بررسی علل ژنتیکی عقب‌ماندگی ذهنی در استان گلستان

حسین درویش[۱]، ساغر قاسمی فیروزآبادی[۱]، غلامرضا بهرامی‌منجمی[۱]، ایده بهمن[۱]، مرضیه محسنی[۲]، محمدجواد سلطانی بناوندی[۳]، سوسن بنی‌هاشمی[۴]، ساناز ارژنگی[۴]، فرخنده بهجتی[۵]، کیمیا کهریزی[۶]، *حسین نجم‌آبادی[۷]

چکیده

هدف: سهم عوامل ژنتیکی در بروز عقب‌ماندگی ذهنی حدود ۷۰٪ است. با توجه به این که شناخت علل ژنتیکی بروز این عارضه، موجب برنامه‌ریزی بهتر و انجام مشاوره دقیق‌تر در جهت پیشگیری و کنترل آن می‌باشد، لذا هدف از این مطالعه بررسی علل ژنتیکی عقب‌ماندگی ذهنی در استان گلستان می‌باشد.

روش بررسی: در این پژوهش توصیفی که از نوع مطالعات مقطعی ـ کاربردی است، با همکاری بهزیستی استان گلستان، خانواده‌های دارای فرزند عقب‌مانده ذهنی شناسایی و ۵۰ خانواده از نقاط مختلف استان که دارای تعداد ۲ و یا بیشتر فرزند عقب‌مانده ذهنی بودند با روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند. عقب‌ماندگی ذهنی افراد مبتلا قبلاً با انجام مشاوره ژنتیک و معاینه بالینی توسط پزشک تأیید شده بود. نمونه‌گیری از خون کلیه افراد مبتلا و سالم در خانواده انجام گرفت. ضمناً در مورد بیماران، بررسی بدشکلی (دیسمورفیسم) و سنجش میکروسفالی (کاهش در اندازه دور سر) انجام شد. سپس افراد مبتلا تحت بررسی کروموزومی (سیتوژنتیک)، شکنندگی کروموزوم ایکس (نشانگان ایکس شکننده)، تست متابولیک و آنالیز پیوستگی برای هفت جایگاه ژنی شناخته شده عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب همراه با میکروسفالی (ام.سی.پی.اچ.) قرار گرفتند.

یافته ها: ناهنجاری کروموزومی در هیچ یک از خانواده‌های مورد مطالعه دیده نشد. از میان ۵۰ خانواده مورد بررسی، یک خانواده مبتلا به نشانگان ایکس شکننده و ۱۰ خانواده مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی همراه با میکروسفالی بودند. از میان ۱۰ خانواده میکروسفال، ۵ خانواده به جایگاه‌های ژنی ام.سی.پی.اچ. پیوستگی نشان دادند.

نتیجه‌گیری: عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب همراه با میکروسفالی با سهمی حدود ۲۰ درصد، میزان بالایی از عقب‌ماندگی ذهنی ژنتیکی را در استان گلستان به خود اختصاص داده است.

کلیدواژه ها: عقب‌ماندگی ذهنی/ میکروسفالی/ استان گلستان/ علل ژنتیکی/ بررسی کروموزومی

۱- کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۲- کارشناس ارشد علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۳- دانشجوی دکترای ژنتیک مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرمان
۴- کارشناس آزمایشگاه، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۵- دکترای ژنتیک پزشکی، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۶- متخصص اطفال، دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۷- دکترای ژنتیک پزشکی، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۶/۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۲

***آدرس نویسنده مسئول:**
تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک
تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸
*E-mail: hnajm12@yahoo.com

مقدمه

عقب‌ماندگی ذهنی حدود ۲ تا ۳ درصد از هر جمعیتی را درگیر می‌سازد. بنا به تعریفی که توسط انجمن عقب‌ماندگی ذهنی آمریکا[۲] در سال ۱۹۹۲ ارائه گردید، به فردی عقب‌مانده ذهنی گفته می‌شود که دارای سطح ضریب هوشی(آی کیو)[۲] پایین‌تر از ۷۰ بوده، در یک یا چندین مهارت تطابقی دچار محدودیت باشد و علائم ذکر شده قبل از ۱۸ سالگی در وی بروز یافته باشد. بنا بر مطالعات انجام شده عوامل ژنتیکی تقریباً ۷۰٪ از علل بروز عقب‌ماندگی ذهنی را تشکیل می‌دهند(۱) که شامل ناهنجاری‌های کروموزومی‌و ناهنجاریهای تک‌ژنی می‌شوند. ازاین میان، علت ۴٪ تا ۲۸ درصد از عقب‌ماندگی‌های ذهنی، ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشد(۲). ناهنجاری‌های کروموزومی‌به دو شکل شمارشی و ساختمانی بروز می‌کنند. در نوع شمارشی تغییر در تعداد کروموزومها باعث اختلال می‌گردد و در نوع ساختمانی تغییر در ساختمان کروموزومها به صورت جابجایی‌های کروموزومی، حذف، مضاعف شدن و واژگونی‌های کروموزومی‌باعث ایجاد ناهنجاری می‌شوند. اختلالات تک‌ژنی عامل تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد از عقب‌ماندگی‌های ذهنی هستند(۳). اختلالات تک‌ژنی به دو فرم «عقب‌ماندگی ذهنی نشانگانی» و «عقب‌ماندگی ذهنی غیرنشانگانی» تقسیم می‌شوند. در حالت اول، عقب‌ماندگی ذهنی با ناهنجاری‌های دیگری مانند ناهنجاری‌های اسکلتی، صورتهای غیر طبیعی و ... همراه می‌باشد که از جمله این موارد می‌توان به نشانگان کروموزوم ایکس شکننده و بیماریهای متابولیک همراه با عقب‌ماندگی ذهنی اشاره کرد. اما در حالت غیرنشانگانی تنها علامت بیمار عقب‌ماندگی ذهنی است(۴). عقب‌ماندگی ذهنی به دو شکل وابسته به جنس و اتوزومی‌بروز می‌کند. عقب‌افتادگی‌های ذهنی وابسته به جنس به گروهی ازعقب‌ماندگی ذهنی اشاره داردکه در نتیجه نقص در ژن‌هایی که روی کروموزوم ایکس قرار دارند ایجاد می‌شوند و عقب‌ماندگی‌های ذهنی اتوزومی‌به گروهی ازعقب‌ماندگی ذهنی اشاره دارد که در نتیجه نقص در ژنهایی که روی کروموزومهای اتوزومی(غیرجنسی) قرار دارند، روی می‌دهند(۵). به طور کلی فراوانی عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به جنس در جمعیت ۲/۶ نفر از هر ۱۰۰۰ نفر می‌باشد(۵). تخمین زده می‌شود که عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به جنس منجر به ایجاد ۵ تا ۱۲ درصد از کل عقب‌ماندگی‌های ذهنی می‌شود(۶). تا به امروز تعداد ژنهای شناخته شده و کاندید برای عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به جنس (نشانگانی و غیر نشانگانی) به بیش از ۸۰ ژن رسیده است(۷). در این میان نشانگان ایکس شکننده که ژن مسئول آن **اف ام آر یک**[۳] نامیده می‌شود، بعد از نشانگان داون بیشترین عامل ایجاد کننده عقب‌ماندگی ذهنی می‌باشد(۸).

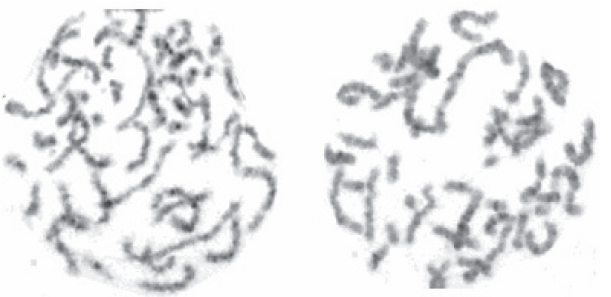
عقب‌ماندگی ذهنی با وراثت اتوزومی‌مغلوب درصد بسیار بالایی از عقب‌ماندگی‌های ذهنی را تشکیل می‌دهد. با اینکه تصور می‌رود تعداد ژن‌های دخیل در عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب چندین برابر تعداد ژنهای وابسته به ایکس باشد، اما به دلیل مشکلاتی از جمله وراثت مغلوب، کمبود خانواده‌های منفرد با تعداد اعضای کافی برای آنالیز پیوستگی و هتروژن بودن بالا، تعداد ژنهای شناخته شده بسیار محدود است(۱۸-۹)، به‌طوری که تاکنون فقط ۲۱ جایگاه ژنی برای عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب غیرنشانگانی شناسایی شده است(۲۲-۱۹).

یکی از انواع شایع عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب، عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب همراه با میکروسفالی (ام.سی.پی.اچ.)[۴] است که حدود ۱۵٪ از کل عقب‌ماندگی‌های ذهنی را تشکیل می‌دهد(۲۳). میکروسفالی به معنی کاهش در اندازه دورسر می‌باشد که این کاهش بر اثر کاهش در حجم مغز ایجاد می‌شود. افراد میکروسفال دارای اندازه دور سر کمتر از ۳ واحد انحراف‌معیار زیر میانگین سن و جنس هستند و اکثریت آنها عقب‌مانده ذهنی می‌باشند(۲۳). تاکنون ۷ جایگاه ژنی همراه با میکروسفالی شناسایی شده است که متعلق به خانواده **ام.سی.پی.اچ.** می‌باشند.

این جایگاه‌های ژنی عبارتند از: ام.سی.پی.اچ.۱ (جایگاه ژن میکروسفالین)،[۵] ام.سی.پی.اچ.۲، ام.سی.پی.اچ.۳ (جایگاه ژن سی.دی.کی. ۵ آر.ای.پی.۲)،[۶] ام.سی.پی.اچ.۴، ام.سی.پی.اچ.۵ (جایگاه ژن ای.اس.پی.ام.)،[۷] ام.سی.پی.اچ.۶ (جایگاه ژن سی.ای.ان.پی.جی.)[۸] و ام.سی.پی.اچ.۷ (جایگاه ژن اس.تی.آی.ال.)[۹] (۲۵، ۲۴). از این میان بیماران دارای جایگاه ژنی ام.سی.پی.اچ.۱ فنوتیپ غیرمعمول سیتوژنتیک نشان می‌دهند که به‌صورت تراکم و تغلیظ کروموزوم نارس (پی‌سی‌سی)[۱۰] مشخص می‌شود. در این بیماران نسبت سلولهای پروفاز مانند، در مقایسه با افراد طبیعی خیلی بیشتر بوده و کروموزوم‌های متافازی از کیفیت ضعیفی برخوردار

1- American Association of Mental Retardation (AAMR)
1- Intelligence Quotient (IQ)
3- Fragile X Mental Retardation gene1 (FMR1)
4- Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH)
5- Microcephalin
6- CDK5RAP2
7- ASPM
8- CENPJ
9- STIL
10- Premature Chromosome Condensation (PCC)

هستند(اشکال ۲و۱). تحقیقات نشان داده‌اند که محصولات پروتئینی ژنهای ام.سی.پی.اچ. در تشکیل، حفظ و جهت‌یابی دوکهای میتوزی در سلولهای پیش‌ساز عصبی نقش دارند(۲۶). از این رو اختلال در این ژنها منجر به کاهش تعداد تقسیمات سلولی و بنابراین کاهش در تعداد سلولهای کورتکسی و در نهایت کوچک‌شدن مغز می‌شود(۲۸، ۲۷).



شکل ۱ـ سلولهای پروفاز مانند در بیماران ام.سی.پی.اچ.۱

شکل ۲ ـ گستره متافازی طبیعی

این تحقیق بر آن است تا با متمرکزشدن بر روی استان گلستان (یکی از استانهای شمالی کشور) علل عقب‌ماندگی ذهنی ژنتیکی را در این استان مورد بررسی قرار دهد، تا بدین‌وسیله پزشکان و مشاورین ژنتیک بتوانند با انجام مشاوره ژنتیک صحیح‌تر نسبت به پیشگیری و کنترل این عارضه اقدامات منطقی‌تری انجام دهند.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی و مقطعی ـ کاربردی، بین سالهای ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۷، از طریق سازمان بهزیستی استان گلستان، خانواده‌های دارای فرزند عقب‌مانده ذهنی شناسایی و پنجاه خانواده از نقاط مختلف استان که دارای تعداد ۲ و یا بیشتر فرزند عقب‌مانده ذهنی بودند، به روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند و در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. علت عدم انتخاب خانواده‌ها با یک فرزند مبتلا، کاهش احتمال تأثیر عوامل محیطی در بروز عقب‌ماندگی ذهنی بود. بعد از تکمیل فرم رضایت‌نامه توسط والدین فرزندان، بیماران مورد معاینه پزشکی قرار گرفته، سن، اندازه دور سر، قد و ویژگی‌های دیسمورفیک (در صورت وجود) آنها بررسی و شجره خانوادگی‌شان رسم گردید. در نهایت نمونه خون آغشته به هپارین سدیم از یک فرد مبتلا (جهت کشت خون و انجام مطالعات کروموزومی) و آغشته به ادتا[1] از کل افراد خانواده (به‌منظور استخراج دی.اِن.اِی. و انجام بررسی‌های مولکولی) تهیه شد. مطالعه کروموزومی‌به‌وسیله تکنیک معمول نوارگذاری جی[2] در مقیاس دقت بالا[3] انجام شد و کروموزوم‌ها به‌وسیله میکروسکوپ نوری از لحاظ وجود ناهنجاری عددی و ساختاری مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی نشانگان ایکس شکننده از دو تست واکنش زنجیره پلی‌مراز یا پی.سی.آر.[4] و ساترن بلات[5] استفاده شد. همچنین آزمایش‌های متابولیک برای ۳۰ بیماری شایع متابولیکی همراه با عقب‌ماندگی ذهنی از جمله فنیل‌کتونوری، کمبود کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱و۲[6]، بیماری ادرار شربت افرا[7]، کمبود آنزیم اسیل کوآنزیم آدهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره متوسط[8]، کمبود آنزیم آسیل کوآنزیم آدِهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره بلند[9]، متیل مالونیک اسیدوری[10]، گالاکتوزمی[11] و پرکاری تیروئید[12] انجام شد.

به‌دلیل این‌که بررسی جایگاه‌های ژنی شناخته شده ام.سی.پی.اچ. به روش مستقیم خیلی وقت‌گیر بوده و هزینه زیادی را هم در بر می‌گیرد، لذا برای بررسی این جایگاه‌ها از روش غیرمستقیم آنالیز پیوستگی و نقشه‌یابی براساس هموزیگوسیتی استفاده شد و امکان پیوسته‌شدن هر یک از این هفت جایگاه ژنی با نشانگرهای کوتاه تکراری پشت سرهم (نشانگرهای اس.تی.آر.)[13] بررسی شد. روش بررسی پیوستگی بین نشانگرهای چندشکلی دی.اِن.اِی. و جهش ایجاد شده در جایگاه‌های ژنی مورد نظر را نقشه‌یابی براساس هموزیگوسیتی می‌گویند. در این

1- Ethylene Diamine Tetra–acetic Acid (EDTA)
2- Giemsa banding technique
3- High resolution
4- Polymerase Chain Reaction (PCR)
5- Southern Blot
6- Carnitine Palmitoyl transferase-1&2 (CPT1&CPT2)
7- Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
8- Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase (MCAD)
9- Long–Chain Chain Acyl CoA Dehydrogenase (LCAD)
10- Methylmalonic Aciduria (MMA)
11- Galactosemia
12- Hyperthyroidism
13- Short Tandem Repeat (STR) Markers

نوع بررسی اصل بر این است که در آمیزش‌های خویشاوندی، کسری از ژنوم فرزندان به‌دلیل جد مشترک هموزیگوت هستند. نشانگرهای اس.تی.آر. یکی از انواع نشانگرهای میکروساتلایت (تکرارهای دو، سه یا چهار نوکلئوتیدی) هستند. در ابتدا با استفاده از وبگاه‌های زیست داده‌ورزی[1]، مرورگر ژنوم انسانی دانشگاه کالیفرنیا[2] و بنیاد تحقیقات پزشکی مارش‌فیلد، مرکز ژنتیک پزشکی[3] و بر اساس فاصله ژنتیکی نشانگرها (مارکرها) از جایگاه ژنی موردنظر، نشانگرهای اس.تی.آر. مناسب (یعنی نشانگرهایی که نزدیکترین فاصله را با ژن مورد نظر داشتند) انتخاب شدند. سپس به دلیل این‌که فرکانس اللی نشانگرهای ژنتیکی در هر جمعیت با جمعیت دیگر متفاوت است، هتروزیگوسیتی نشانگرهای منتخب در جمعیت ایران مشخص شد. به این ترتیب در نهایت ۷۰ نشانگر اس.تی.آر. برای این ۷ جایگاه ژنی انتخاب گردید (جدول شماره ۱). در مرحله بعد پیوستگی هر یک از این هفت جایگاه ژنی با نشانگرهای اس.تی.آر. به‌وسیله تکنیک پی.سی.آر. و الکتروفورز روی ژل پلی اکریل آمید بررسی شد.

یافته‌ها

در این تحقیق ۵۰ خانواده شامل ۱۶۶ فرد مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی مورد بررسی قرار گرفتند که اطلاعات مربوطه در جدول ۲ آمده است. یک فرد مبتلا از هر یک از ۵۰ خانواده مورد بررسی کروموزومی قرار گرفت که در هیچ‌یک از آنها ناهنجاری کروموزومی از نوع عددی و ساختاری مشاهده نشد. در ۲ خانواده (۴٪) به‌هم‌فشردگی کروموزوم نارس (پی‌سی‌سی) مشاهده شد که در بررسی‌های مولکولی به جایگاه ژنی ام.سی.پی.اچ.۱ پیوستگی نشان دادند.

در بررسی مولکولی انجام شده (پی.سی.آر. و ساترن بلات)، در بین خانواده‌های مورد مطالعه یک خانواده (۲٪) دارای عقب‌ماندگی ذهنی از نوع نشانگان ایکس شکننده بود.

آزمایش‌های متابولیک برای بیماری‌های شایع متابولیکی همراه با عقب‌ماندگی ذهنی برای یک فرد مبتلا از هر یک از ۵۰ خانواده انجام شد که تنها یک خانواده (۲٪) ناهنجاری متابولیک از نوع کمبود آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ نشان داد.

ازمیان خانواده‌های مورد مطالعه ۱۰ خانواده (۲۰٪) مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب همراه با میکروسفالی بودند که برای هفت جایگاه ژنی ام.سی.پی.اچ.۱ تا ام.سی.پی.اچ.۷ با استفاده از نشانگرهای اس.تی.آر. مورد مطالعه آنالیز پیوستگی قرار گرفتند. نتایج به دست آمده از این قرار بود:

دو خانواده با جایگاه ژنی ام.سی.پی.اچ.۵، دو خانواده با جایگاه ژنی‌ام.سی.پی.اچ.۱ و یک خانواده با جایگاه ژنی ام.سی.پی.اچ.۶ پیوستگی نشان دادند. بقیه خانواده‌ها به هیچ‌کدام از این هفت جایگاه ژنی مورد بررسی پیوستگی نداشتند.

بحث

عقب‌ماندگی ذهنی را می‌توان به عنوان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات حل‌نشده جامعه امروزی دانست که خانواده‌های زیادی در سراسر دنیا با آن درگیرند و تا به امروز برای آن درمانی پیدا نشده است. عقب‌ماندگی ذهنی اتیولوژی متنوعی دارد که شامل عوامل محیطی، ناهنجاری‌های کروموزومی‌و ناهنجاری‌های تک‌ژنی می‌شود. در سالهای اخیر مشخص شده است که دو سوم از عقب‌ماندگی‌های ذهنی ناشی از اختلالات ژنتیکی می‌باشد(۷). متأسفانه به‌دلیل هتروژن بودن این بیماری حتی نمی‌توان مشاوره ژنتیکی دقیقی به خانواده‌های درگیر ارائه داد و بدین‌وسیله از ابتلاء فرزندان دیگر جلوگیری کرد(۲۹).

در این مطالعه به‌منظور پیدا کردن علل ژنتیکی ایجادکننده عقب‌افتادگی ذهنی، ۵۰ خانواده مبتلا از استان گلستان مورد بررسی قرار گرفتند که اولین مطالعه‌ای است که در این زمینه در سطح استانی انجام گرفته است.

از ۵۰ خانواده‌ای که در این تحقیق مورد آنالیز کروموزومی قرار گرفتند، هیچ یک از آنها دارای اختلال کروموزومی نبودند. تحقیقات متفاوتی مبنی بر فراوانی و انواع اختلالات کروموزومی در بیماران عقب‌مانده ذهنی گزارش شده که فراوانی اختلالات کروموزومی در این برآوردها از ۷ تا ۲۳ درصد متفاوت بوده است (۳۰). این اختلاف می‌تواند به علت انواع متفاوت بیمارانی باشند که انتخاب می‌شوند، چون بیماران عقب‌مانده ذهنی از نوع شدید، ناهنجاری‌های کروموزومی‌بیشتری (۴۰ تا ۶۶ درصد) را نسبت به انواع خفیف نشان می‌دهند(۳۰). در این تحقیق نیز علت عدم مشاهده اختلال کروموزومی، شرایط انتخاب خانواده‌های مورد مطالعه بوده است. به این دلیل که الگوی وراثتی خانواده‌هایی که تعداد دو و یا بیشتر فرزند عقب‌مانده ذهنی دارند، در اغلب موارد اتوزومی‌مغلوب همراه با ازدواج خویشاوندی است و در این حالت درصد ناهنجاری‌های کروموزومی‌نسبت به ازدواج غیرخویشاوندی کاهش می‌یابد.

1- Bioinformatics Websites
2- University of California Santa Cruz (UCSC) Human Genome Browser (Http://genome.ucsc.edu)
3- Center for Medical Genetics, Marshfield Medical Research Foundation (Http://research.marshfieldclinic.org)

جدول ۱ـ اطلاعات مربوط به هفتاد نشانگر اس.تی.آر. برای هفت جایگاه ژنی مورد مطالعه

	STR Marker Name	*Primer Name*	*Variation Type*	*Position (bp)*	*Marshfield Position*
			Microcephalin (MCPH1)(chr. 8p23)		
1	D8S1798	AFMC032YG5	Dinucleotide Repeat	5087773-5088102	6.65 cM
2	D8S1099	ATA3A02	Trinucleotide Repeat	6163332-6163638	4.27 cM
3	D8S1742	AFM045XA3	Dinucleotide Repeat	6201372-6201556	7.67 cM
4	D8S277	AFM198WD2	Dinucleotide Repeat	6504084-6504354	8.34 cM
5	D8S561	AFMA132XE5	Dinucleotide Repeat	6609241-6609601	8.34 cM
6	D8S1819	AFMA050ZD5	Dinucleotide Repeat	6737322-6737720	9.96 cM
7	D8S307	98	Sattelite	5995440-5995830	5.63 cM
			MCPH2 (19q13.1-13.2)		
8	D19S868	AFMA154XG1	Dinucleotide Repeat	38146556-38146872	56.69 cM
9	D19S874	AFMA218WG1	Dinucleotide Repeat	38760846-38761163	58.69 cM
10	D19S416	AFM304XF5	Dinucleotide Repeat	38760452-38760849	58.69 cM
11	D19S248	MFD218	Dinucleotide Repeat	38765183-38765414	58.69 cM
12	D19S245	MFD235	Dinucleotide Repeat	38789928-38790214	58.69 cM
13	D19S213	AFM158YE3	Dinucleotide Repeat	38803095-38803466	59.36 cM
14	D19S587	CHLC.GATA24C09	Tetranucleotide Repeat	39901799-39902093	59.36 cM
15	D19S425	AFMA139WE9	Dinucleotide Repeat	40185717-40186036	59.36 cM
16	D19S893	AFMB004WH1	Dinucleotide Repeat	40267621-40267992	56.69 cM
17	D19S208	AFM116XC7	Dinucleotide Repeat	40321900-40322236	59.36 cM
18	CHLC.ATA57C01	ATA57C01	Trinucleotide Repeat	41103068-41103336	62.03 cM
19	D19S876	AFMA238YD1	Dinucleotide Repeat	41130183-41130489	62.03 cM
20	D19S224	AFM240VC1	Dinucleotide Repeat	41219845-41220201	61.49 cM
21	D19S909	AFMB080ZE9	Dinucleotide Repeat	41871737-41872101	62.03 cM
21	D19S896	AFMB015XB5	Dinucleotide Repeat	42170437-42170799	62.03 cM
22	D19S570	AFM317YA9	Dinucleotide Repeat	42419494-42419788	62.03 cM
23	D19S220	AFM214YF12	Dinucleotide Repeat	43123391-43123672	62.03 cM
24	D19S228	AFM238XC7	Dinucleotide Repeat	43181340-43181613	62.25 cM
25	D19S897	AFMB018WH1	Dinucleotide Repeat	43451100-43451309	62.56 cM
26	D19S421	AFMA123XE5	Dinucleotide Repeat	43562946-43563300	63.10 cM
27	D19S422	AFMA123XE9	Dinucleotide Repeat	43861826-43862144	63.10 cM
			CDK5RAP2 (MCPH3) (chr. 9q34)		
28	D9S195	AFM193YG5	Dinucleotide Repeat	119208841-119209168	129.74 cM
29	D9S258	AFM185XE3	Dinucleotide Repeat	120005881-120006068	130.52 cM
30	D9S1116	CHLC.GATA65D11	Tetranucleotide Repeat	120071887-120072488	130.52 cM
31	D9S103	MFD77	Dinucleotide Repeat	120438409-120438635	132.09 cM
32	D9S1850	AFMB335XH1	Dinucleotide Repeat	120529647-120530039	132.09 cM
33	D9S1823	AFMB022XB5	Dinucleotide Repeat	120779792-120780048	132.09 cM
34	D9S1881	AFMa081wa9	Dinucleotide Repeat	126019246-126019569	135.85 cM

ادامه جدول ۱ـ اطلاعات مربوط به هفتاد نشانگر اس.تی.آر. برای هفت جایگاه ژنی مورد مطالعه

			MCPH4 (15q15-q21)		
35	D15S146	AFM070XD7	Dinucleotide Repeat	37911333-37911613	39.72 cM
36	D15S214	AFMA123XC5	Dinucleotide Repeat	38187526-38187868	40.25 cM
37	D15S994	AFMB002XH9	Dinucleotide Repeat	38369344-38369692	40.25 cM
38	D15S968	AFMA153WF1	Dinucleotide Repeat	38432559-38432937	40.25 cM
39	D15S641	ATA3E11	Trinucleotide Repeat	39631200-39631493	39.72 cM
			ASPM (MCPH5) (chr. 1q31)		
40	D1S2794	AFMB354ZE1	Dinucleotide Repeat	191988231-191988520	209.56 cM
41	CHLC.GATA135F02	GATA135F02	Tetranucleotide Repeat	192319698-192319934	210.47 cM
42	D1S2816	AFMC023WE9	Dinucleotide Repeat	193382190-193382509	211.13 cM
43	D1S2840	AFM330WF5	Dinucleotide Repeat	194989769-194990023	212.44 cM
44	D1S1660	CHLC.GATA48B01	Tetranucleotide Repeat	195342936-195343233	212.44 cM
45	D1S413	AFM165XC9	Dinucleotide Repeat	195352028-195352337	212.44 cM
46	D1S373	UT492	Tetranucleotide Repeat	196986123-196986498	214.08 cM
47	D1S1726		Dinucleotide Repeat	197542053- 197542440	214.08 cM
48	D1S3469		Tetranucleotide Repeat	196296410-196296742	
			CENPJ (MCPH6) (chr. 13q12.2)		
49	D13S292	AFM351XD9	Dinucleotide Repeat	23083059-23083059	8.87 cM
50	D13S787	CHLC.GATA23C03	Tetranucleotide Repeat	23278722-23279007	8.87 cM
51	D13S1243	AFMA217YB5	Dinucleotide Repeat	23705963-23706342	9.79 cM
52	D13S283	AFM296VB9	Dinucleotide Repeat	24498790-24499131	11.45 cM
53	D13S1285	AFMC021XE1	Dinucleotide Repeat	25263546-25263882	12.91 cM
54	D13S1294	AFM323VH5	Dinucleotide Repeat	25374821-25375164	12.91 cM
			STIL (MCPH7) (chr.1p33)		
55	D1S2797	AFMB359WD1	Dinucleotide Repeat	46706027-46706407	56.69 cM
56	D1S2874	AFMA055XE5	Dinucleotide Repeat	47680707-47681071	59.36 cM
57	D1S2879	AFMA058WE5	Dinucleotide Repeat	47686893-47687008	62.03 cM
58	D1S2720	AFMB009YD9	Dinucleotide Repeat	47680375-47680710	59.36 cM
59	D1S2134	GATA72H07	Tetranucleotide Repeat	48053808-48054141	62.03 cM
60	D1S2824	AFM291VH5	Dinucleotide Repeat	48535253-48535565	62.03 cM
61	D1S2724	AFMB015WC9	Dinucleotide Repeat	49007734-49008117	62.03 cM
62	D1S197	AFM073XE9	Dinucleotide Repeat	50523064-50523281	62.25 cM
63	D1S427	AFM205ZC11	Dinucleotide Repeat	51018145-51018539	62.56 cM
64	D1S1661	CHLC.GATA48E12	Tetranucleotide Repeat	51203118-51203416	63.10 cM
65	D1S232	AFM198YE9	Dinucleotide Repeat	51490760-51491133	63.10 cM
66	D1S231	AFM198WA3	Dinucleotide Repeat	51975743-51975993	62.03 cM
67	D1S386	UT665	Tetranucleotide Repeat	52494068-52494564	62.56 cM
68	D1S509	RH29964	Dinucleotide Repeat	53580734-53580942	63.10 cM
69	D1S2661	AFMA203YE9	Dinucleotide Repeat	54107202-54107492	63.10 cM
70	D1S417	AFM192XG3	Dinucleotide Repeat	55086280-55086597	62.56 cM

یک خانواده از ۵۰ خانواده، مبتلا به نشانگان ایکس شکننده بود. به این ترتیب فراوانی نشانگان ایکس شکننده در استان گلستان ۲٪ به دست آمد که مشابه فراوانی این بیماری در کشورهای دیگر از جمله انگلستان، آمریکا و فرانسه است(۳۱).

همان‌طور که قبلاً ذکر شد تکنیک آنالیز پیوستگی یک روش قدرتمند برای شناسایی جایگاه‌های ژنی و ژنهای معیوب در بیماری‌های اتوزومی‌مغلوب است، اما انجام این آزمایش مشروط به داشتن خانواده‌های بزرگ با ازدواج خویشاوندی می‌باشد. بنابراین جمعیت ایران با فراوانی بالای ازدواج خویشاوندی شرایط خوبی برای بررسی عقب‌ماندگی‌های ذهنی اتوزومی‌مغلوب دارد. آنچنان‌که در استان گلستان این واقعیت کاملاً مشهود بود؛ به طوری که ۸۰٪ از کل خانواده‌های مورد مطالعه در این تحقیق که دارای دو و بیشتر فرزند عقب‌مانده ذهنی بودند، ازدواج خویشاوندی داشتند.

نتایج حاصل نشان داد که ۱۰ خانواده از کل ۵۰ خانواده مورد بررسی (۲۰٪) دچار عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب همراه با میکروسفالی (ام.سی.پی.اچ.(بودند. از این میان ام.سی.پی.اچ.۵ و ام.سی.پی.اچ.۱ از فراوانی مشابه برخوردار بوده (هرکدام ۲۰٪ در میان خانواده‌های میکروسفال) و ام.سی.پی.اچ.۶ با فراوانی ۱۰٪ در رتبه دوم قرار داشت. این در حالی است که در مطالعات دیگر ام.سی.پی.اچ.۵ از بیشترین فراوانی برخوردار است، به طوری که شیوع آن تقریباً به‌اندازه نیمی از جمعیت‌های میکروسفال مورد مطالعه بوده است(۳۲). براساس همین مطالعات ام.سی.پی.اچ.۲ بعد از ام.سی.پی.اچ.۵ دارای بیشترین فراوانی می‌باشد(۳۲). مطالعه‌ای که توسط گال و همکارانش در سال ۲۰۰۶ بر روی جمعیت پاکستان انجام شد، نشان دادکه جایگاه ام.سی.پی.اچ.۶ دارای فراوانی مشابه با جایگاه ام.سی.پی.اچ.۲ می‌باشد(۳۳). بر پایه همین مطالعات بعد از سه جایگاه ذکر شده در بالا، جایگاه‌های ژنی ام.سی.پی.اچ.۱ و ام.سی.پی.اچ.۳ دارای فراوانی بالایی نسبت به دیگر جایگاه‌های ژنی می‌باشند(۳۳).

در کل بر اساس مطالعات صورت گرفته بر روی جایگاه‌های ژنی ام.سی.پی.اچ.، ۱۸ خانواده از ۵۶ خانواده مورد مطالعه در شمال پاکستان (۳۴) و ۵ خانواده از ۹ خانواده مورد مطالعه در هندوستان (۳۲) به هیچ کدام از جایگاه‌های ژنی شناخته شده ام.سی.پی.اچ. پیوسته نبودند. در این مطالعه نیز از ۱۰ خانواده بررسی شده، ۵ خانواده به هیچ‌یک از ۷ جایگاه ژنی پیوستگی نشان ندادند. این مطلب به این معناست که جایگاه‌های ژنی دیگری در رابطه با این ناهنجاری وجود دارند که هنوز شناخته نشده‌اند.

پیشنهاد می‌شود برای یافتن جایگاه‌های ژنی جدید مطالعات بیشتری در این استان و سایر استان‌ها انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست آمده نشان‌دهنده این است که عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی‌مغلوب همراه با میکروسفالی با سهمی حدود ۲۰ درصد، میزان بالایی از عقب‌ماندگی ذهنی ژنتیکی را در این استان به خود اختصاص داده است. همچنین حصول این یافته که پنج خانواده از ده خانواده (۵۰٪) دارای فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی همراه با میکروسفالی، به هیچ‌یک از هفت جایگاه ژنی شناخته‌شده میکروسفالی پیوستگی نشان ندادند، نشان‌دهنده وجود جایگاه‌های ژنی ناشناخته برای این بیماری است که انجام مطالعات بیشتر به‌منظور شناسایی آنها از اهمیت زیادی برخوردار است.

تشکر و قدردانی

از تمامی‌خانواده‌هایی که در این تحقیق شرکت نمودند و مسئولین بهزیستی استان گلستان و همچنین از تمامی‌همکاران در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تشکر و قدردانی می‌شود. لازم به توضیح است که نتایج به‌دست آمده از این تحقیق، برای خانواده بیماران و بهزیستی استان گلستان ارسال شد تا با بهره‌گیری از آن، نسبت به انجام مشاور ژنتیک و پیشگیری از بروز مجدد بیماری در خانواده‌ها و برنامه‌ریزی به‌منظور ارائه خدمات بهتر از سوی بهزیستی اقدام شود.

جدول ۲ ـ اطلاعات مربوط به ۵۰ خانواده مورد مطالعه

نوع ازدواج		الگوی وراثتی		حضور سایر علائم		تعداد افراد مبتلا		جنسیت	
خویشاوندی	غیرخویشاوندی	اتوزومی مغلوب	وابسته به X	نشانگانی	غیرنشانگانی	۲ نفر	۳ نفر یا بیشتر	زن	مرد
۴۰	۱۰	۴۵	۵	۵	۴۵	۱۰	۴۰	۹۰	۷۶
٪۸۰	٪۲۰	٪۹۰	٪۱۰	٪۱۰	٪۹۰	٪۲۰	٪۸۰	٪۵۴	٪۴۶

منابع:

1- Luckasson R, Schalock RL, Snell ME, Spitalnik DM. The 1992 AAMR definition and preschool children: response from the committee on terminology and classification. Ment Retard1996; 34(4): 247-53.

2- Basel-Vanagaite L. Clinical approaches to genetic mental retardation. Med Assoc J 2008; 10(11): 821-6

3- Winnepenninckx B, Rooms L, Kooy FR. Mental retardation: a review of the genetic causes. The British Journal of Developmental Disabilities 2003; 49(96): 29-44.

4- 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): 117-158.

5- Frints SGM, Froyen G, Marynen P, Fryns JP. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between nonspecific (MRX) and (MRXS) forms. Clin Genet 2002; 62(6): 423-432.

6- Lisik MZ, Sieron AL. X-linked mental retardation. Med. Sci. Monit. 2008; 14(11): RA221-9.

7- Ropers HH. X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. Curr Opin Genet Dev 2006; 16(3):260–9.

8- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragileXsyndrome. Cell 1991; 65(5): 905-14.

9- Basel-Vanagaite L, Alkelai A, Straussberg R, Magal N, Inbar D, Mahajna M, et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive nonsyndromic mental retardation in the chromosomal region 19p13.12-p13.2: further genetic heterogeneity. J Med Genet 2003; 40(10): 729-732.

10- Humeau Y, Gambino F, Chelly J, Vitale N. X-linked mental retardation: focus on synaptic function and plasticity. J Neurochem 2009; 109(1): 1-14.

11.Sheen VL. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. Nat Genet 2004; 36(1): 69–76.

12- Jackson AP, McHale DP, Campbell DA, Jafri H, Rashid Y, Mammam J, et al. Primary autosomal recessive microcephaly (MCPH1) maps to chromosome 8p22-pter. Am J Hum Genet 1998; 63(2): 541-546.

13- Roberts E, Jackson AP, Carradice AC, Deeble VJ, Mannan J, Rashid Y, et al. The second locus for autosomal recessive primary microcephaly *(MCPH2)* maps to chromosome 19q13.1-13.2. Europ J Hum Genet. 1999; 7(7): 815-820.

14- Moynihan L, Jackson AP, Roberts E, Karbani G, Lewis I, Corry P, et al. A third novel locus for primary autosomal recessive microcephaly maps to chromosome 9q34. Am J Hum Genet. 2000; 66(2): 724-727.

15- Jamieson CR, Govaerts C, Abramowicz MJ. Primary autosomal recessive microcephaly: homozygosity mapping of MCPH4 to chromosome 15. (Letter) Am J Hum Genet 1999; 65(5): 1465-1469.

16- Pattison L, Crow YJ, Deeble VJ, Jackson AP, Jafri H, Rashid Y, et al. A fifth locus for primary autosomal recessive microcephaly maps to chromosome 1q31. Am J Hum Genet 2000; 67(6): 1578–1580.

17- Jamieson CR, Fryns JP, Jacobs J, Matthijs G, Abramowicz MJ. Primary autosomal recessive microcephaly: MCPH5 maps to 1q25-q32. Am J Hum Genet 2000; 67(6): 1575–1577.

18- Leal GF, Roberts E, Silva EO, Costa SMR, Hampshire DJ, Woods CG. A Brazilian locus for autosomal recessive primary microcephaly maps to 13q12.2. J Med Genet 2003; 40(7): 540–542.

19- Basel-Vanagaite L. Genetics of autosomal recessive non-syndromic mental retardation: recent advances. Clin Genet 2007; 72(3): 167–174.

20- Motazacker MM, Rost BR, Hucho T, Garshasbi M, Kahrizi K, Ullmann R, et al. A defect in the ionotropic glutamate receptor 6 gene (GRIK2) is associated with autosomal recessive mental retardation. Am J Hum Genet 2007; 81(4): 792–798.

21- Garshasbi M, Hadavi V, Habibi H, Kahrizi K, Kariminejad R, Behjati F, et al. A defect in the TUSC3 gene is associated with autosomal recessive mental retardation. Am J Hum Genet 2008; 82(5): 1158–1164.

22- Uyguner O, Kayserili H, Li Y. A new locus for autosomal recessive non-syndromic mental retardation maps to 1p21.1-p13.3. Clin Genet 2007; 71(3): 212–219.

23- Woods CG. Human microcephaly. Current Opinion in Neurobiology 2004; 14(1): 112-117.

24- 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.

25- Kumar A, Girimaji SC, Duvvari MR, Blanton SH. Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly. Am J Hum Genet 2009; 84(2): 286-90.

26- Bond J, Woods CG. Cytoskeletal genes regulating brain size. Cur. Opin Cell Biol 2006; 18(1): 95-101.

27- Trimborn M, Schindler D, Neitzel H, Hirano T. Misregulated chromosome condensation in MCPH1 primary microcephaly is mediated by condensin II. Cell Cycle 2006;5(3):322–6.

28- Zhong X, Liu L, Zhao A, Pfeifer GP, Xu X. The abnormal spindle-like, microcephaly-associated (ASPM) gene encodes a centrosomal protein. Cell Cycle 2005; 4(9): 1227-1229.

29- Ropers HH, Hoeltzenbein M, Kalscheuer V, Yntema H, Hamel B, Fryns J. et al. Nonsyndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? Trends Genet 2003; 19(6): 316-320.

30- Shiue CN, Lin YH, Kuan LC, Lii LM. Cytogenetic surveillance of mentally-retarded school children in southern Taiwan. J Formos Med Assoc 2004; 103(3): 218-24.

31- Brown WT. Prenatal diagnosis and carrier screening for fragile X by PCR . Am J Med Genet 1996; 64(1): 191-195.

32- Kumar A, Blanton SH, Babu M, Markandaya M, Girimaji SC. Genetic analysis of primary microcephaly in Indian families: novel ASPM mutations. Clin Genet 2004; 66(4): 341-8.

33- Gul A, Hassan MJ, Mahmood S, Chen W, Rahmani S, Naseer MI, et al. Genetic studies of autosomal recessive primary microcephaly in 33 Pakistani families: novel sequence variants in ASPM gene. Neurogenetics 2006; 7(2): 105-110.

34- Roberts E, Hampshire DJ, Springell K, Pattison L, Y Crow, Jafri H, et al. Autosomal recessive primary microcephaly: an analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation. J Med Genet 2002; 39(10): 718-21.