created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
گروه آموزشی ژنتیک
پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

عنوان:

آنالیز پیوستگی جایگاه ها و ژن های شناخته شده ی میکروسفالی غیر سندرمی (MCPH1-7) و سندرمی شایع در بیماران عقب مانده ی ذهنی ارجاع شده به مرکز تحقیقات ژنتیک 1388-1387

نگارنده:

ایده بهمن

استاد راهنما:

دکتر کیمیا کهریزی

اساتید مشاور:

دکتر حسین نجم آبادی

دکتر فرخنده بهجتی

زمستان 1388

100-142

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

گفتی:

"-اینت سفر، که با مقصود فرجامید:

سختینه ای به سرانجامی خوش!"

و به سجده

من

پیشانی بر خاک نهادم.

تقدیم به حضور پدر و مادرم،

به پاس عشق، تلاش و صبوریشان.

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

از استاد گرانقدر سرکار خانم **دکتر کیمیا کهریزی** به خاطر دقت و راهنمایی های ارزشمندشان در اجرای پایان نامه سپاسگزارم. در طول دوران تحصیل همواره مورد لطف و محبت بی دریغشان قرار گرفته، افتخار شاگردی ایشان را داشته و از دانش، نظم و پشتکارشان فراوان آموختم.

همچنین از استاد **دکتر حسین نجم آبادی** که از مشاوره های ارزشمند و دانش ایشان بهره مند بوده ام، مراتب قدردانی خود را به عمل می آورم. حضور و پی گیری های مداوم ایشان همواره موجب دلگرمی این جانب بوده است.

نیز بسیار سپاسگزارم از سرکار خانم **دکتر فرخنده بهجتی** که در مراحل مختلف اجرای پایان نامه مرا از توصیه ها و مشاوره هایشان بی نصیب نگذاشتند.

از اعضای محترم هیأت داوران، جناب آقای **دکتر حمید رضا خرم خورشید** و سرکار خانم **دکتر مریم نیشابوری** به جهت قبول زحمت داوری این پایان نامه کمال تشکر دارم.

قدردانی خود را نسبت به **موسسه ی ماکس پلانک** در آلمان، **مرکز ژنتیک کلینیک** در فرانسه، **پروفسور دکتر جکسون** و همکارانشان در انگلستان و همه ی دوستان وعزیزانی که در **مرکز تحقیقات ژنتیک** دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی مرا یاری رساندند ابراز می دارم.

از تمامی بیماران و خانواده های محترم آنان که در این طرح شرکت و همکاری داشتند، صمیمانه تشکر می نمایم. امید است که حاصل ونتایج این تحقیق کمکی باشد به حل مشکلات و معضلات ایشان و سایر خانواده های درگیر مشابه در آینده.

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

چکیده:

مقدمه: میکروسفالی یک یافته ی بالینی به معنی کاهش در اندازه دورسر می‌باشد، که این کاهش براثر کاهش درحجم مغز ایجاد می شود. از نظر بالینی میکروسفالی به دو دسته تقسیم می شود: سندرمی و غیر سندرمی. تا کنون بیش از 500 سندرم همراه با میکروسفالی گزارش شده است که می توان به سندرم های سکل، کوهن، رت و کافین لاری اشاره کرد. در بین لکوس هایی که عامل میکروسفالی غیرسندرمی هستند، 7 لکوس به میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب (MCPH) یعنی MCPH1-7 تعلق دارند.

هدف: هدف از این مطالعه بررسی پیوستگی جایگاه های شایع میکروسفالی سندرمی (سندرم سکل، سندرم کوهن، سندرم رت و سایر سندرم های شایع همراه با میکروسفالی) و میکروسفالی غیر سندرمی (MCPH1-7) در خانواده های درگیر میکروسفالی ارجاع داده شده به مرکز تحقیقات ژنتیک است.

روش بررسی: در این مطالعه 59 خانواده از استان های مختلف کشور با همکاری سایر مراکز بهزیستی و بیمارستان های کشور شناسایی شدند. از طریق بررسی بالینی سندرومی و یا غیر سندرومی بودن میکروسفالی بیماران مشخص و در مورد ایشان تکمیل پرسشنامه و رسم شجره نامه و تعیین الگوی وراثت انجام شد. سپس افراد مبتلا تحت بررسی کروموزومی (سیتوژنتیک) و آنالیز پیوستگی قرار گرفتند.

یافته ها: از میان 59 خانواده مورد بررسی، 39 خانواده مبتلا به میکروسفالی غیرسندرمی و 20 خانواده مبتلا به میکروسفالی سندرمی از جمله سندرم های سکل، کوهن، کهریزی، رت و کافین لاری بودند. از میان خانواده های درگیر میکروسفالی اولیه غیرسندرمی 3 خانواده به لکوس MCPH5، 1 خانواده به لکوس MCPH1 و 1 خانواده به لکوس MCPH6 و 2 خانواده به MCPH7 پیوستگی نشان دادند که جهش 4 خانواده شناسایی شد. از میان خانواده های درگیر میکروسفالی سندرمی 1 جهش نیز در لکوس *RPS6KA* و 2 جهش در لکوس *COH1* پیدا شد. آنالیز توالی سایر خانواده ها در حال بررسی است.

نتیجه گیری: به نظر می رسد جایگاه MCPH5 در بین سایر جایگاه های میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب از فراوانی بیش تری در جمعیت مبتلایان به میکروسفالی برخوردار باشد. همچنین با توجه به دو جهش جدید شناسایی شده در این تحقیق به نظر می رسد طیف جهش های ژن *COH1* وسیع تر باشد.

کلیدواژه ها: عقب ماندگی ذهنی/ میکروسفالی سندرمی/ میکروسفالی غیر سندرمی

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول- کلیات تحقیق	1
1-1 بیان مسأله	1
1-2 اهمیت و ضرورت تحقیق	6
1-3 هدف از اجرای تحقیق	9
1-3-1 اهداف کلی	9
1-3-2 اهداف اختصاصی	9
1-3-3 اهداف کاربردی	9
1-4 سوال ها و فرضیه ها	10
1-5 روش شناسی تحقیق	10
1-5-1 نوع مطالعه	10
1-5-2 جامعه و نمونه آماری و روش نمونه گیری	10
1-5-3 روش جمع آوری داده ها	10
1-5-4 متغیرها	12
1-5-4-1 جدول متغیرها	12
1-5-5 روش اجرا	14
1-5-6 روش تجزیه و تحلیل داده ها	15
1-5-7 ملاحظات اخلاقی	16
فصل دوم- پیشینه تحقیق	17
2-1 میکروسفالی غیرسندرمی	18
2.1-1 MCPH	20
2.1.1-1 تشخیص بالینی MCPH	20
2.2-1 MCPH1/*Microcephalin*	21
2.2.1-1 جهش های *Microcephalin*	23
	24

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

2.2.3-1 بیان میکروسفالین	26
MCPH2 2.3-1	28
MCPH3/ *CDK5RAP2* 2.4-1 و MCPH6/*CENPJ*	28
2.4.1-1 جهش های *CDK5RAP2*	29
2.4.2-1 جهش های *CENPJ*	29
2.4.3-1 پروتئین CDK5RAP2 و CENPJ	30
MCPH4 2.5-1	31
MCPH5/*ASPM* 2.6-1	33
2.6.1-1 جهش های *ASPM*	34
2.6.2-1 پروتئین ASPM	38
2.6.3-1 بیان ASPM	41
MCPH7/*STIL* 2.7-1	43
2.7.1-1 جهش های *STIL*	44
2.7.2-1 پروتئین STIL	45
2-2 میکروسفالی سندرمی	47
2.2-1 سندرم سکل	47
2.2.1-1 تشخیص سندرم سکل	48
SCKL1/*ATR* 2.3-1	48
2.3.1-1 ژن *ATR*	50
2.3.2-1 جهش *ATR*	52
SCKL2 2.4-1	52
SCKL3 2.5-1	53
SCKL4/*PCNT2* 2.6-1	53
2.6.1-1 جهش *PCNT2*	54
2.6.2-1 پروتئین پری سنترین	56
2.7-1 سندرم رت	57
2.7.1-1 علائم بالینی سندرم رت	59
2.7.2-1 ژن *MECP2*	59

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

1-2.7.3 پروتئین MECP2	60
1-2.7.4 بیان MECP2	61
1-2.7.5 جهش های *MECP2*	61
1-2.8 سندرم کوهن	64
1-2.8.1 علائم بالینی سندرم کوهن	65
1-2.8.2 کراتریاهای تشخیصی سندرم کوهن	66
1-2.8.3 تشخیص افتراقی سندرم کوهن	66
1-2.8.4 ژن *COH1*	67
1-2.8.5 جهش های *COH1*	69
1-2.8.6 پروتئین COH1	70
1-2.8.7 بیان COH1	72
1-2.9 سندرم کهریزی	73
1-2.9.1 علائم بالینی سندرم کهریزی	73
1-2.9.2 تشخیص افتراقی سندرم کهریزی	74
1-2.9.3 ژن های ناحیه ی نقشه یابی شده ی سندرم کهریزی	75
1-2.10 سندرم کافین لاری	75
1-2.10.1 علائم بالینی سندرم کافین لاری	76
1-2.11 تشخیص افتراقی سندرم کافین لاری	76
1-2.11.1 ژن *RPS6KA3*	77
1-2.11.2 پروتئین RSK2	78
1-2.11.3 بیان ژن *RPS6KA3*	78
1-2.11.4 جهش های *RPS6KA3*	79
2-3 نقشه یابی بر اساس هموزیگوسیتی	81
2-3-1 استفاده از روش نقشه‌یابی براساس هموزیگوسیتی در بررسی لوکوس ها	81
2-3-1-1 مارکرهای DNA برای آنالیز پیوستگی	82
2-3-1-2	84

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

فصل سوم- روش شناسی تحقیق	87
3-1 روش انتخاب جامعه	87
3-1-1 شرایط انتخاب جمعیت هدف	87
3-1-2 حجم نمونه	87
3-1-3 چگونگی اندازگیری دورسر و تعیین میکروسفالی افراد	88
3-2 چگونگی تشخیص نوع میکروسفالی	90
3-3 روش جمع آوری نمونه	91
3-4 مواد آزمایشگاهی و روش ها	92
3-4-1 مواد مورد نیاز و روش های به کارگرفته شده جهت بررسی آنالیز کروموزومی (سیتوژنتیک)	92
3-4-1-1 تهیه محیط کشت	92
3-4-1-2 کشت با قدرت تفکیک بالا	92
3-4-1-3 هاروست	93
3-4-1-4 لام گیری	94
3-4-1-5 رنگ آمیزی G banding (GTG)	95
3-4-1-7 آنالیزکروموزوم های رنگ آمیزی شده	97
3-4-2 مواد مورد نیاز و روش های بکارگرفته شده جهت آنالیز مولکولی	98
3-4-2-1 استخراج DNA	98
3-4-2-1-1 مواد لازم برای استخراج DNA	100
3-4-2-1-1-1 نحوه ساخت مواد مورد نیاز برای استخراج DNA	100
3-4-2-1-2 روش انجام استخراج DNA	101
3-4-2-1-3 تعیین غلظت DNA استخراج شده	103
3-4-2-1-4 نحوه خالص سازی نمونه های آلوده به پروتئین	103
3-5 آنالیز پیوستگی جهت بررسی جایگاه های شناخته شده ی میکروسفالی غیرسندرمی و سندرمی	104
3-5-1 نقشه یابی بر اساس هموزیگوسیتی جایگاه های میکروسفالی	104
3-5-1-1 روش انتخاب مارکرهای STRs	105
3-5-1-1-1 تعیین هتروزیگوسیتی مارکرهای STR در جمعیت ایران	109

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

3-5-2 روش PCR	109
3-5-2-1 مواد اولیه واکنش PCR	110
3-5-2-2 الکتروفورز محصول PCR روی ژل پلی اکریل امید	112
3-5-2-2-2 طرز تهیه ژل اکریل امید 8 درصد	114
3-5-2-2-3 رنگ آمیزی ژل به روش نیترات نقره	115
3-5-2-2-3-2 روش رنگ آمیزی نیترات نقره	115
3-5-3 نقشه یابی هموزیگوسیتی (Homozygosity Mapping)	116
3-5-4 پیدا کردن جهش به روش مستقیم تعیین توالی	117
3-5-4-1 الکترو فورز محصول PCR بر روی ژل آگارز	123
3-5-4-1-2 روش انجام الکتروفورز DNA برروی ژل آگارز	124
3-5-4-2 روش آنالیز نتایج حاصل از Sequencing	125
فصل چهارم- توصیف و تحلیل داده ها	126
4-1 نتایج حاصل از مطالعات کروموزومی	127
4-2 نتایج حاصل از مطالعات آنالیز پیوستگی	127
4.2-1 مارکر های دارای فرکانس اللی بالا تر	127
4.2-2 نتایج نقشه یابی براساس هموزیگوسیتی در خانوادهای درگیر میکروسفالی	130
4.2.2.1 نتایج آنالیز پیوستگی برای هفت لوکوس MCPH1-7	130
4-3-2-1 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8600570	132
4-3-2-2 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8700113	135
4-3-2-3 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8700149	138
4-3-2-4 نتایج معاینات بالینی خانواده M- 8700173	141
4-3-2-5 نتایج معاینات بالینی خانواده M-238	143
4-3-2-6 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8600278	147
4-3-2-7 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8700022	150
4-2-2-2 نتایج تعیین توالی برای لکوس های مربوط به میکروسفالی سندرمی	160
4-3-2-8 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8600236	162

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

4-3-2-9 نتایج معاینات بالینی خانواده M-152	164
4-3-2-10 نتایج معاینات بالینی خانواده M-179	166
4-3-2-11 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8700171	168
4-3-2-12 نتایج معاینات بالینی خانواده M-069	170
4-3-2-14 نتایج معاینات بالینی خانواده M-8600071	172
فصل پنجم- بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات	174
5-1 بحث	173
5-2 نتیجه گیری	181
5-3 پیشنهادات	183

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول 1-1 فراوانی عقب ماندگی ذهنی در جهان	2
جدول2-1 علل میکروسفالی	4
جدول 3-1 متغیرها	12
جدول 1-2| جایگاه های شناخته شده MCPH	19
جدول 2-2| جهش های گزارش شده در میکروسفالین	23
جدول 3-2| جهش های گزارش شده در CDK5RAP2	29
جدول 4-2| جهش های گزارش شده در ژن *CENPJ*	30
جدول 5-2| جهش های گزارش شده در*ASPM*	35
جدول 6-2 جهش های گزارش شده در ژن *STIL*	44
جدول 7-2 جهش های گزارش شده در ژن *PCNT2*	54
جدول 8-2 جهش های گزارش شده در ژن *MECP2*	62
جدول 9-2 جهش های گزارش شده در ژن *MECP2*	69
جدول 1-3 معیارهای تشخیصی نوع میکروسفالی	90
رکرهای STR	110

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

جدول 3-3 برنامه PCR مورد استفاده جهت انجام PCR مارکرهای STR	111
جدول 4-3| توالی های 33 جفت پرایمر مورد استفاده جهت تکثیر کل ژن *ASPM*	118
جدول 5-3 |طول محصول PCR، دماهای استفاده شده برای هر یک از پرایمرهای ژن ASPM	121
جدول 6-3| سیکل های حرارتی مورد استفاده جهت تکثیر تمام اگزون های ژن *ASPM*	122
جدول 7-3| درصد مناسب ژل آگارز برای قطعات با طول متفاوت	123
جدول 1-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8600570	131
جدول 2-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8700113	134
جدول 3-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8700149	137
جدول 4-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8700173	140
جدول 5-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-238	143
جدول 6-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8600278	146
جدول 7-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8700022	149
جدول 8-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8600236	161
جدول 9-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-152	163
جدول 10-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-179	165
جدول 11-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8700171	167
جدول 12-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-069	169
جدول 13-4| نتایج ضریب هوش و اندازه های دور سر و قد برای افراد مبتلا خانواده M-8600071	171
جدول 14-4 نتایج آنالیز توالی های DNA در خانواده های M-8600236، M-179 و M-152	172
جدول1-5| فراوانی کم توانی ذهنی در کشورهای مختلف جهان	174
جدول 2-5 نتایج آنالیز توالی های DNA	180

فهرست شکل ها و عکس ها

عنوان	صفحه

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

شکل 2-1| پروتئینی میکروسفالین	24
شکل 2-2| نتایج RT-PCR در بافت های جنین انسان	27
شکل 2-3| نقشه ژنتیکی مارکرها برروی کروموزوم 15	32
شکل 2-4| سیتوژنتیک مولکولی ترانسلوکاسیون بالانس(q31;P15.3)(1; 4) t	34
شکل 2-5| ساختار اگزون های ژن *ASPM* و پروتئین ASPM	39
شکل 2-6| واریانت های مختلف ASPM در بافت های جنین.	42
شکل 2-7 ناحیه ژن های کاندید لکوس MCPH7 بین مارکرهای D1S2797 و D1S417	44
شکل 2-8 محل قرارگیری جهش های مختلف شناسایی شده در ژن *PCNT2*	55
شکل 2-9 مدلی از نقش PCNT در مسیر سیگنالی ATR در پاسخ به توقف میتوزی در مرحله گذر از G2 به M	57
شکل 2-10 ساختار احتمالی دامین MBD	61
شکل 2-11 ژن*MECP2* و برخی از جهش های آن	65
شکل 2-12 ساختار ژنتیکی *COH1* و پیرایش آلترنیتیو آن	68
شکل 2-13 ساختار سه بعدی پروتئین COH1	70
شکل 2-14 توپولوژی غشایی دامین های COH1	71
شکل 2-15 الگوی بیان COH1 در بافت های مختلف انسان	72
شکل 2-16 ساختار ژن *RPS6KA3* و تعدادی از جهش های گزارش شده در این ژن	80
شکل 2-17	تکرارهای مارکرهای STRs	85
شکل 2-18	چگونگی توارث مارکرهای STRs را نشان می دهد	86
شکل 3-1	نمودار اندازه دور سر	89
شکل 3-2 لام کروموزوم با پراکندگی کم	96
شکل 3-3 لام کروموزوم با پراکندگی زیاد	96
شکل 3-4 لام کروموزوم با یکنواختی مناسب	96
شکل 3-5 شکل شماتیک از کشت سلول	98
شکل 3-6	شکل شماتیک موقعیت مارکرهای STRs نسبت به یکدیگر و نسبت به ژن مورد نظر	106
M 8609570	130

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

شکل 2-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-8600570	132
شکل 3-4	شجره خانواده M-8700113	133
شکل 4-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-8700113	135
شکل 5-4	شجره خانواده M-8700149	136
شکل 6-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-8700149	138
شکل 7-4	شجره خانواده M- 8700173	139
شکل 8-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-8700173	141
شکل 9-4	شجره خانواده M-238	142
شکل 10-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-238	144
شکل 11-4	شجره خانواده M-8600278	145
شکل 12-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-8600278	147
شکل 13-4	شجره خانواده M-8700022	148
شکل 14-4| ژل های پلی آکریل آمید خانواده M-8700022	150
شکل 15-4	نتایج آنالیز توالی های DNA در فرد IV:6 از خانواده M-8600570	151
شکل 16-4	نتایج آنالیز توالی های DNA در فرد IV:1 از خانواده M-8700113	153
شکل 17-4	نتایج آنالیز توالی های DNA در فرد IV:1 از خانواده M-8700173	155
شکل 18-4	نتایج آنالیز توالی های DNA در فرد V:3 از خانواده M-238	157
شکل 19-4	شجره خانواده M-8600236	160
عکس 1-4 فرد پروباند خانواده M-8600236	161
شکل 20-4	شجره خانواده M-152	162
عکس 1 -4 افرد پروباند خانواده M-152	163
شکل 21-4	شجره خانواده M-179	164
عکس 2-4 افرد مبتلای خانواده M-179	165
شکل 22-4	شجره خانواده M-8700171	166
عکس 3-4 فرد پروباند خانواده M-8700171	167
[illegible]	168

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

عکس 4-4 افرد مبتلای خانواده M-069	169
شکل 24-4	شجره خانواده M-8600071	170
عکس 5-4 افرد مبتلای خانواده M-8600071	171

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

فصل اول

کلیات تحقیق

1-1 بیان مسأله

عقب ماندگی عبارت است از پایین بودن کارایی عقلی و محدودیت حداقل در دو زمینه از زمینه هایی چون برقراری ارتباط، توانایی مراقبت از خود، زندگی خانوادگی، مهارت های اجتماعی، کنار آمدن با اجتماع، بهداشت و رعایت ایمنی. به فردی مبتلا به عقب ماندگی ذهنی گفته می شود که دارای سه ویژگی زیر باشد(1) .

1. سطح ضریب هوشی(IQ)[1] پایین تر از 70 تا 75
2. محدودیت در انجام کارهای شخصی، اجتماعی و ارتباطی
3. بروز هر یک از علایم ذکر شده در سن زیر 18 سالگی

لوکاسون و همکارانش درسال 1992 بیش از 350 عامل درگیر در ایجاد عقب ماندگی ذهنی را شناسایی کردند(1)که بخش عمده ای از عقب ماندگی های ذهنی ناشی از اختلال در عوامل ژنتیکی می باشند، حدود 50 درصد از کل ژن های بیان شونده در بدن انسان در مغز نیز بیان می شوند لذا عوامل ژنتیکی نقش بسیار مهم و روشنی را در بروز عقب ماندگی ذهنی دارا هستند. بیش از 700 بیماری ژنتیکی همراه با عقب ماندگی ذهنی هستند، که این خود نقش مهم عوامل ژنتیکی را در ایجاد عقب ماندگی ذهنی نشان می دهد. عوامل ژنتیکی ایجادکننده عقب ماندگی ذهنی در سطح کروموزم ها و ژن ها باعث ایجاد این معلولیت می شوند(2).

فراوانی عقب ماندگی ذهنی در هر کشوری بین2-4 درصد متغیر است (4). بر اساس آمار WHO[2] در سال 1994 تقریباً 156 میلیون نفر یعنی 3٪ از جمعیت جهان مبتلا به عقب ماندگی ذهنی بودند، که فراوانی آن ها در جدول زیر نشان داده شده است (3).

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

جدول 1-1 فراوانی عقب ماندگی ذهنی در جهان(3)

آفریقا	20/310/000
استرالیا	5/250/000
آسیا	97/710/000
اروپا	15/390/000
آمریکای لاتین	13/800/000
آمریکـــــای شمالی	8/610/000

میکروسفالی[1] به معنای کاهش در اندازه ی دور سر (OFC)[2] به اندازه ی 3 درجه کمتر از انحراف معیار (3- SD) است که این کاهش براثر کاهش درحجم مغز ایجاد مـــی شود(5). به دلیل رشد مغز و فشار آن به استخوان های جمجمه در دوران جنینی و پس از تولد اندازه ی سر در انسان افزایش می یابد، بنابراین اندازه گیری دور سر می تواند به صورت تقریبی حجم مغز را نشان دهد. از آن جایی که 55٪ مغز انسان را قشر آن تشکیل می دهد افراد میکروسفال با توجه به کاهش رشد مغز در آن ها دارای قشر مغزی کمتری نسبت به افراد نرمال هستند و اکثر آن ها عقب ماندگی ذهنی دارند(5). بنابراین میکروسفالی ارتباط تنگاتنگی با عقب ماندگی ذهنی دارد، افراد با اندازه دورسرکمتر ازSD 3 وهوش طبیعی در مواردی گزارش شده اند ولی افراد با اندازه دورسر، 4SD- و یا کمتر وهوش طبیعی خیلی نادر هستند(6).

میکروسفالی را می توان به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم کرد(5) :

- میکروسفالی اولیه که تا 32 هفتگی دوران بارداری ایجاد می شود.
- میکروسفالی ثانویه که پس از تولد ایجاد می شود.

اکثر نورون ها تا 21 هفتگی دوران جنینی ایجاد می شوند، ولی اتصالات دندریت ها و تشکیل میلین، اکثراً بعد از تولد اتفاق می افتد. بنابراین میکروسفالی اولیه براثر کاهش تعداد نورون ها ایجاد می شود، درحالی که میکروسفالی ثانویه که در آن تعداد نورون ها در حد طبیعی است، در اثر کاهش اتصالات ویا فعالیت دندریت ها ایجاد می شود (5).

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب (MCPH) [1] یک بیماری رشد سلول های عصبی است که با دو ویژگی مشخص می شود؛ میکروسفالی در بدو تولد و عقب ماندگی ذهنی غیر پیش رونده. MCPH نتیجه ی اختلال درتقسیم میتوز سلول های پیش ساز عصبی است(5). همه ی افراد دارای میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب عقب ماندگی ذهنی دارند که شدت عقب ماندگی ذهنی در این افراد از خفیف تا متوسط متغیر است(7).

بر اساس تقسیم بندی دیگر میکروسفالی به دو دسته طبقه بندی می شود(8) :

- میکروسفالی سندرمی: مبتلایان به جز عقب ماندگی ذهنی علایم بالینی دیگری نیز دارند.
- میکروسفالی غیر سندرمی: عقب ماندگی ذهنی تنها علامت بالینی در این گونه مبتلایان است.

تا کنون بیش از 500 سندرم همراه با میکروسفالی گزارش شده است که می توان به سندرم های سکل، کوهن، رت و کافین لاری اشاره کرد(9).

علل میکروسفالی را می توان طبق جدول 2-1 خلاصه کرد(10):

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

جدول2–1 علل میکروسفالی(10)

علل ژنتیکی میکروسفالی
میکروسفالی اتوزومی مغلوب
میکروسفالی اتوزومی غالب
میکروسفالی وابسته به X
کروموزومی (نادر؛ نوآرایی های متعادل و کروموزوم حلقوی)
میکروسفالی های سندرمی
سندرم های حذف کروموزومی (Williams syndrome, Wolf-Hirschhorn syndrome, Miller-Dieker syndrome)
سایر سندرم های همراه با میکرو سفالی و دیگر ناهنجاری ها
سندرم Lymphedema, microcephaly, chorioretinopathy
سندرم Feingold
سندرم Cornelia de Lange
سندرم Smith-Lemli-Opitz
ناهنجاری های کروموزومی (تریزومی های13و 18و 21)
هولوپروسنسفالی
بیش از 450 مورد دیگر در دیتابیس OMIM
علل محیطی میکروسفالی
انسفالوپاتی ایسکمیک-هیپوکسی
عفونت داخل رحمی(سرخک، سیتومگالوویروس، توکسوپلاسما)
تراتوژن ها
الکل
هیدانتوئین
اشعه رادیواکتیو
فنیل کتونوری مادر

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com

تا کنون یازده جایگاه ژنی مختلف برای عقب ماندگی ذهنی اتوزومی مغلوب غیرسندرمی شناسایی شده که از بین آنها هفت جایگاه ژنی وابسته به میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب می باشند (10).

هفت جایگاه ژنی که با میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب همراه هستند عبارتند از : MCPH1، MCPH2، MCPH3، MCPH4، MCPH5، MCPH6 (11) و MCPH7 (12). MCPH1 جایگاه ژن میکروسفالین ، MCPH3 جایگاه ژن *CDK5RAP2*، MCPH5 جایگاه ژن *ASPM* ، MCPH6 جایگاه ژن*CENPJ* (11) و MCPH7 جایگاه ژن *STIL*، هستند (12).

علاوه بر این هفت جایگاه ژنی، محیط هم می تواند مولد میکروسفالی اولیه باشد. عوامل محیطی مختلفی به عنوان عامل ایجاد کننده میکروسفالی گزارش شده اند، از جمله این عوامل عبارتند از: عفونت های داخل رحمی، مصرف داروهای خاص و قرار گرفتن مادر در برابر اشعه در دوران بارداری (13).

سندرم سکل یکی از سندرم های همراه با میکروسفالی و با توارث اتوزومی مغلوب است که با علائم کوتاهی قد، تأخیر در رشد پیش از تولد، میکروسفالی شدید، عقب ماندگی ذهنی شدید و سر "پرنده ای شکل" مشخص می شود(14). در 15-25% موارد بیماری علائم هماتولوژیکی و شکست کروموزومی نیز دیده شده است. علاوه بر هتروژن بودن علائم بالینی، این بیماری از نظر ژنتیکی نیز هتروژن است (14). تاکنون چهار جایگاه ژنی مختلف برای آن شناسایی شده است(15). این چهار جایگاه عبارتند از: SCKL1 جایگاه ژن *ATR* ، SCKL2، SCKL3 (16) و SCKL4 جایگاه ژن *PCNT* (15). با توجه به شدید بودن عقب ماندگی ذهنی در افراد مبتلا، خانواده های درگیر به کمک های اجتماعی نیاز دارند ونیز به دلیل اختلالات هماتولوژیک از قبیل آنمی، لوسمی حاد میلوئیدی و پان سیتوپنی درمان ها و مراقبت های پزشکی نیز در مورد این افراد باید انجام گیرد(14).

سندرم کوهن یک بیماری نادر اتوزومی مغلوب با علائم بالینی مختلفی است که با عقب ماندگی ذهنی، میکروسفالی پس از تولد، چهره ی دیسمورفیک، رتینوپاتی پیگمانته، نزدیک بینی، نوتروپنی های متناوب مشخص می شود (17). سندرم کوهن به ژن *COH1* که روی کروموزوم 8q قرار دارد پیوستگی نشان داده است. این ژن یک ژن بزرگ با 62 اگزون است که تا کنون عملکرد آن به طور کامل مشخص نشده است. جهش در این ژن در بیمارانی از کشورهای مختلف از جمله کشورهای فنلاند، عمان، عربستان سعودی، ژاپن و فرانسه گزارش شده است (18).

سندرم رت یک بیماری نادر ژنتیکی است که الگوی توارث آن سال ها، از زمانی که Andreas Rett و Bengt Hagberg کودکی را با علائم نورولوژیک همراه با اختلالات رشد و حرکات استرئوتیپی گزارش کردند سوال محققین بوده است. در سال 1999 کشف یک جهش در ژن *MECP2* این احتمال را تقویت کرد که سندرم رت یک بیماری وابسته به X غالب است (19).

created with an unlicensed copy of
nitroPDF printer driver
upgrade online at www.nitropdf.com