



از سری کتابهای بیماری‌های ژنتیکی پلایدگام پژوهشی در ایران

سندرم X شکننده

Fragile X Mental Retardation

تالیف و گردآوری: دکتر حسین نجم آبادی

با همکاری: دکتر محمدخلیل جوان

ماندانا حسن زاده / فریدبهرزاده / رامین رادپور



از مجموعه کتب مرکز تحقیقات ژنتیک
دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

I.M.G.S.
Iranian Medical Genetic
Series

سندرم X شکننده

تألیف و گردآوری: دکتر حسین نجم آبادی
با همکاری آقایان: دکتر محمد جوان. فرید ببرزاده.
رامین رادپور و خانم ماندانا حسن زاد

۱۳۸۲



نجم آبادی، حسین، ۱۳۳۶ -

سندرم X شکننده/ تألیف و گردآوری حسین نجم آبادی؛ با همکاری مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی محمد جوان... [و دیگران]؛ ویراستار پروین کریمی. - تهران: دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی ۱۳۸۲.
۱۸۷ص. : مصور، جدول... (مجموعه کتب مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی)

ISBN 964-95273-0-3 : ۸۰۰۰ریال

فهرست نویسی بر اساس اطلاعات فیبا.

کتابنامه: ۱۷۲ - ۱۸۷

۱. سندرم ایکس شکننده. الف. جوان، محمد خلیل، ۱۳۱۸ - ب. دانشگاه علوم بهزیستی

و توانبخشی. ج. عنوان

۶۱۶/۸۵۸۸۴

RJ ۵۰۶/س ۹۳

۱۳۸۲

م ۸۲-۳۰۱۹۹

کتابخانه ملی ایران

نام کتاب: سندرم X شکننده

تألیف و گردآوری: دکتر حسین نجم آبادی

با همکاری همکاران مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی آقایان :

دکتر محمد جوان، فرید ببرزاده، رامین رادپور و خانم ماندانا حسن زاد

ویراستار: پروین کریمی

حروفچینی کامپیوتری و صفحه آرایی: تایپ نغمه

طراح جلد: امیر ادهم

ناظر چاپ: ابوالفضل نوروز

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه

قیمت: ۸۰۰۰ ریال

نوبت چاپ: اول

لیتوگرافی: نکین سبز

چاپ: درخشان تکثیر

سال انتشار: ۱۳۸۲

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی

نشانی: اوین - روبه روی دانشگاه شهید بهشتی - دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی

شابک: ۹۶۴-۹۵۲۷۳-۰-۳ - 964-95273-0-3

کلیه حقوق برای ناشر محفوظ است.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
پیشگفتار	
تاریخچه	
فصل اول: شناخت سندرم X شکننده	
ماهیت سیتوژنتیکی سندرم X شکننده.....	۲
بررسی مولکولی سندرم X شکننده.....	۷
کروموزوم های مصنوعی مخمر.....	۱۵
شناسایی مناطق شکننده.....	۱۹
عقب ماندگی ذهنی در مردان و زنان مبتلا به سندرم X شکننده.....	۲۹
علائم کلینیکی سندرم X شکننده در مردان.....	۳۱
علائم کلینیکی سندرم X شکننده در زنان.....	۳۵
جستجو برای ژن X شکننده.....	۳۷
شناسایی ژن FMR1.....	۳۹
بررسی ژن FMR1.....	۴۰
موارد غیر طبیعی متیلاسیون نزدیک منطقه ی شکننده.....	۴۲
جهش های FMR1 که با تکرار CGG ارتباطی ندارد.....	۴۴
مطالعه ی (mRNA (massenger RNA حاصل از ژن FMR1.....	۴۵
مطالعه ی ساختار پروتئین حاصل از ژن FMR1 و محل استقرار آن.....	۴۹
نحوه ی عملکرد پیشنهاد شده برای پروتئین FMRP.....	۵۶
پروتئین های وابسته به FMRP.....	۵۹

عنوان	صفحه
الگوی توارثی سندرم X شکننده	۶۲
نظریه ی شرمن (sherman)	۶۴
میزان خطر ازدیاد و بسط و گسترش جهش های کامل	۶۶
چرا بسط و گسترش جهش ها فقط به زن ها اختصاص دارد	۶۸
درمان سندرم X شکننده	۶۹
مشاوره ی ژنتیک.....	۷۲
ژن درمانی	۷۶
تشخیص مبتلایان به سندرم X شکننده	۷۷
نمونه ای از بررسی خانواده های مبتلا به سندرم X شکننده	۷۸
جمعیت شاهد	۸۰
روش های سیتوژنتیک	۸۱
نمونه های DNA.....	۸۲
آنالیز RFLP	۸۲
آنالیز جهش مستقیم	۸۴
تکثیر قطعات DNA توسط آنالیز PCR.....	۸۵
توالی یابی مستقیم توسط PCR.....	۸۶
آنالیز هاپلوتیپ	۸۸
آنالیز رایانه ای و آماری.....	۸۹
مطالعه مارکرهای Linkage و RFLP در 27-28 Xq و کاربرد آن ها	
در تشخیص سندرم X شکننده	۹۰
استفاده از Linked marker ها برای شناسایی افراد ناقل و تشخیص	
پیش از تولد	۹۲

عنوان	صفحه
مشخصات گسترش تکرارهای تری نوکلئوتیدی	۹۵
ارتباط الگوی جهش با فنوتیپ (X) fra	۹۷
ناپایداری تکرارهای CGG گسترده شده متعاقب انتقال بین نسل ها	۹۸
عدم تطابق Linkage با سندرم X شکننده	۹۹
مطالعات Linkage و تشخیص ناقلان	۱۰۱
آنالیز مستقیم جهش در شناسایی و تشخیص ناقلان	۱۰۵
ژنتیک جمعیت سندرم X شکننده در شمال فنلاند	۱۱۱

فصل دوم: تشخیص سندرم X شکننده

بررسی و تشخیص مبتلایان به سندرم X شکننده با استفاده از روش -	
های مولکولی	۱۱۸
چگونگی تفسیر نتایج حاصل از آنالیز PCR	۱۲۲
چگونگی تفسیر نتایج حاصل از آنالیز ساترن بلات	۱۲۵
تشخیص پیش از تولد	۱۳۲
روش نوین غربالگری بیماران مبتلا به سندرم X شکننده به کمک آنالیز	
ریشه ی مو	۱۳۷
مزایای استفاده از ریشه مو در تشخیص بیماران مبتلا به سندرم X	
شککننده	۱۳۸

فصل سوم: سندرم X شکننده در ایران

بررسی سندرم X شکننده در ایران	۱۴۲
بررسی های انجام شده	۱۴۳
تشخیص سندرم X شکننده در ایران	۱۴۴

صفحه	عنوان
۱۴۴	تشخیص سیتوژنتیکی
۱۴۵	تشخیص مولکولی
۱۵۲	تشخیص پیش از تولد
۱۵۲	یکی از موارد بررسی سندرم X شکننده در ایران
۱۵۴	بررسی یک ابر خانواده مبتلا به سندرم X شکننده در ایران
۱۵۶	بحث
۱۶۸-۱۶۰	فصل چهارم: شکل های کلینیکی و بالینی سندرم X شکننده
۱۸۷-۱۷۰	پیوست ها و منابع

مقدمه :

بیماری ها و عوارض مختلف جسمی و روحی همواره یکی از معضلات همیشگی بشر و حتی همه موجودات زنده بوده و هستند و خواهد بود.

بشر اولیه و به تدریج نسل های بعد از آن حسب موقعیت، زمان، مکان، فرهنگ ها و... با طرز تفکرهای ابتدایی و امکانات در دسترس در صدد رفع کسالت ها، عوارض و بیماری ها برآمده و تفاسیر گوناگون و خرافی برای پیدایش این بلایا داشتند و حتی به سحر و جادو متوسل می شدند .

به تدریج و با سیر مراحل تمدن به خصوص از قرن هیجدهم و پس از کشف میکروب توسط لوئی پاستور، دگرگونی قابل توجهی برای درمان، مبارزه و حتی پیشگیری از بعضی بیماری های واگیر حاد و حتی بیماری کشنده ای نظیر آبله، به طور کامل از جوامع بشری ریشه کن و یا بسیار محدود شده است.

به رغم پیشرفت های حاصله در شناسایی عوامل بیماری زا با منشا میکروبی، ویروسی، انگلی و غیره در مورد بیماری ها و عوارض ژنتیکی که از طریق والدین به فرزندان ارث می رسد، هنوز در مراحل بسیار اولیه و شناخت مکانیزم توارث آن ها هستیم و در حال حاضر با روش مشاوره ی ژنتیک تا حدی احتمال تولد نوزادان ناهنجار ارثی را کاهش داده ایم.

لزومی ندارد که از تلاش دانشمندان به خصوص در سه دهه ی اخیر برای دسترسی به اطلاعات بیش تر در مورد بیماری ها و

عوارض ژنتیکی و ارثی سخنی گفته شود. زیرا روزی نیست که از رسانه ها، خبری در این موارد دریافت نکنیم.

در مورد پروژه ی عظیم ژنوم انسانی، انتظار می رود که مجدداً شاهد پیشرفت های بیش تری در مورد بیماری ها و عوارض ژنتیکی و ارثی سخن باشیم.

یکی از امیدهای اصلی پویندگان این ریشه، درمان بیماری های ارثی از طریق مهندسی ژنتیک است که هنوز در ابتدای راه است.

کتاب پیش روی شما تألیفی است از یک سری کتب در دست تدوین که در این مباحث بیش تر از مسایل ملکولی و ژن های مسئول ایجاد بیماری و عارضه ی آن ها بحث شده است.

در حال حاضر این سری کتاب ها شامل ۱۰ بخش (یا در حقیقت ۱۰ بیماری و ناهنجاری ارثی است) که مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی مصمم است، به تدریج هر یک از مباحث را جداگانه به صورت کتابچه ای تنظیم و در اختیار پویندگان این راه قرار دهد.

از آن جا که هدف کلی این کتاب شناسایی، تجزیه و تحلیل ملکولی بیماری ها و عوارض مرتبط است درمورد علائم و عوارض بالینی آن ها کم تر بحث شده است.

با امید به این که مورد استفاده ی پویندگان، دانش پژوهان و دانشجویان عزیز به خصوص رشته ی ژنتیک انسانی ملکولی قرار گیرد.

(شایان ذکر است که ترجمه و تألیف کتب صد در صد تخصصی و علمی به دلایل مختلف از جمله نبود معادل فارسی برای بعضی واژه ها

نمی تواند خالی از نقص و خطا باشد). از خوانندگان و صاحب نظران عزیز خواهش می کنم که با رهنمودهای ارزنده خود مرا یاری دهند تا در تجدید چاپ و یا مباحث دیگر کتاب که با یاری خداوند متعال به تدریج منتشر و در دسترس علاقه مندان قرار خواهد گرفت، مدنظر قرار گیرد.

مؤلف و مترجم:

دکتر حسین نجم آبادی

پیشگفتار:

سندرم X شکننده (FXS) شایع ترین نوع عقب ماندگی ذهنی ارثی و دومین بیماری ژنتیکی پس از تریزومی ۲۱ (Trisomy 21) است.^۱ ژن این بیماری به صورت وابسته به X غالب به ارث می رسد و میزان نفوذ این ژن (Penetrance)، در مردان ۸۰٪ و در زنان ۳۰٪ است. فراوانی افراد ناقل در این سندرم، تقریباً ۱/۸۶۶ است.^۲

به علاوه، این سندرم، دومین عامل شایع عقب ماندگی ذهنی است که در اثر نقص در یک ژن واحد به وجود می آید.^۳ علائم این سندرم در اثر بروز جهشی دینامیک (Dynamic Mutation) ایجاد می شود که نتیجه ی آن، افزایش تکرارهای سه تایی CGG واقع در 5'-UTR (Fragile X Mental Retardation 1) FMR1 می باشد.^۴ منظور از دینامیک بودن این است که تعداد این تکرارها، ممکن است از یک نسل به نسل دیگر، هم چنین در درون یک فرد منفرد در طی اوائل دوران رویانی، تغییر کند. در گذشته، فراوانی آن را در زنان ۱ در ۲۰۰۰ و در مردان ۱ در ۱۲۰۰ نوزاد زنده در نظر می گرفتند.^۵ ولی امروزه گزارش هایی مبنی بر کم تر بودن فراوانی این سندرم منتشر شده است.

براون (Brown) در سال ۱۹۹۰ طی بررسی که انجام داد، متوجه شد چون مردان معمولاً کمتر ازدواج نموده و ژن جهشی را به نسل بعد

^۱ Nussbaum 1995

^۲ Crawford et al 2000

^۳ David L.Nelson 98, Connor et al 1997

^۴ Warren ST et al 94, David L.Nelson 98

^۵ Nussbaum et al 1995; Connor et al 1997

انتقال می دهند برای ایجاد این فراوانی، بروز جهش به میزان زیاد لازم است.^۱ درحالی که اسمیت (Smiths) و همکارانش در مطالعاتی که سال ۱۹۹۳ انجام دادند، چنین بروز بالایی را برای جهش مشاهده نکردند، از این رو، اظهار داشتند که فراوانی سندرم نمی تواند به دلیل بروز بالای جهش باشد.^۲

تظاهر سیتوژنتیکی بیماری به صورت یک شکاف ایزوکروماتید (Isochromatid) قابل مشاهده روی کروموزوم X در ناحیه ی Xq27.3 است که به دلیل ماهیت شکنندگی آن، این سندرم را، سندرم X شکننده می نامند.^۳ این ناحیه ی شکننده به ندرت در بیش از ۵۰٪ از گستره های متافازی قابل مشاهده است.^۴ مشاهده ی محل شکننده در مطالعات سیتوژنتیک، از طریق کشت کروموزوم ها در محیط فاقد فولیک اسید، تایمیدین و بررسی کروموزوم های متافازی رشد داده شده درچنین محیط هایی امکان پذیر است.^۵ عده ای از دانشمندان معتقدند که تشخیص علت بیماری در مبتلایان به عقب ماندگی ذهنی بدون بررسی وجود سندرم X شکننده، کامل نخواهد بود و احتمال این بیماری باید برای تشخیص افتراقی هر کودکی با ناتوانی در یادگیری یا عقب ماندگی ذهنی در نظر گرفته شود.^۶

^۱ Sutherland & Mully 1997

^۲ Smiths et al 1993

^۳ Connor et al 1997

^۴ Robert L.Nussbaum et al 1995

^۵ Sutherland 1997

^۶ Sutherland & mully 1997, Robert L. Nussboum 1995

تاریخچه :

در سال ۱۹۳۴ پنروز (Penrose)، طی مطالعاتی که در مراکز عقب - ماندگی ذهنی انجام داد، متوجه شد که مردان بیش از زنان به دلیل عقب ماندگی ذهنی به این مرکز مراجعه می‌کنند. در اصل، در سال ۱۹۳۴ مارتین و بل^۱ پی بردند که این عقب ماندگی ذهنی ارثی است و تعداد مردان عقب مانده ی ذهنی در این خانواده‌ها بیش از زنان بود. از آن پس این سندرم به نام سندرم مارتین - بل شهرت یافت. در سال ۱۹۶۹ لایز (Lubs) برای اولین بار محل شکننده را روی کروموزوم X مشاهده کرد و آن را به عنوان یک مارکر برای کروموزوم X در مردان عقب افتاده ذهنی و زنان ناقل اجباری، در خانواده هایی با عقب ماندگی ذهنی مطرح کرد^۲. از آنجایی که شکاف واقع روی کروموزوم X قابلیت شکسته شدن دارد، این سندرم را X شکننده نام نهادند و از زمان لایز به بعد این اصطلاح جایگزین سندرم مارتین - بل شد^۳. در این کروموزوم X، مشخصهٔ بارز، باریک شدن ناحیه ی انتهایی بازوی بلند کروموزوم در باند Xq27.3 است. این علامت باند روی کروموزوم X، پس از مدت کوتاهی به دلیل تغییرات در محیط کشت سلولی، دیگر قابل رویت نیست.

در سال ۱۹۷۱ اسکالنت (Scalente) و همکارانش، برای اولین بار وجود ماکروارکیدیسم را در مبتلایان به عقب ماندگی ذهنی وابسته به X مطرح کردند. در سال ۱۹۷۷، ساترلند (Sutherland) روش سیتوژنتیکی

^۱ .Martin, Bell 1943

^۲ . Lubs 1969

^۳ . Connor et al 1997