





دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

گروه آموزشی ژنتیک

پایان نامه جهت دریافت مدرک کارشناسی ارشد

عنوان :

بررسی اختلالات ساب تلومریک در ۳۰ فرد مبتلا به عقب مانده ذهنی با علت نامشخص و والدین غیر

خویشاوند با استفاده از روش تکثیر پروب های چند گانه وابسته به اتصال (MLPA)

نگارنده:

مصطفی نجفی

استاد راهنما:

دکتر فرخنده بهجتی

اساتید مشاور:

دکتر حسین نجم آبادی

دکتر کیمیا کهریزی



دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

تاییدیه اعضای هیات داوران

پایان نامه: آقای مصطفی نجفی

به شماره دانشجویی: ۸۷۱۹۰۱۰۰۵ در رشته: ژنتیک مقطع: کارشناسی ارشد

تحت عنوان: "بررسی اختلالات ساب تلومریک در ۳۰ فرد مبتلا به عقب مانده ذهنی با علت نامشخص و والدین غیر خویشاوند با استفاده از روش تکثیر پروب های چندگانه وابسته به اتصال MLPA"

بر اساس مصوبات شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه و با حضور هیأت داوران در تاریخ: ۸۹/۱۲/۲۸

دفاع گردید و نمره ۱۸ (هجده نمره) با امتیاز: عالی به ایشان تعلق گرفت.

هیات داوران

۱. استاد راهنما: سرکار خانم دکتر فرخنده بهجتی

۲. اساتید مشاور: ۱) جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی

۲) سرکار خانم دکتر کیمیا کهریزی

۳. اساتید داور: ۱) سرکار خانم دکتر الهه کیهانی

۲) سرکار خانم دکتر روشنک وامقی

۴. نماینده دفتر تحصیلات تکمیلی:

تعهد نامه چاپ مطالب و مقالات مستخرج از پایان نامه یا رساله های دانشجویان دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

با عنایت به اینکه هر گونه مقاله استخراج شده از پایان نامه یا رساله و یا چاپ و انتشار بخشی یا تمام مطالب آن مبین قسمتی از فعالیتهای علمی- پژوهشی دانشگاه می باشد بنابراین اینجانب **مصطفی نجفی** دانش آموخته رشته ژنتیک متعهد می شوم که موارد ذیل را کاملاً رعایت نمایم.

۱. در صورت اقدام به چاپ هر مقاله ای از مطالب پایان نامه، خود را بعنوان دانش آموخته دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی معرفی نمایم و درج نام و آدرس محل دیگری خوداری کنم.

۲. در صورت اقدام به چاپ بخشی از یا تمام پایان نامه یا رساله خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به اطلاع "انتشارات" و "دفتر تحصیلات تکمیلی" دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی برسانم.

۳. در صورت اقدام به چاپ پایان نامه یا رساله در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را درج نمایم:

" کتاب حاضر حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته ژنتیک می باشد که در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی به راهنمایی سرکار خانم دکتر فرخنده بهجتی و مشاوره جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی و سرکار خانم دکتر کیمیا کهریزی انجام و در سال ۱۳۹۰ از آن دفاع شده است."

۴. به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک در صد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به انتشارات دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی اهداء نمایم.
(دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد).

۵. در صورت عدم رعایت بند ۴، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تادیه می کنم.

۶. قبول می نمایم و تعهد می کنم که در صورت خوداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند. علاوه به دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی حق می دهم به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه معادل وجه مذکور در بند ۵ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

اینجانب مصطفی نجفی دانشجوی رشته ژنتیک مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آنرا بدون قید و شرط قبول می نمایم، و به انجام آن ملتزم می شوم.

مصطفی نجفی
نام و نام خانوادگی

امضاء و تاریخ

۹۰۲/۲۲۴

تشکر و قدر دانی

از استاد راهنمای گرامی سرکار خانم دکتر فرخنده بهجتی که در طول دوران دانشجویی همواره از

راهنمایی‌های ایشان بهره‌بردم بسیار سپاس گزارم.

جناب آقای دکتر نجم آبادی که با حمایت‌ها و راهنمایی‌هایشان و استفاده از نمونه‌های ارجاعی برای طرح

عقب ماندگی ذهنی در انجام و پیشبرد این پژوهش مرا یاری رساندند.

سرکار خانم دکتر کهریزی که در معرفی و ارجاع بیماران و مشاوره آنها مرا یاری رساندند.

کلیه پزشکان و متخصصین که در دادن نمونه و اطلاعات بالینی از سایر مراکز با این پروژه همکاری نمودند.

سرکار خانم ساغر قاسمی فیروزآبادی و جناب آقای دکتر مهرداد نوروزی نیا که در راه اندازی و انجام

آزمایشات کمکهای شایانی کردند.

چکیده فارسی :

« بررسی اختلالات ساب تلومریک در ۳۰ بیمار عقب مانده ذهنی با علت نامشخص و والدین غیر خویشاوند با

استفاده از روش تکثیر پروب های چندگانه وابسته به اتصال (MLPA)»

علل عقب ماندگی ذهنی که شایعترین علت معلولیت شدید در بچه ها می باشد در بیش از ۵۰ درصد موارد ناشناخته است (۳) و گمان می رود که منشاء آنها ژنتیکی باشد. ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد شدید عقب ماندگی ذهنی دارای یک نوع ناهنجاری کروموزومی می باشند که با روش های روتین سیتوژنتیک قابل شناسایی می باشند. از طرفی ناهنجاریهای کوچک کروموزومی (کمتر از ۴Mb) با روشهای روتین سیتوژنتیک قابل شناسایی نبوده و با روش هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH) می توان آنها را شناسایی نمود.

نواحی انتهایی کروموزوم ها غنی از ژن می باشند و مطالعات مختلف دال بر آن دارند که ناهنجاریهای این نواحی می توانند یکی از علل اصلی ایجاد عقب ماندگی ذهنی باشند. همچنین ۷-۵ درصد موارد واجد کاریوتایپ نرمال با استفاده از روش FISH دارای اختلالات ساب تلومریک هستند که تا ۷۰ درصد آنها می توانند ارثی باشند. استفاده از روش FISH با پروب های چندگانه برای مناطق ساب تلومریک روشی دقیق ولیکن وقت گیر و گران قیمت می باشد. با این وجود استفاده از روش های جدیدتر نظیر روش تکثیر پروب های چندگانه وابسته به اتصال (MLPA) مطرح می باشد. MLPA روشی جدید بمنظور بررسی مناطق حذف و اضافه در ژنوم می باشد. مطالعات متعددی که با استفاده از MLPA برای بررسی ناهنجاریهای ساب تلومریک صورت گرفته میزان ناهنجاری را ۲۹-۲ درصد

گزارش دادند. این روش از دقت بالایی برای تشخیص ناهنجاریهای ساب تلومریک برخوردار بوده و بمراتب سریعتر و ارزانتر از FISH است و بنابراین قابل دسترس تر برای بیماران میباشد. تنها عیب این روش این است مواردی که بصورت ناهنجاری تشخیص داده می شود باید توسط تکنیک های دیگر مثل FISH یا کیت های دیگر مورد تایید قرار بگیرد.

در مرکز تحقیقات ژنتیک طی یک مطالعه پژوهشی برای بررسی ناهنجاری های ساب تلومریک کروموزومی با روش MLPA در ۳۰ فرد مبتلا به عقب مانده ذهنی با علت نامشخص و حاصل ازدواج غیر خویشاوندی و واجد کاریوتایپ و آزمایشات متابولیک نرمال مورد بررسی قرار گرفتند که بیماران انتخاب شده دارای ضریب هوشی کمتر از ۷۰ و اکثراً فاقد بدشکلی بوده و هیچکدام سندرم ژنتیکی خاصی نداشتند.

MLPA برای نواحی ساب تلومریک ابتدا بوسیله کیت SALAS MLPA KIT P۰۳۶-E۱ انجام شد و در مواردی که ناهنجاری تشخیص داده شد برای تایید کیت SALAS MLPA KIT P۰۷۰-A۲ مورد استفاده قرار گرفت در بررسی انجام شده فقط یک بیمار (۳/۳ درصد) ناهنجاری ساب تلومریک داشت که واجد دوپلیکاسیون ناحیه ساب تلومریک بازوی کوتاه کروموزوم p X/Y بود. طی آزمایشاتی که بر روی مادر و یکی از فرزندان خانواده پروباند انجام شد نشان داده شد که همین ناهنجاری را دارند. مادر هیچ گونه علائم بالینی خاصی ندارد ولی هر دو فرزند عقب ماندگی ذهنی از نوع شدید و دارای علائم آتاکسی و پمفیگوس می باشند، بنابراین به احتمال زیاد این ناهنجاری پلی مورفیسم بوده و علت عقب ماندگی ذهنی نمی باشد.

لغات کلیدی: عقب ماندگی ذهنی با علت ناشناخته- ناهنجاریهای ساب تلومریک-MLPA

فهرست مطالب :

چکیده فارسی.....

فصل اول : کلیات تحقیق

- ۱-۱ بیان مساله..... ۲
- ۱-۲ اهمیت و ضرورت..... ۶
- ۱-۳ تعریف واژه ها..... ۸
- ۱-۴ هدف از اجرای تحقیق..... ۱۱
- ۱-۴-۱ هدف کلی ۱۱
- ۱-۴-۲ اهداف اختصاصی..... ۱۱
- ۱-۴-۳ اهداف کاربردی..... ۱۱
- ۱-۵ فرضیه..... ۱۲
- ۱-۶ سؤال..... ۱۲

فصل دوم: بررسی تحقیقات پیشین و مبانی نظری تحقیق

- ۲-۱ بررسی تحقیقات پیشین و مبانی تحقیق..... ۱۴
- ۲-۲ تعریف عقب ماندگی ذهنی ۱۸
- ۲-۳ سطوح عقب ماندگی ذهنی ۱۹

- ۲-۴- انواع عقب ماندگی ذهنی.....۲۰
- ۲-۵- علل عقب ماندگی ذهنی.....۲۵
- ۲-۶- عوامل وراثتی۲۵
- ۲-۷- شیوع اختلالات ژنتیکی۲۵
- ۲-۸- انواع اختلالات ژنتیکی در اتیولوژی عقب ماندگی ذهنی۲۶
- ۲-۹- اختلالات کروموزومی.....۲۷
- ۲-۹-۱- آنیوپلویدی (ناهنجاری عددی).....۲۷
- ۲-۹-۲- ناهنجاری های ساختاری کروموزوم ها.....۲۷
- ۲-۹-۲-۱- نوآرایی های نامتعادل.....۲۸
- ۲-۹-۲-۱- حذف.....۲۸
- ۲-۹-۲-۲- دوپلیکاسیون.....۲۹
- ۲-۹-۲-۳- کروموزوم های حلقوی.....۲۹
- ۲-۹-۲-۴- ایزو کروموزوم ها.....۳۰
- ۲-۹-۲-۵- کروموزوم های دو سانترومری۳۰
- ۲-۹-۲-۲- نوآرایی های متعادل.....۳۱
- ۲-۹-۲-۱- واژگونی ها.....۳۱
- ۲-۹-۲-۲- جابجایی ها.....۳۳
- ۲-۹-۲-۲-۱- جابجایی های متقابل۳۳

- ۳۳.....۲-۹-۲-۲-۲-۱- جابجایی و برتسونی.....
- ۳۴.....۲-۹-۲-۲-۲- دخولها.....
- ۳۴.....۲-۹-۲-۲-۴- کروموزوم های نشاتگر.....
- ۳۵.....۲-۱۰- ناهنجاری های کروموزومی در ناحیه ساب تلومر.....
- ۳۵.....۲-۱۰-۱ ناحیه ساب تلومریک.....
- ۳۸.....۲-۱۱ مطالعه نوآرایی ها در ساب تلومرها در بیماران عقب مانده ذهنی.....

فصل سوم: روش تحقیق

- ۴۹.....۳-۱ روش شناسی تحقیق.....
- ۴۹.....۳-۱-۱ نوع مطالعه.....
- ۴۹.....۳-۱-۲- جامعه آماری.....
- ۴۹.....۳-۱-۳ نمونه برداری و روش نمونه گیری.....
- ۵۰.....۳-۱-۴ معیارهای انتخاب بیماران.....
- ۵۰.....۳-۱-۵ روش جمع آوری داده ها.....
- ۵۰.....۳-۱-۶ ملاحظات اخلاقی پژوهش.....
- ۵۱.....۳-۲-۱ نمونه برداری جهت بررسی سیتوژنتیکی.....
- ۵۱.....۳-۲-۲ دستورالعمل کشت و هاروست خون محیطی.....

۵۱.....	۳-۲-۳ برداشت یا هاروست
۵۲.....	۳-۲-۴ مرحله لام گیری
۵۳.....	۳-۲-۵ مرحله نواری بندی G
۵۴.....	۳-۲-۶ آنالیز کروموزومی
۵۶.....	۳-۳ استخراج DNA
۵۸.....	۳-۴ آزمایش Fragile X
۵۹.....	۳-۵ اساس و روش MLPA
۶۵.....	فصل چهارم : نتایج تحقیق
۷۰.....	فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

فصل اول

کلیات تحقیق

۱-۱ بیان مسئله

عقب ماندگی ذهنی^۱(MR) یک اختلال عمومی قبل از سن بلوغ می باشد که نقص در عملکردهای شناختی و در دو یا بیش از دو رفتارهای سازشی توصیف می شود. عقب ماندگی ذهنی با بهره هوشی (IQ)^۲ زیر ۷۰ تعریف میشود.

عقب ماندگی های ذهنی را به دو گروه تقسیم میکنند:

۱- عقب ماندگی ذهنی سندرومی: این گونه عقب ماندگی های ذهنی دارای نقایص ذهنی همراه با دیگر علایم و نشانه های رفتاری و بالینی هستند.

۲- عقب ماندگی ذهنی غیر سندرومی: این نوع عقب ماندگی ها اشاره دارد به نقایص ذهنی بدون ناهنجاریها و علایم بالینی.

عقب ماندگی ذهنی یک زیرگونه از ناتوانی ذهنی^۳ است اگر چه این واژه در حال حاضر توسط کشورهای انگلیسی زبان بعنوان یک نام نیک^۴ برای MR بکار میرود، بنابراین ناتوانی ذهنی یک مفهوم کلی است و شامل نقایص ذهنی که متوسط هستند و بعنوان عقب ماندگی ذهنی ارزیابی می شوند. ناتوانی های فکری که از طریق آسیب های مغزی یا بیماریهای نورودژنرتیو شبیه دمانس^۵ که بعدا در زندگی ایجاد می شوند ممکن است در هر سنی ظاهر شوند. حداقل ۶۰ درصد علل عقب ماندگی ذهنی شدید منشاء ژنتیکی داشته و علت آن نقص در ژنها و کروموزم ها است (۱). یکی از مشکلات مطرح در عقب ماندگی

¹ Mental Retardation

² Intelligence Quotient

³ Intellectual Disability

⁴ Euphemism

⁵ Dementia

ذهنی این است که منشاء دقیق آن در اکثر موارد هنوز نامشخص است. بیش از ۸۰۰ بیماری ژنتیکی از بیش از ۱۸۰۰۰ نوع لیست برداری شده توسط مک کوزیک در ارتباط با عقب ماندگی ذهنی می باشند (۲، ۳). ۳ الی ۷ درصد بیماران با اختلالات متابولیکی عقب ماندگی ذهنی دارند (۳). نقص های کروموزومی در ۲۸-۴٪ و عوامل محیطی در ۳۰-۱۰ درصد موارد (۴) مشخص شده است. اکثر ناهنجاریهای کروموزومی غیر متعادل از نوع اتوزومی در ارتباط با عقب ماندگی ذهنی می باشند.

با روش های روتین سیتوژنتیک با قدرت تفکیک بالای باندینگ GTG می توان ناهنجاریهای کروموزومی تا 4Mbp را تشخیص داد (۵) ولیکن برای ناهنجاریهای کوچکتر کروموزومی بایستی از تکنیک های سیتوژنتیک ملکولی از جمله هیبریداسیون فلورسانس درجا^۱ (FISH) استفاده نمود (۶). اختلالات کروموزومی در مناطق ساب تلومریک^۲ یکی از علل شایع عقب ماندگی ذهنی با علت نامشخص می باشد (۷) و (۸).

نواحی ساب تلومریک مناطق فوق العاده فعال از نظر نسخه برداری و متنوعی اند که نزدیک انتهای کروموزومها، مابین توالی های منحصر به فرد هر کروموزوم و توالی های ویژه تلومری که انتهای هر کروموزوم رامی پوشانند قرار دارند و غنی از ژن می باشند. به خاطر ساختار و عملکرد منحصر بفرد مناطق ساب تلومری از جمله غنی بودنشان برای ژنهای کاذب و ژنهایی که منجر به جفت شدن نادرست^۳ در میوز شده و متاقبا میزان نوترکیبی در نواحی تلومری افزایش می یابد، پیشنهاد گردیده عدم توازی که این نواحی را درگیر کند ممکن است از عوامل مهم در ایجاد عقب ماندگی ذهنی با علت ناشناخته^۴ (IMR) باشد.

^۱ Fluorescent in situ Hybridization

^۲ Subtelomeric

^۳ Mispairing

^۴ Idiopathic Mental Retardation

میزان ناهنجاریهای ساب تلومریک در این بیماران حدود ۷-۵٪ میباشد (۸). در یک گزارش (۹) ۷۰٪ این موارد از نوع ارثی گزارش شده است. این در حالی است که روش های روتین سیتوژنتیک کاریوتایپ این موارد را نرمال گزارش داده اند.

نواحی انتهایی کروموزوم ها غنی در ژن می باشند و مطالعات مختلف دال بر آن دارند که ناهنجاریهای این نواحی می توانند یکی از عوامل اصلی ایجاد عقب ماندگی ذهنی و مالفورماسیون های چندگانه باشند. امروزه با استفاده از پروب های ساب تلومریک ویژه هر یک از کروموزوم های چندین سندرم جدید شناسایی شده اند. بعنوان مثال سندرم حذف 1P36 (انتهای بازوی کوتاه کروموزوم ۱) (۱۲) و سندرم حذف 22q13.3 (انتهای بازوی بلند کروموزوم ۲۲) (۱۳) و چندین ناهنجاری اوتیسم (۱۴) در ارتباط با ناهنجاریهای ساب تلومریک کروموزوم شناسایی شده اند.

در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی طبق یک طرح پژوهشی برای بررسی ناهنجاریهای کروموزومی در ۱۴۷ بیمار عقب مانده ذهنی با استفاده از روشهای روتین سیتوژنتیک میزان ناهنجاریهای کروموزومی ۷ درصد گزارش شد. لذا بمنظور دقیق تر نمودن میزان ناهنجاریهای کروموزومی در بیماران عقب مانده ذهنی ارجاعی به مرکز تحقیقات ژنتیک این بررسی انجام می گیرد. استفاده از روش هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH) با پروب های چند گانه برای مناطق ساب تلومریک روشی دقیق ولیکن وقت گیر و گرانقیمت می باشد. معهذاً استفاده از روشهای جدیدتر نظیر (M A P H) (15) array ، (16) CG H و (17,18) ML PA¹ مطرح میباشد. روش تکثیر پروب های چند گانه وابسته به اتصال (MLPA) روشی جدید بمنظور بررسی مناطق حذف و اضافه در ژنوم میباشد. این روش از دقت بالایی برای تشخیص ناهنجاریهای ساب تلومریک برخوردار بوده و بمراتب سریعتر و ارزاتر از FISH است و

¹ Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification

بنابراین دسترسی آن برای بیماران راحت تر می باشد (۱۹). در این مطالعه بیماران که دارای عقب مانده ذهنی با علت نامشخص بوده و حاصل ازدواج غیر خویشاوندی میباشند و در خانواده حداقل دو نفر مبتلا هستند و الگوی توارثی غیر وابسته به X بوده و بیمار واجد و یا فاقد آنومالی مشخص بوده و به مرکز تحقیقات ژنتیک ارجاع داده شده اند، پس از انجام کاریوتیپ و انجام آزمایش X شکننده روی بیماران فوق، ۳۰ بیمار از میان کلیه مواردی که دارای کاریوتیپ نرمال و فاقد X شکننده هستند و همچنین تست متابولیک برای ۳۰ بیماری شایع متابولیکی همراه با عقب ماندگی ذهنی از جمله ¹MMA, ²PKU, ³CPT1, ⁴CPT2, ⁵MSUD, ⁶MCAD, ⁷LCAD و گالاکتوزوزومیا و هیپوتیرویدیسم انجام شد. و این بیماران با این شرایط برای مطالعه انتخاب گردیدند.

در مواردی که بازآرایی ساب تلومریک تشخیص داده می شد وضعیت ارثی بودن آنها و تشخیص قبل از تولد در مطالعات تکمیلی توصیه می گردید. در این مطالعه شاید بتوان مناطق ژنی درگیر در ایجاد عقب ماندگی ذهنی را شناسایی نمود.

¹ Methylmalonic Aciduria

² Phenylketonurla

³ Carnitine Palmitoyltransferase-1

⁴ Carnitine Palmitoyltransferase-2

⁵ Maple Syrup Urine Disease

⁶ Medium Chain acyl CoA Dehydrogenase

⁷ - Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase

۱-۲ اهمیت و ضرورت :

شیوع اختلال عقب ماندگی ذهنی بیشتر از شیوع فلج مغزی ، ۲۸ برابر بیشتر از نقایص لوله عصبی مثل اسپاندا ایفیدا ، ۲۵ برابر شایع تر از نابینایی مطلق و ۵۰ برابر شایع تر از ناشنوایی است (۱۱). برای عقب ماندگی ذهنی مرزی وجود ندارد و این بیماری تمام مرزهای جغرافیایی ، اجتماعی ، اقتصادی ، اخلاقی و فرهنگی را در می نوردد و امکان بروز این بیماری در هر خانواده ای وجود دارد ، بطوریکه براساس آمارهای منتشره ، از هر ۱۰ خانواده آمریکایی ، یک خانواده بطور مستقیم با این بیماری دست و پنجه نرم می کند . فقر فرهنگی و اقتصادی و سوء تغذیه در کشورهای فقیر آمار چشمگیرتری از این عرضه را نشان میدهد. در آمار این شیوع در کشورهای جهان سوم و آفریقا به خوبی نمایانگر این مسئله است . این بیماری هنوز هم به عنوان یکی از مشکلات حل نشده برای بشر باقی مانده است و در حقیقت به عنوان یک چالش و یک منبع استرس برای خانواده هایی که با آن دست به گریبان هستند (۱۲). بیماران که از عقب ماندگی ذهنی رنج می برند زندگی اسف باری را سپری می کنند ، زیرا بسیاری از آنها ، از خانواده های خود طرد شده و در موسسات نگهداری افراد عقب مانده ذهنی زندگی می کنند و بسته به میزان پیشرفت ناهنجاری ، جمع کثیری از این بیماران ، به دلیل عدم برخورداری از قابلیت تعلیم و تربیت ، بدون دیدن آموزش ، صرفاً زنده نگه داشته می شوند تا هنگامیکه اختلالات آنها اجازه زنده ماندن را از ایشان سلب نموده و بمیرند . کاملاً روشن است که در مورد این ناهنجاری ، صرف نظر از صدمات فرهنگی و اجتماعی ، مسائل اقتصادی و عاطفی نیز لطمات بزرگی به بشریت وارد می آورد (۱۳). از این رو شناسایی علل ایجاد کننده این بیماری به منظور پیشگیری از ابتلا و در صورت ممکن درمان مبتلایان به یکی از اهداف بزرگ محققین مرتبط با علوم پزشکی تبدیل شده است .

بر اساس آمار^۱ WHO در سال ۱۹۹۴ تقریباً ۱۵۶ میلیون نفر یعنی ۳ درصد از جمعیت جهان مبتلا به عقب به عقب به

عقب ماندگی ذهنی بودند که میزان فراوانی آنها در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- فراوانی افراد مبتلا به عقب ماندگی ذهنی بر اساس آمار WHO

آسیا	اروپا	آفریقا	آمریکای شمالی	آمریکای لاتین	استرالیا
۹۷/۰۱۷/۰۰۰	۱۵/۰۹۳/۰۰۰	۲۰/۰۱۳/۰۰۰	۸/۰۱۶/۰۰۰	۱۳/۸۰۰/۰۰۰	۵/۲۵۰/۰۰۰

بر اساس مطالعات و آمارهای بدست آمده ایران یکی از کشورهایی است که بعلا سنین و فرهنگ حاکم

بر آن و بالا بودن ازدواج های خویشاوندی و قومی دارای در صد بالایی از افراد مبتلا به عقب ماندگی ذهنی

که در بسیاری از موارد علت نامعلوم می باشد .

ناحیه ساب تلومریک که در قسمت انتهایی کروموزوم ها قرار می گیرند ، غنی از ژنها می باشند و در

رنگ آمیزی GTC-bands به صورت نواحی روشن دیده می شود که توسط تکنیک سیتوژنتیک G-

banding قابل مشاهده نیست . انتهای هر کروموزوم انسانی شامل ۲۰-۳ Kb از توالی های تکراری پشت

سر هم (TTAGGG) می باشد ، به نام توالی تلومری که برای پایداری کروموزوم ضروری است . عملکرد

تلومرها همانند یک کلاهک محافظت کننده در انتهای هر کروموزوم ضروری است تا از ادغام و تجزیه آن

جلوگیری به عمل آید . بلافاصله بعد از توالی های تکراری پشت یر هم توالی هایی بنام TAR^۲ که به طول

۳۰۰-۱۰۰۰ Kb قرار گرفته اند . توالی های TAR بین تمام کروموزومها همولوژی دارند . توالی های منحصر

بفرد DNA در نزدیکی توالی های TAR فرار گرفته اند . مطالعات مولکولی توسط یکسری پروب های

مانند FISH و array-CGH و MLPA نشان داده که بسیاری از حذف های ساب تلومریک پیچیده تر

از آن چیزی است که انتظار می رود . لذا بررسی و شناخت این ناحیه احتمالاً می تواند در تشخیص عقب

¹ World Health Organization

² Telomer Associated Repeats

ماندگی ذهنی با علت نامشخص که در جامعه ایران شایع است بکار آید . در ضمن با توجه به اختلافات ژنتیکی جمعیت ایران با جمعیت هایی که قبلا بررسی شده اند، امکان شناسایی واریانتهای جدید در ناحیه ساب تلومریک مطرح می باشد.

۱-۳- تعریف واژه ها

۱-۳-۱- پلی مورفیسم^۱ (چندشکلی های ژنتیکی):

اگر توالی ناحیه دقیقا یکسانی از DNA واقع در محل خاصی روی یک کروموزوم را در تعداد زیادی از کروموزوم های بسیاری از افراد گوشه و کنار جهان تعیین کنیم ، تشابه نسبتا زیادی بین آنها مشاهده میشود . در واقع هر قطعه ای از DNA انسان به طول حدود ۱۰۰۰ جفت باز ، به طور متوسط حاوی فقط یک جفت باز متفاوت بین دو فرد متفاوت می باشد. حالت های مختلف یک توالی خاص DNA در یک مکان کروموزومی خاص (جایگاه ژنی) را آلل می نامند. وقتی آلل ها به حدی فراوان باشند که فراوانی آللی در بیش از ۱ درصد کروموزوم ها در جمعیت عمومی یافت شوند ، آنچه را که چند شکلی کروموزومی نامیده می شود به وجود می آورند . در مقابل آلل هایی با فراوانی کمتر از یک درصد را طبق قرارداد انواع نادر می نامند . برخی آلل ها که نمایانگر ن غیررادی در توالی DNA واقع بین ژنها یا در داخل اینترون می باشند ، تاثیری بر عملکرد هیچ ژنی ندارند و صرفا با آنالیز مستقیم DNA قابل شناسایی هستند . تغییرات دیگر در توالی رمزدار خود ژنها قرار دارند و ممکن است به ایجاد انواع مختلفی از پروتئینهای نجامد که به نوبه خود امکان دارد موجب فنوتیپ های کاملا متمایز شود.

در ساختار کروموزوم ها نیز ما با پلی مورفیسم های متعددی روبرو می باشیم . به عنوان مثال :

۱- هتروکروماتین ناحیه ۱q ، ۹q ، ۱۶q ، Yq

۲- اندازه و تعداد ساتلایت ها در کروموزوم های آکروساتریک

¹ Polymorphism

۳- اندازه NOR در آکروسانتريک ها

۴- وازگونی پری سانتريک کروموزوم ۹

۱-۳-۲- عقب ماندگی ذهني با علت نامشخص:

عقب ماندگی ذهني مشکل گريبانگير جوامع بوده و باعث مشکلات فراوان روانی ، مالی و روحی برای خانواده و اجتماع می گردد. این بیماری بسیار پیچیده بوده و عوامل متعددی می تواند عامل آن باشد ، که شامل عوامل پیش و بعد از تولد می گردد. با رشد و پیشرفت در علم علت آن در بعضی موارد مشخص شده است . به عنوان مثال در سندرم دوان ، فرد مبتلا دارای یک کروموزوم ۲۱ اضافی می باشد و در این افراد عوارض و علائم موجود در فرد را می توان به آن کروموزوم اضافی نسبت داد . در این افراد که عقب ماندگی ذهني هم دارند علت عقب ماندگی ذهني مشخص است و آن اضافه بودن کروموزوم ۲۱ می باشد . اما در بسیاری از موارد مشاهده می گردد که فرد با معیارهای شناخته شده عقب ماندگی ذهني دارد اما هیچ یک از عواملی که تا به حال شناخته شده علت آن نمی باشد در این موارد گفته میشود فرد دارای عقب ماندگی ذهني با علت نامشخص می باشد.

۱-۳-۳- اختلالات ساب تلومريك :

بخش ساب تلومريك معادل 100-300kb طول داشته و مجاور تکرارهای تلومري (TTAGGG)ⁿ که طول آن معادل 3-20kb می باشد قرار دارد . ناحیه ساب تلومر شامل قطعات تکرارشونده ای است که با همدیگر فرق دارند به همین دلیل برای این ناحیه اصطلاح چهل تکه را بکارمی برند. بعضی از بخش های تکرارشونده طولی بیش از 50kb دارند، حال آنکه دیگر بخش ها کمتر از این مقدار می باشند. بعضی از این تکرارها در انتهای چندین کروموزوم یافت می شوند، حال آنکه بعضی قطعات تنها در یک کروموزوم خاص وجود دارند. سازمان بندی این ناحیه ژنومی در بین یوکاریوتهای مختلف متفاوت از هم می باشد با این حال