مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۷، شماره ۳، پاییز ۸۶، صفحات ۱۲۱ تا ۱۲۶

Original Article

بررسی حذف‌های ژن SMN در بیماران ایرانی مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی و تشخیص پیش از تولد

ماندانا حسن زاد[۱]، زهرا گلکار[۲]، واله هادوی[۲]، رکسانا کریمی نژاد[۲]، نوید المدنی[۲]، فریبا افروزان[۲]، ایمان سلحشوری فر[۲]، یوسف شفقتی[۳]، کیمیا کهریزی[۳]، حسین نجم آبادی[۴]

[۱] دانشجوی PhD ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران
[۲] مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد - نجم آبادی، تهران
[۳] دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران
[۴] استاد، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران

چکیده

سابقه و هدف: *آتروفی عضلانی نخاعی گروهی از بیماریهای نرون حرکتی هستند. سه ژن در ایجاد بیماری نقش دارند. مهم‌ترین آنها ژن SMN می‌باشد و دارای دو نسخه سانترومری و تلومری است. در ۹۵ درصد از بیماران SMA، نسخه تلومری ژن SMN به طور هوموزیگوت حذف شده است و مابقی دارای جهش‌های نقطه‌ای در ژن مذکور می‌باشند. در اکثریت بیماران، اگزون‌های ۷ و ۸ ژن SMN1 حذف می‌شود. از این رو بررسی جهش‌های این ژن در شناسایی بیماران و ناقلین حائز اهمیت بسیاری است. هدف از این پژوهش بررسی جهش‌های ژن SMN1 و فراوانی آن در بیماران ایرانی است.*

روش بررسی: *پس از مشاوره دقیق و ارزیابی علائم بیماران بر اساس معیارهای کنسرسیوم SMA، بررسی مولکولی با استفاده از روش PCR-RFLP انجام گرفت.*

یافته‌ها: *بیش از ۶۰ درصد از خانواده‌ها، ازدواج فامیلی داشته که اغلب از نواحی مرکزی و شمال ایران بودند. در این تحقیق ۲۴۳ خانواده از نظر جهش اگزون ۷ ژن SMN1 مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۹۵ خانواده با سابقه SMAI، ۳۰ خانواده SMAII و ۱۸ خانواده باقی‌مانده در SMAIII طبقه‌بندی شدند. بررسی حذف اگزون ۷ در خانواده‌های با فرزند مبتلای زنده نشان داد که ۹۴ درصد از خانواده های SMAI، ۹۵ درصد SMAII و۱۰۰ درصد SMAIII دارای حذف هموزیگوت ژن SMN1 بودند. در تشخیص پیش از تولد از مجموع ۹۲ نمونه، ۲۱ نمونه (۲۲/۸ درصد) مبتلا بودند و ختم بارداری در آنها صورت گرفت.*

نتیجه‌گیری: *فراوانی هموزیگوتی حذف اگزون ۷ ژن SMN1 در هر سه نوع SMA ۹۴ درصد بود که شبیه گزارشات ارائه شده در غرب اروپا، چین، ژاپن و کویت بود.*

واژگان کلیدی: *آتروفی عضلانی نخاعی، SMN1، بیماران ایرانی.*

مقدمه

بیماری آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) از بیماری‌های شایع و کشنده عصبی- عضلانی می‌باشد. این بیماری بعد از دیستروفی عضلانی دوشن به عنوان شایع‌ترین بیماری عصبی- عضلانی محسوب می‌شود. مشخصه پاتولوژیک بیماری تحلیل نرون‌های حرکتی در شاخ قدامی نخاع و هسته‌های حرکتی قاعده مغز است (۲،۱).

پس از بیماری فیبروز کیستیک، آتروفی عضلانی نخاعی شایع‌ترین علت مرگ شیرخواران به دلیل بیماری‌های ژنتیکی با توارث اتوزومی مغلوب می‌باشد و شیوع آن تقریباً ۱ در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک. دکتر حسین نجم ابادی (**email:** hnajm2@ yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۶/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۹/۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-07]

۱۰۰۰۰-۶۰۰۰ تولد زنده است. شیوع ناقلین این بیماری بین ۱/۳۴ تا ۱/۶۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشدکه از نظر بالینی مبتلا نیستند (۱، ۵-۳).

کنسرسیوم بین المللی SMA سه شکل SMA دوران کودکی (نوع I، II و III) را بر اساس سن بروز و شدت علائم بالینی که با آزمایشات بالینی، نمونه‌برداری عضلانی و الکتروفیزیولوژی ارزیابی می‌شود مشخص نمود (جدول ۱).

در نوع I (Werdnig Hoffmann) که شدیدترین و حادترین شکل این بیماری است، معمولاً بروز قبل از ۶ ماهگی و مرگ قبل از ۲ سالگی رخ می‌دهد و کودکان هیچگاه قادر به نشستن بدون کمک نیستند. در نوع II که شکل حد واسطبیماری است، بروز معمولاً قبل از ۱۸ ماهگی و مرگ بعد از ۲ سالگی رخ می‌دهد و کودک قادر به نشستن یا راه رفتن بدون کمک نمی‌باشد. در نوع III یا شکل خفیف بیماری با بروز پس از ۱۸ ماهگی، بیمار همه شاخص‌های حرکتی را کسب می‌کند. نوعی از بیماری که در سنین بزرگسالی بروز می‌کند اصطلاحاً نوع IV نامیده می‌شود که سن بروز آن مختلف و از دهه دوم تا پنجم گزارش شده است (۶،۱).

بیش از ۵۰ درصد از بیماران آتروفی عضلانی نخاعی دارای شدید ترین شکل این بیماری یعنی نوع یک هستند،که معمولا منجر به اختلالات تنفسی تا ۲ سالگی می‌شود.

در اشکال خفیف تر بیماری، افراد با ضعف و تحلیل عضلانی پیش‌رونده مواجه هستند. آنها معمولاً جهت کنترل اختلالات و عوارض بیماری بطور مداوم نیاز به فیزیوتراپی و مراقبت‌های پزشکی دارند. در حال حاضر درمان یا معالجه قطعی برای این بیماری وجود ندارد، اما پیشرفت‌های چشم‌گیری در دانش ژنتیک و بیولوژی مولکولی این بیماری حاصل شده است که چشم‌اندازهای روشنی را برای محققین در زمینه درمان موثر این بیماری باز کرده است.

در سال ۱۹۹۰، با استفاده از آنالیز پیوستگی، جایگاه هر سه نوع آتروفی عضلانی نخاعی درکروموزوم 5q11.2-q13.3 تعیین شد (۹-۷). تاکنون سه ژن NAIP, SMN و P44 شناخته شده‌اند که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ قرار داشته و عاملی برای ایجاد بیماری هستند. ژن SMN (Survival motor neuron) دارای ۹ اگزون و دو نسخه سانترومری (SMN2) و تلومری(SMN1) است که تنها نسخه تلومری فعال بوده اما از نظر ساختاری بسیار مشابه یکدیگرهستند. فقدان نسخه تلومری، معمولاً حذف خوانده می‌شود که این فقدان می‌تواند در اثر مکانیسم تبدیل ژنی یا Gene Conversion نیز ایجاد گردد. حذف اگزون ۷ ژن SMN1 در اکثریت بیماران مبتلا به SMA دیده شده است و در غرب اروپا، چین، ژاپن و کویت شایع‌تر بوده و به بیش از ۹۰٪ می‌رسد، در حالی که فراوانی کمتری در مالزی و هند گزارش شده است (۲، ۱۵-۱۰). همچنین جهش نقطه‌ای و یا حذف‌های کوچک در نسخه تلومری ژن SMN دیده شده است که در واقع تاییدی بر نقش بیماریزایی نسخه تلومری ژن SMN است (۱۹-۱۵).

در بررسی اخیر، فراوانی حذف‌های اگزون ۷ ژن SMN تلومری در بیماران ارجاع شده به این مرکز تعیین شد و تشخیص پیش از تولد برای خانواده‌هایی که حذف در آنها تعیین شده بود، صورت گرفت. جهش در ژن SMN1 شاخص پیشرفت بیماری است، در حالی که تعداد نسخه‌های SMN2، نسخه هملوگ SMN1 بعنوان فاکتور تغییر دهنده فنوتیپ حائز اهمیت است (۱۳). هدف از این مطالعه بررسی وضعیت جهش‌های ژن SMN1 و وفور آن در بیماران ایرانی است.

جدول ۱- طبقه بندی SMA بر اساس سن بروز علائم، عملکردهای حرکتی و زمان مرگ.

	سن بروز	عملکردهای حرکتی	مرگ
SMAI	۶-۰ ماهگی	بدون کمک قادر به نشستن نیستند.	زیر ۲ سالگی
SMAII	قبل از ۱۸ ماهگی	می نشینند، قادر به راه رفتن نیستند.	بالاتر از ۲ سالگی
SMAIII	بعد از ۱۸ ماهگی	تا سن خاصی قادر به راه رفتن هستند.	بزرگسالی

مواد و روشها

در این پژوهش کاربردی، ۲۴۳ خانواده با تشخیص SMA که در طی سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۶ به مرکز ژنتیک و پاتولوژی کریمی‌نژاد-نجم‌آبادی ارجاع شده بودند، جهت تائید تشخیص و تعیین نوع جهش مورد بررسی قرار گرفتند. خانواده‌ها بر اساس معیارهای کنسرسیوم بین المللی SMA انتخاب شدند. تشخیص بالینی بیماران با بررسی علائم بیماری و در برخی از موارد با الکترومیوگرافی (EMG) تائید شد. پس از اخذ رضایت‌نامه مطابق با مصوبات کمیته اخلاق در پزشکی DNA ژنومی از خون محیطی بیماران و والدین خانواده با روش Salting out استخراج شد (۲۰).

همه افراد جهت شناسایی حذف هملوگ اگزون ۷ ژن SMN1 توسط پرایمرهای mismatch با روش PCR-RFLP شرح داده شده توسط van der steege مورد ارزیابی قرار گرفتند

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-07]

(دناتوره شدن اولیه ۲ دقیقه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد، دمای اتصال ۵۵ درجه به مدت ۱ دقیقه و دمای گسترش ۷۲ درجه به مدت ۱ دقیقه در ۳۵ سیکل) (۲۱).

محصولات PCR اگزون ۷ ژن SMN1 توسط آنزیم DraI مورد هضم آنزیمی قرار گرفتند. محصولات PCR هضم شده بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸٪ هدایت شدند و توسط رنگ‌آمیزی نیترات نقره قابل رویت شدند. افراد طبیعی و ناقل SMA دارای قطعاتی به طول ۱۸۸، ۱۴۹و۳۹ جفت باز هستند ولی قطعه ۳۹ جفت بازی بر روی ژل آکریل آمید ۸ درصد قابل مشاهده نبوده و تنها دو قطعه دیگر دیده می‌شوند.

در بیماران مبتلا به SMA بعد از هضم کامل آنزیمی توسط DraI تنها یک قطعه ۱۴۹ جفت بازی قابل مشاهده است.

قطعه ۱۸۸ جفت بازی مربوط به نسخه تلومری ژن (SMN1) و قطعه ۱۴۹ به نسخه سانترومری ژن (SMN2) مربوط می‌شود. قسمت‌های هضم نشده متعلق به نسخه تلومری و قسمتهای هضم شده به نسخه سانترومری تعلق دارند. بیماران مبتلا به SMA تنها ژن سانترومری را دارا هستند.در هربار آزمایش جهت تائید الگوی دیده شده، نمونه های کنترل مثبت طبیعی، ناقل و مبتلا نیز مورد استفاده قرار گرفتند (شکل ۱).

جهت بررسی باندهای حاصل از هضم آنزیمی از نرم افزار Lab Work 4.0 استفاده شد، که قابلیت بررسی دانسیتومتریک باندها را فراهم می‌کند و امکان شناسایی ناقلین و افراد طبیعی با استفاده از آن بسیار دقیق خواهد بود.

تشخیص پیش از تولد برای خانواده‌هایی که حداقل یک کودک مبتلا داشتند صورت گرفت. نمونه‌های جنینی از پرزهای کوریونی (CVS) و مایع آمنیون (AF) گرفته شد. DNA از ۷۷ نمونه CVS توسط روش نمک اشباع و ۱۵ نمونه آمنیونی با استفاده از کیت Viennalab استخراج شد.

یافته‌ها

در این بررسی ۲۴۳ خانواده برای آتروفی عضلانی نخاعی و ارزیابی حذف اگزون ۷ ژن SMN1 مورد بررسی قرار گرفتند. فراوانی ازدواج خویشاوندی در این مطالعه ۶۰ درصد و اغلب بیماران از نواحی مرکزی و شمال ایران بودند.

در میان۲۴۳ خانواده، ۱۹۵ خانواده با سابقه SMAI ، ۳۰ خانواده SMAII و ۱۸ خانواده باقی مانده در SMAIII طبقه‌بندی شدند. این طبقه‌بندی بر اساس سن بروز علایم انجام گردید.

بررسی حذف اگزون ۷ در میان خانواده های با فرزند مبتلای زنده نشان داد که ۹۴ درصد (۶۲ از ۶۶ نفر) از خانواده های SMAI ، ۹۵ درصد (۱۹ از ۲۰ نفر) SMAII و ۱۰۰ درصد (۱۰ از ۱۰ نفر) SMAIII دارای حذف بصورت هموزیگوت بودند.

در تشخیص پیش از تولد از مجموع ۷۷ نمونه CVS و ۱۵ نمونه آمنیوسنتز که برای حذف اگزون ۷ مورد بررسی قرار گرفتند، ۵۲ (۵۶/۵ درصد) نمونه دارای حذف هتروزیگوت و ۲۱ (۲۲/۸ درصد) نمونه هموزیگوت و ۱۹ (۲۰/۶ درصد) نمونه نیز طبیعی بودندکه توزیع بیماری درنمونه‌های جنینی مورد بررسی مطابق قوانین مندل می‌باشد.

بحث

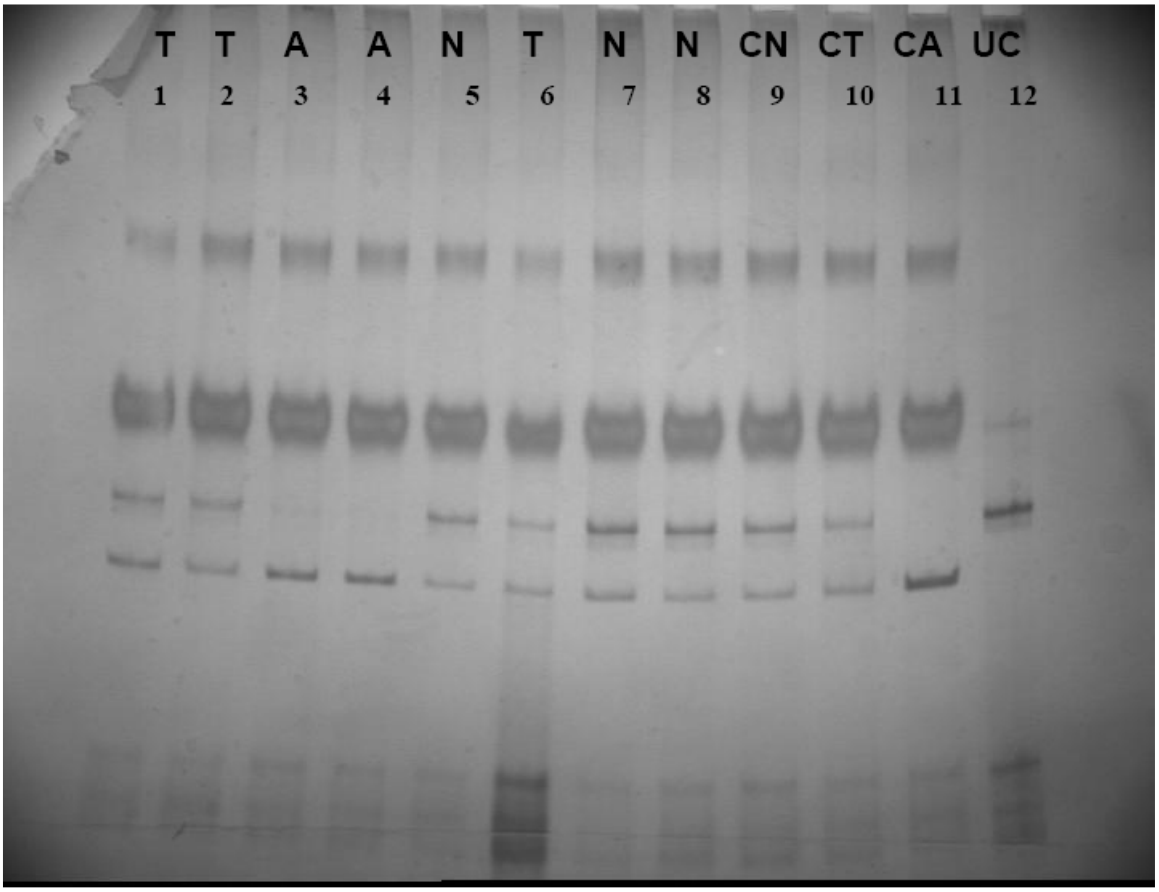
میزان ازدواج خویشاوندی در ایران بالا و در برخی نواحی به ۵۰ درصد می‌رسد که منجر به وقوع و شیوع بالای بیماری‌های ژنتیکی با توارث مغلوب می‌شود. در بررسی حاضر نیز فراوانی ازدواج خویشاوندی ۶۰ درصد برآورد شده است. به همین علت SMA یکی از علت‌های اصلی بیماری و مرگ و میر در دوران نوزادی و کودکی در ایران است. اکثر بیماران SMA با حذف‌های هموزیگوت اگزون ۷ / و یا ۸ ژن SMN1 مشخص می‌شوند (۲، ۱۳-۱۰).

پس از دیستروفی عضلانی دوشن، SMA یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی-عضلانی محسوب می‌گردد. جهش در ژن SMN1 عمده‌ترین عامل ژنتیکی در ابتلا به بیماری SMA بوده، اما در شدت بیماری اثری نداشته و برای بروز فنوتیپ بیماری ضروری می‌باشد.

در بعضی بیماران مبتلا به SMA، مکانیسم تبدیل ژنی، توالی ژن SMN1 را به SMN2 تبدیل می‌کند که باعث باقی ماندن اگزون ۸ و حذف اگزون ۷ می‌شود. به دلیل اهمیت اگزون ۷ ژن SMN1 در فرایند بیماری، اگزون ۸ در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت (۲۹).

فراوانی هموزیگوتی حذف اگزون ۷ ژن SMN1 برای هر سه نوع SMA حدود ۹۴ درصد بود که مشابه گزارش‌های سایر جمعیت‌ها مثل چین، ژاپن، کویت، تونس،اروپای غربی و کانادا است (۱۰، ۱۱، ۱۶-۱۳، ۲۹-۲۲). فراوانی این حذف در میان بیماران مالزی و هند کمتر و در حدود ۸۰ درصد می‌باشد (۳۱، ۳۰). شباهت‌ها و تفاوت‌ها در فراوانی حذف اگزون ۷ ژن SMN1 بین گروههای بیماران از جمعیت های متفاوت احتمالاً به فراوانی یک جهش خاص در یک جمعیت خاص مربوط می‌شود.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-07]



شکل ۱- محصولات هضم آنزیمی لود شده روی ژل پلی آکریل آمید ۸٪ . درهر ردیف دو باند مشهود است که باند بالایی مربوط به ژن SMN1 (۱۸۸bp) و باند پایینی مربوط به ژن SMN2 (۱۴۹bp) می باشد،

نمونه های کنترل طبیعی، ناقل ، مبتلا و همچنین نمونه برش نخورده با آنزیم محدود کننده شاخص سایر نمونه ها در هر بار آزمایش می باشد.
(N : طبیعی، T : ناقل، A : مبتلا، CN : کنترل طبیعی، CT : کنترل ناقل، CA : کنترل مبتلا، UC : نمونه برش نخورده با آنزیم محدود کننده)

از ۹۲ نمونه جنینی، ۲۲/۸ درصد دارای حذف اگزون ۷ به صورت هموزیگوت بودند که ختم بارداری صورت گرفت. کلیه جنین‌هایی که با بررسی حذف اگزون ۷ غیرمبتلا تشخیص داده شده بودند، پس از تولد نیز از نظر بیماری SMA سالم بودند.

طبق یافته‌های این پژوهش، روش بررسی DNA بطور قابل-ملاحظه‌ای به تائید بیماری SMA در افرادی با علائم بالینی غیرمعمول یا نتایج غیرعادی نمونه برداری عضله یا EMG کمک می کند. تشخیص حذف هموزیگوتی اگزون ۷ SMN1 در کودک مبتلا به همراه علائم بالینی بیماری به عنوان تشخیص بیماری مورد قبول محققین است. این امر نیاز به انجام تشخیص‌های تهاجمی نظیر نمونه برداری عضله را در کودک مبتلا به SMA مرتفع می‌سازد. از طرف دیگر در صورتی که درفرد مبتلا حذف‌هایی بصورت هموزیگوت دیده شود، تشخیص پیش از تولد دقیقی را می‌توان از طریق بررسی SMN1 برای خانواده انجام داد. همچنین با استفاده از تشخیص پیش از تولد می‌توان از تولد نوزادان مبتلا جلوگیری نمود و به این ترتیب از طریق آگاه سازی والدین با توضیح ریسک خطر پیشگیری از این بیماری ممکن می‌گردد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-07]

REFERENCES

1. Talbot K. Spinal muscular atrophy. J Inherited Metab Dis 1999;22:545-54.
2. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995;80:155-65.
3. Roberts DF, Chavez J, Court SD. The genetic component in child mortality. Arch Dis Child 1970; 45:33-8.
4. Pearn J. The genetic frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type I). A total population survey in North-East England. J Med Genet 1973;10:260-65.
5. Pearn J. Incidence, prevalence and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. J Med Genet 1978;15:409-13.
6. Dubowitz V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. Neuromuscul Disord. 1995;5:3-5.
7. Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burlet P, Bachelot MF, Lathrop MG, et al. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. Lancet 1990;336:271-73.
8. Wirth B, Pick E, Leutner A, Dadze A, Voosen B, Knapp M, et al. Large linkage analysis in 100 families with autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA) and 11 CEPH families using 15 polymorphic loci in the region 5q11.2-q13.3. Genomic 1994;20:84-93.
9. Wirth B, Voosen B, Rohrig D, Knapp M, Piechaczek B, Rudnik- Schoneborn S, et al. Fine mapping and narrowing of the genetic interval of the spinal muscular atrophy region by linkage studies. Genomics 1993;15:113-18.
10. Chang JG, Jong YJ, Huang JM, Wang WS, Yang TY, Chang CP, et al. Molecular basis of spinal muscular atrophy in Chinese. Am J Hum Genet 1995;57:1503-505.
11. Akutsu T, Nishio H, Sumino K, Takeshima Y, Tsuneishi S, Wada H, et al. Molecular genetics of spinal muscular atrophy: contribution of the NAIP gene to clinical severity. Kobe J Med Sci 2002;48:25-31.
12. DiDonato CJ, Ingraham SE, Mendell JR, Prior TW, Lenard S, Moxley RT 3rd, et al. Deletion and conversion in spinal muscular atrophy patients: is there a relationship to severity? Ann Neurol 1997;41:230-37.
13. Rodrigues NR, Owen N, Talbot K, Ignatius J, Dubowitz V, Davies KE. Deletions in the survival motor neuron gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet 1995;4:631-34.
14. Simard LR, Rochette C, Semionov A, Morgan K, Vanasse M. SMN(T) and NAIP mutations in Canadian families with spinal muscular atrophy (SMA): genotype/phenotype correlations with disease severity. Am J Med Genet 1997;72:51-58.
15. Velasco E, Valero C, Valero A, Moreno F, Hernandez-Chico C. Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in Spanish Spinal Muscular Atrophy (SMA) Families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype. Hum Mol Gene 1996;52:257-63.
16. Bussaglia E, Clermont O, Tizzano E, Lefebvre S, Burglen L, Cruaud C, et al. A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients. Nat Genet 1995;11:335-37.
17. Parsons DW, McAndrew PE, Monani UR, Mendell JR, Burghes AH, Prior TW. An 11 base pair duplication in exon 6 of the SMN gene produces a type I spinal muscular atrophy (SMA) phenotype: further evidence for SMN as the primary SMA-determining gene. Hum Mol Genet 1996;5:1727-32.
18. Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schoneborn S, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling.Am J Hum Genet 1999;64:1340-56.
19. Brahe C, Clermont O, Zappata S, Tiziano F, Melki J, Neri G. Frameshift mutation in the survival motor neuron gene in a severe case of SMA type I. Hum Mol Genet 1996;5:1971-76.
20. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988;16:1215.
21. Van der Steege G, Grootscholten PM, van der Vlies P, Draaijers TG, Osinga J, Cobben JM, et al. PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. Lancet 1995;345:985-86.
22. Cobben JM, van der Steege G, Grootscholten P, de Visser M, Scheffer H, Buys C. Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 1995;57:805-808.
23. Hahnen E, Forkert R, Marke C, Rudnik-Schoneborn S, Schonling J, Zerres K, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals. Hum Mol Genet 1995;4:1927-33.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-07]

24. Burlet P, Burglen L, Clermont O, Lefebvre S, Viollet L, Munnich A, et al. Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig-Hoffmann disease. J Med Genet 1996;33:281-83.

25. Matthijs G, Schollen E, Legius E, Devriendt K, Goemans N, Kayserili H, et al. Unusual molecular findings in autosomal recessive spinal muscular atrophy. J Med Genet 1996;33:469-74.

26. Erdem H, Pehlivan S, Topaloglu H, Yalnyzoglu D, Akcoren Z. Deletions in the survival motor neuron gene in Turkish spinal muscular atrophy patients. J Inher Metab Dis 1996;19:724-28.

27. Samilchuk E, De Souza B, Bastaki L, Al-Awadi S. Deletion analysis of the SMN and NAIP genes in kuwaiti patients with spinal muscular atrophy. Hum Genet 1996;98:524-27.

28. Mrad R, Dorboz I, Ben Jemaa L, Maazoul F, Trabelsi M, Chaabouni M, et al. Molecular analysis of the SMN1 and NAIP genes in 60 Tunisian spinal muscular atrophy patients. Tunis Med 2006;84:465-69.

29. Van der Steege G, Grootscholten PM, Cobben JM, Zappata S, Scheffer H, den Dunnen JT, et al. Apparent gene conversions involving the SMN gene in the region of the spinal muscular atrophy locus on chromosome 5.Am J Hum Genet 1996;59:834-38.

30. Watihayati MS, Zabidi-Hussin AM, Tang TH, Matsuo M, Nishio H, Zilfalil BA. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. Pediatr Int 2007;49:11-14.

31. Kesari A, Idris MM, Chandak GR, Mittal B. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy patients from India. Exp Mol Med 2005;37:147-54.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-07]