

اتیولوژی سندروم داون

www.ketab.ir

فرشته رمضانی - هستی حیدری

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۹	مقدمه
بخش اول: ناهنجاری های کروموزومی	
۱۶	نتایج ناهنجاری کروموزوم در بین
۱۸	ناهنجاری تریزومی ۲۱ (سندرم داون (Down Syndrome)
۲۴	سیتوزنتیک سندرم داون
۲۵	جابجایی روبرتسونی
۲۶	موزائیسم
بخش دوم: نقش اپی ژنتیک در تولد DNA	
۳۰	مفاهیم اپی ژنتیک
۳۰	مفهوم متیلاسیون DNA
۳۳	تغییر ساختار کروماتین از طریق تغییرات هیستون ها
۳۵	تعامل فرایندهای اپی ژنتیک و تفکیک ناموفق کروموزومی

بخش سوم: مسیر متابولیسمی سنتز SAM

- ۴۲..... متیونین
- ۴۴..... هموسیستین
- ۴۴..... آدنوزیل متیونین (SAM)
- ۴۵..... رمتیلادمون هموسیستین به متیونین
- ۴۸..... هایپر هموسیستینمیا

بخش چهارم: نقش ژنتیک در تولد DS

- ۵۲..... مفهوم پلی مرتسم
- ۵۳..... ژن MTRR یا MSR
- ۵۶..... ژن BHMT

بخش پنجم: معرفی گروه های همنده متیل (فولات و بتایین)

- ۶۲..... فولات
- ۶۹..... کولین
- ۶۹..... بتایین

بخش ششم: نقش محیط در رویداد عدم اتصال (NTS)

- ۷۵..... استرس مادری
- ۷۵..... سن مادر
- ۷۷..... تغذیه
- ۷۸..... عادات خطرزا

بخش هشتم: پیشینه تحقیق

مستندات..... ۸۲

بخش هشتم: نتیجه گیری و بحث

نتیجه آنالیز سنی..... ۹۱

بحث..... ۹۳

تاثیر این ژنتیک در تولد DS..... ۹۴

تاثیر ژنتیک در تولد DS..... ۹۶

راه کار..... ۹۷

پیشنهادهای..... ۹۸

منابع و مأخذ..... ۱۰۲

مقدمه

فرکانس بالای تولد سندرم داون و پیچیدگی‌هایی که در بیان فنوتیپی آن وجود دارد موجب شده که موضوع مورد علاقه بسیاری از پژوهش‌های کلینیکی محسوب شود.

تریزومی ۲۱ یا (Down Syndrome (DS شایع‌ترین اختلال کروموزومی اتوزومال است که ناشی از حضور و بیان نسخه اضافی کروموزوم ۲۱ بوده و محصول پدیده عدم انفصال کروموزومیا Nondisjunction (NDJ) می‌باشد. اگرچه اساس کروموزومی DS سالهای بسیاری است که شناخته شده اما مکانیسم‌های زیربنایی پدیده عدم انفصال میوزی به درستی شناخته نشده‌اند.

آمار شیوع سندرم داون ۹ مورد در هر ده هزار تولد زنده تخمین زده می‌شود و در گروههای نژادی مختلف بطور مساوی ظاهر می‌شود. در

کنار شیوع بالای این ناهنجاری، مکانیسم های ملکولی و سلولی زمینه ساز رویداد عدم انفصال کروموزومی، تا حدودی ناشناخته باقی مانده اند.

علیرغم این که سن مادری عامل خطر اصلی محسوب می شود، اما بسیاری از این کودکان از مادران جوان با سن کمتر از ۳۰ سال متولد می شوند. و خرد مادران با سن کم دارای فرزند DS نشان دهنده وجود یک استعداد ژنتیکی به بدیده عدم انفصال کروموزومی زود هنگام در این مادران است.

اولین شاهدی که وقوع تولد DS را مستقل از سن مادری می داند این است که با هیپومتیلاسیون DNA در ارتباط است. کاهش سطح متیلاسیون DNA ژنومی در سارکوما با سابقه تولد فرزند DS گزارش شده است. هیپومتیلاسیون DNA می تواند موجب بی ثباتی کروموزوم، عدم انفصال صحیح و تفکیک غیر طبیعی کروموزوم گردد.

به نظر می رسد اتیولوژی DS تحت تاثیر سر در عامل ژنتیکی و اکتسابی قرار دارد. صفت جدا نشدن کروموزوم ها به اینسان زیاد یک صفت چند عاملی است و تولد یک کودک DS به نظر می رسد ناشی از عوامل ژنتیکی (مانند ژن های متابولیسم فولات، جهش های کروموزومی، خطا در فرایندهای جفت شدن کروموزومی...) و عوامل محیطی (سن

مادر، رژیم غذایی مادر و مادر بزرگ مادری در طول بارداری... و عوامل اپی ژنتیکی (متیلاسیون DNA) و همچنین رویدادهای تصادفی (خسارات وارده به اجزای بیولوژیکی شرکت کننده در جدایش کروموزومها) است و درک سهم هر یک از این موارد به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

تعامل بین عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی در تولد DS موضوعی است که به آن اشارات فزاینده‌ای شده است. در پژوهش‌های متعدد عوامل موثر در هیپومتیلاسیون DNAP1 و پیامدهای این رویداد بررسی شده‌اند. یکی از این عوامل، تغییرات آنزیمی در مسیر سنتز S-آدنوزیل متیونین یا SAM می‌باشد. SAM اهداکننده حمله متیل به DNA و RNA در واکنش‌های ترنس متیلاسیون بوده و کاهش سنتز آن بعنوان یکی از عوامل زمینه ساز نقص در متیلاسیون DNA مطرح شده است که با بی ثباتی کروموزوم و تفکیک ناموفق آن همراه است.

این ماده در واکنش متیلاسیون مجدد (رمتیلاسیون) هموستتین به متیونین تولید می‌شود. رمتیلاسیون هموستتین به متیونین، رویدادی اساسی است که گروه متیل مورد نیاز در فرایند متیلاسیون را از طریق تولید SAM تامین می‌کند و این فرایند وابسته به آنزیم‌های ضروری

نظیر BHMT و MTRR می باشد. بنابراین کاهش مقادیر آنزیم های نامبرده از طریق کاهش رمتیلاسیون و کاهش تولید SAM می تواند بر روند متیلاسیون تاثیر گذار بوده زمینه عدم ثبات کروموزومی و ناهنجاری های ژنتیکی را فراهم نماید. تغییرات آنزیمی فوق ممکن است نتیجه یک پلوی ریفرم ژنتیکی، جهش و یا کمبودهای غذایی باشد.

جهش های ژنی ارای تنوع قومی است و به نظر می رسد که یک تنوع جغرافیایی در فرکانس پلی مرفیسم ژنی وجود دارد.

تیریزومی ۲۱ یک سندرم سمده بهداشت عمومی است و تشخیص و پیشگیری از تولد بیماران مبتلایان به تیریزومی ۲۱، از اولویت های وزارت بهداشت می باشد. شناسایی پلی مرفیسم ژن های موثر در مشاوره ژنتیکی بیماری DS اهمیت زیادی دارد و گاهی بزرگترین پیشگیری از تولد DS می باشد.