

بررسی علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی (آتوزومی و وابسته به ایکس) در شهرستان اهواز (۱۳۹۰-۱۳۹۱)

سعیده اکبری مبارکه^۱، الیناز اکبری آذر^۱، محمدرضا ابراهیم پور^۱، حسین نجم‌آبادی^۲، *کیمیا کهریزی^۳

چکیده

هدف: ناتوانی ذهنی در ۷۰ درصد موارد علل ژنتیکی دارد. این مطالعه به منظور شناسایی علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی و همچنین، کمک به مشاوره ژنتیک و تشخیص پیش از تولد این بیماری، در شهرستان اهواز انجام شد.

روش بررسی: در این پژوهش توصیفی که از نوع مطالعات مقطعی کاربردی است، با کمک سازمان بهزیستی شهرستان اهواز، پس از بررسی ۱۸۳ پرونده از خانوارهای تحت پوشش این سازمان، ۴۰ خانواده واجد شرایط انتخاب شدند که دارای دو فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی ارثی یا بیشتر بودند (۶۲ پسر و ۴۲ دختر) و پزشک بیماری آنها را تأیید کرده بود. سپس، برای بررسی‌های مولکولی در خانواده‌های انتخاب‌شده، از خون تمام افراد سالم و مبتلا نمونه‌گیری شد. همچنین، برای همه بیماران که در معاینات بالینی آنها اختلالات دیسمورفیک مشاهده گردید، کاریوتایپینگ انجام شد.

یافته‌ها: در بررسی کروموزومی به روش کاریوتایپ، در هیچ‌یک از نمونه‌ها ناهنجاری‌های کروموزومی مشاهده نشد. در بررسی خانواده‌ها از لحاظ ابتلا به نشانگان ایکس شکننده به وسیله آزمون‌های تشخیصی پی‌سی‌آر و ساترن‌بلات، ۳ خانوار (۷/۵ درصد) مبتلا به نشانگان ایکس شکننده بودند. همچنین، ۳ خانواده (۷/۵ درصد) دارای فرزندان میکروسفالی از نوع اتوزومی مغلوب اولیه بودند که پس از بررسی‌های آنالیز پیوستگی در آنها، هیچ‌یک از خانواده‌ها به جایگاه‌های مربوط (ام.سی.پی.اچ) پیوستگی نشان نداد. علاوه بر این، در بررسی خانوارها از لحاظ ابتلا به اختلالات متابولیک به روش اسپکترومتری، هیچ‌گونه اختلال متابولیک مشاهده نشد. ۲ خانواده که دچار عقب‌ماندگی ذهنی از نوع غیرسندرمی و غیرمیکروسفالی بودند، طرح توارث اتوزوم غالب را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج به دست آمده در این بررسی، ناتوانی ذهنی بسیار هتروژن است و عقب‌ماندگی ذهنی با توارث اتوزومی مغلوب به همراه کاهش در اندازه دور سر (میکروسفالی) با ۷/۵ درصد و نشانگان ایکس شکننده با ۷/۵ درصد، از علل شایع عقب‌ماندگی ذهنی ژنتیکی در این مطالعه در شهرستان اهواز است.

کلیدواژه‌ها: میکروسفالی، ناتوانی ذهنی، نقشه‌یابی براساس هموزیگوسیتی

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
- ۲- دکترای ژنتیک پزشکی، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
- ۳- متخصص کودکان، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۱/۰۹/۱۳
پذیرش مقاله: ۹۲/۰۴/۰۸

آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکان، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک.
تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸ (۲۱) ۹۸+

رایانامه:

Kahrizi@yahoo.com

www.SID.ir



مقدمه

ناتوانی ذهنی که پیش از این به عنوان عقب ماندگی ذهنی شناخته می شد، با محدودیت چشمگیری در عملکرد ذهنی و رفتارهای انطباقی تعریف می شود که قبل از ۱۸ سالگی شروع شده و مهارت های اجتماعی و مفهومی فرد را تحت تأثیر قرار می دهد (۱). علل ناتوانی ذهنی بسیار هتروژن است (۲) و اتیولوژی آن به دو دسته کلی عوامل ژنتیکی و عوامل غیرژنتیکی تقسیم می شود. ۷۰ درصد از علل ناتوانی ذهنی ناشی از اختلالات ژنتیکی است (۳). علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی شامل اختلال در تعداد و ساختار کروموزومی و اختلالات ژنومی و تک ژنی است. ناهنجاری های کروموزومی ۴ تا ۲۸ درصد از علل ناتوانی های ذهنی را تشکیل می دهد (۴) و به دو شکل شمارشی و ساختاری بروز می کند. اختلالات تک ژنی که عامل تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد از ناتوانی های ذهنی است، به دو صورت وابسته به جنس و آتوزومی بروز می کند (۵).

تحقیقات درباره علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی و اختلالات مربوطه آن، سال ها بر ناتوانی ذهنی وابسته به ایکس متمرکز بود. اکنون مشخص شده است که نوع وابسته به ایکس ناتوانی ذهنی، فقط ۱۰ درصد ناتوانی های ذهنی را تشکیل می دهد و این بدین معنی است که تعداد بسیاری از موارد ژنتیکی ناتوانی ذهنی، ممکن است اتوزومی باشد (۶). برای موارد شدید ناتوانی ذهنی، توارث اتوزومی غالب بسیار نادر است؛ زیرا بسیاری از افراد مبتلا بارور نیستند. از طرفی، مشاهدات اخیر نشان می دهد که در جمعیت قفقازی، وجود تعداد زیادی از مبتلایان تک گیر، می تواند به خاطر جهش های غالب ابتدایه ساکن^۲ باشد.

در سال ۱۹۹۱، توالی های نوکلئوتیدی ژن مسئول بیماری سندرم ایکس شکننده که **FMR1 (Fragile X Mental Retardation gene 1)** نامیده می شود، شناسایی شدند (۷). این ژن بعد از سندرم داون، بیشترین عامل ایجادکننده ناتوانی ذهنی است. محققان معتقدند که ژن های درگیر در ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب، بسیار بیشتر از ژن های وابسته به ایکس هستند؛ چراکه بیش از نیمی از ژن های انسان، در مغز بیان می شود و بیشتر این ژن ها بر روی کروموزوم های آتوزوم قرار دارد (۶)؛ بنابراین منطقی به نظر می رسد که جهش در این ژن ها به ناتوانی ذهنی آتوزومی مغلوب منجر شود. با در نظر گرفتن اینکه در ازدواج خویشاوندی، ابتلا به بیماری های آتوزومی مغلوب افزایش می یابد، انتظار می رود در کشور ما نیز به دلیل میزان ازدواج خویشاوندی که حدود ۳۸/۶ درصد است، ناتوانی ذهنی فراوانی زیادی داشته باشد (۸).

آمار رسمی و معتبری از تعداد مبتلایان به ناتوانی ذهنی در ایران در دست نیست؛ اما مطالعات بسیاری که تاکنون محققان مرکز تحقیقات ژنتیک در استان های مختلف و درباره نژادهای مختلف ایرانی انجام داده اند، حاکی از هتروژنی بالای ناتوانی ذهنی در ایران است (۹، ۶، ۲).

در مطالعه اخیر که نجم آبادی و همکاران انجام دادند، ۵۰ ژن جدید برای اختلالات ذهنی اتوزومی مغلوب شناسایی شد. همچنین، جهش های جدید برای ۲۳ ژن از قبل شناسایی شده برای ناتوانی ذهنی و اختلالات نورولوژیکی معرفی شد. بدیهی است که مطالعه بیشتر این ژن ها و همچنین شناسایی سایر ژن های درگیر در ناتوانی ذهنی، به درک ما از ناتوانی ذهنی و همچنین عملکرد مغز، کمک شایانی می کند (۶).

میکروسفالی اولیه^۳ نوعی ناتوانی ذهنی است که به علت کاهش در تعداد سلول های مغزی ایجاد می شود و با کاهش در اندازه دور سر، بیش از ۳ واحد انحراف معیار زیر میانگین استاندارد، بر اساس سن و جنس همراه است. این اختلال بسیار هتروژن بوده و دارای توارث اتوزومی مغلوب است که حدود ۱۵ درصد از ناتوانی های ذهنی را شامل می شود (۱۰، ۱۱). در این باره، تاکنون ۸ جایگاه و ۸ ژن تشخیص داده شده است که به ترتیب عبارت است از: ام.سی. پی. اچ ۱ (ژن میکروسفالین)؛ ام.سی. پی. اچ ۲ (ژن دلبیو.دی. آر. ۶۲)؛ ام.سی. پی. اچ ۳ (ژن سی.دی. کی. ۵. آر. ای. پی. ۲)؛ ام.سی. پی. اچ ۴ (ژن سی. ای. پی. ۱۵۲)؛ ام.سی. پی. اچ ۵ (ژن ای. اس. پی. ام)؛ ام.سی. پی. اچ ۶ (ژن سی. ای. ان. پی. جی)؛ ام.سی. پی. اچ ۷ (ژن اس. تی. آی. ال)؛ (۱۵-۱۲)، ام.سی. پی. اچ ۸ (ژن سی. ای. پی. ۱۳۵).

محصولات پروتئینی این ژن ها سبب ایجاد و حفظ و جهت دهی دوک های تقسیم سلولی طی میتوز می شود؛ بنابراین هرگونه اختلال در این ژن ها، تقسیم متفان پیش ساز سلول های عصبی طی دوران جنینی را برهم زده و در نتیجه، کاهش تعداد این سلول ها و اندازه دور سر را سبب می شود (۱۵-۱۲). تحقیق حاضر با تمرکز بر شهرستان اهواز که دارای جمعیتی هتروژن و درصد فراوان ازدواج های خویشاوندی است، در صدد بررسی عوامل ژنتیکی ناتوانی ذهنی برآمده است تا پزشکان و مشاوران ژنتیک را برای پیشگیری از این اختلال و کنترل آن یاری کند.

روش بررسی

این پژوهش، توصیفی تحلیلی و از نوع مطالعات مقطعی کاربردی است. در این پژوهش، به سازمان بهزیستی شهرستان اهواز مراجعه شد و پرونده ۱۸۳ خانواده که فرزند مبتلا به ناتوانی



بر اساس هموزیگوسیتی صورت می‌گیرد. این روش بر اساس توارث قسمتی از آلل‌هایی است که به صورت مشترک، بین خواهران و برادران حاصل از ازدواج خویشاوندی به ارث می‌رسد و از نشانگرهای تکراری کوتاه پشت سرهم (تکرارهای دو و سه و چهار نوکلئوتیدی) یا همان اس. تی. آر. مارکرها^۱ استفاده می‌شود. این نشانگرها باید به طرز مناسب انتخاب شود؛ یعنی فاصله ژنتیکی کمتر از یک سانتی مورگان^۹ و نزدیک به ژن تحت بررسی داشته باشد و همچنین، دارای هتروژنوسیتی مناسب در جمعیت تحت بررسی باشد.

بر اساس مطالب بیان شده، پایگاه‌های اطلاعاتی زیست‌داده‌ورزی^{۱۱} از جمله مرورگر ژنوم انسان دانشگاه کالیفرنیا^{۱۱} و بنیاد تحقیقات پزشکی مارش فیلد و مرکز ژنتیک پزشکی^{۱۲} برای یافتن نشانگرهای مناسب بررسی شد. پس از ارزیابی هتروژنوسیتی مارکرهای کاندید در جمعیت مدنظر، نهایتاً هفتاد نشانگر (اس. تی. آر.) برای بررسی آنالیز پیوستگی هفت جایگاه ژنتیکی شناخته شده میکروسفالی، با بهره‌گرفتن از پی. سی. آر و بررسی ژل پلی آکرلامید^{۱۳}، انتخاب شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۰ خانواده بومی شهرستان اهواز بررسی شدند که دارای ۲ فرزند یا بیشتر مبتلا به ناتوانی ذهنی ارثی بودند. این خانواده‌ها در مجموع، ۱۰۴ فرد مبتلا (۶۲ پسر با میانگین سنی ۲۱ سال و ۴۲ دختر با میانگین سنی ۱۸ سال) داشتند. میزان ازدواج خویشاوندی در این مطالعه، ۷۷/۵ درصد (۳۱ خانواده از ۴۰ خانواده) بود.

ذهنی ارثی داشتند و کم‌توانی ذهنی آن‌ها را روان‌پزشک تأیید کرده بود، بررسی شد. از آن میان، ۴۰ خانواده دارای حداقل دو فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی، شناسایی و انتخاب شدند. پس از هماهنگی، با مراجعه به منازل، معاینات بالینی و گرفتن شرح حال، امضای فرم رضایت‌نامه شرکت در تحقیق توسط والدین، رسم شجره توارث از تمام اعضای خانواده و پرکردن فرم چک‌لیست موجود در مرکز تحقیقات ژنتیک صورت گرفت. سپس، از خون تمامی بیماران، پدر، مادر و دو فرزند سالم (در صورت وجود) به مقدار ۱۰ سی سی نمونه‌گیری شد. نمونه‌ها در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد اتا نگهداری شد. این نمونه‌ها برای بررسی‌های مولکولی^۱ و نمونه خون حاوی هپارین^۲ برای آزمایش‌های کروموزومی به مرکز تحقیقات ژنتیک منتقل شد؛ همچنین، پنج قطره از خون تمامی افراد پروباند برای بررسی‌های متابولیک، روی کاغذ واتمن^۳ ریخته و خشک شد.

پس از کشت سلول‌های خونی تازه جمع‌آوری شده در هپارین و نواربندی جی با قدرت تفکیک بالا^۴، به بررسی کروموزوم‌ها برای شناسایی اختلالات شمارشی و ساختاری در زیر میکروسکوپ نوری پرداخته شد. بررسی سندرم ایکس شکننده در مبتلایان به ناتوانی ذهنی ارثی، با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (پی. سی. آر)^۵ و ساترن بلائینگ^۶ صورت پذیرفت. نمونه‌های خشک‌شده بر روی کاغذ واتمن از نظر وجود سی اختلال شایع متابولیکی به همراه ناتوانی ذهنی از جمله بیماری شربت افرا^۷ و کمبود آنزیم آسیکلواگزیم آ دهیدروژناز اسیدهای چرب زنجیره متوسط بررسی شد.

جایگاه‌های شایع میکروسفالی با استفاده از آنالیز پیوستگی ارزیابی شد که روشی غیرمستقیم است و با استفاده از نقشه‌یابی

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیکی مربوط به ۴۰ خانواده تحت مطالعه بر اساس تعداد افراد مبتلا، نوع ازدواج، وجود سایر علائم، جنسیت افراد مبتلا و الگوی وراثت

ازدواج	توارث	علائم بالینی دیگر			تعداد فرزندان مبتلا		جنسیت	
		سندرمی	غیر سندرمی	عقب ماندگی ذهنی با علائم دیگر	دو فرزند	بیش از دو فرزند		
خویشاوندی	غیر	وابسته به ایکس	اتوزومی مغلوب	سندرمی	غیر سندرمی	دو فرزند	زن	مرد
۳۱	۹	۵	۳۵	۳	۲۶	۲۲	۴۲	۶۲
۷۷/۵٪	۲۲/۵٪	۱۲/۵٪	۸۷/۵٪	۷/۵٪	۶۵٪	۵۵٪	۴۰/۴٪	۵۹/۶٪

- 1- EDTA 2- Heparin 3- Watman Paper 4- High resolution Giemsa Banding Technique
 5- Polymerase Chain Reaction (PCR) 6- Southern Blot 7- Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
 8- Short Tandem Repeat (STR) Markers 9- Centymorgan 10- Bioinformatics Websites
 11- University of California Santa Cruz (UCSC) Human Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>)
 12- Center for Medical Genetics, Marshfield Medical Research Foundation (<http://research.marshfieldclinic.org>)
 13- Polyacrylamid Gel



عوامل ژنتیکی عامل این بیماری صورت پذیرفت. جمعیت اهواز بسیار هتروژن است و براساس آخرین آمارگیری در سال ۱۳۸۷، از قومیت‌های مختلف با غالبیت عرب (۶۰۰ هزار نفر) و فارس (۴۰۰ هزار نفر) تشکیل شده است. علت این امر صنعتی بودن این شهر و فراهم آوردن بازار کار مناسب برای ساکنان استان‌های دیگر و به دنبال آن، مهاجرت به این شهر است.

پس از بررسی‌ها، ۳ خانواده از ۴۰ خانواده تحت بررسی (۷/۵ درصد) مبتلا به سندرم ایکس شکننده بودند. اختلالات کروموزومی در هیچ‌یک از نمونه‌های بررسی شده دیده نشد. در مطالعه انجام شده در استان گلستان که شرایط نمونه‌گیری یکسانی با این مطالعه داشت، نتایجی مشابه به دست آمد (۱۸).

در بررسی‌های انجام شده در جمعیت‌های مختلف، فراوانی بروز ناتوانی ذهنی در اثر اختلالات متابولیک کمتر از ۵ درصد تخمین زده می‌شود (۱۹). پس از بررسی‌های متابولیک در ۴۰ خانواده، هیچ‌یک از خانواده‌ها اختلالات متابولیک همراه با ناتوانی ذهنی را نشان ندادند. شیوع میکروسفالی در جهان ۱۵ درصد است (۱۹). براساس مطالعات انجام شده، در استان همدان این میزان ۱۲ درصد و در استان کرمان ۱۰/۵ درصد و در استان بوشهر ۲۶/۰۹ درصد بوده که از شهرستان اهواز بیشتر است (۲۰). در این بررسی، مشخص شد که از ۴۰ خانواده تحت مطالعه، ۳ خانواده میکروسفالی اولیه داشتند. همسران هر سه خانواده خویشاوند و دارای دو و بیش از دو بیمار هستند که آن‌ها را کاندیدهای مناسبی برای بررسی آنالیز پیوستگی می‌کند.

نتایج همه این مطالعات حاکی از این است که فراوانی این سندرم در استان‌های مختلف ایران ممکن است بسیار متفاوت باشد؛ اما به‌طور کلی، می‌توان گفت این سندرم یکی از علل عمده کم‌توانی ذهنی در ایران است و باید به‌صورت جدی‌تری برای شناسایی افراد در معرض خطر و حاملان پیش‌جهش و در نتیجه، ارائه خدمات مشاوره ژنتیک اقدام شود. ۳ خانواده از ۴۰ خانواده تحت بررسی (۷/۵ درصد)، مبتلا به ناتوانی ذهنی اتوزومی مغلوب از نوع میکروسفالی اولیه بودند که پس از بررسی‌های آنالیز پیوستگی برای جایگاه‌های شناخته‌شده میکروسفالی، هیچ خانواده‌ای پیوستگی نشان نداد.

نتیجه‌گیری

وجود سه خانواده دچار ناتوانی ذهنی به‌همراه میکروسفالی که به هیچ‌یک از هفت جایگاه شناخته‌شده ام.سی.بی.اچ پیوستگی نشان ندادند، بیانگر هتروژنی بالای این نوع ناتوانی ذهنی در شهرستان اهواز است و این جمعیت را کاندیدی مناسب برای بررسی‌های بیشتر با هدف مشخص کردن جایگاه‌های جدید عامل بیماری، با استفاده

پس از بررسی‌های کروموزومی نمونه فرد پروباند در هر خانواده، هیچ‌گونه ناهنجاری کروموزومی در آن‌ها مشاهده نشد. مطالعات مشابهی در مرکز تحقیقات ژنتیک در سایر استان‌ها از جمله بوشهر، گلستان، همدان، کرمان و مازندران صورت گرفته است که شرایط نمونه‌گیری و معیارهای ورود به تحقیق، مشابه این مطالعه بوده است. در مطالعات انجام شده در این استان‌ها نیز هیچ‌گونه ناهنجاری کروموزومی مشاهده نشد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد به‌منظور برآورد نقش ناهنجاری‌های کروموزومی در بروز کم‌توانی ذهنی، بهتر است شیوه نمونه‌گیری متفاوتی اتخاذ شود؛ به‌گونه‌ای که نمونه‌های دچار اختلال شدیدتر انتخاب شده و همچنین، خانواده‌های با یک فرد مبتلا نیز مدنظر قرار گیرند و حجم نمونه بیشتری انتخاب شود.

در تمامی ۴۰ خانواده، غربالگری برای اختلالات شایع متابولیک همراه با ناتوانی ذهنی ارثی، درباره قطرات خون خشک‌شده روی کاغذهای واتمن صورت پذیرفت که در هیچ‌یک از خانواده‌ها، اختلالات متابولیک تشخیص داده نشد. با استفاده از روش پی.سی. آر و ساترن‌بلاتینگ نمونه دی.ان.آی افراد پروباند، در نهایت ۳ خانواده (۷/۵ درصد) افزایش تعداد تکرارهای سی.جی.جی در ژن اف.ام.آر.۱ را نشان داده و به ناتوانی ذهنی از نوع نشانگان ایکس شکننده مبتلا بودند.

بحث

در مطالعه حاضر در هیچ‌یک از خانواده‌ها، اختلالات متابولیک تشخیص داده نشد. ۳ خانواده (۷/۵ درصد) افزایش تعداد تکرارهای سی.جی.جی در ژن اف.ام.آر.۱ را نشان داده و به ناتوانی ذهنی از نوع نشانگان ایکس شکننده مبتلا بودند. در مطالعه دیگری که درویش و همکاران در استان گلستان انجام دادند، یک خانواده از ۵۰ خانواده (۲ درصد) به سندرم ایکس شکننده مبتلا بود که در مقایسه با نتایج این مطالعه، چشمگیر است (۱۸). پاپری و همکاران مطالعه مشابهی در بوشهر انجام دادند (۱۸) که برطبق آن، ۱ خانواده از ۵۵ خانواده تحت بررسی (۱/۸ درصد) به این سندرم مبتلا بود. در مطالعه بسطامی و همکاران در همدان، ۳ خانوار از ۲۱ خانوار (۱۴/۲۸ درصد) به این سندرم دچار بودند (۱۸). در مطالعه دیگری که ابراهیم‌پور در مازندران انجام داد، ۳ خانوار از ۲۵ خانوار (۱۲ درصد) به این سندرم مبتلا بودند (۱۸).

ناتوانی ذهنی اختلالی است که در ۷۰ درصد از موارد علل ژنتیکی دارد (۱۶). این اختلال بسیار هتروژن بوده که درصد هریک از عوامل ژنتیکی، در جمعیت‌های مختلف و برحسب نوع نمونه‌گیری متغیر است (۱۸، ۱۷). این بررسی که برای اولین بار در شهر اهواز انجام شده است، به‌منظور یافتن درصد هریک از



و کارکنان مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران قدردانی می‌شود. برای کمک به پیشگیری از بروز مجدد بیماری و مشاوره ژنتیکی برای خانواده‌های درگیر، نتایج این بررسی‌ها به سازمان بهزیستی اهواز تحویل داده شد.

از روش‌هایی همچون Targeted Sequencing می‌کند.

تشکر و قدردانی

در پایان، از همکاری‌های صمیمانه سازمان بهزیستی شهرستان اهواز و همچنین، از خانواده‌های شرکت‌کننده در این مطالعه

منابع

- 1-Bradley V, Buntinx WHE, Coulter DL, Craig EPM, Gomez SC, Lachapelle Y, et al. The renaming of mental retardation: Understanding the change to the term intellectual disability. *Intellectual and Developmental Disabilities*. 2007;45(2):116-24.
- 2-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. *American J of human genetics*. 2007;121(1):43-8.
- 3-Frints S, Froyen G, Marynen P, Fryns JP. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Journal of Clinical Genetics*. 2002;62(6):423-32.
- 4-Sogaard M, Tümer Z, Hjalgrim H, Hahnemann J, Friis B, Ledaal P, et al. Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter. *BMC Medical Genetics*. 2005;6(1):21.
- 5-Ropers HH. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annual Review of Genomics And Human Genetics*. 2010;11:161-87.
- 6-Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, Zemojtel T, Abedini SS, Chen W, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature*. 2011;478(7367):57-63.
- 7-Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu Y-H, Kuhl D, Pizzuti A, et al. Identification of a gene containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65(5):905-14.
- 8-Saadat M. Consanguineous marriages in Iranian folktales. *Public Health Genomics*. 2006;10(1):38-40.
- 9-Darvish H, Esmaceli-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):823-8.
- 10-Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. *Current Opinion in Neurology*. 2001;14(2):151.
- 11-Woods CG. Human microcephaly. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004;14(1):112-7.
- 12-Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *American J of human genetics*. 2005;76(5):717-28.
- 13-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.
- 14-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;87(1):40-51.
- 15-Cox J, Jackson AP, Bond J, Woods CG. What primary microcephaly can tell us about brain growth. *Trends in Molecular Medicine*. 2006;12(8):358-6.
- 16-Schalock RL, Borthwick-Duffy SA, Bradley VJ, Buntinx WH, Coulter DL, Craig EM, et al. Intellectual disability: Definition, classification, and systems of supports. ERIC; 2010,pp:259.
- 17-Basel Vanagaite L. Genetics of autosomal recessive non syndromic mental retardation: recent advances. *Clinical Genetics*. 2007;72(3):167-74.
- 18-Darvish H, Ghasemi Firouzabadi S, Bahrami Monajemi GH, Bahman I, Mohseni M, Soltani Banavandi M.j., et al. [Genetic causes of mental retardation in Golestan province (Persian)]. *Journal of Rehabilitation*. 2010;11(3):25-32.
- 19-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.
- 20-Soltani Banavandi MJ, Kahrizi K, Behjati F, Mohseni M, Darvish H, Bahman I, Abedinni SS, Ghasemi Firouzabadi S, Jafari E, Ghadami Sh, Sabbagh F, Kavooosi GR, Najmabadi H. Investigation of genetic causes of intellectual disability in kerman province, South East of iran. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14 (2) : 78-84

Investigation Genetic Causes Of Hereditary Intellectual Disability in Ahvaz (2011-2012)

Akbari Mobarake S. (B.Sc.)¹, AkbariAzar E. (B.Sc.)¹, Ebrahimpur M.R. (B.Sc.)¹, Najmabadi H. (Ph.D.)², *Kahrizi K. (M.D.)³

Abstract

Objective: Intellectual Disability (ID) characterize by significant limitations both in intellectual functioning and in adaptative behavior, originates before the age of 18. Over 70% of severe to profound intellectual disabilities (ID) caused by genetic factors. The aim of this study was to investigate genetic causes of ID in fourty Ahvazi families and provide information for genetic counseling, carrier detection, and prenatal diagnosis.

Materials & Methods: In collaboration with Welfare Organization of Khuzestan Province, a total of 183 ID families from Ahvaz were investigated from which 40 (62 male and 42 female) families whose ID had been confirmed by psychiatrist and had more than one affected individual were selected for molecular analysis. Blood samples were collected from all normal and affected individuals in each family on EDTA pre-coated tubes. Thorough clinical characterization, dysmorphism examinations, karyotype analysis were carried out for all of the patients.

Results: Three out of 40 (7.5%) families had full mutation of Fragile X syndrome. No chromosomal abnormalities were identified. Metabolic screening revealed none of families had metabolic disorder. None of three families with primary microcephaly showed linkage to any of the seven known MCPH loci.

Conclusion: The most common causes of ID in Ahvaz was Fragile X syndrome and Autosomal Recessive Primary Microcephaly with the frequency of (7.5%). It seems that autosomal recessive primary microcephaly is a relatively common heterogenous condition in Ahvaz.

Keywords: Intellectual disabilities, Microcephaly, Homozygosity mapping

Receive date: 03/12/2012

Accept date: 29/06/2013

1-M.Sc. student in Human Genetics,
Genetics Research Center, University
of Social Welfare & Rehabilitation
Sciences, Tehran, Iran

2- Ph.D. in Medical Genetics, Professor
in Genetics Research Center of
University of Social Welfare &
Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

3-Pediatrician, Professor in Genetics
Research Center of University of
Social Welfare & Rehabilitation
Sciences, Tehran, Iran

Correspondent Author Address:

Genetics Research Center,
University of Social Welfare and
Rehabilitation Sciences, Kodakyar
Street, Daneshjo Ave, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 22180138

E-mail: Kahrizi@yahoo.com