بررسی علل ژنتیکی عقب‌ماندگی ذهنی در استان بوشهر

الهه پاپری[۱]، میلاد بسطامی[۱]، اکرم فرهادی[۲]، معصومه حسینی[۱]، سیده صدیقه عابدینی[۱]، ایده بهمن[۱]، مرضیه محسنی[۳]، سوسن بنی‌هاشمی[۴]، ساناز ارژنگی[۴]، فرخنده بهجتی[۵]، کیمیا کهریزی[۶]، *حسین نجم آبادی[۷]

۱ـ کارشناسی‌ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۲ـ کارشناسی‌ارشد مدیریت توانبخشی، سازمان بهزیستی استان بوشهر، ایران
۳ـ کارشناسی‌ارشد علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
٤ـ کارشناس آزمایشگاه، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
٥ـ دکترای ژنتیک پزشکی، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
٦ـ متخصص اطفال، دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۷ـ دکترای ژنتیک پزشکی، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۰/۱۰/۱۲
پذیرش مقاله: ۹۱/۰۲/۱۱

* **آدرس نویسنده مسئول:**
تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

* **تلفن:** ۲۲۱۸۰۱۳۸ (۲۱) ۹۸+
* **رایانامه:** hnajm12@yahoo. com

چکیده

هدف: عقب‌ماندگی ذهنی شدید تقریباً در ٪۵۰ موارد دارای علتی ژنتیکی می‌باشد. در این مطالعه به منظور درک بهتر این عوامل و هم‌چنین کمک به انجام مشاوره ژنتیکی مؤثرتر، عوامل ژنتیکی این بیماری در استان بوشهر بررسی شد.

روش بررسی: در این پژوهش توصیفی که از نوع مطالعات مقطعی ـ کاربردی است، با کمک سازمان بهزیستی استان بوشهر از بین ۲۰۰ خانواده دارای دو فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی و یا بیشتر که بیماری آنها توسط پزشک تأیید شده بود، ۶۹ خانواده با کمک روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند. سپس از تمام افراد سالم و مبتلا در خانواده‌های انتخاب شده خونگیری صورت گرفت.

یافته‌ها: در هیچ یک از موارد بررسی شده ناهنجاری‌های کروموزومی مشاهده نشد. یک خانواده دچار نشانگان ایکس شکننده بود. پس از بررسی‌های آنالیز پیوستگی در ۱۸ خانواده دارای فرزندان میکروسفال از نوع اتوزومی مغلوب اولیه، ۶ خانواده به جایگاه‌های مربوطه (ام.سی.پی.اچ) پیوستگی نشان دادند. یک خانواده دچار میکروسفالی از نوع سندرمی بود. دو خانواده میکروسفال و یک خانواده دچار عقب‌ماندگی ذهنی از نوع غیرسندرمی و غیرمیکروسفال، طرح توارث اتوزوم غالب را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج به دست آمده در این بررسی ناتوانی ذهنی بسیار هتروژن می‌باشد و عقب‌ماندگی ذهنی با توارث اتوزومی مغلوب همراه با کاهش در اندازه دور سر (میکروسفالی) درصد بسیار زیادی (٪۲۶/۰۹) از موارد عقب‌ماندگی ذهنی ژنتیکی در استان بوشهر را به خود اختصاص داده است.

کلیدواژه‌ها: ناتوانی ذهنی، میکروسفالی، علل ژنتیکی، بررسی کروموزومی، ناهنجاری متابولیک

مقدمه

انجمن ناتوانایی‌های تکاملی و عقلانی آمریکا[1] در سال ۲۰۱۰ تعریفی جدید از عقب‌ماندگی ذهنی را به صورت زیر ارائه نمود: ناتوانی عقلانی نوعی از ناتوانی است که مشخصه آن وجود محدودیت‌هایی هم در عملکردهای عقلانی یعنی بهره‌هوشی (کمتر از ۷۵-۷۰) (ظرفیت‌های ذهنی مثل یادگیری، استدلال، حل مسأله و...) و هم در رفتارهای انطباقی است که از سنین کمتر از هجده سالگی آغاز شده و بطور دائم مهارت‌های عملی و اجتماعی فرد را متأثر می‌نماید. براساس بررسی‌های انجام شده، علل ژنتیکی عامل تقریباً ٪۷۰ از عقب‌ماندگی‌های ذهنی می‌باشند(۱). در ٪۵۰-۴۰ موارد عقب‌ماندگی بدلیل اختلالات تک‌ژنی رخ می‌دهند. این اختلالات باعث ایجاد عقب‌ماندگی ذهنی به صورت سندرمی (همراهی بدشکلی‌های مختلف با بیماری) از قبیل سندرم ایکس شکننده و یا اختلالات متابولیکی و یا غیرسندرمی (تنها وجود عقب‌ماندگی ذهنی) می‌شوند(۲،۳). از این میان اختلالات کروموزومی‌که خود شامل اختلالات شمارشی و ساختاری (حذف‌ها، مضاعف شدگی‌ها، وارونگی‌ها و جابجایی‌ها) هستند عامل ٪۲۸-۴ موارد می‌باشند(۴). عقب‌ماندگی ذهنی به دو صورت اتوزومی و وابسته به جنس بروز می‌کند که در مورد اول بیماری در اثر اختلال در ژن‌های واقع بر روی کروموزوم‌های غیرجنسی و در مورد دوم در اثر اختلال در ژن‌های موجود بر روی کروموزوم‌های جنسی ایجاد می‌شود(۵،۶). در حدود ٪۵۰ از موارد عقب‌ماندگی ذهنی غیرسندرمی در اثر اختلال در ژن‌های موجود بر روی کروموزوم ایکس ایجاد می‌شوند(۷). حدود ۸۰ ژن در این ارتباط نقش دارند که از این تعداد یک ژن اف. ام. آر.۱ [2] دارای بیشترین نقش در ایجاد عقب‌ماندگی ذهنی پس از تریزومی ۲۱ می‌باشد(۱۰-۸). همانگونه که بیان شد عوامل ژنتیکی با توارث اتوزومی مغلوب عامل درصد بالایی از بیماری‌ها می‌باشند، اما به‌دلیل در دسترس نبودن خانواده‌های مناسب جهت بررسی ژنتیکی و هتروژن بودن زیاد این بیماری تا به امروز ژن‌ها و جایگاه‌های اندکی در این رابطه مشخص شده‌اند(۱۶-۱۱).

میکروسفالی اولیه[3] نوعی از عقب‌ماندگی ذهنی است که بدلیل کاهش در تعداد سلول‌های مغزی ایجاد می‌گردد و همراه با کاهش در اندازه دور سر بیش از ۳ واحد انحراف معیار زیر میانگین استاندارد براساس سن و جنس است. این اختلال دارای توارث اتوزومی مغلوب ۳ بوده و بسیار هتروژن می‌باشد که حدود ٪۱۵ از عقب‌ماندگی‌های ذهنی را شامل می‌شود(۱۷،۱۸). در این ارتباط تاکنون هفت جایگاه و هفت ژن تشخیص داده شده‌اند که بترتیب عبارتند از: ام.سی.پی.اچ۱ (جایگاه ژن میکروسفالین[4])، ام.سی.پی.اچ۲ (جایگاه ژن دبلیو.دی.آر.۶۲[5])، ام.سی.پی.اچ۳ (جایگاه ژن سی.دی.کی.۵. آر.ای.پی.۲[6])، ام.سی.پی.اچ۴ (جایگاه ژن سی.ای.پی.۱۵۲[7])، ام. سی.پی.اچ۵ (جایگاه ژن ای.اس.پی.ام[8])، ام.سی.پی.اچ۶ (جایگاه ژن سی. ای. ان. پی. جی[9]) و ام.سی.پی.اچ۷ (جایگاه ژن اس.تی.آی.ال[10]) (۲۱-۱۹). براساس نتایج بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که محصولات پروتئینی این ژن‌ها در ایجاد، حفظ و جهت‌دهی دوک‌های تقسیم سلولی طی میتوز نقش دارند، بنابراین اختلال در این ژن‌ها می‌تواند باعث تقسیم نامتقارن پیش‌ساز سلول‌های عصبی طی دوران جنینی و در نتیجه کاهش در تعداد این سلول‌ها و اندازه دور سر شود(۲۲-۱۹). تحقیق حاضر با تمرکز بر استان بوشهر (از استان‌های جنوبی کشور) که دارای جمعیتی هتروژن و درصد بالای ازدواج‌های خویشاوندی می‌باشد، در صدد بررسی عوامل ژنتیکی عقب‌ماندگی ذهنی بر آمده است تا پزشکان و مشاورین ژنتیک استان را جهت پیشگیری و کنترل منطقی‌تر این اختلال یاری نماید.

روش بررسی

در این مطالعه پس از شناسایی خانواده‌های دارای فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی در استان بوشهر با کمک سازمان بهزیستی استان، تعداد ۶۹ خانواده از نقاط مختلف این استان که دارای تعداد دو فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی و یا بیشتر (جهت حذف علل محیطی عقب‌ماندگی ذهنی) بودند، به روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند. پس از امضاء فرم رضایتنامه شرکت در تحقیق توسط والدین، معاینه بیماران، اندازه‌گیری دور سر و رسم شجره توارث از تمام اعضاء خانواده، جهت انجام بررسی‌های مولکولی نمونه‌گیری خون در لوله حاوی ضد انعقاد ادتا[11] و تهیه نمونه خون حاوی هپارین[12] جهت کشت برای آزمایشات کروموزومی از یک مبتلا در خانواده‌های کاندید انجام شد. هم‌چنین از تمامی افراد پروباند نمونه خون خشک شده بر روی کاغذ واتمن[13] جهت بررسی‌های متابولیک تهیه شد. پس از کشت سلول‌های خونی تازه جمع‌آوری شده در هپارین و انجام نواربندی جی با قدرت تفکیک بالا[14]، کروموزوم‌ها جهت

1- American Association of Mental Retardation
2- Fragile x Mental Retardation Gene1 (Fmr1)
3- Autosomal Recessive Primary Microcephaly (Mcph)
4- Microcephalin
5- Wdr62
6- Cdk5rap2
7- Cep152
8- Aspm
9- Cenpj
10- Stil
11- Edta
12- Heparin
13- Watman Paper
14- High Resolution Giemsa Banding Technique

اختلالات شمارشی و ساختاری زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. با کمک روش واکنش زنجیره‌ای پلیمر از (پی.سی.آر)[1] و ساترن بلاتینگ[2] نمونه‌ها جهت سندرم ایکس شکننده بررسی شدند. نمونه‌های خشک شده بر روی کاغذ واتمن جهت ۳۰ اختلال شایع متابولیکی همراه با عقب‌ماندگی ذهنی از جمله بیماری شربت افرا[3] و کمبود آنزیم آسیل کوآنزیم آ دهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره متوسط[4] انجام گرفت.

برای بررسی جایگاه‌های میکروسفالی از روش آنالیز پیوستگی بهره گرفته می‌شود که روشی غیرمستقیم بوده و از نقشه‌یابی براساس هموزیگوسیتی[5] استفاده می‌کند. اساس این روش بر توارث قسمتی از آلل‌ها به صورت مشترک بین خواهران و برادران، به دلیل ازدواج خویشاوندی می‌باشد. در این روش پیوستگی نشانگرهای تکراری کوتاه پشت سر هم (تکرارهای دو، سه و چهار نوکلئوتیدی) یا همان اس.تی.آر مارکرها[6] با ژن‌های جهش‌یافته عامل بیماری بررسی می‌شود. لازمه این روش انتخاب نشانگرهای مناسب با فاصله ژنتیکی کمتر از یک سانتی مورگان[7] و ترجیحاً هرچه نزدیکتر به ژن مورد بررسی و دارای هتروژنیسیتی مناسب در جمعیت مورد بررسی می‌باشد. براساس موارد بیان شده پایگاه‌های اطلاعاتی زیست‌داده‌ورزی[8] از جمله: مرورگر ژنوم انسان دانشگاه کالیفرنیا[9]، بنیاد تحقیقات پزشکی مارش فیلد و مرکز ژنتیک پزشکی[10] جهت یافتن نشانگرهای مناسب بررسی شدند و پس از انجام بررسی هتروژنیسیتی مارکرهای کاندید در جمعیت مورد بررسی، در نهایت حدود ۷۰ نشانگر(اس.تی.آر) جهت بررسی آنالیز پیوستگی هفت جایگاه ژنتیکی شناخته شده میکروسفالی با کمک پی.سی.آر. و بررسی بر روی ژل پلی آکریل آمید[11] انتخاب شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۹ خانواده بوشهری دارای دو فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی و بیشتر (کل بیماران ۳۱۹ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات این خانواده‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است. بررسی‌های کروموزومی در فرد پروباند از چهارخانواده کاندید با بدشکلی‌های ظاهری انجام گرفت و در نهایت هیچگونه ناهنجاری کروموزومی در آنها مشاهده نشد.

در تمامی ۶۹ خانواده غربالگری برای اختلال آنزیم‌های شایع همراه با عقب‌ماندگی ذهنی بر روی قطرات خون خشک شده بر روی کاغذ واتمن انجام شد و در نهایت هیچ‌یک از خانواده‌ها دچار اختلالات آنزیمی‌تشخیص داده نشدند.

پس از انجام پی.سی.آر. و ساترن بلاتینگ بر روی نمونه دی.ان.ای. فرد پروباند از هر ۶۹ خانواده، در نهایت ۱ خانواده افزایش تعداد تکرارهای سی.جی.جی در ژن اف.ام.آر۱ را نشان داده و مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی از نوع نشانگان ایکس شکننده بودند.

۱۸ خانواده از ۶۹ خانواده مورد بررسی، مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب از نوع میکروسفالی اولیه بودند که پس از انجام بررسی‌های آنالیز پیوستگی برای هر هفت جایگاه، یک خانواده به جایگاه ام.سی.پی.اچ۲، چهار خانواده به جایگاه ام.سی.پی.اچ۵ و یک خانواده به جایگاه ام.سی.پی.اچ۷ پیوستگی نشان دادند.

در انتها ۱۲ خانواده (٪۶۶/۶۷) از ۱۸ خانواده ذکر شده به هیچکدام از جایگاه‌های بررسی شده پیوستگی نشان ندادند (جدول ۲).

جدول ۱- اطلاعات به دست آمده از بررسی ۶۹ خانواده بوشهری

نوع ازدواج		الگوی توارث			سایر علائم		تعداد مبتلایان		نژاد	
غیر خویشاوندی	خویشاوندی	اتوزوم غالب	اتوزوم مغلوب	وابسته به جنس	مثبت	منفی	۲	۳ و بیشتر	عرب	فارس
۲۶	۴۳	۳	۶۱	۵	۴۲	۲۷	۹	۶۰	۷	۶۲
٪۳۸	٪۶۲	٪۴	٪۸۹	٪۷	٪۶۱	٪۳۹	٪۱۳	٪۸۷	٪۱۰	٪۹۰

1- Polymerase Chain Reaction (Pcr)
2- Southern Blot
3- Maple Syrup Urine Disease (Msud)
4- Medium Chain Acyl Coa Dehydrogenase (Mcad)
5- Homozygosity Mapping
6- Short Tandem Repeat (Str) Markers
7- Centymorgan
8- Bioinformatics Websites
9- University of California Santa Cruz (Ucsc) Human Genome browser (http: //genome. ucsc. edu)
10- Center for medical genetics, marshfield medical research foundation (http: //research. marshfieldclinic. org)
11- polyacrylamid gel

جدول ۲- اطلاعات به دست آمده از بررسی ۶۹ خانواده بوشهری

کد خانواده	تعداد بیماران	نوع ازدواج	جایگاه پیوستگی	تظاهرات جانبی
۸۷۰۰۱۵۲	۴	غیر خویشاوندی	-	-
۸۷۰۰۱۱۳	۲	خویشاوندی	-	-
۸۶۰۰۵۹۲	۳	خویشاوندی	ام. سی. پی. اچ. ۵	-
۸۶۰۰۵۷۰	۶	خویشاوندی	ام. سی. پی. اچ. ۵	-
۸۹۰۰۱۱۷	۲	خویشاوندی	-	انگشتان بلند در پا
۸۹۰۰۱۸۵	۳	خویشاوندی	-	-
۸۹۰۰۱۸۶	۵	خویشاوندی	-	انگشتان متصل به هم و انحراف چشم
۸۹۰۰۱۸۷	۷	خویشاوندی	ام. سی. پی. اچ. ۷	-
۸۹۰۰۱۸۸	۳	خویشاوندی	ام. سی. پی. اچ. ۵	-
۸۹۰۰۱۸۹	۳	خویشاوندی	-	-
۸۸۰۰۱۹۹	۷	خویشاوندی	ام. سی. پی. اچ. ۲	-
۸۹۰۰۲۱۳	۴	غیر خویشاوندی	-	-
۸۹۰۰۲۱۹	۴	غیر خویشاوندی	-	-
۸۹۰۰۲۲۵	۳	خویشاوندی	-	-
۸۹۰۰۲۲۶	۳	غیر خویشاوندی	-	-
۸۹۰۰۲۲۹	۲	خویشاوندی	-	-
۸۹۰۰۲۳۵	۲	غیر خویشاوندی	-	انحراف چشم
۸۹۰۰۲۴۱	۴	غیر خویشاوندی	-	-

پس از بررسی‌های بالینی ۲ خانواده دارای عقب‌ماندگی ذهنی از نوع میکروسفالی و یک خانواده دارای عقب‌ماندگی ذهنی ژنتیکی غیرسندرمی و غیرمیکروسفال، طرح توارث اتوزوم غالب نشان دادند. یک خانواده نیز دارای میکروسفالی از نوع سندرمی تشخیص داده شد.

بحث

عقب‌ماندگی ذهنی اختلالی است که در تقریباً ٪۵۰ از موارد دارای علتی ژنتیکی می‌باشد(۱). این اختلال بسیار هتروژن بوده که در جمعیت‌های مختلف و بر حسب نوع نمونه‌گیری درصد هر کدام از عوامل ژنتیکی متغیر است(۱۱). بررسی حاضر به منظور تشخیص درصد هر کدام از عوامل ژنتیکی این بیماری در استان بوشهر که جمعیتی بسیار هتروژن دارد برای اولین بار انجام شد.

پس از انجام بررسی‌ها یک خانواده از ۶۹ خانواده مورد بررسی دچارسندرم ایکس شکننده بود که بر این اساس فراوانی این اختلال در جمعیت استان بوشهر ٪۴۴/۱ گزارش می‌شود که فراوانی تقریباً مشابهی با بررسی انجام شده در استان گلستان (٪۲) ایران نشان می‌دهد(۲۳). در مقایسه با غربالگری‌های پیش از تولد انجام شده بر روی زنان باردار در جمعیت‌های مختلف، در این جمعیت فراوانی کمتری از سندرم ایکس شکننده دیده می‌شود(۲۵،۲۴).

اختلالات کروموزومی در هیچ یک از موارد بررسی شده دیده نشد، در حالی که در بررسی انجام شده در جنوب تایوان انواع این اختلال از جمله تریزومی ۲۱، اختلال کروموزوم‌های جنسی، اختلالات ساختاری کروموزوم‌های اتوزومی و موزائیسم مونوزومی ٪۴۳/۲۲ از عوامل منجر به بیماری را به خود اختصاص می‌دهند(۲۶). در مطالعه انجام شده در استان گلستان که شرایط نمونه‌گیری یکسانی با این مطالعه داشت نتایجی مشابه (صفر درصد) به دست آمد(۲۳). نتایج به دست آمده در این بررسی ممکن است بدلیل نوع انتخاب خانواده‌های کاندید جهت مطالعه باشد، زیرا یکی از شرایط ورود به نمونه‌گیری دارا بودن دو فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی و یا بیشتر بود که این خانواده‌ها اغلب دارای ازدواج‌های خویشاوندی می‌باشند. درصورتی‌که اختلالات کروموزومی اغلب در خانواده‌های دارای یک بیمار با ازدواج‌های غیرخویشاوندی دیده می‌شود.

پس از انجام بررسی‌های متابولیک در ۶۹ خانواده، در نهایت هیچ‌یک از خانواده‌ها دچار اختلالات آنزیمی تشخیص داده نشدند،که نسبت به بررسی انجام شده در جمعیت استان گلستان که در آن یک خانواده از ۵۰ خانواده اختلال متابولیک را نشان داده بودند فراوانی به مراتب کمتری را نشان می‌دهد(۲۳). در بررسی‌های انجام شده در جمعیت‌های مختلف فراوانی بروز

عقب‌ماندگی ذهنی در اثر اختلالات متابولیک کمتر از ٪۵ تخمین زده می‌شود، بنابراین فراوانی اختلالات متابولیک در این جمعیت بسیار کمتر از بررسی‌های قبلی می‌باشد(۲۷).

پس از انجام بررسی‌ها مشخص شد که از ۶۹ خانواده مورد بررسی ۱۸ خانواده (٪۲۶/۰۹) دچار میکروسفالی اولیه بودند. در مقایسه با سایر بررسی‌های مشابه این نتیجه نشان دهنده درصد بسیار زیاد میکروسفالی اولیه در جمعیت استان بوشهر می‌باشد(۲۸،۲۹). قابل توجه است که ۲ خانواده (٪۲/۹) از ۶۹ خانواده الگوی توارث اتوزومی‌غالب از میکروسفالی را نشان دادند. میکروسفالی در اغلب موارد دارای طرح توارث اتوزوم مغلوب می‌باشد(۳۰). روبرت و همکاران چهار مورد از این نوع توارث نادر از میکروسفالی را در سال ۱۹۷۹ گزارش نمودند(۳۰). در یک خانواده نیز نوعی سندرم همراه با عقب‌ماندگی ذهنی و میکروسفالی به نام نایمخن شناسایی شد که بالاترین فراوانی جهش در ژن عامل این سندرم (ان.بی.اس۱) از اسلووانی گزارش شده است(۳۱).

هجده خانواده (٪۸۵/۷۲) از ۲۱ خانواده مبتلا به میکروسفالی، الگوی توارث اتوزوم مغلوب را نشان دادند. این خانواده‌ها اکثراً دارای ازدواج خویشاوندی و تعداد بیمار بیش از دو نفر می‌باشند که آنها را برای بررسی آنالیز پیوستگی کاندیدهایی مناسب می‌کند. پس از انجام بررسی آنالیز پیوستگی در این ۱۸ خانواده برای جایگاه‌های ژنی اتوزوم مغلوب (ام.سی.پی.اچ.۷-۱)یک خانواده به جایگاه ام. سی.پی.اچ۲، چهار خانواده به جایگاه ام.سی. پی.اچ.۵ و یک خانواده به جایگاه ام.سی.پی.اچ۷ پیوستگی نشان دادند. بنابراین جایگاه ام.سی.پی.اچ۵ بیشترین فراوانی را همانند بررسی‌های قبلی به خود اختصاص می‌دهد. فراوانی جایگاه‌های ۲ و ۷ (هر کدام ٪۵/۵) در این جمعیت مساوی می‌باشد.

در بررسی‌های انجام شده در جمعیت‌های مختلف، در کل جایگاه ام. سی.پی.اچ۵ تقریباً عامل بروز نصف موارد میکروسفالی اولیه بوده و پس از آن ام.سی.پی.اچ۲ بیشترین فراوانی را در بین عوامل ایجاد کننده بیماری به خود اختصاص می‌دهد(۳۲). براساس بررسی انجام شده در جمعیت پاکستانی، پس از ام. سی.پی.اچ۵، ام. سی. پی. اچ. ۶ و ۲ فراوانی مساوی با هم و بیشتر از ام. سی.پی.اچ۱ و ۳ که فراوانی برابر دارند، را نشان دادند(۲۹). در این مطالعه ۱۸ خانواده از ۵۶ خانواده به هیچکدام از جایگاه‌های بررسی شده پیوستگی نداشتند(۲۹). در بررسی انجام شده در ۱۱۲ خانواده‌ی میکروسفال ایرانی به‌ترتیب ام.سی.پی.اچ۵، ام.سی.پی.اچ۱، ام. سی.پی.اچ۲، ام.سی.پی.اچ۶، ام.سی.پی.اچ۷ بیشترین فراوانی را در بین جایگاه‌های عامل بیماری به خود اختصاص می‌دهند، در حالیکه سایر ۸۱ خانواده به هیچ جایگاهی پیوستگی نشان ندادند(۲۸). در مطالعه حاضر ۱۲ خانواده (٪۶۶/۶۷) به هیچکدام از جایگاه‌های ام.سی.پی.اچ پیوستگی نشان ندادند.

باتوجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه و مطالعات پیشین توصیه می‌گردد که بررسی‌های بیشتری با کمک روش‌های سریع و دقیق موجود، جهت تشخیص علت بیماری در خانواده‌هایی انجام گردد که به جایگاه‌های موجود پیوستگی نشان نداده‌اند.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج به دست آمده مشخص گردید که عقب‌ماندگی ذهنی همراه با میکروسفالی درصد بالایی (٪۳۰/۴۳) از عقب‌ماندگی ذهنی را در استان بوشهر به خود اختصاص می‌دهد. هم‌چنین براساس این نتایج مشخص گردید که این بیماری در جمعیت این استان جنوبی ایران بسیار هتروژن بوده که این جمعیت را برای بررسی‌های بیشتر جهت مشخص نمودن جایگاه‌های جدید عامل بیماری،کاندیدی مناسب می‌نماید. هم‌چنین اختلالات متابولیک در این استان درصد بسیار پایینی از علل ژنتیکی عقب‌ماندگی ذهنی را تشکیل می‌دهد.

تشکر و قدردانی

در پایان از همکاری‌های صمیمانه سازمان بهزیستی استان بوشهر و سرکارخانم اکرم فرهادی قدردانی می‌گردد. هم‌چنین از خانواده‌های شرکت کننده در این مطالعه و کارکنان مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران تشکر می‌گردد. نتایج حاصل از این بررسی‌ها جهت کمک به پیشگیری از بروز مجدد بیماری و انجام مشاوره ژنتیکی برای خانواده‌های درگیر به سازمان بهزیستی استان بوشهر تحویل گردید.

منابع

1.Schalock RL, Borthwick-Duffy SA, Bradley VJ, Buntinx WHE, Coulter DL, Craig EM, et al. Intellectual disability: Definition, classification, and systems of supports. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities 2010: 259-64.

2.Winnepenninckx B, Rooms L, Kooy F. Mental retardation: a review of the genetic causes 2003: 220-32.

3.Crawford DC, Acuña JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics 2001; 3(5):359-64.

4.Chapman DA, Scott KG, Stanton-Chapman TL. Public health approach to the study of mental retardation. Journal Information 2008; 113(2):124-30.

5.Frints S, Froyen G, Marynen P, Fryns J. X linked mental retardation: vanishing boundaries between non specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. Clinical Genetics 2002; 62(6):423-32.

6.Herbst DS, Miller JR. Nonspecific X linked mental retardation II: The frequency in British Columbia. American Journal of Medical Genetics 1980; 7(4):461-9.

7.Lisik MZ, Sieron AL. X-linked mental retardation. Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2008; 14(11): RA221.

8.Ropers HH. X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. Current Opinion in Genetics & Development 2006; 16(3): 260-9.

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

10.Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C, Poirier K, Moraine C, Gendrot C, et al. MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. Human Molecular Genetics 2001; 10(9): 941-50.

11.Basel Vanagaite L. Genetics of autosomal recessive non syndromic mental retardation: recent advances. Clinical Genetics 2007; 72(3): 167-74.

12.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. The American Journal of Human Genetics 2007; 81(4): 792-8.

13.Uyguner O, Kayserili H, Li Y, Karaman B, Nürnberg G, Hennies H, et al. A new locus for autosomal recessive non syndromic mental retardation maps to 1p21. 1-p13. 3. Clinical Genetics 2007; 71(3): 212-90.

14.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. The American Journal of Human Genetics 2008; 82 (5): 1158-64.

15.Molinari F, Rio M, Meskenaite V, Encha-Razavi F, Augé J, Bacq D, et al. Truncating neurotrypsin mutation in autosomal recessive nonsyndromic mental retardation. Science 2002; 298(5599): 177-90.

16.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. Human Genetics 2007; 121(1): 43-8.

17.Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. Current Opinion in Neurology 2001; 14(2): 151-60.

18.Woods CG. Human microcephaly. Current Opinion in Neurobiology 2004; 14(1): 112-7.

19.Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. The American Journal of Human Genetics 2005; 76(5): 717-28.

10.Yu TW, Mochida GH, Tischfield DJ, Sgaier SK, Flores-Sarnat L, Sergi CM, et al. Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. Nature Genetics 2010; 42(11): 1015-20.

11.Guernsey DL, Jiang H, Hussin J, Arnold M, Bouyakdan K, Perry S, et al. Mutations in centrosomal protein CEP152 in primary microcephaly families linked to MCPH4. The American Journal of Human Genetics 2010; 23(4): 352-630.

12.Cox J, Jackson AP, Bond J, Woods CG. What primary microcephaly can tell us about brain growth. Trends in Molecular Medicine 2006; 12(8): 358-66.

13.Darvish H, Ghasemi firozabadi S, Bahrami monajemi G, Bahman I, Mohseni M, Soltani banavandi M et al. [Genetic cases of mental retardation in Golestan province (Persian)]. Quarterly Journal of Rehabilitation 2010; 11(3): 25-32.

14.Webb T, Bundey S, Thake A, Todd J. The frequency of the fragile X chromosome among schoolchildren in Coventry. Journal of Medical Genetics 1986; 23(5): 396-404.

15.Brown WT, Houck GE, Jeziorowska A, Levinson FN, Ding X, Dobkin C, et al. Rapid fragile X carrier screening and prenatal diagnosis using a nonradioactive PCR test. JAMA: The Journal of the American Medical Association 1993; 270(13): 1569-75.

16.Shiue CN, Lin YH, Kuan LC, Lii LM, Tsai WH, Chen YJ, et al. Cytogenetic surveillance of mentally-retarded school children in southern Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association 2004; 103(3): 218-24.

17.Carson NAJ, Neill D. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. Archives of Disease in Childhood 1962; 37(195): 505-15.

18.Darvish H, Esmaeeli-Nieh S, Monajemi G, Mohseni M, Ghasemi-Firouzabadi S, Abedini S, et al. A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly. Journal of Medical Genetics 2010; 47(12): 823-33.

19.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): 105-10.

20.Haslam RHA, Smith DW. Autosomal dominant microcephaly. The Journal of Pediatrics 1979; 95(5): 701-50.

21.Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657 del5, in three Slav populations. European journal of human genetics: EJHG 2000; 8(11): 900-9.

22.Kumar A, Blanton S, Babu M, Markandaya M, Girimaji S. Genetic analysis of primary microcephaly in Indian families: novel ASPM mutations. Clinical Genetics 2004; 66(4): 341-8.

Genetic Causes of Mental Retardation in Bushehr Province

*Papari E. (M.Sc.)[1], Bastami M. (M.Sc.)[1], Farhadi A. (M.Sc.)[2], Hosseini M. (M.Sc.)[1], Abedini S.S. (M.Sc.)[1], Bahman I. (M.Sc.)[1], Mohseni M. (M.Sc.)[3], Banihashemi S. (M.Sc.)[4], Arjangi S. (M.Sc.)[4], Behjati F. (Ph.D.)[5], Kahrizi K. (M.D.)[6], *Najmabadi H. (Ph.D.)[7]*

Original Article

Receive date: 02/01/2012
Accept date:30/04/2012

1- M.Sc. in Human Genetics, Genetics Research Center, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
2- M.Sc. in Management Rehabilitation, Bushehr Province Social Welfare & Rehabilitation Organization, Bushehr, Iran
3- M.Sc. in Molecular Biology, Genetics Research Center, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
4- B.Sc. of Laboratory Sciences, Genetics Research Center, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Genetic research center, Tehran, Iran
5- Ph.D. in Medical Genetics, Assistant Professor of University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Genetic research center, Tehran, Iran
6- Pediatrician, Associate professor of University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Genetic research center, Tehran, Iran
7- Ph.D. in Medical Genetics, Professor of University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Genetic research center, Tehran, Iran

***Correspondent Author Address:**
Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Koodakyar Alley, Daneshjoo Blvd., Tehran, Iran.
***Tel:** +98 (21)22180138
***E-mail:** hnajm12@yahoo.com

Abstract

Objective: About 50% of severe to profound intellectual disabilities (ID) are caused by genetic factors. In this study we decided to investigate the genetic causes of ID in 69 Bushehrian families to provide information for genetic counseling, carrier detection, and prenatal diagnosis.

Materials & Methods: In this study we excluded known chromosomal abnormalities. The majority of families had more than two affected individuals. Karyotyping for each proband with physical malformations was performed. One affected member from each family was tested for FMR1 mutation and metabolic screening. Families with ID and primary microcephaly were checked for 7 known MCPH genes by linkage analysis.

Results: Chromosomal abnormality was not found in any of the families. One family had full mutation of CGG repeat of Fragile-X syndrome. Six out of 18 families with MCPH showed linkage to one of the MCPH loci. One family had a syndrome associated with microcephaly. Two families with microcephaly and one family with a non-syndromic form of mental retardation without microcephaly showed an autosomal dominant mode of inheritance.

Conclusion: According to our results genetic causes of ID are very heterogeneous and autosomal recessive primary microcephaly has an extremely high prevalence (26.09%) in Bushehr province of Iran.

Keywords: Intellectual disabilities, Microcephaly, Genetic causes, Chromosomal abnormalities, Metabolic abnormalities