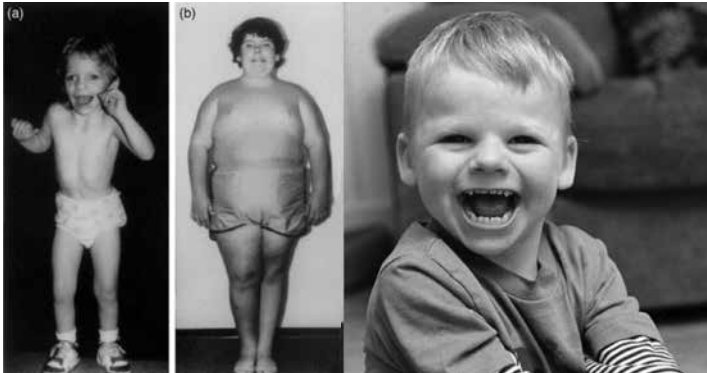


شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)
سپیده باستانی (کارشناس ارشد بیوشیمی)
الهام احمدی (دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی)
وفار اکبرپور (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)

سندرم آنجلمن

Angelman Syndrome



سندرم آنجلمن، یک اختلال ژنتیکی عصبی است که با ناتوانی شدید ذهنی، کاهش رشد، اختلال خواب، تشنج، خنده های مکرر و یا لبخند زدن مداوم و معمولاً رفتار خوشحالی و شادمانی بیجا همراه است. این بیماری برای اولین بار توسط، دکتر هری آنجلمن انگلیسی متخصص اطفال در سال ۱۹۶۵ گزارش شد. افراد مبتلا به سندرم آنجلمن، به خاطر جوان بودن در سن ابتلا و بروز رفتارهای شادمانی و نشاط، بیشتر به عنوان فرشتگان جوان نام برده می شوند.

اختلالات بلع، بیش فعالی، رفleks تاندون ها، مشکلات تغذیه در دوران شیرخوارگی، اختلال حرکتی برجسته بودن فک پایین، حساسیت شدید به گرما، دهان پهن، فاصله گسترده بین دندان ها، اختلال خواب، سرازیر شدن آب دهان به صورت مداوم، زبان بیرون زده، شیفتگی به آب، جویدن بی مورد دندان ها و صاف بودن کف دست ها از دیگر تظاهرات بالینی سندرم آنجلمن است.



پاتوفیزیولوژی سندرم آنجلمن

سندرم آنجلمن به خاطر حذف کوچکی در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۵ مادری (به ارث رسیده از مادر) به صورت $del15q11,q13$ وجود می آید. اگر این حذف در کروموزوم ۱۵ پدری اتفاق بیافتد، سندرم پرادر ویلی به وجود خواهد آمد، به همین دلیل می توان گفت که سندرم آنجلمن و پرادر ویلی رابطه خواهری با هم دارند. برخی

Historia

Dr. Harry Angelman, pediatra británico, describió el síndrome por primera vez en 1964 al observar a 3 niños con síntomas similares.



Dr. Harry Angelman (1915-1996)



"Niño con un muñeco", de Giovanni Francesco Caroto

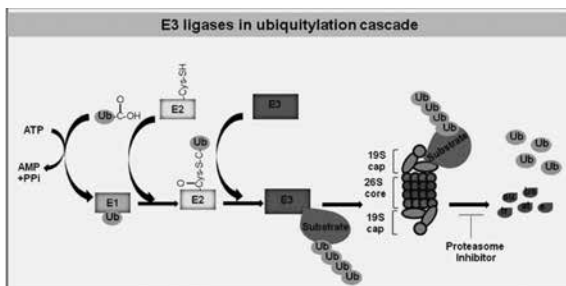
Sin embargo, la causa genética no fue descubierta sino hasta 1987.

نشانه‌ها و تظاهرات بالینی سندرم آنجلمن نفوذ ژن و سازگاری (۱۰۰٪)

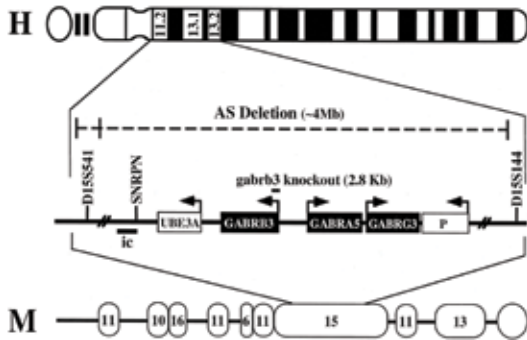
تاخیر شدید در عملکرد رشد، اختلال گفتار و تکلم به گونه ای که یا هرگز حرف نمی زنند و یا تنها از تعداد محدود کلمات برای تکلم استفاده می کنند. اختلال تعادل، راه رفتن به صورت آتاکسی یا لرزش اندام ها، بروز رفتارهای منحصر به فرد مثل: خندیدن مکرر و مداوم، رفتار شادمانی مداوم اغلب با حرکات دست زدن، رفتار های پرموتوریک و دامنه توجه کوتاه به دیگران یا هر چیز دیگر.

فراوانی (بیش از ۸۰٪)

رشد نامتناسب در دور سر، بیشتر دارای میکروسفالی در ۲ سالگی و در نتیجه شروع تشنج در ۲-۳ سالگی از دیگر نشانه ها سندرم آنجلمن است. همچنین انحراف چشم،



فرآیندهای بیولوژیکی مولکول DNA، چنین تغییری یک خطای برجسته و بزرگ محسوب می شود.

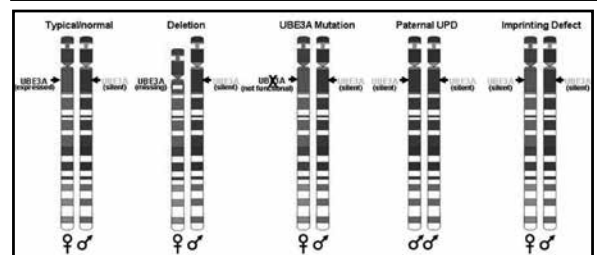
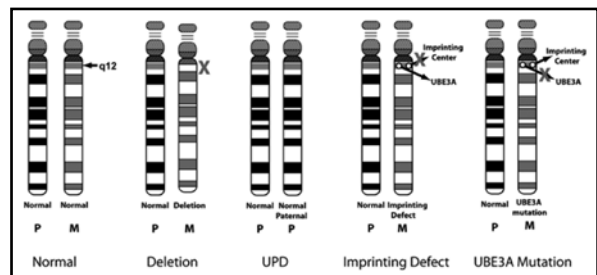


فیزیولوژی اعصاب در سندرم آنجلمن

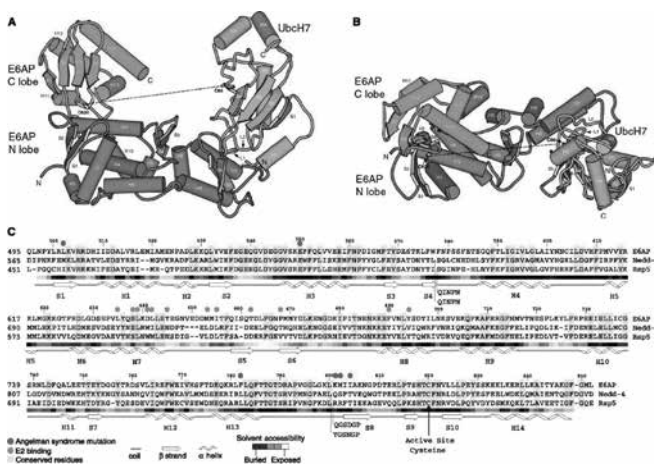
یکی از ویژگی های چشمگیر تر در سندرم آنجلمن، شاخص های فیزیولوژی عصبی است. چراکه میزان الکتروانسفالوگرام (EEG) بسیار غیر طبیعی است. در بیماران دچار به سندرم آنجلمن، سه الگوی عصبی مجزا در الکتروانسفالوگرام وجود دارد: الگوی اول در دامنه ۲-۳ Hz است که منجر به کاهش شدید قدرت درک پیرامون خواهد شد. الگوی دوم که شایع ترین الگو نیز بوده، در دامنه ۴-۶ Hz است که منجر به اختلال در رشد و عدم یادگیری و آموزش در مبتلایان می شود. الگوی سوم در دامنه ۳-۶ Hz است که منجر به تشدید خنده بیجا و پلک زدن با سرعت زیاد مبتلایان می شود. با این حال، به نظر می رسد که سلول های عصبی

موارد غیر حذفی نیز وجود دارد که اغلب به دلیل دیزومی تک والدی (به ارث رسیدن یک جفت کروموزوم تنها از یک والد) است، زمانی که هر دو کروموزوم ۱۵ منشأ پدری داشته باشد در این صورت بدون حذف نیز سندرم وجود خواهد داشت. فرد سالم دو کپی از کروموزوم ۱۵ را دریافت می کند که یکی از پدر و دیگری از مادر خواهد بود، با این وجود منطقه ای از کروموزوم که مسبب سندرم آنجلمن است برای دو کروموزوم متفاوت است، چرا که در کروموزوم زن مربوطه خاموش است و به این پدیده حک گذاری ژنی می گویند. یعنی ژنی در یکی از کروموزوم ها روشن و در کروموزوم دیگر خاموش است، ساز و کار بیوشیمیایی این پدیده را متیلاسیون (DNA methylation) DNA گویند.

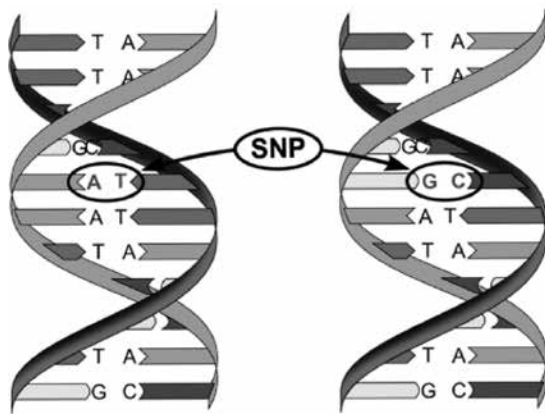
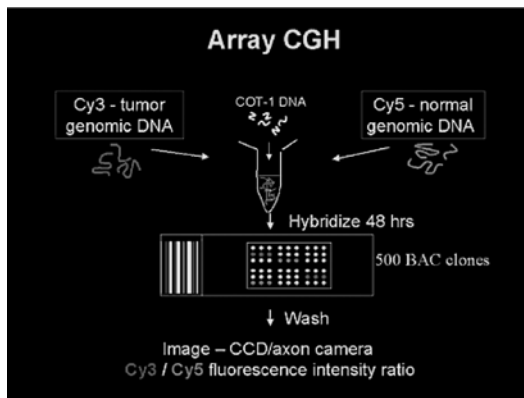
در فرد طبیعی، آلل مادری ژن UBE3A خواهد بود که بخشی از مسیر یوبیکوئیتین (ubiquitin) است و بیان می شود اما در کروموزوم پدری خاموش است. ژن UBE3A در کنار ژن SNRPN قرار دارد که این ژن در کروموزوم مادری خاموش ولی در کروموزوم پدری روشن است و جهش یا حذف این ناحیه در کروموزوم پدری باعث از دست رفتن ژن روشن SNRPN می شود که در کروموزوم مادری هم خاموش است و سبب سندرم پرادر ویلی می شود.



سندرم آنجلمن، با جهش در ژن UBE3A ایجاد می شود. جهش در این ژن، منجر به غیر فعال شدن پروتئین E6-AP که وظیفه سنتز لایه های سلولی یوبیکوئیتین را دارد، می شود. در سندرم آنجلمن، حدود ۴ Mb (۴ مگا باز) از بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۵ مادری حذف می شود که در



چهره در بیشتر دچار شدگان به سندرم آنجلمن، همسان است. مبتلایان دارای سابقه صرع و الکتروانسفالوگرافی غیر طبیعی هستند، وضعیت شادمانی پیوسته مشهود است. برای ارزیابی حذف یا عدم فعالیت، ژن UBE3A در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۵ مادری، از تکنیک آرایه مقایسه هیبریداسیون ژنومی (aCGH) استفاده می شود. معیارهای تشخیصی سندرم آنجلمن، اولین بار در سال ۱۹۹۵ در بنیاد ملی سندرم آنجلمن آمریکا، انجام گرفت.

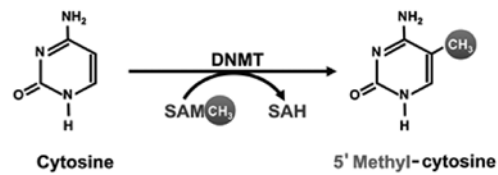
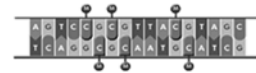


مسیرهای درمانی سندرم آنجلمن

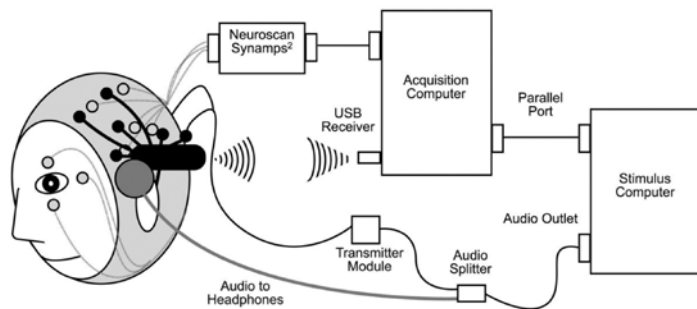
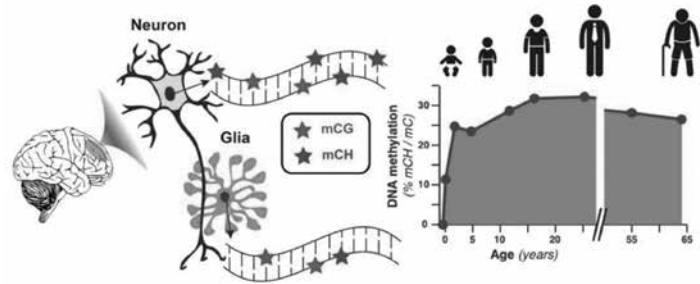
در حال حاضر هیچ درمانی برای سندرم آنجلمن وجود ندارد. شدت صرع را در این بیماران می توان با استفاده از یک یا چند نوع داروهای ضد تشنج مانند فنوتوئین، فنوباریتال و سدیم والپروات کنترل کرد. بسیاری از خانواده ها که فرزند سندرم آنجلمن دارند، از ملاتونین برای بهبود وضعیت خواب استفاده می کنند. اکثر مبتلایان سندرم آنجلمن، تنها ۵ ساعت در شبانه روز می خوابند. داروهای مسهل و ملین خفیف، برای تشویق حرکات

DNA Methylation

Methylating the cytosine of a CpG motif silences genes

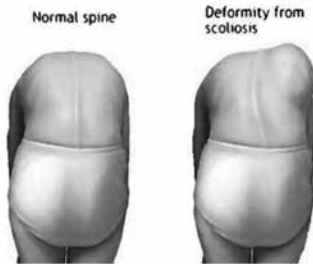


مبتلایان سندرم آنجلمن به طور صحیح سنتز شده اند، اما آنها نمی توانند به طور شایسته عملکرد داشته باشند.



تشخیص سندرم آنجلمن

تشخیص سندرم آنجلمن براساس مشاهده تاخیر رشد عمومی، عدم توانایی بیان کلمات و تکلم صحیح، بروز حرکات غیر عادی از جمله لرزش دست ها، تشنج مداوم و راه رفتن به صورت سفت و سخت، انجام می گیرد. ویژه گی



اپیدمیولوژی سندرم آنجلمن

اگرچه شیوع سندرم آنجلمن، دقیقاً شناخته شده نیست اما براساس آمار سازمان بهداشت جهانی، فرکانس این بیماری تخمین زده شده است. در تحقیقات کشور سوئد، فراوانی سندرم آنجلمن ۱ در هر ۲۰۰۰۰ تولد زنده دختر است و در تحقیقات کشور دانمارک، فرکانس این بیماری ۱ در هر ۱۰۰۰۰ تولد زنده دختر به ثبت رسیده است.

جامعه و فرهنگ در سندرم آنجلمن

برای سندرم آنجلمن شعرها و داستان های زیادی سروده شده است. این بیماری به نام بیماری عروسک خیمه شب بازی نیز مشهور است. در سال ۲۰۱۱ کشور فیلیپین، یک سریال با ژانر درام به نام Budoy که موضوع این سریال در ارتباط با دختری که مبتلا به سندرم آنجلمن بود و با مشکلات اجتماعی و عاطفی روبرو بود، تولید و اکران شد.

منابع:

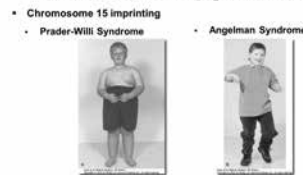
1. Angelman, Harvey (1965). "'Puppet' Children: A report of three cases". *Dev Med Child Neurol.* 7 (6): 681–688.
2. Anonymous. Angelman syndrome Foundation (USA) website. Retrieved September 29, 2012.
3. Weeber E, Levenson J, Sweatt J (2002). "Molecular genetics of human cognition". *Mol Interv* 2 (6): 376–91, 339.
4. White HE, Durston VJ, Harvey JF, Cross NC (2006). "Quantitative analysis of SNRPN (correction of SRPNP) gene methylation by pyrosequencing as a diagnostic test for Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome". *Clin. Chem.* 52 (6): 1005–13.
5. Dan, B., Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. *Epilepsia*, 2009. 50(11): p. 2331–2339.
6. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. (1995). "Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman syndrome Foundation". *Am. J. Med. Genet.* 56 (2): 237–8.
7. Andersen WH, Rasmussen RK, Strømme P (2001). "Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children". *Logopedics, phoniatrics, vocology* 26 (1): 2–9.

روده ای منظم در این افراد استفاده می شود و همچنین مداخله زود هنگام، فیزیوتراپی به منظور تشویق تحرک مفاصل و جلوگیری از سفت شدن مفاصل، بسیار اهمیت دارد. گفتار درمانی، برای بهبود ارتباط اجتماعی مبتلایان سندرم آنجلمن، ضرورت دارد.

ویژگی های بالینی سندرم آنجلمن، با درجه سنی تغییر می یابد. در بزرگسالی، بیش فعالی و الگوی ضعیف خواب

نسبت به دوران کودکی بهبود می یابد. تعداد دفعات تشنج نیز کاهش می یابد و اختلالات الکتروانسفالوگرافی کمتر، آشکار می شود. داروهای

Another Familial Epigenetic Case



ضد تشنج، برای مبتلایانی که درجه شدیدی از بیماری دارند، مناسب ترهست چراکه این داروها نیز عوارض جانبی سو دارند و به مرور زمان تاثیرات منفی بر سلول های سالم نیز برجا می گذارند. الگوهای خواب ناکافی، بر فرکانس EEG و یا شدت تشنج سهم بسزایی دارند. لازم به ذکر است که دفعات تشنج به طور موقت در دختران نابالغ سندرم آنجلمن، شدیدتر است اما بر سلامت طولانی مدت آنها تاثیر منفی ندارد.

بلوغ و قاعدگی در دختران مبتلا به سندرم آنجلمن، بصورت طبیعی و در متوسط سنی ۱۴-۱۳ رخ می دهد، اما رشد فکر جنسی به آهستگی ارتقا می یابد. با این حال، مواردی از مبتلایان سندرم آنجلمن دیده شده که زن مبتلا ازدواج کرده و صاحب فرزند است. مهارت های روزمره مبتلایان سندرم آنجلمن، متفاوت است و اکثراً در بستن دکمه های لباس و زیپ شلوار دچار مشکل می شوند. این در حالیست که بسیاری از بزرگسالان سندرم آنجلمن، براحتی می توانند با قاشق و چنگال غذا صرف کنند و همچنین در بعضی موارد می توانند کارهای ساده خانگی را، تعلیم یابند. سلامت عمومی در مبتلایان سندرم آنجلمن نسبتاً خوب و طول عمر و امید به زندگی، متوسط است. مشکل خاصی که در بزرگسالان سندرم آنجلمن وجود دارد، تمایل به چاقی به ویژه در زنان متأهل

و اسکولیوزیس یا انحراف یکطرفه ستون فقرات می باشد.

