

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

گروه ژنتیک

رساله دکتری

رشته ژنتیک پزشکی

عنوان

پیدا کردن ژن های مرتبط با ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب همراه با آتاکسی در ده خانواده

ایرانی به روش نقشه برداری هموزیگوسیتی

نگارنده

روشنک جزایری

استاد راهنما

پروفسور کیمیا کهریزی

استاد مشاور

پروفسور حسین نجم آبادی

مهر ۱۳۹۴

شماره ثبت: ۱۷۸-۱۰۰۰



دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تأییدیه اعضای هیات داوران

سرکار خانم روشنگ جزایری

دانشجوی رشته: ژنتیک پزشکی مقطع: دکتری به شماره دانشجویی: ۸۸۱۵۰۰۰۰۳ از پایان نامه خود تحت عنوان:

" پیدا کردن ژن های مرتبط با ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب همراه با آتاکسی در ده خانواده ایرانی به روش نقشه برداری هموزیگوسیتی"

در تاریخ: ۹۴/۰۷/۰۵ در حضور هیات داوران دفاع نموده و بر اساس مصوبات شورای تحصیلات تکمیلی نمره (۲۰)

با امتیاز: عالی به ایشان تعلق گرفت.

هیات داوران

۱. استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر کیمیا کهریزی

۲. استاد مشاور:

جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی

۳. اساتید داور:

جناب آقای دکتر یوسف شفقتی

سرکار خانم دکتر اریانه صدر نبوی

جناب آقای دکتر حمید رضا خرم خورشید

جناب آقای دکتر احمد علی اکبری کامرانی

۴. مدیر گروه:

جناب آقای دکتر حسین نجم آبادی

۵. کارشناس تحصیلات تکمیلی: سرکار خانم هما صبور



تعهد نامه چاپ مطالب و مقالات مستخرج از پایان نامه / رساله دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی 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 **روشنک جزایری** دانش آموخته رشته **ژنتیک پزشکی** متعهد می شوم که موارد ذیل را کاملاً رعایت نمایم:

۱. در صورت اقدام به چاپ هر مقاله ای از مطالب پایان نامه/رساله، خود را بعنوان دانش آموخته دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی و مقاله را برگرفته از پایان نامه دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی معرفی نموده و از درج نام و آدرس دیگر خودداری 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 پزشکی و توانبخشی برسانم.

۳. در صورت اقدام به چاپ هر گونه متن علمی اعم از مقاله، کتاب، پمفلت و ... مستخرج از تمام یا بخشی از پایان نامه / رساله خود، حتماً اسامی کلیه افرادی را که در انجام آن به صورت راهنما، مشاور، مشاور آمار و افتخاری بطور رسمی همکاری داشته اند، ذکر می کنم.

۴. 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/رساله دکتری روشنک جزایری رشته ژنتیک پزشکی می باشد که در سال ۱۳۹۱ که در دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی به راهنمایی خانم دکتر کیمیا کهریزی و مشاوره آقای دکتر حسین نجم آبادی انجام و در سال ۱۳۹۴ از آن دفاع شده است."

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

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

۷. قبول می کنم که در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، یا عدم رعایت هر یک از مواد این تعهدنامه دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی می تواند مورد را از طریق دفتر حقوقی دانشگاه مطالبه و پیگیری قانونی نماید.

اینجانب **روشنک جزایری** دانشجوی رشته **ژنتیک پزشکی** مقطع دکتری کلیه مفاد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را بدون قید و شرط قبول می نمایم، و به انجام آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی **روشنک جزایری**
امضاء و تاریخ
۹۴/۷/۶

تقدیر و تشکر :

نخستین سپاس و ستایش از آن خداوندی است که بنده کوچکش را در دریای بیکران اندیشه، قطره ای ساخت تا وسعت آن را از دریچه اندیشه های ناب آموزگاران بزرگ به تماشا نشیند. لذا اکنون که در سایه سار بنده نوازی هایش پایان نامه حاضر به انجام رسیده است، بر خود لازم می دانم تا مراتب سپاس را از بزرگوارانی به جا آورم که اگر دست یاریگرشان نبود، هرگز این پایان نامه به انجام نمی رسید.

از استاد گرانقدرم سرکار خانم دکتر کهریزی که زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده داشتند، کمال سپاس را دارم.

از استاد عالی قدرم جناب آقای دکتر نجم آبادی که زحمت مشاوره این پایان نامه را متحمل شدند، صمیمانه تشکر می کنم.

تقدیم به پدر و مادر مهربانم

که در سختی ها و دشواری های زندگی همواره یاورانی دلسوز و فداکار و پشتیبانانی محکم و مطمئن برایم بوده اند.

تقدیم به همسر عزیزم

به پاس قدر دانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و آسایش برای من فراهم آورده است.

تقدیم به دو فرزند دلبندم

امید بخشان جانم که آسایش آن ها آرامش من است.

چکیده

ناتوانی ذهنی شایعترین ناتوانی تکاملی است که در حدود نیمی از موارد، علت ژنتیکی دارد. با توجه به شیوع ازدواج فامیلی در کشور ما، شناسایی ژن های مرتبط با ناتوانی ذهنی ژنتیکی از اهمیت خاصی برخوردار است. هدف از این تحقیق، شناسایی ژن های جدید مرتبط با ناتوانی ذهنی همراه با آتاکسی، درده خانواده ایرانی دارای دو فرزند مبتلا، با استفاده از روش نقشه برداری اتوزیگوسیتی و Whole Exome Sequencing بود. پس از معاینات بالینی دقیق، پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در کل ژنوم بررسی و آنالیز پیوستگی برای این خانواده ها انجام شد و نواحی با بیشترین LOD score، برای هر خانواده مشخص گردید. با بررسی توالی های کد کننده پروتئین در کل ژنوم، ما پنج تغییر (یک جهش بی معنی، یک جهش تغییر قاب و سه جهش بد معنی) ، شامل چهار ژن جدید *DDX¹X*، *SNX¹*، *MRPL¹⁰* و *RIPPLY¹*، بعلاوه یک موتاسیون جدید در ژن شناخته شده *SURF¹* پیدا کردیم. سه تا از این ها، ژن های خانه داری هستند و در فعالیت های پایه ای سلول، از قبیل تنظیم همانندسازی، نسخه برداری و ترافیکی داخل سلولی نقش دارند، و دو تا از آن ها، پروتئین های میتوکندریایی را کد می کنند. بیماریزایی این جهش ها با روش های بیوانفورماتیک، مرور شواهد پزشکی و بیولوژیکی، انجام مطالعات تفکیک در خانواده و بررسی تغییر یافت شده در جمعیت نرمال مورد ارزیابی قرار گرفت.

کلید واژه ها: ناتوانی ذهنی، آتاکسی ، ازدواج خویشاوندی، نقشه برداری هموزیگوسیتی، Whole

exome sequencing، ایران

فهرست مطالب:

فصل اول	أ
کلیات پژوهش	أ
۱-۱- مقدمه	۱
۱-۲- بیان مسئله	۲
ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب همراه با آتاکسی	۱۰
۱-۳- اهمیت و ضرورت تحقیق	۱۳
فصل دوم	۱
پیشینه پژوهش	۱
۱-۲- تحقیقات پیشین	۱۵
۲-۲- ژن های مرتبط با ناتوانی ذهنی همراه با آتاکسی	۱۶
فصل سوم	۱۵
روش شناسی پژوهش	۱۵
۱-۳- اهداف پژوهش	۴۰
۲-۳- سوالات پژوهش	۴۱
۳-۳- فرضیات پژوهش	۴۱
۴-۳- روش های جمع آوری داده ها	۴۱
۵-۳- متغیرها	۴۲

- ۳-۶- روش تجزیه و تحلیل داده ها ۴۲
- ۳-۷- روش نمونه گیری ۴۳
- ۳-۸- انتخاب بیماران ۴۳
- ۳-۹- ملاحظات اخلاقی ۴۴
- ۳-۱۰- روش انجام کار ۴۴
- فصل چهارم ۴۰
- بررسی نتایج ۴۰
- ۴-۱- بررسی های بالینی ۵۱
- ۴-۲- آنالیز پیوستگی و نقشه برداری هموزیگوسیتی ۵۱
- ۴-۲-۱- ارزیابی درست بودن ارتباط خویشاوندی افراد هر خانواده با استفاده از داده های ژنوتایپینگ ۵۲
- ۴-۲-۲- نتایج آنالیز پیوستگی ۵۲
- ۴-۳- یافتن ژن مسبب ناتوانی ذهنی همراه با آتاکسی در شش خانواده مورد بررسی با کمک Whole exome sequencing ۶۷
- ۴-۳-۱- خانواده M-۲۴۴ ۶۸
- ۴-۳-۲- خانواده M-۸۹۰۰۲۲۸ ۷۰
- ۴-۳-۳- خانواده M-۸۹۰۰۰۹۷ ۷۱
- ۴-۳-۴- خانواده M-۹۰۰۰۱۲۱ ۷۲
- ۴-۳-۵- خانواده M-۹۰۰۰۶۵ ۷۴
- ۴-۳-۶- خانواده M-۹۰۰۰۱۱۱ ۷۶

۵۱ فصل پنجم
۵۱ بحث و نتیجه گیری
۷۸ ۱-۵-آنالیز پیوستگی
۷۸ ۲-۵-Whole exome sequencing
۸۱ ۱-۲-۵- ژن RIPPLY۱
۸۲ ۲-۲-۵- ژن DDX۳X
۸۳ ۳-۲-۵- ژن MRPL۱۰
۸۴ ۴-۲-۵- ژن SNX۱۴
۸۵ ۵-۲-۵- ژن SURF۱
۸۶ ۳-۵- نتیجه گیری
۸۷ ۴-۵- پیشنهادات
۸۸ فهرست منابع

فهرست جداول:

- جدول ۱-۱ سندرم های شناخته شده دارای عقب ماندگی ذهنی همراه با آتاکسی..... ۹
- جدول ۲-۱ مثال هایی از یافته های مرکز تحقیقات ژنتیک در مورد ژن های مرتبط با..... ۱۰
- جدول ۳-۱ لیست کلی ژن های مرتبط با عقب ماندگی ذهنی همراه با آتاکسی..... ۱۱
- جدول ۴-۱-نواحی هموزیگوت به دست آمده در خانواده ها و جزئیات آنها..... ۶۶
- جدول ۴-۲- نتایج Whole exome sequencing در خانواده M-۲۴۴..... ۶۹
- جدول ۴-۴- نتایج Whole exome sequencing در خانواده M-۹۰۰۰۰۹۷..... ۷۲
- جدول ۴-۵- نتایج Whole exome sequencing در خانواده M-۹۰۰۰۱۲۱..... ۷۳
- جدول ۴-۶- نتایج Whole exome sequencing در خانواده M-۹۰۰۰۰۶۵..... ۷۵
- جدول ۴-۷- نتایج Whole exome sequencing در خانواده M-۹۰۰۰۱۱۱..... ۷۷
- جدول ۵-۱- نتایج نهایی Whole exome sequencing..... ۸۰

فهرست اشکال:

- شکل ۴-۱- نتایج بررسی در خانواده M-۲۴۴..... ۵۳
- شکل ۴-۲- نتایج بررسی در خانواده M-۸۹۰۰۲۲۸..... ۵۵
- شکل ۴-۳- نتایج بررسی در خانواده M-۹۰۰۰۰۹۷..... ۵۷
- شکل ۴-۴- نتایج بررسی در خانواده M-۹۰۰۰۱۲۱..... ۵۹
- شکل ۴-۵- نتایج بررسی در خانواده M-۹۰۰۰۶۵..... ۶۱
- شکل ۴-۶- نتایج بررسی در خانواده M-۹۰۰۰۱۱۱..... ۶۳

فصل اول

کلیات پژوهش

بر اساس تعریف انجمن ناتوانی های تکاملی و عقلانی آمریکا^۱ در سال ۲۰۱۱، ناتوانی ذهنی^۲ به سطح ضریب هوشی^۳ پایین تر از حد طبیعی (زیر ۷۰) و اختلال در مهارت های انطباقی (منظور از این مهارت ها همان کارهایی است که هر فرد برای زندگی و کار در اجتماع به آن نیاز دارد) نسبت به همسالان، که قبل از ۱۸ سالگی شروع شده باشد، اطلاق می شود. ناتوانی ذهنی شایعترین ناتوانی تکاملی است و تقریباً یک کودک از هر ۱۰ کودک نیازمند به آموزش های خاص، از یکی از انواع ناتوانی های ذهنی رنج می برد. علل مختلف ایجاد ناتوانی ذهنی که یکی از مشکلات عمده دوران کودکی در همه جوامع و خصوصاً در کشورهای در حال توسعه (شیوع ۱-۳٪) است، عبارتند از علل ژنتیکی، مشکلات دوران بارداری، مشکلات زمان تولد مانند کمبود اکسیژن و علل پس از تولد مانند بیماری سرخجه و مننژیت، و علیرغم بررسی های انجام شده، هنوز در بیش از ۵۰٪ موارد، علت ناشناخته است. در این بین علل ژنتیکی تا ۵۰٪ موارد را تشکیل می دهند. نحوه توارث ناتوانی ذهنی ناشی از علل ژنتیکی بسته به تغییر ایجاد شده در ژنوم و محل این تغییر متفاوت بوده و علل تک ژنی شامل اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب و توارث وابسته به جنس می باشد. علل مربوط به کرموزوم X تنها مسئول ۱۰٪ از ناتوانی ذهنی در مردان می باشد و این نشان می دهد سایر علل ژنتیکی ناتوانی ذهنی مربوط به کرموزومهای اتوزوم است. از طرفی موارد شدید ناتوانی ذهنی با وراثت اتوزوم غالب نادر هستند چون افراد مبتلا عموماً تولید مثل ندارند. بدین ترتیب، ژن های اتوزومال مغلوب، مهم ترین علل ژنتیکی هستند که متأسفانه در کشور ما با توجه به شیوع بالای ازدواج فامیلی (۴۰٪)، مجال بیشتری برای بروز دارند و علاوه بر بار عاطفی، بار اقتصادی سنگینی نیز هم بر خانواده های آنان و هم بر جامعه تحمیل می کنند.

^۱ American Association of Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)

^۲ Intellectual disability (ID)

^۳ Intelligence Quotient (IQ)

بر طبق مطالعات انجام شده، ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب در ایران بسیار هتروژن است و ژن‌ها و نقایص ژنی متعدد و متفاوتی در آن دخیلند. تا به حال بیش از صد ژن در رابطه باناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب^۱ شناخته شده که نزدیک به نیمی این تعداد مربوط به موارد همراه با آتاکسی^۲ بوده است. آتاکسی، به معنای ناهماهنگی حرکتی و یک تظاهر غیر اختصاصی بالینی دال بر اختلال عملکرد قسمت‌های هماهنگ کننده حرکت در سیستم عصبی، مثل مخچه است و به انواع آتاکسی مخچه‌ای، حسی و وستیبولار تقسیم می‌شود. آتاکسی‌های ارثی گروهی از بیماری‌های نورولژیک ژنتیکی هستند که با تظاهرات بالینی گوناگونی مشخص می‌شوند. آتاکسی ارثی با درگیری مخچه و عدم تعادل و هماهنگی به تدریج پیشرونده در راه رفتن مشخص می‌شود که اغلب با هماهنگی ضعیف دست‌ها، تکلم و حرکات چشم‌ها همراه است. نحوه توارث آتاکسی ارثی هم می‌تواند مانند ناتوانی ذهنی به شکل اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب و توارث وابسته به جنس باشد. ناتوانی ذهنی همراه با آتاکسی در تعدادی از سندرم‌های شناخته شده و یا اخیراً تعیین شده، گزارش شده است. کشف ژن‌های عامل ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب همراه با آتاکسی، هم از نظر بالینی، به جهت کمک به خانواده‌های مبتلایان با فراهم کردن تشخیص مولکولی، کاهش احساس گناه، و اجازه دادن به مشاوره ژنتیک صحیح‌تر و امکان پیشگیری از تکرار تولد موارد مشابه و هم از نظر علمی، به دلیل فراهم کردن سرنخ‌های مهمی در رابطه با بیولوژی زمینه‌ای شناخت و تفکر، بسیار ارزشمند است.

۱-۲- بیان مسئله

بر اساس تعریف انجمن آمریکایی ناتوانی ذهنی و تکاملی، ناتوانی ذهنی به محدودیت واضح در عملکرد ذهنی (ضریب هوشی کمتر از ۷۰ تا ۷۵) و تاخیر یا محدودیت در رفتارهای تطابقی نسبت به همسالان، که قبل از ۱۸ سالگی شروع شده باشند، اطلاق می‌شود [۱]. ناتوانی ذهنی می‌تواند به انواع سندرومیک و

^۱ Autosomal Recessive Intellectual Disability (ARID)

^۲ Ataxia

غیرسندرومیک گروه بندی شود. در انواع سندرومیک، بیماران علاوه بر ناتوانی ذهنی دارای یک یا چند علامت بالینی دیگر و علائم و نشانه های رفتاری هستند. در حالی که ناتوانی ذهنی سندرومیک تعریف شفاف و روشنی دارد، در مورد طبقه بندی ناتوانی ذهنی غیرسندرومیک، بحث وجود دارد. به طور سنتی ناتوانی ذهنی غیر سندرومیک با وجود ناتوانی ذهنی به عنوان تنها علامت بالینی، تعریف می شود. به هر حال، برای کنار گذاشتن وجود آنومالی های نورولوژیک جزئی تر و بیماری های روانی در این بیماران، چالش وجود دارد زیرا که ممکن است تظاهر کمتری داشته باشند و یا تشخیصشان، به دلیل اختلالات شناختی، مشکل باشد. به علاوه، ممکن است علائم بعضی از سندرم ها آن قدر جزئی و خفیف باشد که تشخیصشان فوق العاده مشکل باشد، مگر اینکه در زمینه نقص ژنتیکی قبلا شناخته شده که با این صفات همراه بوده است، دنبال آن علائم بگردیم. بنابراین، مرز بین ناتوانی ذهنی سندرومیک و غیرسندرومیک اغلب نامشخص است [۲]. از نظر علل، ناتوانی ذهنی می تواند به علل محیطی و/ یا ژنتیکی ایجاد شود. در حالی که فاکتورهای محیطی مثل تراژن ها، ویروس ها، تروما ها و غیره، بعضی از موارد ناتوانی ذهنی را توضیح می دهند، در نظر داشتن علل ژنتیکی نیز مهم است. علل ژنتیکی در ۵۰-۲۵٪ موارد وجود دارند، گر چه که این درصد متناسب با شدت بیماری افزایش می یابد. انواع مختلفی از اختلالات کروموزومی در ناتوانی ذهنی مشخص شده اند. تریزومی های اتوزومی سازگار با حیات و انیوپلوئیدهای کروموزوم ایکس تقریباً همیشه منجر به درجاتی از ناتوانی ذهنی به عنوان جزئی از یک سندرم می شوند، مثل تریزومی ۲۱ یا سندرم داون که شایع ترین علت ژنتیکی ناتوانی ذهنی به شمار می رود. از سال ۱۹۹۵ تا کنون بسیاری از علل تک ژنی ناتوانی ذهنی غیرسندرومیک پیدا شده اند. بسیاری از این ژن ها همچنین ممکن است باعث ایجاد ناتوانی ذهنی سندرومیک، اوتیسم یا سایر فنوتیپ های مربوط به تکامل سیستم عصبی شوند و این، درگیری سایر تعدیل کننده های ژنتیکی یا فاکتورهای محیطی را در اتیولوژی بیماری، محتمل می کند و همچنین بر اهمیت مقایسه دقیق ژنوتیپ-فنوتیپ، که اغلب روشن سازی آن مشکل است، تاکید می کند [۳]. در این بین، وراثت اتوزومال مغلوب مسئول ۲۵٪ از ناتوانی های ذهنی غیرسندرومیک است [۴-۶]. از آنجایی که ناتوانی ذهنی با معلولیت ذهنی به عنوان بارزترین مشخصه بروز می کند، ژن

های مسبب آن، احتمالاً با فرایندهای یادگیری و حافظه ارتباط دارند. این فرایندها برای فهم ما از توانایی های نرمال ذهنی، و این که چگونه ذهن از نظرنورولوژیک تکامل می یابد نقش اساسی دارند. به علاوه، ژن های مسبب ناتوانی ذهنی ممکن است در کشف مسیر های مرتبط در گیر در تکامل سیستم عصبی، کمک کنند. فهم این مسیرها انتخاب ژنهای کاندیدرادر مطالعات تحقیقاتی و بالینی، آسان تر می سازد و نیز ممکن است در درمان یا تخفیف علائم آن در بعضی موارد به ما کمک کند. فهمیدن ژنتیک یک بیماری پیچیده مثل ناتوانی ذهنی، همچنین با مشاوره ژنتیک در خانواده های دارای افراد مبتلا، بویژه در موارد ازدواج خویشاوندی ارتباط دارد. ازدواج خویشاوندی یکی از مهمترین ریسک فاکتورهای ناتوانی ذهنی و دیگر ناهنجاریهای مادرزادی است و این موضوع با افزایش قابل توجه موارد ناتوانی ذهنی در فرزندان حاصل از ازدواج های خویشاوندی، به خوبی قابل اثبات است [۷، ۸]. با اینکه تحقیقات مربوط به ناتوانی ذهنی، در کشورهای غربی متمرکز شده است ولی به دلیل سایز کوچک خانواده های غربی و ریسک تکرار آماری ۱/۴، اکثریت موارد مبتلا در این خانواده هابه صورت اسپورادیک وجود دارند و همین امر مانع از تحقیق روی نقایص ژنی زمینه ساز در این کشورها شده است. از سال ۲۰۰۴ استراتژی اصلی برای یافتن نقایص مولکولی مسبب ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب، در خانواده هایی با ازدواج فامیلی دارای حداقل ۲ فرزند مبتلا، بر اساس نقشه برداری هموزیگوسیتی و آنالیز پیوستگی در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی، با همکاری موسسه ماکس-پلانک^۱ در آلمان آغاز گردید [۹]. تا قبل از آن فقط سه ژن اتوزومال PRSS12 روی کروموزوم ۴q۲۶ (MIM ۶۰۶۷۰۹)، CRBN روی ۳p۲۶ (MIM) ۶۰۹۲۶۲ و CC2D1A روی کروموزوم ۱۹p۱۳ (MIM ۶۱۰۰۵۵) به عنوان عامل ایجاد ناتوانی ذهنی سندرومیک اتوزومال مغلوب مشخص شده بودند [۷، ۱۰، ۱۱]. در سال ۲۰۰۷، دکتر نجم آبادی و همکاران، با انجام نقشه برداری هموزیگوسیتی در ۷۸ خانواده همخون ایرانی، توانستند ۸ لکوس جدید در رابطه با ناتوانی ذهنی غیر سندرومیک اتوزومال مغلوب^۲ پیدا کنند و نتیجه گرفتند که ARNSID در جمعیت ایرانی بسیار هتروژن است و نقائص ژنی متعددی مسئول این موارد است [۱۲].

^۱ Max Planck

در سال ۲۰۱۰، در ادامه همین روند سیستماتیک و با انجام نقشه برداری هموزیگوسیتی، دکتر نجم آبادی و همکاران در مرکز تحقیقات ژنتیک، ۱۴ لکوس جدید پیدا کردند [۱۳]. نقشه برداری ژن های درگیر در بیماری های مغلوب نادر در جمعیت بزرگ، اغلب به دلیل فقدان خانواده های دارای چندین فرد مبتلا، کاری دشوار است. نقشه برداری هموزیگوسیتی، یک روش نقشه برداری موثر، قابل استفاده برای بیماری های مغلوب نادر در جمعیت های دارای ازدواج خویشاوندی است. در حقیقت، این روش این مزیت را دارد که افراد مبتلا، احتمالاً ۲ کپی مغلوب از آلل بیماری را از یک جد مشترک، مثلاً دو تآلل^۱ IBD را دارند. از آنجایی که مناطق کوچک کروموزومی، تمایل به انتقال کامل (با هم) دارند، افراد مبتلا همچنین آلل های IBD را در مارکرهای واقع شده در نزدیکی لکوس بیماری دارند و به این ترتیب در این مارکرها، هموزیگوت خواهند بود. بنابراین، روش اصلی یافتن محل ژن های درگیر در بیماری های مغلوب نادر، جستجو برای مناطق هموزیگوتی است که در افراد مختلف مبتلا، به طور یکسان وجود دارد [۹]. روش شناسایی ژن های کاندید در این جایگاهها توالی یابی سنگر^۲ بود که منجر به شناسایی ژن های GRIK^۲, TUSC^۳, VLDLR, NSUN^۲, ZC^{۳۱۴} شد. از جمله مشکلات این روش شناسایی، صرف زمان و هزینه زیاد و نیز تعدد ژن های کاندید در این جایگاهها به دلیل تنوع این مناطق و لکوس های هموزیگوت بود. این که در این میان، ژن های زیادی با عملکرد نامشخص وجود داشت و به این ترتیب امکان شناسایی کامل ژن اصلی از بین می رفت، به این معنی که می بایستی تعداد زیادی از این ژنها توالی یابی می شدند تا به ژن مورد نظر برسیم. برای رفع این اشکال، تکنیک های نسل دوم توالی یابی^۳ به کمک گرفته شد. این روش امکان تفوق یافتن برچنین مشکلاتی را فراهم می کرد چرا که می توانست از بین تنوع موجود در بین تغییرات ژنتیکی، به یک یا نهایتاً چند ژن کاندید رهنمون شود. مطالعات و بررسی ها بر روی علل مونوژنیک ARNSID، به تدریج بر روی مسیرهای پیچیده مولکولی و ژنتیکی متمرکز شدند

^۱ Identical By Descent

^۲ Sanger Sequencing

^۳ Next Generation Sequencing (NGS)

که در فرآیند عملکردی شناخت و تکامل نورلوژیک نقش اساسی دارند. برای مثال ژن های درگیر در نقل و انتقال نوروترانسمیترها کاندید های خوبی برای بررسی نقش آنها در عوامل تنظیمی هستند و باعث تحریک سیناپس های عصبی می شوند که نقش بسیار مهمی در فرآیند شناخت دارند.

علاوه بر این حافظه و یادگیری که در سازماندهی و ارتباط این سیناپس ها دخیلند احتمالاً در پروسه شناخت موثر می باشند و فاکتورهای رونویسی مثل فاکتور انگشت روی^۱ که بر روی تغییرات کروماتین^۲ نقش دارند نقش اساسی در تنوع فنوتیپی بیماران خواهند داشت، بطوریکه با تغییر نوع و محل موتاسیونهایم انتظار بروز انواع سندرمی بیماری در مقابل انواع غیرسندرومی بیماری وجود دارد [۱۴]. در سال ۲۰۱۰ لکوس های متعددی پیداشد و نشان داده شد که علل مولکولی ARNSID از شیوع بالایی در جمعیت ایرانی برخوردارند. فراوان ترین این علل در بسیاری از خانواده ها، می توانند علت بروز بیماری باشند [۱۳]. در سال ۲۰۱۱، دکتر نجم آبادی و همکاران در مرکز تحقیقات ژنتیک همین دانشگاه، با انجام نقشه برداری سیستماتیک طی ۸ سال بر اساس ریزآرایه هادر ۲۷۲ خانواده ایرانی دارای ازدواج خویشاوندی و با استفاده از نقشه برداری ژنی، غنی سازی اگزون و NGS، موفق به کشف ۵۰ ژن جدید عامل ARID و چاپ آن در نشریه نیچر^۳ شدند [۱۵]. ۲۹ تا از این ژنها باناتوانی ذهنی غیرسندرمیک و ۲۱ ژن با نوع سندرمیک مرتبط بودند. از آنجایی که ARID بسیار هتروژن است، تعیین اغلب یا همه ژن های آن، لازمه و پیش نیاز تشخیص اولیه، پیشگیری و نهایتاً درمان ARID می باشد، هرچند که با توجه به محدودیت تکنیکهای موجود، شناسایی ژنهای مسئول در ناتوانی ذهنی و رسیدن به عملکرد این ژنها و نهایتاً درمان، فرایندی طولانی است. از طرفی در حدود نیمی از ژنهای انسان، فقط در مغز بیان می شوند که موتاسیون در هر کدام از آنها (ژنوتیپ های متفاوت)، می تواند منجر به ناتوانی ذهنی (فنوتیپ یکسان) شود [۱۲]. این ژنها علاوه بر مغز، بوسیله مخچه نیز کنترل می شوند زیرا که نیمی از نرونهای مغز در

^۱ zinc finger

^۲ Chromatin remodeling

^۳ Nature

مخچه قرار گرفته اند. آتروفی و آسیب مخچه معمولاً منجر به آتاکسی می شود. آتاکسی نه یک بیماری و یک تشخیص، بلکه یک سمپتوم و علامت به معنای عدم تعادل و فقدان هماهنگی است. آتاکسی های دوران کودکی، گروهی پیچیده از بیماریهای ارثی هستند که با تظاهرات بالینی گوناگونی مشخص می شوند و الگوی واضح توارث دارند. اغلب به صورت اتوزومال غالب، بعضاً اتوزومال مغلوب و ندرتاً وابسته به جنس منتقل می شوند. در کل، آتاکسی های ارثی پیشرفت کندی دارند و با آتروفی مخچه قابل رویت در اسکن مغز همراهند [۱۶].

آتاکسی سربرال^۱ اتوزومال مغلوب، بیماری های نورودژنراتیو معلولیت زای هتروژن و پیچیده ای هستند که اغلب در بچه ها و بالغین جوان تظاهر می کنند و باید در هر بیمار جوانتر از ۳۰ سال دارای اختلال تعادل دائمی و بدتر شونده در نظر گرفته شوند. آتاکسی سربرال ممکن است با درگیری سیستم عصبی مرکزی و محیطی و نیز بسیاری از علائم سیستمیک همراه باشد. یکی از علائم مهم نورولوژیک به جز آتاکسی سربرال، ناتوانی ذهنی و اختلالات شناختی و یا هردو است [۱۷]. ناتوانی ذهنی همراه با آتاکسی، تا به حال در تعدادی از سندرم های شناخته شده و نیز اخیراً تعیین شده گزارش شده که لیست آنها در جدول شماره ۱ آورده شده است. جدول شماره ۲ شامل مثال هایی از ژنهای درگیر در ناتوانی ذهنی همراه با آتاکسی است که تا کنون در پروژه ناتوانی ذهنی همین مرکز (مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی) شناسایی شده است و هدف کنونی ما شناسایی مابقی این ژن ها با وراثت اتوزومال مغلوب است. از جمله این سندرم ها آتاکسی نخاعی-مخچه ای^۲ است. SCA یک بیماری ژنتیکی دژنراتیو و پیشرونده است که انواع مختلفی دارد و تا به حال بیش از ۴۰ مورد بالینی^۳ در سایت OMIM^۴

^۱ Cerebellar ataxia

^۲ Spino Cerebellar Ataxia (SCA)

^۳ Clinical entity