

# بررسی علل ژنتیکی کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب در استان همدان \*

میلاذ بسطامی<sup>۱</sup>، الهه پاپری<sup>۱</sup>، سیده صدیقه عابدینی<sup>۱</sup>، کیمیا کهریزی<sup>۱</sup>، \* حسین نجم‌آبادی<sup>۲</sup>

## چکیده

**هدف:** هدف از این مطالعه بررسی علل ژنتیکی کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب در استان همدان است.

**روش بررسی:** در این پژوهش توصیفی-تحلیلی و مقطعی، ابتدا ۷۵ خانواده دارای بیش از یک فرزند کم‌توان ذهنی با همکاری بهزیستی استان همدان شناسایی و پس از بررسی شجره‌نامه‌ها ۲۵ خانواده با الگوی توارث مفروض اتوزومی مغلوب که در مجموع دارای ۶۰ بیمار (شامل ۳۹ مرد و ۲۱ زن) بودند، انتخاب شدند. کلیه افراد بیمار قبلاً مورد ارزیابی ذهنی و معاینه بالینی قرار گرفته و کم‌توانی ذهنی آن‌ها بوسیله تست سنجش هوش ریون تأیید شده بود. نمونه‌گیری از تمام افراد مبتلا، پدر، مادر و حداقل دو فرد سالم (در صورت وجود) صورت گرفت. سپس افراد مبتلا به وسیله تست نشانگان ایکس شکننده، آنالیز کروموزومی و تست متابولیک مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین در موارد میکروسفالی آنالیز پیوستگی برای هفت جایگاه ژنی شناخته شده کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی نیز صورت گرفت.

**یافته‌ها:** از بین موارد مورد بررسی ۵ خانواده به نشانگان ایکس شکننده مبتلا بودند. ناهنجاری کروموزومی در هیچ یک از خانواده‌ها مشاهده نشد. یک خانواده دارا نقص متابولیک کمبود آنزیم آسپیل کوآ-دهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره متوسط تشخیص داده شد. همچنین در ۳ خانواده کم‌توانی ذهنی با میکروسفالی همراه بود که هیچ یک به لوکوس‌های شناخته شده میکروسفالی اولیه (ام.سی.پی.اچ) پیوستگی نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** نشانگان ایکس شکننده و کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی با فراوانی به ترتیب ۲۰٪ و ۱۲٪ از مهم‌ترین عوامل بروز کم‌توانی ذهنی در استان همدان هستند.

**کلیدواژه‌ها:** کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب، میکروسفالی، نقشه یابی هموزیگوسی، استان همدان

۱- کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی  
۲- متخصص اطفال، دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی  
۳- دکترای ژنتیک مولکولی، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

دریافت مقاله: ۹۰/۰۵/۰۵

پذیرش مقاله: ۹۰/۱۰/۱۲

\* آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن بست  
کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و  
توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

\* تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸

\* رایانامه:

hnajm12@yahoo.com

• این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی می‌باشد.



مقدمه

کم‌توانی ذهنی با شیوع ۲-۳ درصد یکی از مهم‌ترین مسائل حل نشده علم پزشکی در جوامع امروزی است (۱). کم‌توانی ذهنی یا به تنهایی بروز می‌کند که به این حالت «کم‌توانی ذهنی غیر نشانگانی»<sup>۱</sup> گفته می‌شود یا با ناهنجاری‌های دیگری چون ناهنجاری‌های اسکلتی و بد شکلی صورت همراه است که در این مورد به آن «کم‌توانی ذهنی نشانگانی»<sup>۲</sup> اطلاق می‌شود. از موارد نشانگانی می‌توان به نشانگان آپرت و بیماری‌های متابولیک از جمله اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و اسیدهای نوکلئیک مثل نشانگان نقص کربنیک اندرازید، نقص در سنتز بتاستونین و فنیل کتونوریا اشاره کرد (۲).

عوامل ژنتیکی عامل ۷۰ درصد از موارد کم‌توانی ذهنی می‌باشند که به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: ناهنجاری‌های کروموزومی و اختلالات تک ژنی. ناهنجاری‌های کروموزومی در ۴ تا ۲۸ درصد از موارد کم‌توانی ذهنی مشاهده می‌شوند و شامل ناهنجاری‌های شمارشی<sup>۳</sup> و ساختاری<sup>۴</sup> هستند (۳، ۴). در نوع شمارشی تغییر در تعداد کروموزوم‌ها و در نوع ساختاری یکی از تغییرات حذف<sup>۵</sup>، مضاعف شدگی<sup>۶</sup>، واژگونی<sup>۷</sup> و یا جابجایی<sup>۸</sup> کروموزومی صورت می‌گیرد.

اختلالات تک ژنی از لحاظ نوع وراثت به دو دسته وابسته به جنس و اتوزومی تقسیم می‌شوند. کم‌توانی ذهنی وابسته به جنس ۱۲-۵ درصد از کل موارد کم‌توانی ذهنی را شامل می‌شود و بر اثر بروز اختلال در ژن‌ها روی کروموزوم ایکس ایجاد می‌شود (۵). تاکنون بیش از ۸۲ ژن برای کم‌توانی ذهنی (نشانگانی و غیر نشانگانی) وابسته به جنس شناسایی شده است (۶). نشانگان ایکس شکننده با فراوانی ۱ در ۶۰۰۰-۴۰۰۰ در مردان و ۱ در ۱۰۰۰۰-۷۰۰۰ در زنان بعد از نشانگان داون شایع‌ترین عامل ایجاد کننده کم‌توانی ذهنی است که در اثر جهش در ژن اف. ام. آر. ۱<sup>۹</sup> واقع بر روی کروموزوم جنسی ایجاد می‌گردد (۷).

کم‌توانی ذهنی اتوزومی از هتروژنی<sup>۱۰</sup> و درصد بالایی برخوردار است که نوع مغلوب آن به دلیل هتروژنی زیاد و کمبود خانواده‌های مناسب برای آنالیز پیوستگی (خانواده‌های دارای شجره بزرگ و تعداد افراد مبتلای زیاد) به خوبی شناخته نشده است (۸). تاکنون فقط ۱۰ ژن و ۲۴ جایگاه ژنی مختلف برای عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب غیر نشانگانی شناسایی شده است (۹).

کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی (ام. سی. پی. اچ)<sup>۱۱</sup> ۱۵ درصد از کم‌توانی‌های ذهنی را شامل می‌شود (۱۰).

میکروسفالی به معنی کاهش در اندازه دور سر به میزان بیش از ۳ انحراف معیار زیر میانگین سن و جنس است. تاکنون ۷ جایگاه ژنی ام. سی. پی. اچ. ۱ (جایگاه ژن میکروسفالین)، ام. سی. پی. اچ. ۲ (جایگاه ژن دلیو. دی. آر. ۶۲)، ام. سی. پی. اچ. ۳ (جایگاه ژن سی. سی. ای. پی. ۱۵۲)، ام. سی. پی. اچ. ۴ (جایگاه ژن سی. سی. ای. پی. ۱۵۲)، ام. سی. پی. اچ. ۵ (جایگاه ژن ای. ان. پی. جی)، ام. سی. پی. اچ. ۶ (جایگاه ژن سی. سی. ای. ان. پی. جی)، ام. سی. پی. اچ. ۷ (جایگاه ژن اس. تی. آی. ال) برای ام. سی. پی. اچ. شناسایی شده است (۹).

این مطالعه به منظور بررسی عوامل ژنتیکی کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب در استان همدان در سال ۱۳۸۹ طرح‌ریزی و اجرا شد.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی و مقطعی، ابتدا با همکاری سازمان بهزیستی استان همدان، ۷۵ خانواده دارای بیش از یک فرزند کم‌توان ذهنی شناسایی شدند و با بررسی شجره نامه‌های ژنتیکی، ۲۵ خانواده با الگو توارث پیشنهادی اتوزومی مغلوب که در مجموع دارای ۶۰ فرد مبتلا بودند انتخاب شدند. پس از تکمیل فرم رضایت نامه توسط والدین، ۱۰ سی‌سی نمونه خون آغشته به ای. دی. تی. ای جهت استخراج دی. ان. ای و انجام تست‌های مولکولی در مرکز تحقیقات ژنتیک تهران، از تمامی بیماران، پدر، مادر و دو فرزند سالم (در صورت وجود) در هر خانواده تهیه شد. همچنین از یکی از افراد مبتلای هر خانواده ۵ سی‌سی نمونه خون آغشته به هپارین<sup>۱۲</sup> جهت انجام مطالعات کروموزومی<sup>۱۳</sup> با استفاده از تکنیک نواربندی جی با دقت بالا<sup>۱۴</sup> تهیه شد. دلیل انتخاب خانواده‌های دارای بیش از یک فرزند مبتلا کاهش نقش عوامل محیطی است زیرا در این موارد احتمال عامل ژنتیک در ایجاد کم‌توانی ذهنی بسیار افزایش می‌یابد (۸).

تمامی بیماران قبلاً مورد ارزیابی ذهنی قرار گرفته بودند و کم‌توانی ذهنی آن‌ها به وسیله تست سنجش هوش ریون تأیید شده بود. همچنین بیماران از لحاظ وجود ویژگی‌های بدشکلی<sup>۱۵</sup> صورت و ناهنجاری‌های اسکلتی، اندازه دور سر (سنجش میکروسفالی)، قد و سن مورد بررسی قرار گرفته و در هر مورد شجره خانوادگی رسم گردید.

تست نشانگان ایکس شکننده با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز یا پی. سی. آر و ساترن بلات برای شناسایی موارد احتمالی وابسته به ایکس انجام شد (۱۱).

- |  |                                      |                          |
|--|--------------------------------------|--------------------------|
| 1- Nonsyndromic Mental Retardatio            | 2- Syndromic Intellectual disability | 3- Numeral abnormalities |
| 4- Structural abnormalities                  | 5- Deletion                          | 6- Duplication           |
| 9- FMR1                                      | 10- Heterogeneity                    | 11- MCPH                 |
| 14- High resolution Giemsa banding technique | 15- Dismorphism                      | 7- Inversion             |
|  |                                      | 8- Translocation         |
|  |                                      | 12- Heparin              |
|  |                                      | 13- Karyotyping          |



دموگرافیکی مربوط به خانواده‌ها در جدول زیر آورده شده است. ۵ خانواده از ۲۵ خانواده مورد بررسی (۲۰٪) حامل جهش کامل نشانگان ایکس شکننده بودند که در یک مورد ازدواج از نوع خویشاوندی و در ۴ مورد دیگر از نوع غیر خویشاوندی بود. افراد پروباند مورد بررسی کروموزومی و تست متابولیک قرار گرفتند. در هیچ یک از آن‌ها ناهنجاری کروموزومی از نوع ساختاری یا عددی مشاهده نشد. تنها در یک خانواده (۴٪) کمبود آنزیم آسپیل کوآ دهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره بلند<sup>۵</sup>، متیل مالونیک اسیدوری<sup>۶</sup> و گالاکتوزومی<sup>۷</sup> به وسیله روش اسپکترومتری جرمی انجام گرفت (۱۲).

در موارد میکروسفالی، آنالیز پیوستگی با روش نقشه یابی هموزیگوسیتی با استفاده از مارکرهای اس. تی. آر<sup>۸</sup>، برای هفت جایگاه ژنی شناخته شده میکروسفالی اولیه (ام. سی. پی. اچ. ۱ تا ۷) صورت گرفت.

کم توانی ذهنی در ۳ خانواده (۱۲٪) با میکروسفالی همراه بود که هیچ یک به هفت جایگاه شناخته شده میکروسفالی اولیه پیوستگی نداشتند. اطلاعات دموگرافیکی مربوط به ۲۵ خانواده مورد مطالعه استان همدان بر اساس تعداد افراد مبتلا، نوع ازدواج، وجود سایر علائم و جنسیت افراد مبتلا.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۲۵ خانواده شامل ۶۰ فرد مبتلا به کم توانی ذهنی (۳۹ پسر و ۲۱ دختر) مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات

جنسیت افراد مبتلا	وجود سایر علائم		نوع ازدواج والدین		تعداد افراد مبتلا	
	غیر نشانگانی	نشانگانی	غیر خویشاوندی	خویشاوندی	سه و بیشتر	دو
زن	۲۱	۳۹	۱۷	۸	۸	۱۷
مرد	۱۹	۶	۸	۱۷	۸	۱۷

### بحث

نشانگان ایکس شکننده شایع‌ترین دلیل ایجاد عقب ماندگی ذهنی ارثی است. پنج خانواده از ۲۵ خانواده مورد بررسی در این مطالعه به نشانگان ایکس شکننده مبتلا بودند که در یکی از موارد ازدواج والدین از نوع خویشاوندی بود. در مواردی که ازدواج والدین از نوع خویشاوندی و خانواده دارای چند فرد مبتلاست، الگو وراثت مورد انتظار اتوزومی مغلوب است؛ لذا، با توجه به یافته اخیر، به نظر می‌رسد وجود چند فرزند مبتلا و ازدواج خویشاوندی تأیید کننده الگو وراثتی اتوزومی مغلوب برای کم توانی ذهنی نباشد و انجام تست نشانگان ایکس شکننده در این موارد ضروری است. در این رابطه مطالعه جامعی در سال ۲۰۰۹ توسط پویا و همکاران در مرکز تحقیقات ژنتیک تهران بر روی ۵۰۸ خانواده ایرانی با کم توانی ذهنی و به هدف تعیین فراوانی نشانگان ایکس شکننده صورت گرفت. در ۳۸۴ مورد ازدواج از نوع خویشاوندی و در ۱۲۴ مورد از نوع غیر

نشانگان ایکس شکننده شایع‌ترین دلیل ایجاد عقب ماندگی ذهنی ارثی است. پنج خانواده از ۲۵ خانواده مورد بررسی در این مطالعه به نشانگان ایکس شکننده مبتلا بودند که در یکی از موارد ازدواج والدین از نوع خویشاوندی بود. در مواردی که ازدواج والدین از نوع خویشاوندی و خانواده دارای چند فرد مبتلاست، الگو وراثت مورد انتظار اتوزومی مغلوب است؛ لذا، با توجه به یافته اخیر، به نظر می‌رسد وجود چند فرزند مبتلا و ازدواج خویشاوندی تأیید کننده الگو وراثتی اتوزومی مغلوب برای کم توانی ذهنی نباشد و انجام تست نشانگان ایکس شکننده در این موارد ضروری است. در این رابطه مطالعه جامعی در سال ۲۰۰۹ توسط پویا و همکاران در مرکز تحقیقات ژنتیک تهران بر روی ۵۰۸ خانواده ایرانی با کم توانی ذهنی و به هدف تعیین فراوانی نشانگان ایکس شکننده صورت گرفت. در ۳۸۴ مورد ازدواج از نوع خویشاوندی و در ۱۲۴ مورد از نوع غیر

1- Maple Syrup Urine Disease (MSUD) 2- Phenylketonuria 3- Carnitine Palmitoyl Transferase-1&2 (CPT1 & CPT2)  
 4- Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase (MCAD) 5- Long-Chain Acyl CoA Dehydrogenase (LCAD)  
 6- Methylmalonic Aciduria (MMA) 7- Galactosemia 8- Short Tandem Repeat (STR)



مطالعه مشابهی در سال ۲۰۰۲ بر روی ۵۶ خانواده از شمال پاکستان صورت گرفت که حدود نیمی از خانواده‌ها (۴۳٪) به لوکوس ام. سی. پی. اچ. ۵ لینک شدند. این لوکوس شایع‌ترین لوکوس شناخته شده میکروسفالی اولیه است (۱۵). در این مطالعه خانواده‌ها با میکروسفالی اولیه به هیچ از جایگاه‌های شناخته شده میکروسفالی پیوستگی نداشتند.

### نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان دهنده نقش مهم کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی و همچنین نشانگان ایکس شکننده در بروز کم‌توانی ذهنی در استان همدان است. همچنین این یافته که ۳ خانواده دارای فرزند مبتلا به کم‌توانی ذهنی همراه با میکروسفالی به هیچ یک از هفت جایگاه شناخته شده ام. سی. پی. اچ. پیوستگی نداشتند، بیانگر هتروژنی بالای این نوع از کم‌توانی ذهنی است و لزوم مطالعات بیشتر جهت شناسایی جایگاه‌های ژنی ناشناخته را بیش از پیش روشن می‌سازد.

ناهنجاری کروموزومی نسبت به ازدواج‌های غیر خویشاوندی کمتر است.

کم‌توانی ذهنی اتوزومی مغلوب همراه با میکروسفالی به طور متوسط ۱۵٪ از اتیلوژی کم‌توانی ذهنی را شامل می‌شود (۱۰). نتایج به دست آمده از این مطالعه نیز فراوانی مشابهی (۱۲٪) را گزارش می‌دهد. به طور کلی فراوانی میکروسفالی در جمعیت‌های آسیایی که دارای نرخ بالایی از ازدواج خویشاوندی هستند بیشتر است. نرخ ازدواج‌های خویشاوندی در ایران به طور متوسط ۳۸/۶٪ تخمین زده شده است (۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط درویش و همکاران در سال ۲۰۱۰ بر روی ۱۱۲ خانواده ایرانی با میکروسفالی اولیه و با روشی مشابه این تحقیق انجام شد، سیزده خانواده از صد و دوازده خانواده مورد بررسی به لوکوس ام. سی. پی. اچ. ۵، هشت خانواده به لوکوس ام. سی. پی. اچ. ۱، سه خانواده به لوکوس ام. سی. پی. اچ. ۲، پنج خانواده به لوکوس ام. سی. پی. اچ. ۶ و دو خانواده به لوکوس ام. سی. پی. اچ. ۷ پیوستگی نشان دادند (۱۴).

### منابع:

- 1-Raymond FL, Tarpey P. The genetics of mental retardation. *Human molecular genetics*. 2006;15(suppl 2):R110-R116.
- 2-Chiurazzi P, Tabolacci E, Neri G. X-linked mental retardation (XLMR): from clinical conditions to cloned genes. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2004;41(2):117-58.
- 3-Fredericks DW, Williams WL. New definition of mental retardation for the American Association of Mental Retardation. *Journal of Nursing Scholarship*. 1998;30(1):53-6.
- 4-Basel-Vanagaite L. Clinical approaches to genetic mental retardation. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10(11):821-6.
- 5-Lisik MZ, Sieron AL. X-linked mental retardation. *Med. Sci. Monit*. 2008; 14(11):RA221-229.
- 6-Chiurazzi P. XLMR update website [Internet]. 2011 June 12 [cited 2011 June 12]; Available from: <http://xlmr.interfree.it/home.htm>.
- 7-Pouya AR, Abedini SS, Mansoorian N, Behjati F, Nikzat N, Mohseni M, et al. Fragile X syndrome screening of families with consanguineous and non-consanguineous parents in the Iranian population. *Eur J Med Genet*. 2009; 52(4):170-3.
- 8-Najmabadi H, Motazacker MM, Garshasbi M, Kahrizi K, Tzschach A, Chen W, et al. Homozygosity mapping in consanguineous families reveals extreme heterogeneity of non-syndromic autosomal recessive mental retardation and identifies 8 novel gene loci. *Hum. Genet*. 2007; 121(1):43-8.
- 9-Abou Jamra R, Wohlfart S, Zweier M, Uebe S, Priebe L, Ekici A, et al. Homozygosity mapping in 64 Syrian consanguineous families with non-specific intellectual disability reveals 11 novel loci and high heterogeneity. *Eur. J. Hum. Genet*. 2011; 19(11):1161-6.
- 10-Woods CG. Human microcephaly. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2004; 14(1):112-7.
- 11-Basehore MJ, Friez MJ. Molecular analysis of Fragile X syndrome. *Curr Protoc Hum Genet*. 2009; Chapter 9:Unit 9.5.
- 12-Simonsen H. [Screening of newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry (Danish)]. *Ugeskr. Laeg*. 2002; 164(48):5607-12.
- 13-Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. *Ann Hum Biol*. 2004; 31(2):263-9.
- 14-Darvish H, Esmaeeli-Nieh S, Monajemi GB, Mohseni M, Ghasemi-Firouzabadi S, Abedini SS, et al. A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly. *J. Med. Genet*. 2010; 47(12):823-8.
- 15-Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Am. J. Hum. Genet*. 2005; 76(5):717-28.

# Genetic Causes of Putative Autosomal Recessive Intellectual Disability Cases in Hamedan Province

Bastami M.(M.Sc.)<sup>1</sup>, Papari E.(M.Sc.)<sup>1</sup>, Abedini SS.(M.Sc.)<sup>1</sup>, Kahrizi K.(M.D.)<sup>2</sup>, \*Najmabadi H.(Ph.D.)<sup>3</sup>

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to investigate the genetic causes of autosomal recessive intellectual disabilities (AR-ID) in Hamadan province of Iran.

**Materials & Methods:** In this descriptive-analytical cross-sectional study, 25 families with more than one affected with putative autosomal recessive intellectual disability were chosen with collaboration of Welfare Organization of Hamadan province. Families were included a total of 60 patients (39 male and 21 female) whose intellectual disability had been confirmed by Raven IQ test. Each family was asked for clinical examination and getting consent form. Blood sample was collected from each family. One proband from each family was tested for CGG repeat expansion in FMR1 gene, chromosomal abnormalities and inborn errors of metabolism. We also performed homozygosity mapping based on STR markers for seven known MCPH loci in families with primary microcephaly and AR-ID.

**Results:** Five families had full mutation of Fragile X syndrome. No chromosomal abnormalities were identified. Metabolic screening revealed one family with Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase deficiency. None of three families with primary microcephaly and AR-ID showed linkage to any of known seven MCPH loci.

**Conclusion:** The main causes of ID in Hamadan province were Fragile X syndrome and Autosomal Recessive Primary Microcephaly with the frequencies of 20% and 12%, respectively.

**Keywords:** Autosomal recessive intellectual disability, microcephaly, Homozygosity mapping, Hamadan province

Receive date: 27/07/2011

Accept date: 02/01/2012

1-MSc of human genetics, Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2- M.D of pediatrics, Associate professor, Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

3- Ph.D. of Molecular genetics, Professor University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\*Correspondent Author Address:  
Genetics Research Center,  
University of Social Welfare and  
Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\*Tel: +98 21 22180138

\*E-mail: hnajm12@yahoo.com

• This article is resulted from a student's thesis.