ژنتیک نوین
دوره سوم،شماره۱،بهار ۱۳۸۷
صفحه ۴۸-۳۹

بررسی پلی مورفیسم ژن های چرخه اسید فولیک در عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ در بیماران سندرم داون

آل یاسین سید احمد (PhD)[۱] ، رضائی شیدا[۱]، غضنفری محمد[۱].

۱- استادیار، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، گروه ژنتیک پزشکی
نویسنده مسئول مکاتبات،آدرس الکترونیک: **ahmad.aleyasin@nrcgeb.ac.ir**

چکیده

برخی پلی مورفیسم های رایج در ژن های MTHFR (C667T, A1298C) و MTRR (A66G)، بعنوان ریسک فاکتورهای ژنتیک مادری سندروم داون در برخی از جمعیت ها مطالعه گردیده اند. اگر چه، این مطالعات تاکنون ریسک فاکتورهای ژنتیک مادری را بدون تعیین منشاء والدینی عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ بیماران مورد بررسی قرار داده اند. در این مطالعه منشاء والدینی عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ با استفاده از ۵ مارکر STR اختصاصی کروموزوم ۲۱ (D21S11, D21S1414, D21S1440, D21S1411, D21S1412) در ۲۶۰ خانواده دارای فرزند سندروم داون آزمایش شده است. منشاء والدینی تریزومی در ۲۲۶ بیمار سندروم داون تعیین گردید که در ۱۹۸ مورد با منشاء مادری و در ۲۸ مورد با منشاء پدری مشخص شد. ۲۲۶ مادر دارای فرزند سندروم داون و ۱۷۲ مادر سالم دارای فرزند سالم به عنوان گروه کنترل برای مقایسه فراوانی پلی مورفیسم های رایج ژن های MTHFR (A1298C, C677T) و MTRR (C66G,) بررسی شدند. رابطه معنی داری بین عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ مادری و پلی مورفیسم A1298C ژن MTHFR مشاهده شد($p=۰/۰, \chi^2=۱۵/۶$). این مطالعه اهمیت تعیین منشاء والدینی در بررسی ریسک فاکتورهای ژنتیک مادری در سندروم داون را نشان می دهد. ارتباط معنی دار پلی مورفیسم A1298C ژن MTHFR در بیماران با منشاء مادری به عنوان ریسک فاکتور ژنتیکی در جمعیت ایرانی، آگاهی درباره اتیولوژی عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ و نقش پلی مورفیسم ژن فولات در مادران سندروم داون را افزایش می دهد.

واژه های کلیدی

**سندروم داون،
عدم تفرق صحیح کروموزومی،
مارکرهای ملکولی،
منشاء والدینی کروموزوم،**

مقدمه

سندروم داون یکی از علل رایج عقب ماندگی ذهنی و جسمی است که اغلب نتیجه عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ در مرحله میوز یا با فراوانی کمتر در تقسیمات میتوزی سلول تخم می باشد. کروموزوم اضافه ۲۱ معمولاً با منشاء مادری است و با فراوانی بیشتری با افزایش سن مادری رخ می دهد (۱۳، ۲٤).علی رغم تحقیقات بسیاری که صورت گرفته است، مکانیسم دقیق

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

اتیولوژی عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ هنوز مشخص نشده است (۵، ۶، ۷). مطالعات اخیر در جمعیت های مختلف نشان داده که پلی مورفیسم های ژن فولات کم و بیش در اتیولوژی عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ در مادران سندرم داون تاثیر دارد (۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱٤، ۱٦، ۲۱، ۳۰).تعدادی از مطالعات،کاهش اسید فولیک به همراه پلی مورفیسم های ژن های متابولیسم کننده فولات و افزایش سطح هموسیستئین خون را در مادران دارای فرزند سندروم داون نشان داده است (۱۱، ۳۰).کمبود مزمن اسید فولیک باعث هیپومتیلاسیون DNA، hyperhomocysteinemia، شکست DNA، تغییر در الگوی نوترکیبی کروموزوم و عدم تفرق صحیح کروموزوم می شود. پلی مورفیسم های ژن های فولات به همراه کاهش اسید فولیک در رژیم غذائی با بسیاری از بیماری ها مانند ناهنجاری های مادرزادی، بیماری های قلبی و سرطان ارتباط معنی داری دارد (۸، ۹، ۱۸، ۲۰، ۲۲، ۲۵). متابولیسم اسید فولیک برای سنتز پورین ها، تیمیدیلات ها و S آدنوزیل متیونین (SAM) ضروری است (۹، ۲۵). آنزیم مهم در چرخه متابولیسم فولات خود حاصل آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) است که به عنوان آنزیمی کلیدی به ترتیب در سنتز ۵–متیلن تتراهیدرفولات و متیونین عمل می کند (۱۲). انتقال سیتوزین (C) به تیمیدین (T) در جایگاه نوکلئوتیدی ۶۷۷ باعث جایگزینی آلانین به والین، پایداری حرارتی آنزیم و کاهش فعالیت آن به حدود ۳۵٪ در مقایسه با ژنوتیپ نرمال در هتروزیگوت C/T و ۷۰٪ در حالت هموزیگوت T/T می شود. پلی مورفیسم A1298C ژن MTHFR باعث جایگزینی گلوتامات به آلانین و در هموزیگوس جهش یافته (CC) باعث کاهش متوسط فعالیت آنزیمی می شود(۲۳).

فولات در فرم حلقوی عمدتاً به شکل متیل تتراهیدروفولات وجود دارد و به عنوان دهنده متیل برای متیلاسیون مجدد هموسیستئین به متیونین توسط آنزیم متیونین سنتاز که آنزیمی وابسته به ویتامین B12 است، عمل می کند. یکی دیگر از آنزیم های مهم در متابولیسم فولات متیونین سنتاز ردوکتاز است، که واکنش سنتز متیونین را در فرم فعال جهت متیلاسیون مجدد هموسیستئین به متیونین نگه می دارد. سومین پلی مورفیسم مورد مطالعه، در موقعیت A66G ژن MTRR است که باعث کاهش فعالیت آنزیمی و افزایش میزان هموسیستئین خون می شود (۱۹، ۳۳).

ولی همچنان بحث درباره نقش پلی مورفیسم های ژن های فولات در جمعیت های مختلف وجود دارد (۱۱، ۳۰). اینکه عامل مستعد کننده برای عدم تفکیک صحیح کروموزومی در مادران دارای فرزند مبتلا به سندروم داون پلی مورفیسم فولات است یا دیگر فاکتورهای محیطی یا ژنتیکی، به عنوان سئوال اصلی در اتیولوژی تریزومی ۲۱ مطرح است (۱۱). اگرچه مطالعات بر روی مادران دارای فرزند سندروم داون در زمینه متابولیسم فولات با منشاء مادری در مبتلایان به سندروم داون قبلاً در ایتالیا، ایرلند، فرانسه و هند انجام گرفته و در برخی از آن ها ارتباط معنی داری را نشان داده، اما تعیین منشاء والدینی در مادران صورت نگرفته است. علت عدم تفرق صحیح ممکن است بسته به منشاء والدینی متفاوت باشد (۵، ٦، ۷، ۲۹). درصد منشاء پدری در جمعیت های مختلف از۵ تا ۱۲٪ گزارش شده است. از این رو وارد کردن مادران دارای فرزند مبتلا به سندروم داون با منشاء پدری می تواند باعث تغییر فراوانی پلی مورفیسم ها ومنتج به ارتباط منفی کاذب در مادران سندرم داون شود.

استفاده از مارکرهای مولکولی STR اختصاصی کروموزوم ۲۱ امکان تعیین منشاء والدینی عدم تفرق صحیح کروموزوم را ممکن می سازد. در این مطالعه مبتلایان به سندروم داون به گروه های با منشاء پدری و مادری تقسیم شدند (۳٤). در این مطالعه برای اولین بار در ایران مادران سندروم داون بر اساس منشاء تریزومی ۲۱ بیماران دسته بندی شده و فراوانی پلی مورفیسم الل های C677T، A1298C وA66G در ژن های MTHFR و MTRR محاسبه شده است.

مواد و روش ها

نمونه گیری

این مطالعه بر روی ۲۲۶ خانواده دارای فرزند سندروم داون و ۱۷۲ مادر سالم دارای فرزند سالم صورت گرفت. از بیماران

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

و والدینشان ۵ میلی لیتر خون محیطی در دو لوله، یکی حاوی آنتی کواگولانت Na-Heparin جهت استفاده در بررسی های سیتولوژیک و دیگری حاوی آنتی کواگولانت EDTA برای استفاده در بررسی های PCR گرفته شد. تهیه کاریوتایپ برای زیرگروهی که قبلاً کاریوتایپ نشده بودند، با استفاده از روش های سیتوژنتیکی معمول انجام گرفت. جهت بررسی DNA نمونه های خون جمع آوری شده از روش معمول استخراج نمک استفاده شد (۲۶).

منشاء والدینی و مرحله میوزی عدم تفرق صحیح کروموزومی در سندروم داون

منشاء والدینی و مرحله اشتباه میوزی عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ با استفاده از ۵ مارکر STR اختصاصی کروموزوم ۲۱ (D21S11, D21S1414, D21S1440, D21S1411, D21S1412) صورت گرفت (۱، ۲). این مارکرها در جمعیت ایران و دیگر جمعیت ها پلی مورفیک بوده و اخیراً جهت تشخیص سندرم داون با استفاده از الل های اختصاصی کروموزوم ۲۱ در بیماران سندروم داون مورد استفاده قرار گرفته است (۳، ۲۷، ۲۸).

بررسی پلی مورفیسم های ژن های MTHFR و MTRR

تعداد ۲۲۶ مادر دارای فرزند سندرم داون با منشاء والدینی تعیین شده و ۱۷۲ نمونه کنترل برای پلی مورفیسم های معمول C677T، A1298C ژن MTHFR و پلی مورفیسم A66G ژن MTRR مورد آزمایش قرار گرفته شد. جفت پرایمر های تکثیر کننده قطعه ۲۵۴ bp ژن MTHFR حاوی کدون ۶۷۷ با توالی ´5gcc tct cct gac tgt cat cc3´ برای آغازگر مستقیم و توالی ´5gga gct tat ggg ctc tcc tg3´ برای آغازگر معکوس طراحی شدند. توالی آغازگرهای مربوط به پلی مورفیسم A1298C ژن MTHFR و A66G ژن MTRR به ترتیب از Skibola et al, 1999 و Dr. Jill James از مرکز تحقیقات سم شناسی آمریکا گرفته شد. برای تکثیر پلی‌مورفیسم C677T، PCR در ۳۲ سیکل حاوی ۹۵ درجه به مدت ۳۰ ثانیه جهت جداسازی رشته های DNA از یکدیگر، ۶۰ درجه به مدت یک دقیقه برای اتصال پرایمر به DNA و ۷۲ درجه به مدت ۳۰ ثانیه جهت طویل سازی رشته DNA صورت گرفت. سیکل ها ابتدا با ۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه جهت جداسازی رشته های DNA از یکدیگر آغاز شد و در انتها با ۷۲ درجه به مدت ۱۰ دقیقه جهت تکمیل طویل سازی رشته DNA به اتمام رسید. سپس صحت محصولات PCR با تعیین توالی مستقیماً مورد تائید قرار گرفت. جهت اثبات وجود پلی‌مورفیسم C677T محصول PCR آن در معرض آنزیم برش دهنده HinfI (Roche, Germany)، بر اساس Chen et al, 1996 هضم شد. حضور پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR، یک جایگاه برش برای آنزیم HinfI به وجود می آورد که با تولید دو قطعه DNA با طول های ۱۰۸ bp و ۱۴۷bp پس از الکتروفورز قابل رویت است. واکنش PCR برای پلی مورفیسم های A1298C و A66G مشابه شرایط اعمال شده برای پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR صورت گرفت به استثناء دمای اتصال آغازگر که در ۵۵ درجه انجام گردید. قطعه تکثیر شده به طول ۱۶۳ bp برای پلی مورفیسم A1298C با آنزیم برش دهنده MboII هضم شد (Fermentas, Lithuania) (Vilna,، که جایگزینی C به A یکی از چهار جایگاه برش آنزیم MboII را از بین می برد. عدم مشاهده برش با حضور چهار قطعه (۱۸، ۳۱، ۳۰ و۸۴ bp) در افراد جهش یافته به جای پنج قطعه (۱۸، ۳۱، ۲۸، ۳۰ و۵۶ bp) در هموزیگوت های سالم تائید می شود (۳۱). جهت اثبات وجود پلی مورفیسم A66G در ژن MTRR، محصول PCR آن با طول ۱۵۴ bp توسط آنزیم اندونوکلئاز NdeI هضم شد (Fermentas, Vilna, Lithuania).

جایگزینی A به G یک جایگاه برشی دیگر برای این آنزیم به وجود می آورد که با حضور دو قطعه با طول های ۲۴ و ۱۳۰bp در افراد جهش یافته هموزیگوت به جای یک قطعه ۱۵۴bp در هموزیگوت های سالم مشخص می شود (۳۳). قطعات حاصل از هضم آنزیمی در ژل پلی اکریلامید ۱۲٪ بررسی شدند. جهت شناسائی مشخصه های محصولات PCR سه نمونه تعیین توالی شدند و تشابه توالی آن ها با استفاده از(NCBI) BLAST با توالی های انسانی به تائید رسید.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

آنالیزهای آماری

فراوانی های اللی در نمونه های بیمار و کنترل با تست Pearson χ^2 و استفاده از نرم افزار SPSS (Ilinois Chicago,) تعیین شد. بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم های موجود میان نمونه های بیمار و کنترل جداگانه بر اساس منشاء والدینی صورت گرفت. در این روش مادران دارای فرزند داون بر اساس منشاء والدینی تریزومی به دو گروه اصلی، گروه اول با منشاء مادری و گروه دوم با منشاء پدری تقسیم شدند.

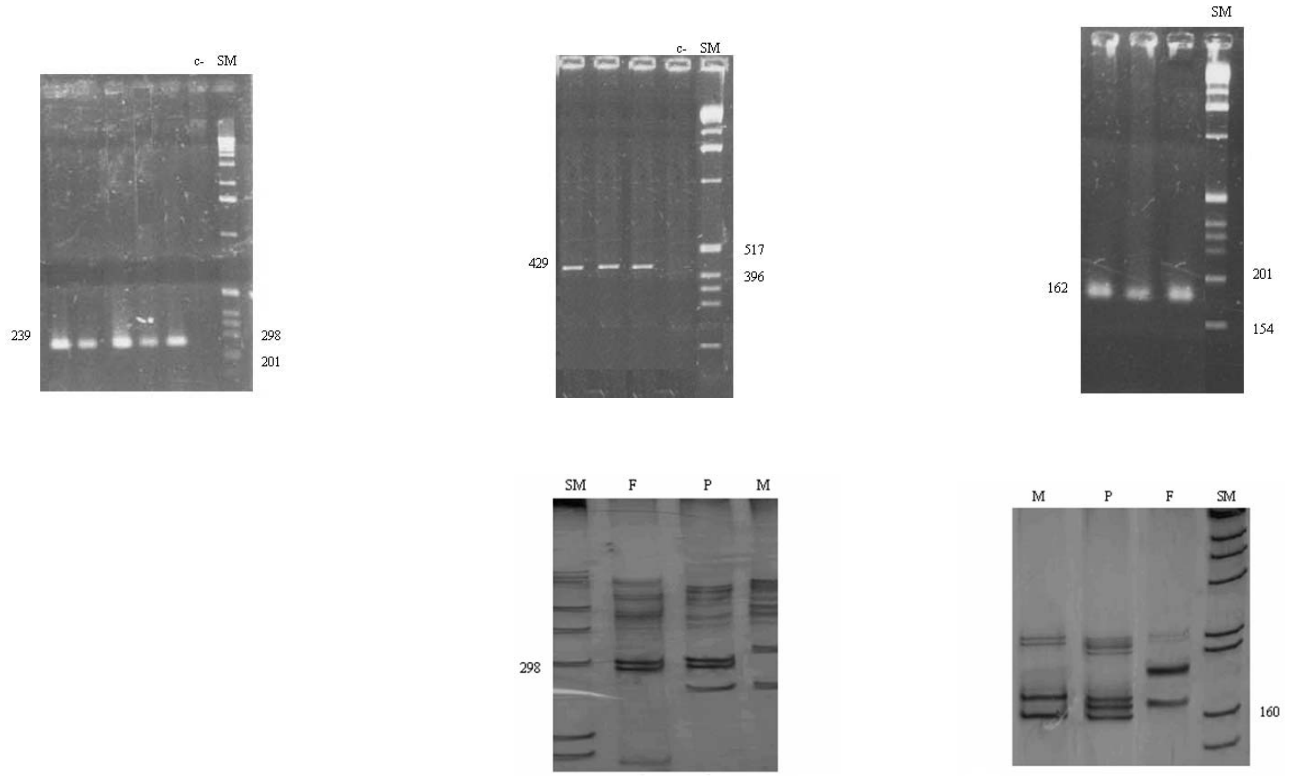
فراوانی های اللی برای هر سه پلی مورفیسم با شمارش الل ها محاسبه شد و ارزش آماری برای هر گروه جداگانه بدست آمد (۳).

نتایج

بر اساس آنالیزهای کاریوتایپینگ از ۲۶۰ نمونه، ۲۴۸ نمونه تریزومی آزاد کروموزوم ۲۱ را نشان دادند. DNA تایپینگ با استفاده از ۵ مارکر STR، به خوبی منشاء والدینی را در ۲۲۶ نمونه مشخص کرد (توضیحات بیشتر راجع به روش انجام آزمایش، پلی مورفیسم مارکرها در رفرنس‌های ۱و ۲ آمده است). همچنین تریزومی آزاد کروموزوم ۲۱ در نمونه های سه اللی با روش مولکولی به تائید مجدد رسید (شکل ۱ و ۲).

شکل ۱: نتایج الکتروفورز محصول PCR مارکرها از راست به چپ D3 با طول bp ۱۶۲، D4 با طول bp ۴۲۹ و D5 با طول bp ۲۳۹

SM: سایز مارکر X



شکل ۲: نتایج الکتروفورز ژل پلی اکریامید ۸٪ شکل سمت راست مارکر D3 شامل ژنوتیپ های پدر (۴/۲)، بیمار (۳/۲/۱) و مادر (۳/۱) و مارکر D5. شامل ژنوتیپ های پدر (۳/۲)، بیمار (۳/۲/۱) و مادر (۴/۱).

SM: سایز مارکر X

F: پدر P : بیمار M : مادر

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

منشاء والدینی در ۲۲۶ نمونه با تریزومی آزاد ۲۱ در ۱۹۸ نمونه (۸۷٪) با منشاء مادری و ۲۸ نمونه (۱۳٪) با منشاء پدری تشخیص داده شدند. فراوانی اللی برای پلی مورفیسم های C677T، A1298C و A66G در گروه کنترل برابر با ۲۱/۲٪ (۷۳/۳۴۴) برای الل T، ۳۲/۸٪ (۱۱۳/۳۴۴) الل C و ۳۶/۶٪ (۱۲۶/۳۴۴) الل G محاسبه شد.

فراوانی الل T در پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در میان مادران سندروم داون برابر با ۲۳/۴٪ (۱۰۶/۴۵۲) محاسبه شد که نسبت به مادران گروه کنترل (۲۱/۲٪ (۷۳/۳۴۴)) بالاتر بود.

ولی آنالیزهای آماری ارتباط معنی داری نشان ندادند.

فراوانی الل T در نمونه های با منشاء مادری برابر با ۲۵/۷٪ (۱۰۲/۳۹۶) و در نمونه های با منشاء پدری ۷٪ (۴/۵۶) بدست آمد. فراوانی این الل در مادران دارای فرزند سندروم داون با منشاء مادری از فرکانس بیشتری برخوردار بود اما الل T با علل مادری سندروم داون رابطه معنی داری نشان نداد.

فراوانی الل موتان C در پلی مورفیسم A1298C در کل نمونه ی مادران برابر با ۴۲٪ (۱۹۰/۴۵۲)، مادران با منشاء مادری ۴۴/۴٪ (۱۷۶/۳۹۶)، و مادران با منشاء پدری ۲۵٪ (۱۴/۵۶) به دست آمد (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی اللی پلی مورفیسم ژن های MTHFR و MTRR در گروه کنترل و بیمار. ارزش آماری به دست آمده جهت تعیین ارتباط بین هر پلی مورفیسم و ایجاد سندرم داون.

پلی مورفیسم	گروه بیمار	گروه کنترل	(مربع کای) ارزش آماری	منشاء مادری	منشاء پدری
MTHFR 677 CC	۱۲۶ (۵۵/۸)	۱۰۷ (۶۲/۲)	۰/۲۱ (۱/۶۷)	۱۰۲ (۵۱/۵)	۲۴ (۸۵/۷)
MTHFR 677 CT	۹۴ (۴۱/۶)	۵۷ (۳۳/۱)	۰/۰۵ (۲/۹۶)	۹۰ (۴۵/۵)	۴ (۱۴/۳)
MTHFR 677 TT	۶ (۲/۷)	۸ (۴/۷)	۰/۴۱ (۱/۱۴)	۶ (۳/۰)	۰ (۰/۰)
MTHFR 1298 AA	۶۶ (۲۹/۲)	۷۹ (۴۵/۹)	۰/۰ (۱۱/۸)	۵۲ (۲۶/۳)	۱۴ (۵۰)
MTHFR 1298 AC	۱۳۰ (۵۷/۵)	۷۳ (۴۲/۴)	۰/۰ (۸/۹)	۱۱۶ (۵۸/۶)	۱۴ (۵۰)
MTHFR 1298 CC	۳۰ (۱۳/۳)	۲۰ (۱۱/۶)	۰/۶۵ (۰/۲۴)	۳۰ (۱۵/۲)	۰ (۰/۰)
MTRR 66 AA	۷۳ (۳۲/۳)	۵۷ (۳۳/۱)	۰/۹۱ (۰/۰۳)	۶۶ (۳۳/۳)	۷ (۲۵)
MTRR 66 AG	۱۳۷ (۶۰/۶)	۱۰۴ (۶۰/۵)	۱/۰ (۰/۰)	۱۱۸ (۵۹/۶)	۱۹ (۶۷/۹)
MTRR 66 GG	۱۶ (۷/۱)	۱۱ (۶/۴)	۰/۸۴ (۰/۰۷)	۱۴ (۷/۱)	۲ (۷/۱)
Total	۲۲۶	۱۷۲		۱۹۸	۲۸

نتایج آنالیز آماری پلی مورفیسم A1298C در نمونه های مذکور یک ارتباط معنی داری را با مادران با منشاء مادری ($P= ۰/۰$ و $\chi^2= ۱۵/۶$) و ارتباطی منفی با نمونه های با منشاء پدری را نشان داد ($P=۰/۱۶۱$). این نشان می دهد که پلی مورفیسم A1298C تاثیر مهمی را در عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ با منشاء مادری دارد (جدول ۲).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

جدول ۲: نتایج مربع کای و ارزش آماری پلی مورفیسم ژن های MTHFR و MTRR در گروه بیمار بر اساس منشاء والدینی.

پلی مورفیسم	منشاء والدینی	ارزش آماری	مربع کای
MTHFR C677T	مادری	۰/۰۵	٦/۰۱
	پدری	۰/۰۵	٦/۱٤
	کل	۰/۱٦	۳/٦٤
MTHFR A1298C	مادری	۰/۰۰	۱۵/٦
	پدری	۰/۱٦	۳/٦۵
	کل	۰/۰۰	۱۲/۰٦
MTRR A66G	مادری	۰/۹٦	۰/۰۷
	پدری	۰/٦۹	۰/۷۳
	کل	۰/۹۵	۰/۰۹

مطالعه هاپلوتیپ (CC/CC) پلی مورفیسم های ۱۲۹۸ و ۶۷۷ نشان داد که ژنوتیپ CC پلی مورفیسم A1298C در ۹۲٪ همراه با هموزیگوت نرمال CC در پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR است. محاسبه ریسک نسبی این پلی مورفیسم ها با هاپلوتایپ های CC/CC CT/CC و CT/CC یا TT به ترتیب برابر با ۷/۷، ۷/۰، ۷/۷ بدست آمد. عدم مشاهده همزمان فرم هموزیگوت دو جهش (TT/CC) می تواند به علت شانس بقای کمتر برای جنین هائی با این هاپلوتیپ باشد. فراوانی ژنوتیپ GG در پلی مورفیسم A66G ژن MTRR در میان مادران نمونه های سندروم داون نسبت به مادران گروه کنترل بالاتر بود اما آنالیزهای آماری ارتباطی معنی داری نشان نداد. ارتباط معنی داری برای پلی مورفیسم های C677T ژن MTHFR و C66G ژن MTRR در هر دو گروه مادران نیز مشاهده نشد(جدول ۲).

بحث

این مطالعه برای اولین بار به بررسی ریسک فاکتور ژنتیک سندروم داون در مادران دارای فرزند داون در ایران پرداخته است. در این مطالعه برای ارزیابی دقیق رابطه ریسک فاکتور مادری با پلی مورفیسم های ژن های MTHFR وMTRR، منشاء والدینی در خانواده های سندروم داون مشخص گردید. مادران مبتلایان به سندروم داون به دو گروه مادران با منشاء مادری و مادران با منشاء پدری تقسیم شدند. در این مطالعه ۱۳٪ مادران با منشاء پدری و ۸۷٪ با منشاء مادری شناسائی شدند. تعیین منشاء والدینی به ارزیابی بهتر ریسک فاکتور ژنتیک مادری کمک می کند.

هنگامی که منشاء والدینی در نظر گرفته شد، آنالیزهای آماری ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم A1298C ژن MTHFR با منشاء والدینی مادری و ارتباط منفی با مادران با منشاء والدینی پدری نشان دادند. این مطالعه نه تنها اهمیت تعیین منشاء والدینی را جهت بررسی ریسک فاکتورهای سندروم داون نشان می دهد بلکه نشان می دهد که فراوانی پلی مورفیسم A1298C به عنوان ریسک فاکتور ژنتیک مادری به طور معنی داری در مادران سندروم داون با منشاء مادری بالاتر است.

فراوانی الل T در پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR و الل G در پلی مورفیسم C66G ژن MTRR در میان مادران مبتلایان به سندروم داون نسبت به گروه کنترل بالاتر است اما

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

ارتباط معنی داری در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. حضور همزمان ژنوتیپ پلی مورفیک CC در 1298 با ژنوتیپ نرمال CC در 677 ژن MTHFR در ۹۲٪ از نمونه ها مشاهده شد. هاپلوتایپ TC/TT به صورت نادر وTT/CC در هیچ یک از نمونه ها مشاهده نشد. دو سوم مبتلایان به سندروم داون قبل از تولد سقط می شوند و این ممکن است با بروز هاپلوتایپ CC/TT ارتباط داشته باشد و باعث شانس بقاء کمتر در جنین گردد. اگرچه رابطه بین اختلال در متابولیسم فولات و بروز تریزومی ۲۱ هنوز به روشنی مشخص نشده است اما یکی از فرضیات به بیان رابطه میان جریان خون فولیکولی و تقسیم کروموزومی داخل اووسیت های در حال تقسیم اشاره می کند. طی یک بررسی که بر روی ۱۰۰۰ نمونه مایع فولیکولی بدست آمده از اووسیت انسانی صورت گرفت، مشخص شد که احتمال بروز ناهنجاری در سازماندهی کروموزوم های دوک متافازی در فولیکول ها با شرایط کمبود اکسیژن بالاتر است. همچنین مشاهده شد که ویژگی جریان خون فولیکول با میزان اکسیژن خارج فولیکولی مرتبط است. طی یک بررسی مشخص شد که افزایش سطح هموسیستئین خون می‌تواند باعث ترومبوفیلیا، در نتیجه انسداد و تخریب اپیتلیوم مویرگ های فولیکولی و اختلال در اکسیژن رسانی به فولیکول ها و اووسیت های در حال تکوین گردد (۱۷، ۳۲). تخریب مویرگ های اطراف اووسیت ها توسط Gaulder نیز گزارش شده است، وی همچنین بیان کرد که عدم تعادل هورمونی می تواند علت کاهش جریان خون و کاهش اکسیژن رسانی به تخمک طی بلوغ اووسیت ها باشد.

این مطالعه درک بهتری در ارتباط با مکانیسم های عدم تفرق صحیح کروموزوم ۲۱ و جهش ژن فولات به عنوان ریسک فاکتور مادری سندروم داون را فراهم می آورد. الل C مادری پلی مورفیسم ۱۲۹۸ ژن MTHFR احتمال بروز سندروم داون با منشاء مادری را افزایش می دهد و می تواند در رخداد عدم تفرق صحیح کرومورزوم ۲۱ دخالت داشته باشد. وجود هاپلوتایپ های CC/CC، CT/CC و CT/CC یا TT می‌تواند ریسک سندروم داون را بیش از ۷ برابر نسبت به گروه کنترل افزایش دهد. در نتیجه این هاپلوتایپ ها را می‌توان به عنوان یک ریسک فاکتور مهم مادری در بروز سندروم داون در نظر گرفت و غربالگری سندروم داون و در صورت لزوم تشخیص قبل از تولد در بارداری های افراد با این هاپلوتایپ ها را می توان توصیه کرد.

مطالعات در جمعیت های دیگر ژنوتیپ 677TT در جمعیت آمریکائی و هندی به عنوان ریسک فاکتور مادری در ایجاد سندروم داون نشان داده شده است. در جمعیت هندی بروز همزمان ژنوتیپ CC پلی‌مورفیسم A1298C و ژنوتیپ TT پلی‌مورفیسم C677T در مادران، ریسک ایجاد سندروم داون را ۷ برابر نسبت به گروه کنترل افزایش می دهد، که این میزان مشابه مقادیری است که در این مطالعه بدست آمده است (۴ و ۱۶).

این اطلاعات بیانگر نقش فاکتورهای ژنتیکی و تغییر متابولیسم فولات به عنوان ریسک فاکتور ژنتیک مادری در ایجاد سندروم داون می باشد. مطالعات بیشتر در مورد ریسک فاکتورهای ژنتیک سندروم داون می تواند به اطلاعات ما در ارتباط با ایجاد تریزومی کروموزوم ۲۱ کمک کند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری و حمایت مالی این واحد صورت گرفت. بدین وسیله از خانم ها دکتر فائزه جهانشاد و سمیه رئوف زاده، معاونت محترم تشخیص و توانبخشی امور اجتماعی سازمان آموزش و پرورش استثنائی، مدارس کودکان استثنائی و تمامی کسانی که در انجام این پروژه ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می کنیم.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

منابع

(1) Ahmad Aleyasin, Mohammad Ghazanfari, Shahla Mohammad Ganji, Faezeh Jahanshad (2004) Application of molecular DNA markers (STRs) in molecular diagnosis of Down syndrome in Iran. Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran, 15 (2): 103-108

(2) Ahmad Aleyasin, Mohammad Ghazanfari, Shahla Mohammad Ganji, Faezeh Jahanshad (2004) Parental origin of meiotic error of the extra chromosome 21 as indicated by STR polymorphic markers among some Iranian Down Syndromes. Archives of Iranaian medicine, 7 (2): 118-121.

(3) Adinolfi M, Sherlock J, Pertl B (1995) Rapid detection of selected aneuploidies by quantitative fluorescent PCR. Bioessays 17: 661-664.

(4) Amit Kumar Rai et al (2006) MTHFR C677T and A1298C polymorphisms are risk factors for Down's syndrome in Indian mothers. Journal of Human Genetics, 51: 278-283.

(5) Antonarakis SE (1991) Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group. N Engl J Med 324: 872-876.

(6) Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG et al (1992) The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. Am J Hum Genet 50: 544-550.

(7) Antonarakis SE (1993) Human chromosome 21: genome mapping and exploration, circa 1993. Trends Genet 9: 142-148.

(8) Blount BC, Mack MM, Wehr CM et al (1997) Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. Proc Natl Acad Sci U S A 94: 3290-3295.

(9) Bottiglieri T (1996) Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. Nutr Rev 54: 382-390.

(10) Chango A, Fillon-Emery N, Mircher C et al (2005) No association between common polymorphisms in genes of folate and homocysteine metabolism and the risk of Down's syndrome among French mothers. Br J Nutr 94: 166-169.

(11) Eskes TK (2006) Abnormal folate metabolism in mothers with Down syndrome offspring: review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 124: 130-133.

(12) Frosst P, Blom HJ, Milos R et al (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 10: 111-113.

(13) Gueant JL, Anello G, Bosco P et al (2005) Homocysteine and related genetic polymorphisms in Down's syndrome IQ. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 706-709.

(14) Hobbs CA, Sherman SL, Yi P et al (2000) Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. Am J Hum Genet 67: 623-630.

(15) Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM (1983) Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. Jama 249: 2034-2038.

(16) James SJ, Pogribna M, Pogribny IP et al (1999) Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. Am J Clin Nutr 70: 495-501.

(17) Kim JM, Lee H, Chang N (2002) Hyperhomocysteinemia due to short-term folate deprivation is related to electron microscopic changes in the rat brain. J Nutr 132: 3418-3421.

(18) Kim YI (2000) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. Nutr Rev 58: 205-209.

(19) Leclerc D, Wilson A, Dumas R et al (1998) Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. Proc Natl Acad Sci U S A 95: 3059-3064.

(20) Lucock M (2000) Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Mol Genet Metab 71: 121-138.

(21) Martinez-Frias ML, Perez B, Desviat LR et al (2006) Maternal polymorphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? Am J Med Genet A 140: 987-997.

(22) Mattson MP, Shea TB (2003) Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 26: 137-146.

(23) Ou CY, Stevenson RE, Brown VK et al (1996) 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. Am J Med Genet 63: 610-614.

(24) Penrose L (1933) The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J. Genet 27: 219.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]

(25) Pietrzik K, Bronstrup A (1997) The role of homocysteine, folate and other B-vitamins in the development of atherosclerosis. Arch Latinoam Nutr 47: 9-12.
(26) Sambrook J, Frisch E, T M (1989) Molecular cloning: a laboratory manual. NY, Cold Spring Harbor,.
(27) Samura O, Pertl B, Sohda S et al (2000) Female fetal cells in maternal blood: use of DNA polymorphisms to prove origin. Hum Genet 107: 28-32.
(28) Samura O, Sohda S, Johnson KL et al (2001) Diagnosis of trisomy 21 in fetal nucleated erythrocytes from maternal blood by use of short tandem repeat sequences. Clin Chem 47: 1622-1626.
(29) Sherman DJ, Ross MG, Day L, Humme J, Ervin MG (1991) Fetal swallowing: response to graded maternal hypoxemia. J Appl Physiol 71: 1856-1861.
(30) Sheth JJ, Sheth FJ (2003) Gene polymorphism and folate metabolism: a maternal risk factor for Down syndrome. Indian Pediatr 40: 115-123.
(31) Skibola CF, Smith MT, Kane E et al (1999) Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. Proc Natl Acad Sci U S A 96: 12810-12815.
(32) Stanger O, Weger M (2003) Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. Clin Chem Lab Med 41: 1444-1454.
(33) Wilson A, Platt R, Wu Q et al (1999) A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. Mol Genet Metab 67: 317-323.
(34) Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ et al (1999) Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study. Genet Med 1: 80-88.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.1.3.0]