیماری قلبی، ناهنجاری دستگاه تناسلی و شکاف کام در برخی بیماران مشاهده شد.	تفاوتی گزارش نشد
بیان و عملکرد *FTO*	بیان در تمامی بافتهای مورد سنجش ، دیده نشد	کاهش بیان در سلولهای پستانداران ، دیمریزاسیون و فعالیت کاتالیتیکی Fto مختل گردید	FTO R316Q از لحاظ کاتالیتیکی غیر فعال است. جایگزینی این آمینواسید تأثیری بر تمرکز هسته ایFTO ندارد.	رابطه ای بین FTO SNP و بیانFTO گزارش نشده است. البته شواهدی نشان میدهد که بیان FTO در بافت چربی افراد چاق افزایش یافته است.تأثیری بر فعالیت کاتالیتیکی ندارد
فعالیت جسمانی	کاهش قابل توجه فعالیت جسمانی	تفاوتی گزارش نشد	تفاوتی گزارش نشد	با فعالیت جسمانی ارتباطی ندارد اما میانکنش بین ژنوتیپ و فعالیت جسمانی بر روی BMI گزارش شده است.
تفاوت های جنسی	کاهش وزن بیشتر در موشهای نر مشاهده شد، اما در بین هتروزیگوت ها فقط موشهای ماده در بیست هفته کاهش وزن داشتند	فقط موش های نر FTO^{I367F} در دوازده هفته کاهش وزن داشتند	تفاوتی گزارش نشد	شواهدی مبنی بر تأثیر جنسیت برSNP *FTO* موجود نیست. اگرچه اشاره بر تاثیر بیشتر در دختران دارد.

*: منابع مربوط به هر پژوهش ، در مأخذ اصلی شماره ۱۹ وجود دارد.

چاقی پلی‌ژنیک

همانند بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی با توارث پیچیده، تعدادی از جایگاه‌های ژنتیکی شناخته شده به دلایل مختلف هنوز تأیید نشده‌اند. از جمله می‌توان به ناکافی بودن جمعیت مورد مطالعه و عدم شناسایی واریانت‌های ژنتیکی مناسب، اشاره کرد. محققان در زمینه ژنتیک چاقی ، ژن‌هایی را کاندید کرده‌اند که بیش‌ترین ارتباط را با چاقی دارند: به‌عنوان مثال ژن‌های مسیر لپتین ، آدیپوکاین‌ها، PPERγ و Uncoupling proteinها (۴۳). در ایران نیز مطالعه‌هایی پیرامون ریسک فاکتورهای چاقی انجام پذیرفته است (۳-۱).

نتیجه‌گیری:

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

ژن *FTO* در چربی‌زایی [5] نقش بسزایی دارد اما این‌که آیا تغییر در بیان ژن *FTO* به دلیل وجود پلی‌مورفیسم‌هایی در اینترون اول این ژن ایجاد می‌گردد، به‌درستی هنوز تأیید نگردیده است. هم‌چنین با توجه به نقش *FTO* در مراحل اولیه تکوین پس از تولد از طرفی و تأثیر پلی-مورفیسم‌های شایع *FTO* بر چاقی کودکان (۱۶، ۲۲) به‌نظر می‌رسد عملکرد ریسک آلل ژن *FTO* در سنین پایین یعنی در کودکی باشد. به این جهت ، برای جلوگیری از شیوع چاقی باید از همان سال‌های ابتدای زندگی شیوه زندگی را تغییر داد. در بیش‌تر مطالعه‌ها، پلی‌مورفیسم‌های ژن *FTO* به عنوان ریسک فاکتور چاقی معرفی گردیده‌اند که با مصرف غذاهای پرکالری و کاهش فعالیت ورزشی، احتمال چاقی تشدید می‌گردد.

با تمام این توضیح‌ها به نظر می‌رسد، چاقی از نظر فنوتیپی و ژنتیکی هتروژن (ناهمگون) باشد. عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بهم خوردن تعادل متابولیکی فرد داشته و در نتیجه منجر به تجمع چربی شده و فرد چاق می‌گردد. اگر خواسته شود به‌طور دقیق‌تر بررسی شود باید گفت، زمینه ژنتیکی فرد در هر مرحله از ایجاد چاقی، بسیار مهم بوده و از این‌رو پیشنهاد می‌گردد شناسایی عوامل ژنتیکی ایجاد کننده چاقی از همان ابتدای تولد و مدیریت آن می‌تواند در کاهش بروز چاقی مؤثر باشد.

چشم‌اندازهای آینده

با در نظر گرفتن این واقعیت که وزن بخش قابل توجهی از جمعیت جهان، به شکلی نامحسوس تحت تأثیر SNPهای موجود در *FTO* است، آیا می‌توان این ژن را از بعد داروشناختی، یک هدف واقعی تلقی کرد؟ در پاسخ باید گفت که با توجه با بیان آشکار این ژن و شدت فنوتیپ حاصل از نقص *FTO* در انسان و موش و هم-چنین این حقیقت که حذف *FTO* در انسان‌های بالغ منجر به کاهش چشم‌گیر توده عضلانی می‌شود، بعید است بتوان *FTO* را یک هدف دارویی تلقی کرد. با این حال، درک بیولوژی ژن *FTO* به شکلی بالقوه می‌تواند افق‌های درمانی جدیدی را پیش رویمان قرار داده و ما را در مبارزه علیه همه‌گیری چاقی یاری رساند. ما هم چنین بر این باور هستیم تلاش‌هایی که تا امروز برای استفاده از رابطه آماری *FTO* با شاخص توده بدنی و در جهت شناخت هرچه بهتر ابعاد زیست شناختی این ژن صورت گرفته است، الگویی در اختیار ما قرار خواهد داد که از طریق آن می‌توان به شناخت بهتری از عملکرد نامعلوم بسیاری از ژن‌های دخیل در چاقی پی برد که امروزه پژوهشگران به‌تازگی آن‌ها را طی مطالعه‌های پویش کل ژنوم شناسایی کرده اند.

[5] Adipogenesis

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

منابع:

۱. استاد شریف م ، رشیدی خوراسگانی ف. بررسی ارتباط پلی مورفیسم *FokI* ژن گیرنده ویتامین D (VDR) با چاقی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴ ;سال ۳۳ ، شماره ۳۵۰، ۱-۸.

۲. شریفی ک ، رستمی ف ، فام ب ، دانشپور م، عزیزی ف ، هدایتی م. ارتباط چند ریختی G-308A ژن TNF-α با نمایه توده بدنی و فاکتورهای موثردر چاقی در مطالعه قند و لیپید تهران. مجله علوم پزشکی رازی ۱۳۹۰; دوره ۱۸ ، شماره ۸۶ ، ۳۹-۴۸.

۳.میرزایی ح ، گل محمدی ت ، اکرمی م ، دوستی م ، نخجوانی م ، حشمت ر ، امیری پ . بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن PPARγ2 با چاقی در جمعیت ایرانی. مجله دیابت و لیپید ایران ۱۳۸۵ ; دوره ۶ ، شماره ۱ ، ۹-۱۶.

4. Ahmad T, Lee IM, Paré G, Chasman DI, Rose L, Ridker PM, Mora S. Lifestyle Interaction With Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Genotype and Risk of Obesity in Apparently Healthy U.S. Women. Diabetes Care. 2011; 34:675–680
5. Boissel S, Reish O, Proulx K, Kawagoe-Takaki H, Sedgwick B, Yeo G S H, et al. Loss-of-function mutation in the dioxygenase encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations. Am J Hum Genet. 2009; 85: 106-111.
6. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoeur C, Warrington NM,et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci.Nat Genet. 2012; 44:526–531.
7. Brunkwall L, Ericson U, Hellstrand S, Gullberg B, Orho-Melander M, Sonestedt E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults. Food Nutr Res. 2013:57.1-8.
8. Cheung MK, Gulati P, O'Rahilly S, Yeo GS. FTO expression is regulated by availability of essential amino acids. Int J Obes. 2013; 37:744–747.
9. Church C, Lee S, Bagg EA, McTaggart JS, Deacon R, Gerken T, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene. PLoS Genet. 2009; 5(8):e1000599.
10. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health Obes Res. 1998 Sep;6. Suppl 2: 51S-209S.
11. Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M, Parnell LD, et al. A High Intake of Saturated Fatty Acids Strengthens the Association between the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and BMI. The Journal of Nutrition. 2011; 141:2219– 2225.
12. Daoud H, Zhang D, McMurray F, Yu A, Luco SM, Vanstone J, et al. Identification of a pathogenic FTO mutation by next-generation sequencing in a newborn with growth retardation and developmental delay. J Med Genet.2016; 53: 200-207.
13. Day FR, Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2011; 4:222–238.
14. Delahanty RJ, Beeghly-Fadiel A, Xiang YB, Long J, Cai Q, Wen W, et al. Association of obesity-related genetic variants with endometrial cancer risk: a report from the Shanghai Endometrial Cancer Genetics Study. Am J Epidemiol. 2011; 174:1115- 1126.
15. Dina C, , Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nat Genet. 2007; 39:724–726.
16. Dwivedi OP, Tabassum R, Chauhan G, Ghosh S, Marwaha RK, Tandon N, et al. Common variants of FTO are associated with childhood obesity in a cross sectional study of 3,126 urban Indian children. PLoS ONE. 2012; 7:e47772
17. Elks CE, Hoed MD, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJF and et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression.Front Endocrinol. 2012: 3:1-16.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

18. Fall T, Hägg S, Mägi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M, et al. The Role of Adiposity in Cardiometabolic Traits: A Mendelian Randomization Analysis. PLoS Med. 2013; 10:e1001474.
19. Fawcett KA and Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. Trends in Genetics. 2010; 26:266–274.
20. Fesinmeyer MD, North KE, Lim U, Bůžková P, Crawford DC, Haessler J, et al. Effects of smoking on the genetic risk of obesity: the population architecture using genomics and epidemiology study. BMC Med Genet. 2013; 14:6.
21. Fischer J, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. Nature. 2009; 458, 894–898.
22. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. Science. 2007; 316:889–894.
23. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruokonen A,et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected, given its effect on BMI. Diabetes. 2008; 57:1419–1428.
24. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Schmidt MK, Brook MN, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. Nat Genet. 2013; 45:392–398. 398e1–2.
25. Gaudet MM, Yang HP, Bosquet JG, Healey CS, Ahmed S, Alison M, et al. No association between FTO or HHEX and endometrial cancer risk. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2010; 19:2106–2109.
26. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science. 2007; 318:1469–72.
27. Gulati P, Cheung MK, Antrobus R, Church CD, Harding HP, Tung YC , et al. Role for the obesityrelated FTO gene in the cellular sensing of amino acids. Proc Natl Acad Sci U S A . 2013; 110(7):2557-2562.
28. Hindorff LA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009; 106:9362–9367.
29. Hindorff LA, Junkins HA, Hall PN, Mehta JP, Manolio TA. 2013
30. Iles MM, Law MH, Stacey SN, Han J, Fang S, Pfeiffer R, et al. A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI. Nat Genet. 2013; 45:428–432. 432e1.
31. Kilpelainen TO, Den Hoed M, Ong KK, Grontved A, Brage S, Jameson K, et al. Obesity-susceptibility loci have a limited influence on birth weight: a meta-analysis of up to 28,219 individuals. Am J Clin Nutr. 2011; 93:851–860.
32. Kilpelainen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk; a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. PLoS Medicine. 2011; 8(11): e1001116.
33. Lewis SJ, Murad A, Chen L, Davey Smith G, Donovan J, Palmer T, et al. Associations between an obesity related genetic variant (FTO rs9939609) and prostate cancer risk. PLoS ONE. 2010; 5:e13485.
34. Li G, Chen Q, Wang L, Ke D, Yuan Z. Association between FTO gene polymorphism and cancer risk: evidence from 16,277 cases and 31,153 controls. Tumour Biology. 2012; 33:1237–1243.
35. Lim U, Wilkens LR, Monroe KR, Caberto C, Tiirikainen M, Chenget I, et al. Susceptibility variants for obesity and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort and PAGE studies. International Journal of Cancer. 2012; 131:E1038–1043.
36. Long J, Zhang B, Signorello LB, Cai Q, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, et al. Evaluating genome-wide association study-identified breast cancer risk variants in African-American women. PLoS ONE. 2013; 8:e58350.
37. Lurie G, Gaudet MM, Spurdle AB, Carney ME, Wilkens LR, Yang HP, et al. The obesity-associated polymorphisms FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 and endometrial cancer risk in non-Hispanic white women. PLoS ONE. 2011; 6:e16756

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]

38. Lu Y, Loos RJ. Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations. Genome Med. 2013; 5:55.
39. Machiela MJ, Lindström S, Allen NE, Haiman CA, Albanes D, Barricarte A, et al. Association of type 2 diabetes susceptibility variants with advanced prostate cancer risk in the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. Am J Epidemiol. 2012; 176 : 1121-1129.
40. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behav Genet. 1997; 27:325–51. [PubMed: 9519560]
41. McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, Huggins GS, Raynor HA, Delahanty LM, et al. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. Am J Clin Nutr. 2012; 95:1477–86.
42. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, Lecoeur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. Nat Genet. 2009; 41:157–159.
43. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring), 2006; 14, 529–644.
44. Scherag A, Dina C , Hinney A , Vatin V , Scherag S , Vogel CIG, et al. Two New Loci for Body-Weight Regulation Identified in a Joint Analysis of Genome-Wide Association Studies for Early-Onset Extreme Obesity in French and German Study Groups. PLoS Genet. 2010; 6:e1000916.
45. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. PLos Genetics. 2007; 3:e115.
46. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. The American Journal of Clinical Nutrition. 2009; 90:1418–1425.
47. Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, Lawrence R, Briollais L, Palmer CN ,et al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. PLoS Genet. 2011; 7:e1001307.
48. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet. 2010; 42:937–948.
49. Tanaka T, Ngwa JS, van Rooij FJ, Zillikens MC, Wojczynski MK, Frazier-Wood AC, et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. Am J Clin Nutr. 2013; 97:1395–1402.
50. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI, Davey Smith G. The fat mass-and obesity-associated locus and dietary intake in children . American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 88:971–978.
51. World Health Organization W. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series 894. 894th ed. Geneva. Switzerland; WHO; 2000.
52. Wu L, Xi B, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Cheng H, et al. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. Diabetes. 2010; 59:3085–3089.
53. Xi B, Zhao X, Shen Y, Wu L, Hotta K, Hou D, et al. Associations of obesity susceptibility loci with hypertension in Chinese children. Int J Obes. 2013; 37: 926-930 .
54. Zheng W, Zhang B, Cai Q, Sung H, Michailidou K, Shi J, et al. Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls. Hum Mol Genet. 2013; 22:2539–2550.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.2.6]