جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ژنتیک بیماری پارکینسون

محمد روحانی*

چکیده

در دهه گذشته شش شکل تک‌ژنی بیماری پارکینسون شناسایی شده است. شناسایی ژن‌های واحد مرتبط با اشکال ارثی بیماری پارکینسون دیدگاه قبلی مبتنی بر غیرژنتیک بودن این بیماری را دگرگون کرده است. شایع‌ترین و مرتبط‌ترین ژن‌ها LRRK2 و ARKIN هستند. کانون اصلی تحقیقات اخیر شناسایی عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌های درگیر در اشکال ژنتیکی بیماری پارکینسون است که این امر به درک بهتر ما از روند آسیب‌زایی ژنتیکی بیماری پارکینسون کمک می‌کند. متأسفانه آزمایش‌های ژنتیکی برای بیماری پارکینسون گران‌قیمت است و در پیشگویی سیر بیماری چندان کمک نمی‌کند و به‌ندرت در برنامه‌ریزی خانواده نقش دارند. در حال حاضر، مثبت شدن آزمایش ژنتیکی بر روند درمان بیمار اثر ندارد و راه پیشگیری از آسیب عصبی نیز وجود ندارد. اما آزمایش‌های ژنتیکی برای انجام مطالعات پایه و بالینی، با هدف شناسایی افراد در معرض خطر و روشن شدن تغییرات پیش‌بالینی و مسیرهای جبرانی، بالقوه مفید هستند و این امر ممکن است به تعیین روش‌های پیشگیری از آسیب عصبی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: پارکینسون؛ تستهای ژنتیکی؛ عوامل محافظ نورونی

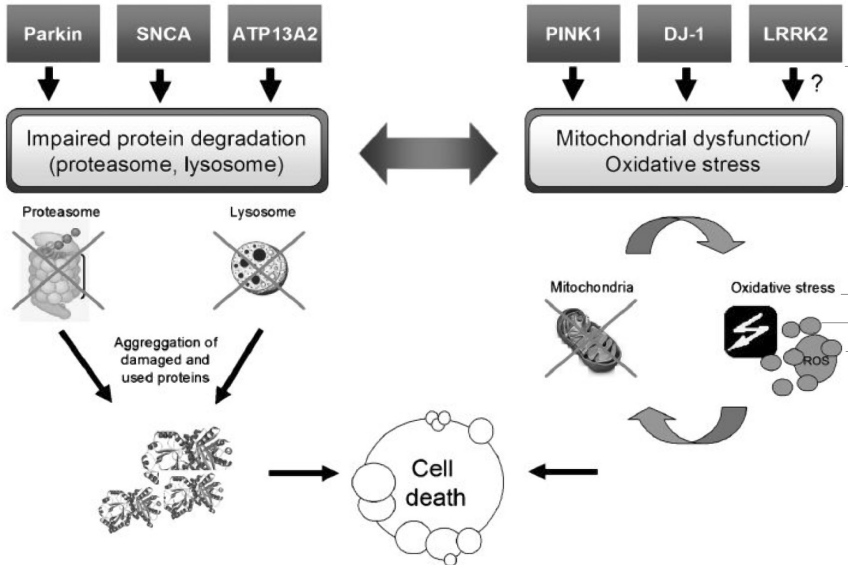
مقدمه

بیماری پارکینسون معمولاً به‌صورت کندی حرکت یا لرزش در حال استراحت در یک یاچند اندام بروز می‌کند. از دیگر تظاهرات شایع می‌توان به اشکال در انجام کارهای ظریف و سفتی و درد شانه اشاره کرد. برای تشخیص بالینی بیماری پارکینسون وجود برادی‌کینزی (کندی حرکات) و حداقل یکی از علائم سفتی (ریژیدیتی) عضلانی، ترمور در حال استراحت با تواتر ۶-۴ هرتز و عدم ثبات وضعیتی بدن، لازم است. شناسایی ژن‌های مرتبط با اشکال ارثی بیماری پارکینسون عقیده قدیمی مبنی بر علت غیرژنتیکی بیماری پارکینسون را به چالش کشانده است. در حالی‌که در ۲٪ از تمام بیماران دچار بیماری پارکینسون می‌توان یک جهش ژنی را کشف کرد (۱)، این درصد در گروه‌های سنی جوان و با سابقه خانوادگی مثبت و یا در نژادهای خاص به ۷۷٪ می‌رسد. با این حال، در بیشتر بیماران واکنش بین چندین ژن، آثار تعدیل‌کننده آلل‌های مستعدکننده و عوامل اپی‌ژنتیک، تأثیر عوامل محیطی و سن یا ترکیب این موارد، به‌عنوان علل اصلی بیماری در نظر گرفته می‌شوند. اگرچه اشکال ژنتیکی بیماری پارکینسون نادر هستند، شناسایی اشکال مونوژنتیک بیماری، بینش جدیدی را در این بیماری ایجاد کرده است.

تحلیل دقیق اشخاص دارای جهش در ژن‌های SNCA (PARK1)، PARKIN (PARK2)، PINK1(PARK6)، DJ1 (PARK7) و LRRK2 (PARK8) باعث پیشرفت قابل توجه دانش ما از تغییرات بالینی، تصویربرداری مغز و خصوصیات آسیب‌شناختی این بیماری شده است. مشخص کردن پروتیئین‌های رمزگذاری‌شده باعث آشکار شدن نقش دو مسیر اصلی شده است که عبارتند از تخریب پروتئین و حفظ عملکرد میتوکندری (شکل۱) (۲). با وجود یک قرن تحقیقات ژنتیکی، ما هنوز در ابتدای درک روند آسیب‌زایی بیماری پارکینسون و استفاده از این دانش بر بالین بیماران هستیم.

* محمد روحانی، MD
استادیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
E.mail: mamadrohani@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۸/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۸۹/۲/۴

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد



شکل ۱: شمای ساده ای از درگیری اشکال تک ژنی بیماری پارکینسون که نشان دهنده اختلال در تجزیه پروتیئین بعلت نقص در راه لیزوزومی یا پروتئوزومی می باشد.همچنین چندین شکل تک ژنی با نقص در عملکرد میتوکندری همراه هستند که باعث استرس اکسیداتیو می‌شوند.

واژه‌شناسی

بیماری پارکینسون که شایع‌ترین شکل پارکینسونیسم (تقریباً ۷۵٪ موارد) است، به نشانگان عمدتاً غیرارثی اختلال حرکتی، با شروع دیررس، همراه با از بین رفتن نورون‌ها و تشکیل اجسام لوی[1] در ساقه مغز و سایر نقاط مغز، گفته می‌شود. از آنجایی که تأیید بیماری از راه اتوپسی در کار بالینی همیشه مسیر نیست و آزمایش‌های ژنتیکی نیز تنها برای تعداد کمی از بیماران انجام می‌شود، واژه پارکینسونیسم کلاسیک، به‌عنوان یک اصطلاح، برای توصیف تریاد برادی‌کنیزی، ریژیدیتی و ترمور در حال استراحت، همراه با پاسخ درمانی به لوودوپا و ایجاد عوارض حرکتی، صرف نظر از آسیب‌شناسی و علل ایجاد به‌کار می‌رود (۳).

طبقه بندی

اخیراً بیماری پارکینسون با تمرکز بر علائم بالینی (شروع زودرس در مقابل شروع دیررس، و نوع با غلبه ترمور[2] در مقابل نوع آکینتیک– ریژید[3])، یافته‌های آسیب‌شناختی، (سینوکلئینوپاتی[4] در مقابل تائوپاتی[5]) و یا معیار ژنتیکی/مولکولی، طبقه‌بندی شده است. طبقه‌بندی آخر بر دانش روز افزون از ژن‌های PARK استوار است که شامل اشکال مونوژن (PARK1 تا PARK13) و چندین جایگاه مستعدکننده است. البته این طبقه‌بندی سختگیرانه نیست. به‌عنوان مثال، فنوتیپ بالینی مرتبط با جهش هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب در ژن ATP13A2 (نشانگان کوفور–راکب[6])، بسیار با بیماری پارکینسون متفاوت است.

همه‌گیرشناسی

بیماری پارکینسون دومین اختلال نورودژنراتیو شایع پس از بیماری آلزایمر است. بروز بیماری پارکینسون در حدود ۱۵ در ۱۰۰۰۰۰ در جمعیت عمومی است که در جمعیت بالای ۶۵ سال به ۱۶۰ در ۱۰۰۰۰۰ افزایش می‌یابد. بیماری پارکینسون در مردان بیشتر از زنان دیده می‌شود (نسبت جنسی در حدود ۱/۸ به ۱). این بیماری در بین نژاد اسپانیایی بیشتر از سایر نژادها دیده می‌شود و پس از آن سفیدپوستان، آسیایی‌ها و آفریقایی‌ها قرار دارند (۴). شیوع بیماری پارکینسون در افراد ۶۵ ساله به بالا حدود ۱٪ است.

تشخیص بالینی بیماری پارکینسون ژنتیکی

زمانی‌که بیماری با احتمال ابتلا به یک شکل تک‌ژنی از بیماری پارکینسون را ارزیابی می‌کنیم، علاوه بر سابقه خانوادگی به اطلاعات بیشتری از جمله سن شروع، توزیع علائم، دوره بیماری، پاسخ به درمان، محل زندگی و خویشاوندی نیاز است. برای اثبات سابقه خانوادگی اغلب معاینه نورولوژیک دقیق بستگان درجه اول و دوم که ممکن است علی‌رغم وجود علائم خفیف، به ظاهر سالم باشند، لازم است.

تفاوت‌های فنوتیپی خفیفی بین اشکال ژنتیک متفاوت وجود دارد. برای مثال، در ناقلان جهش‌های PARKIN کلاً سن شروع پایین‌تر، پیشرفت

1. Lewy Body
2. Tremor Dominant
3. Akinetic–Rigid
4. Synucleinopathy
5. Tauopathy
6. Kufor–Rakeb Syndrome

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بیماری کندتر و علائم متقارن‌تر است (۵). این افراد از همان ابتدا دچار دیستونی و تندی بازتاب‌های وتری هستند و به مقادیر کم لوودوپا پاسخ می‌دهند.

شایان ذکر است که جهش در برخی از ژن‌ها، مانند SNCA یا ATP13A2 ممکن است با علائم غیرمعمول بیشتری، مانند دمانس شدید، علائم حرکتی پیرامیدال، سیر سریع‌تر بیماری و کاهش طول مدت زندگی، تظاهر کند. با وجود این موارد، تنها بر اساس علائم بالینی نمی‌توان به‌صورت قطع، ژن بیماری را مشخص کرد.

اشکال ژنتیکی بیماری پارکینسون

پس از تحلیل پیوستگی[7] بر روی خانواده‌های بزرگ، شش ژن مرتبط با بیماری پارکینسون مشخص شد که عبارتند از SNCA (α-سینوکلئین[8])، LRRK2، DJ1، PINK1، PARKIN، و ATP13A2 . جهش در ژن‌های SNCA و DJ-1 بسیار نادر است، اما جهش در PARKIN، PINK1 و LRRK2 مجموعا در ۳٪ بیماران دیده می‌شود (۱).

به استثناء پایین‌تر بودن سن شروع در بیماران دچار جهش PARKIN و PINK1، این سه شکل تک‌ژنی اغلب به‌عنوان پارکینسونیسم کلاسیک تظاهر می‌کنند و ممکن است از بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک قابل افتراق نباشند. الگوی توارث در ژن‌های SNCA و LRRK2 اتوزومی غالب و در ژن‌های DJ1، PINK1، PARKIN و ATP13A2 اتوزومی مغلوب است. این موضوع با یافته‌های بالینی مطابق است و پیشنهادکننده روند به‌دست آوردن عملکرد[9] برای اشکال با توارث غالب و از دست دادن عملکرد[10] برای اشکال با توارث مغلوب است.

اما در عمل، وضعیت پیچیده‌تر است و این طبقه‌بندی به‌علت کاهش بسیار شدید نفوذ[11] در اشکال غالب و نقش فرضی جهش‌های هتروزیگوت منفرد در اشکال مغلوب به چالش کشیده شده است. احتمالاً برخی از ژن‌های واحد که با اشکال تک‌ژنی بیماری پارکینسون مرتبط هستند، در شکل تک‌گیر بیماری نیز نقش دارند.

SNCA

ژن SNCA رمزگذار پروتئین α-سینوکلئین و اولین ژنی است که ارتباط آن با بیماری پارکینسون خانوادگی مشخص شد. جهش‌های این ژن بسیار نادرند و نفوذ آن ممکن است در حد ۳۳٪ باشد (۶). علاوه بر سه جهش نقطه‌ای، تعداد کمی از خانواده‌ها ناقل دوپلیکاسیون یا تریپلیکاسیون ژن نوع وحشی هستند.

بیماران دچار جهش در ژن SNCA علائم مشخصی از قبیل دمانس زودرس، اختلال عملکرد اتونومیک و مرگ زودرس دارند. نکته جالب این است که شدت علائم با مقدار ژن ارتباط دارد؛ یعنی بیماران دچار دوپلیکاسیون بیشتر با تظاهر بیماری پارکینسون کلاسیک تظاهر می یابند و در بیماران دچار تریپلیکاسیون، سیر سریع‌تر بیماری و دمانس شدیدتری دیده می‌شود و مرگ زودرس بروز می‌کند (۷).

پروتئین SNCA به‌وفور در نورون‌ها دیده می‌شود و احتمالاً در بلوغ وزیکول‌های پیش‌سیناسپی نقش دارد و به‌عنوان یک هماهنگ‌کننده منفی آزاد شدن نوروترانسمیتر عمل می‌کند. این پروتئین در هسته و انتهاهای پیش‌سیناسپی عصب قرار دارد. ممکن است فرایندهای التهابی نیز در آسیب‌زایی نقش داشته باشد. شواهدی دال بر نقش SNCA در پارکینسون تک‌گیر نیز دیده شده است (۸).

PARKIN (E۳-یوبیکوئیتین لیگاز[12])

جهش‌های هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب در این ژن با بیماری پارکینسون ارثی مرتبطند و یک علت نسبتاً شایع (۲۰-۱۰٪) از موارد بیماری پارکینسون با شروع زودرس (زیر ۴۰ سال) را تشکیل می‌دهند. تغییرات در PARKIN در تمام ژن دیده می‌شود و حذف یا دوپلیکاسیون یک یا چند اگزون در بیشتر از ۵۰٪ موارد گزارش شده است.

این افراد دچار بیماری پارکینسون کلاسیک هستند، اما سن شروع بیماری در آنها پایین‌تر، سیر بیماری کندتر و پاسخ به لوودوپا مداوم و عالی است (۵). پارکین در نورون‌ها وجود دارد و به‌عنوان یک لیگاز وابسته به یوبیکوئیتین در تخریب پروتئوزومی پروتئین‌های هدف نقش دارد. جهش‌های گوناگون از راه‌های متفاوت، میزان انحلال، موقعیت، اتصال و خواص یوبیکوئیناسیون PARKIN را مختل می‌کنند. توان محافظت نورونی پارکین اخیراً در نمونه‌های حیوانی تأیید شده است (۹).

PINK1

فراوانی جهش‌های PINK1 (کیناز القائی توسط PTEN[13]) در بیمارانی با نژادهای مختلف ۸-۱٪ گزارش شده است. بیماران ناقل این ژن از نظر بالینی از ناقلان PARKIN قابل افتراق نیستند. تنها نکته متفاوت شیوع بیشتر علائم روانپزشکی در بیماران ناقل PWK1 است. PINK1 رمزگذار یک پروتئین کیناز واقع در میتوکندری است که در سرتاسر مغز انسان وجود دارد (۱۰). PINK1 نقش محافظت نورون دارد و این عمل را با فسفوریلاسیون برخی از پروتئین‌های میتوکندری انجام می‌دهد (TRAP1). جهش در ژن باعث کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری در شرایط تنش می‌شود.

7. Linkage analysis
8. α-Synuclein
9. Gain of Function
10. Loss of Function
11. Penetrance
12. E3-Ubiquitin Ligase
13. PTEN–Iinduced Kinase 1

DJ1

ژن DJ1 مسؤول کمتر از ۲٪ موارد بیماری پارکینسون زودرس است که از نظر فنوتیپ شباهت زیادی به اشکال مرتبط با PARKIN و PINK1 دارد. ابتدا این ژن با سرطان‌زایی و عقیمی در موش نر ارتباط داده شد، اما دیده شد که این پروتئین فعالیت شبه چاپرونی[۱۴] نیز دارد و به‌عنوان یک گیرنده تنش اکسیداتیو درون سلولی عمل می‌کند (۱۲). نقش محافظت نورونی DJ1 در مقابل تنش اکسیداتیو (عملکرد آنتی‌اکسیداتیو) با یافتن سطوح افزایش‌یافته DJ1 در مایع مغزی-نخاعی (CSF) بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون تک‌گیر بیشتر تأیید می‌شود (۱۳).

LRRK2

جهش در ژن LRRK2 (کیناز با توالی تکراری غنی از لوسین)[۱۵] به‌عنوان شایعترین علت ژنتیک بیماری پارکینسون شناخته شده است ولی نفوذ این ژن کم است. ژن LRRK2 یک ژن بزرگ و شامل ۵۱ اگزون است. تا امروز بیش از ۵۰ گونه و دست کم ۲۰ جهش مسبب بیماری گزارش شده است. جهش‌ها عمدتاً در چند اگزون تمرکز یافته‌اند که اغلب انتهای کربوکسیل پروتئین را رمزگذاری می‌کنند. شایع‌ترین جهش جایگزینی C6055 G>A (P.G20195) است که مسؤول ۴۰٪ موارد بیماری پارکینسون در نژاد عرب و ۲۰٪ موارد بیماری در نژاد یهودیان اشکنازی است. جهش‌های LRRK2 عمدتاً، اما نه منحصراً، با یک فنوتیپ کلاسیک بیماری پارکینسون با شروع در سنین بالا مرتبط است. به‌علاوه، علائم روانپزشکی، مثل افسردگی، اضطراب، تحریک‌پذیری، توهم، هذیان و دمانس شایع‌تر از بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک است. نفوذ جهش شایع P.G20195 وابسته به سن است. ابتدا تصور می‌شد نفوذ بیماری تا سن ۷۰ سالگی به ۸۵٪ می‌رسد (۱۴)، ولی اخیراً دیده شده است این عدد کمتر و در حد ۳۵-۲۵٪ است (۱۰). ناقلان این جهش، حتی با یک جهش واحد در یک خانواده با تغییرات نوروپاتولوژیک وسیعی، از جمله اجسام لوی محدود به هسته‌های ساقه مغز، اجسام لوی منتشر، کلافه‌های نوروفیبریلاری[۱۶] بدون اجسام لوی یا بدون هیچ‌کدام از این موارد بروز می یابند. (۱۵). پروتئین LRRK2 یک پروتئین سیتوپلاسمی با بخش‌های مختلف است و در اجسام لوی نیز یافت می‌شود. این پروتئین به‌عنوان یک پروتئین کیناز عمل می‌کند و جهش آن باعث تقویت فعالیت فسفریلاسیون و باعث تخریب نورون می‌شود (۱۶). مقدار بیان LRRK2 در نورون‌های دوپامنیرژیک ماده سیاه[۱۷] بسیار پایین است، در حالی‌که بیان بالای آن در انتهاهای دوپامنیرژیک که هسته کودیت[۱۸] و پوتامن[۱۹] را عصب‌دهی می‌کنند، دیده می‌شود.

ATP13A2

جهش‌های هوموزیگوس و هتروزیگوس در ژن ATPase نوع p که عمدتاً نورونی است، اخیراً در دو خانواده دچار نشانگان نادر کوفور-راکب که یک شکل نادر پارکینسون غیرمعمول است، نشان داده شده است. این نشانگان یک پارکینسونیسم پاسخ‌دهنده به لوودوپا، با شروع در جوانی، به همراه علائم پیرامیدال، دمانس، فلج سوپرانوکلئار gaze، آتروفی گلوبوس پالیدوس[۲۰] و سپس آتروفی منتشر مغز است (۱۷). یک جهش هوموزیگوس دیگر در یک بیمار جوان (شروع در ۱۲ سالگی)، با پارکینسونیسم شدید آکینتیک ریژید با پاسخ به لوودوپا، نوسانات حرکتی و دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا، توهمات بینایی شدید، فلج سوپرانوکلئار gaze و آتروفی منتشر مغز، بدون نقص پیرامیرال و یا دمانس دیده شد (۱۸).

پروتئین ATP13A2 ده حوزه دارد. همه جهش‌های شناخته‌شده، مستقیم یا غیرمستقیم، بر اجزاء بین غشایی تأثیر می‌گذارند. با شناسایی ژن PARK9 و نقش آن در تخریب لیزوزومی پروتئین، علاوه‌بر مسیر پروتئوزومی، یک مسیر معیوب دیگر در متابولیسم پروتئین در آسیب‌زایی بیماری پارکینسون مشخص شده است (۱۹). تغییر در سامانه لیزوزومی ممکن است بیانگر یک مسیر مرکزی در نورودژنرسانس باشد. اتوفاژی[۲۱] از طریق سامانه لیزوزومی نقش مهمی در تخریب پروتئین‌های آسیب‌دیده از راه اکسیداسیون و بازچرخش ارگانلی دارد.

پروتئین ATP13A2 عمدتاً در بافت مغز دیده می‌شود. نکته جالب اینکه سطوح mRNA این پروتئین در نورون‌های دوپامینرژیک ماده سیاه مغز در بیماران ۱۰ برابر افراد شاهد بود (۱۹).

سایر اشکال تک‌ژنی

جهش در تعدادی دیگر از ژن‌ها، مانند UCHL1 (یوبیکوئیتین کربوکسیل ترمینال استراز L1[۲۲] یا PARK5)، سینفیلین۱[۲۳]، NR4A2 (NURR1)، HTRA2/OMI (PARK13) به‌صورت منفرد در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون دیده شده است. هنوز دقیقاً مشخص نیست که آیا این جهش‌ها باعث بیماری می‌شوند یا خیر.

نقش پیچیده‌تر ژن‌های درگیر در بیماری پارکینسون تک‌ژنی

همچنان‌که پیشتر ذکر شد، اشکال تک‌ژنی تنها در تعداد کمی از بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون دیده می‌شود. نکته جالب توجه اینکه در تعداد کمی از بیماران بیش از یک ژن معیوب دیده شده است. مثلاً در یک بیمار،

14. Chaperon-like
15. Leucin-Rich Repeat Kinase 2
16. Neurofibrillary tangles
17. Subs tantia nigra
18. Caudate nucleus
19. Putamen
20. Globus pallidus
21. Autophagia
22. Ubiquitin Carboxyl Tterminal Esterase L1
23. Synphilin – 1

جهش در هر دو ژن DJ1 و PINK1 دیده شد. سه بیمار اسپانیایی نیز دچار جهش در هر دو ژن LRRK2 و PARKIN بودند. در چندین نمونه بر روی مگس سرکه (دروزوفیلا)، واکنش متقابل PARKIN و PINK1 نشان داده شده است. برداشتن PINK1 در مگس سرکه باعث نقص در شکل میتوکندری شد، در حالی‌که القاء ترانسژنیک PARKIN عملکرد میتوکندری و تغییر شکل آن را برگرداند. این نشان می‌دهد که PARKIN و PINK1 در یک راه سلولی فعالیت می‌کنند (۱۰).

مفاهیم ساده مندلی، مانند توراث اتوزومی غالب و مغلوب را نمی‌توان برای بیماری پیچیده‌ای مانند بیماری پارکینسون به‌کار برد. این فکر وجود دارد که جهش‌های هتروزیگوت در ژن‌های مغلوب در شرایط خاصی ممکن است باعث ایجاد بیماری پارکینسون شود، یعنی یک عامل مستعدکننده نقش دارد.

جهش‌های هتروزیگوت PINK1 و PARKIN با اثر آستانه‌ای[۲۴] در ایجاد بیماری پارکینسون عمل می‌کنند (۲۰). دیده شده است که جهش‌های هتروزیگوت واحد در PINK1 و PARKIN با نقص عملکرد پیش‌سیناپسی دوپامین در قسمت خلفی پوتامن ارتباط دارند. نکته جالب اینکه نقص عملکرد دوپامین در بیماران حامل جهش هتروزیگوت از حاملان دو جهش یا افراد شاهد با بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک شدت کمتری دارد.

تأثیر جهش‌های هتروزیگوت بر روی ناقلان یک اثر ناتوان‌کننده نیست، اما این افراد در خطر ابتلا به بیماری پارکینسون هستند. معاینه دقیق افراد ظاهراً سالم یک خانواده با چندین ناقل هتروزیگوت PINK1 توسط یک گروه با تجربه اختلالات حرکتی در پارکینسونیسم را نشان داد (۲۱). هم‌چنین ارتباط بین سن شروع بیماری و تعداد آلل‌های جهش‌یافته PARKIN نشان داده شده است. بیماری در افراد دارای یک آلل جهش‌یافته ۱۰ سال دیرتر از افراد دارای دو آلل جهش‌یافته بروز می‌کند.

نفوذ اشکال تک‌ژنی بیماری پارکینسون

میزان نفوذ و طیف علائم بالینی بیماران پارکینسونی با جهش‌های ژنی، کاملاً متفاوت و متنوع است. میزان نفوذ برای ناقلین هموزیگوت جهش LRRK2 به حد ۱۰۰٪ می‌رسد، حال آنکه در افراد ناقل هتروزیگوت PINK1 و PARKIN بسیار کاهش می‌یابد. میزان نفوذ در ناقلان هتروزیگوت LRRK2 به ۳۰٪ می‌رسد.

بیماری مشابه بیماری پارکینسون

جهش در ژن‌های متفاوت دیگری باعث فنوتیپ مشابه بیماری پارکینسون می‌شود که باید در تشخیص افتراقی بیماری پارکینسون در نظر گرفته شوند.

دیستونی پاسخ‌دهنده به لوودوپا (DRD)[۲۵] که به‌علت جهش در GTP سیکلوهیدرولاز ۱ (GCH1) بروز می‌کند، و چندین شکل آتاکسی‌های نخاعی-مخچه‌ای (SCA) با توارث اتوزومی غالب، به‌ویژه SCA2 و SCA3، ممکن است با علائم پارکینسونیسم تظاهر کنند. ندرتاً گونه وستفال[۲۶] بیماری هانتینگتون و بیماری نورودژنرسانس وابسته به پانتوتنات کیناز (PKAN)[۲۷] که به‌علت جهش در PANK2 ایجاد می‌شود، نیز ممکن است مشابه بیماری پارکینسون ظاهر شوند.

نقش ژن‌های مستعدکننده در بیماری پارکینسون

علاوه‌بر اشکال تک‌ژنی بیماری پارکینسون، احتمالاً عوامل متعدد دیگری در کاهش نفوذ و تنوع تظاهرات بیماری نقش دارند. بیماری احتمالاً بر اثر واکنش‌های پیچیده بین چندین ژن (که توسط DNA هسته یا میتوکندری رمزگذاری می‌شوند) و عوامل محیطی و اپی‌ژنتیک (که بیان ژن‌های مربوط را در رابطه با آثار وابسته به سن تغییر می‌دهند) ایجاد می‌شود. از این گذشته چندین متغیر ژنتیکی به‌عنوان تعدیل‌کننده عمل می‌کنند و بر نفوذ، سن شروع، شدت و پیشرفت بیماری اثر می‌گذارند.

مطالعات مورد شاهدی برای ارزیابی متغیرهای شایع در بسیاری از ژن‌های رمزگذار پروتئین‌هایی که عملکرد و یا تغییر بیان آنها ممکن است باعث بیماری پارکینسون شود، مثل آپولیپوپروتئین E(APOE)، گلوکوسربروزیداز (GBA)، مونوآمین‌اکسید از A و B (MAOA و MAOB)، پروتئین تائو مرتبط با میکروتوبول (MAPT)[۲۸]، N - استیل‌ترانسفراز ۲ (NAT 2) یا سازنده نیتریت اکساید (NOS)[۲۹]، انجام شده است، ولی نتایج مبهم است (۲۲). جهش‌های واقع در ژنوم میتوکندری ممکن است هم در بیماری پارکینسون و هم در فرایند پیری مغز، نقش داشته باشند. متأسفانه مطالعات ژنتیکی در جست‌وجوی عوامل مستعدکننده تاکنون بی‌نتیجه بوده است (۸).

اخیراً مطالعاتی که بر پایه ریزآرایه‌ها[۳۰] بر روی چندین ناحیه از مغز بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون با افراد شاهد انجام شده است. نشان داده است که چندین پروتئین که در آپوپتوز، پیام‌رسانی سلول و تنظیم چرخه سلولی نقش دارند، در افراد مبتلا به بیماری پارکینسون نسبت به افراد شاهد، غلظت متفاوتی دارند و ممکن است در فرایند بیماری‌زایی نقش داشته باشند (۲۳).

24. Threshold Effect
25. Dopa Responsive Dystonia
26. Westphal
27. Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration
28. Microtubule Associated Protein Tau
29. Nitrite Oxide Synthase
30. Microarray

بررسی ژنتیک

غربالگری برای جهش بسیاری از اشکال تک‌ژنی بیماری پارکینسون در دسترس است. اما بررسی‌های ژنتیکی برای بیماری پارکینسون با مشکلات فراوانی مواجه است و در بالین عملاً کمتر مورد نیاز است (۱). یکی از مشکلات، فقدان علامت شاخص بالینی برای افتراق اشکال ژنتیکی از موارد غیرژنتیکی بیماری پارکینسون است. هم‌چنین تفسیر نتایج بررسی‌های ژنتیکی با توجه به موضوعاتی از قبیل کاهش نفوذ، جهش‌های ژن‌های غالب، نقش نامشخص جهش‌های هتروزیگوت در ژن‌های مغلوب و تظاهرات متفاوت بیماری و تأثیر ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی، بسیار پیچیده است. هم‌چنین نتیجه منفی یک آزمایش به‌طور کامل جهش را رد نمی‌کند و حساسیت و ویژگی بسیاری از آزمایش‌ها چندان بالا نیست. به‌علاوه، نتایج بر نوع درمان تأثیر نمی‌گذارند و در حال حاضر، روش محافظت نورونی برای بیماری وجود ندارد.

از طرف دیگر، بررسی ژن‌های پارکینسون از نظر فنی بسیار مشکل و پرهزینه است. برخلاف آزمایش‌های ژنتیکی برای بیماری‌های ناشی از تکرار، مانند بیماری هانتینگتون یا دیستونی DYT 1، بسیاری از ژن‌های بیماری پارکینسون بزرگ هستند و طیف وسیعی از جهش‌ها، شامل تغییرات کمی و کیفی، در آنها وجود دارد. بنابراین، بررسی ژنتیکی باید بعد از در نظر گرفتن موارد فوق در هر مورد با شرایط زیر انجام شود:

افراد مبتلا بیماری پارکینسون جوانان (سن زیر ۲۰ سال) بدون در نظر گرفتن سابقه خانوادگی، پارکینسون با شروع زودرس (سن بین ۲۰ تا ۴۰ سال) با سابقه خانوادگی مثبت یا علائم غیرمعمول و یا پارکینسون با شروع دیررس (سن بیش از ۴۰ سال) با سابقه خانوادگی قویاً مثبت (۱).

شاخص‌های زیستی بیماری پارکینسون

تحقیقات وسیعی برای شاخص‌های زیستی تشخیصی بیماری پارکینسون انجام شده است. برای مثال، سطح سینوکلئین در مایع مغزی نخاعی (CSF) و پلاسما با روش ELISA ارزیابی شده است. سطح این شاخص در بیماران پارکینسونی کمتر از افراد شاهد بود و به‌طور معکوس با شدت بیماری ارتباط داشت. برعکس، سطوح سینوکلئین الیگومریک در پلاسمای بیماران بالاتر بود (۲۵). هم‌چنین DJ-1 در CSF بیماران، به‌ویژه در مراحل اولیه بیماری، افزایش یافته بود (۱۳).

درمان

در حال حاضر، درمان اصلی برای بیماری پارکینسون درمان دارویی (عمدتاً لوودوپا یا آگونیست‌های دوپامین) است. ولی در طولانی‌مدت مصرف لوودوپا باعث نوسانات حرکتی و دیس‌کینزی می‌شود. تحریک عمقی مغز (DBS)[31] در هسته ساب‌تالامیک یک درمان جراحی مؤثر، به‌ویژه در بیماران دچار نوسانات حرکتی ناشی از لوودوپا، است. سن کمتر، مدت کوتاه‌تر بیماری، فقدان علائم محوری و وضعیت شناختی طبیعی، با نتیجه جراحی بهتری همراه هستند. وجود جهش در ژنهای بیماری پارکینسون بر نتیجه جراحی تأثیری ندارد. این مسأله در بیماران با جهش ژن LRRK2 و PARKIN بررسی شده است.

یک گزینه درمانی در آینده ژن‌درمانی است. با توجه به روند از دست رفتن یا به‌دست آوردن عملکرد در پروتئین‌های جهش‌یافته، افزایش سطوح DJ1، PINK1، PARKIN و ATP13A2 و کاهش SCNA و LRRK2 یا عملکرد این ژن‌ها ممکن است مفید باشد.

چشم‌انداز آینده

اگرچه شناسایی ژن‌های مرتبط با بیماری پارکینسون در دهه گذشته دید ما را در مورد سبب‌شناسی بیماری افزایش داده است، شناسایی و عملکرد دقیق پروتئین‌های رمزگذاری‌شده و روند آسیب‌زایی آنها، دانش ما درباره بیماری را دگرگون خواهد کرد. شناسایی LRRK2، PINK1 و ATP13A2K نقش بیشتر آنها در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون را مشخص خواهد کرد. مشکل عمده نورولوژیست‌ها از ترجمه محدود این دانستنی‌های پایه به جنبه‌های بالینی ناشی می‌شود. ایجاد موفقیت‌آمیز ارتباط این دو یکی از مهم‌ترین چالش‌های آینده بیماری پارکینسون خواهد بود. برای تحقق این امر باید روش‌های غربالگری بالینی و آزمایشگاهی، و نیز معیارهای ارزیابی عملکرد حرکتی و غیرحرکتی اصلاح شوند و یا معیارهای جدیدی طراحی شوند. معرفی روش‌های با کیفیت برای آزمایش‌های ملکولی و روش‌های غربالگری مقرون به صرفه ضروری به‌نظر می‌رسد. ارائه راهکارهای جامع توسط جامعه پزشکان و متخصصان ژنتیک در آینده نزدیک الزامی است. ترکیب تحقیقات پایه و بالینی از جمله ایجاد بیومارکرهای بیماری پارکینسون ممکن است باعث شناسایی مسیرهای جبرانی در افراد ناقل جهش که درگیر نمی‌باشند یا بطور خفیف درگیر هستند شده و این امر منجر به کشف ره‌کارهای محافظتی نورونی شود که این افراد کاندید بالقوه درمان‌های پیشگیری کننده یا محافظتی نورونی هستند.

نتیجه

شناسایی ژن‌های واحد و مشخص کردن عملکرد آنها دانش ما را از پاتوژنز بیماری پارکینسون افزایش داده است، که این امر به ما اجازه تعیین اهداف درمانی جدید را می‌دهد. شناسایی اشکال تک‌ژنی بیماری پارکینسون اجازه

31. Deep Brain Stimulation

آزمایش‌های ژنتیکی را می‌دهد ولی نتایج امر اغلب نامشخص است، بنابراین در انجام مشاوره با بیماران پارکینسونی و اعضاء خانواده آنها باید همه این ملاحظات و نقاط مبهم را در نظر گرفت.

References

1. Klein C, Schlossmacher MG. The genetics of Parkinson disease: implications for neurological care. Nat Clin Pract Neurol 2006;2(3):136-46.
2. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease. Annu Rev Biochem 2005;74:29-52.
3. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. Ann Neurol 2006;59(3):449-58.
4. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology 2007;68(5):326-37.
5. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? Ann Neurol 2003;54(2):176-85.
6. Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. Ann Neurol 2006;59(2):298–309.
7. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, et al. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. Neurology 2007;68(12):916-22.
8. Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, et al. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. Am J Hum Genet 2005;77(5):685-93.
9. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carrier. Ann Neurol 2005;58(3):411-22.
10. Clark LN, Wang Y, Karlins E, et al. Frequency of LRRK2 mutations inearly- and late-onset Parkinson disease. Neurology 2006b;67(10):1786–91.
11. Pridgeon JW, Olzmann JA, Chin LS, et al. PINK1 Protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. PLoS Biol 2007;5(7):e172.
12. Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(24):9103-8.
13. Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun 2006;345(3):967-72.
14. Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. Am J Hum Genet 2005;76(4):672-80.
15. Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, et al. Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. Neurology 2004;62(9):1619–22.
16. Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A, et al. The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity. Hum Mol Genet 2006;15(2):223-32.
17. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. Mov Disord 2005;20(10):1264-71.
18. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. Neurology 2007;68(19):1557-62.
19. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomaltype 5 P-type ATPase. Nat Genet 2006;38(10):1184–91.
20. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, et al. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. Lancet Neurol 2007;6(7):652-62.
21. Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, et al. Clinical spectrum of homozygous and heterozygous

PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? Arch Neurol 2006;63(6):833-88.
22. Tan EK, Khajavi M, Thornby JI, et al. Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease. Neurology 2000;55(4):533–8.
23. Jin J, Hulette C, Wang Y, et al. Proteomic identification of a stress protein, mortalin/mthsp70/GRP75: relevance to Parkinson disease. Mol Cell Proteomics 2006;5(7):1193-204.
24. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun 2006;349(1):162-6.
25. El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. FASEB J 2006;20(3):419-25.
26. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease [Published erratum appears in N Engl J Med 2006;355(12):1289]. N Engl J Med 2006;355(9):896-908.