**موضوع:** نقش ژنتیک مولکولی در بیماری پارکینسون

**چکیده:**

بیماری پارکینسون یک بیماری تحلیل برند؛ عصبی شایع است. در این بیماری نقص میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو سبب افزایش رادیکال های آزاد و مرگ نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه می شود. علایم بالینی این بیماری شامل لرزش، سختی عضلات و ناتوانی در راه رفتن و همچنین نقص در شناخت، حافظه و یادگیری است. سالمندی شدت بیماری پارکینسون را افزایش می دهد.

هر راهکار درمانی که می تواند هموستاز آنتی اکسیدانی و حفاظت نورونی را تعدیل کند، باعث افزایش امید به زندگی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون می شود.

**مقدمه:**

بیماری پارکینسون پس از آلزایمر شایع ترین بیماری تخریب نورونی رایج در جهان است که به وسیله کاهش نورون های دوپامینرژیک در نیگر استرياتال و تخليه دوپامین در استراتوم مشخص می شود.1

1. Hosseini M Rajaei Z, Alaei H. Effects of crocin on rotational behavior, lipid peroxidation and nitrite levels in rat’s brain s triatum in an experimental model of

parkinson’s disease. Journal of Isfahan Medical School.2015

با این حال، دیگر سیستمهای ناقلین عصبی شامل سیستم های نورآدرنرژیک و سروتونرژیک نیز در این بیماری آسیب جدی می بینند.بیماریزایی بیماری پارکینسون مشخص نیست، اما آسیب نورون های دوپامینرژیک ناشی از افزایش رادیکال های آزاد یکی از مکانیسم های مهم شناخته شده می باشد. بیماران معمولا مجموعه ای از آسیب های حرکتی شامل کندی حرکت، لرزش و سفتی عضلانی، ناتوانی در حفظ تعادل و راه رفتن و آسیب های غیر حرکتی مانند نقص در بویایی، حافظه و گوارش را نشان می دهند.2.3

2. Goes A, Souza L, Del Fabbro L, De Gomes M, Boeira S, Jesse C. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson’s disease induced by

6-hydroxydopamine. Neuroscience. 2014

3. Eshraghi-Jazi F, Alaei H, Azizi-Malekabadi H, Gharavi-Naini M, Pilehvarian A, Ciahmard Z. The effect of red grape juice and exercise, and their combination on

parkinson’s disease in rats. Avicenna J Phytomed. 2012

به علاوه، کاهش در نورون های دوپامینرژیک به همراه آسیب سایر ناقلین عصبی در مجموع سبب ایجاد افسردگی و اختلالات شناختی می شود.2

4. Tuon T, Valvassori SS, Dal Pont GC, Paganini CS, Pozzi BG, Luciano TF, et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived

neurotrophic factor in Parkinson’s disease. Brain Res Bulletin. 2014

حتی ممکن است، بروز علایم افسردگی زودتر از نقایص حرکتی ناشی از بیماری باشد. در بیماری پارکینسون نقص میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو نیز ایجاد میشود. تخریب کمپلکس میتوکندریایی تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) را افزایش میدهد. حتی بدون نقص میتوکندریایی هم، که در غیاب آنتی افزایش ROs و آسید می شود.4

5. Eshraghi-Jazi F, Alaei H, Azizi-Malekabadi H,Gharavi-Naini M, Pilehvarian A, Ciahmard Z. The effect of red grape juice and exercise, and their combination on

parkinson’s disease in rats. Avicenna J Phytomed. 2012

میتوکندریایی تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) را افزایش میدهد. حتی بدون نقص میتوکندریایی هم، ROS یک محصول جانبی طبیعی تنفس سلولی است که در غیاب آنتی اکسیدان اندونز" کافی و یانقص در آن می تواند منجر به افزایش ROS و آسیب اکسیداتیو شود که در اختلالات تحلیل برنده عصبی ایجاد میشود علی رغم اینکه دلیل مرگ سلولی نیگرال و مکانیسم های آن در پارکینسون مشخص نیست، گزارش های زیادی نشان دادند که افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، نقص میتوکندریایی و نقص در پروتئوزومها نقش مهمی در آغاز و کنترل مرگ سلولی بازی می کند.6

6. Clark J, Silvaggi JM, Kiselak T, Zheng K, Clore EL,Dai Y, et al. Pgc-1α overexpression downregulates Pitx3 and increases susceptibility to MPTP toxicity associated with decreased Bdnf. PloS One. 2012

کنترل دارویی بیماری پارکینسون بسیار پیچیده است. الوودوپاه، دارویی است که برای جلوگیری از کاهش دوپامین در مغز، استفاده میشود و مؤثرترین درمان برای کاهش لرزش، سفتی و سستی عضلانی، کنترل عضله، تعادل و راه رفتن می باشد. با این حال، متوقف کردن کامل تخریب نورونی ممکن نیست، به علاوه، پس از مدتی، مقاومت به دارو نیز ایجاد می گردد. بنابراین، روش های جدید درمانی مؤثر در این بیماری، مانند تمرین و فعالیت بدنی، اهمیت می یابند.6

7. Uppalapati D, Das NR, Gangwal RP, Damre MV, Sangamwar AT, Sharma SS. Neuroprotective Potential of peroxisome proliferator activated receptor-α agonis t in cognitive impairment in parkinson’s disease: behavioral, biochemical, and PBPK profile. PPAR Res. 2014; 2014

مطالعات نشان میدهد که افزایش سن و عدم شرکت در فعالیت اختلالات شناختی را افزایش می دهد از طرفی،

فعالیت بدنی می تواند سبب افزایش سلامت عمومی و محافظت در برابر اختلالات تحلیل برنده عصبی ناشی از افزایش سن شود و به این ترتیب کیفیت زندگی را افزایش دهد.9

8) Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, Akopian GK, Walsh JP, Hoffman MV, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect s triatal medium spiny neurons 2014

**ویژگی های بالینی بیماری پارکینسون**

یک بیماری ناتوان کننده با منشأ اختلالات نورونی میباشد که بین ۴/۱ تا ۴/۶ میلیون نفر از افراد بالای ۵۰ سال را درگیر می کند و دومین بیماری تخریب نورونی رایج در جهان پس از آلزایمر میباشد. علایم اولیه بیماری بعد از تخریب ۶۰ درصد نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه که سبب ایجاد نقص حرکتی می شود، مشخص می گردد. 9

9. Salgado S, Williams N, Kotian R, Salgado M. An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate parkinson’s disease. Brain Sci. 2013

مشخصه های کلی این بیماری شامل: نقص حرکتی، لرزش عضلانی در زمان استراحت، کندی حرکت (برادی کینزی) به دلیل سفتی عضلانی، سختی عضلات و ناتوانی در حفظ قامت می باشد (10). پژوهشها نشان دادند که علایم غیر حرکتی مانند یبوست، اختلالات بویایی و افسردگی ممکن است چندین سال زودتر از نقص حرکتی نمایان شود. به طور طبیعی با گذشت زمان، شرایط بیماری بدتر می شود و بیشتر جنبه های زندگی افراد مبتلا تحت تأثیر قرار می گیرد. به طوری که اکثر بیماران از راه رفتن، کاهش طول گام، بلند شدن از صندلی، فقدان انرژی و نیاز به صرف انرژی اضافی برای انجام کارهای روزانه شکایت دارند (11). از عوارض دیگر این بیماری، هایپوکینزی) کاهش دامنه حرکات)، بی حرکتی، کاهش حجم صداء مشکل در بلعیدن و ... می باشند که با ایجاد اختلال در فعالیت های روزمره مانند لباس پوشیدن و غذا خوردن منجر به کاهش کیفیت زندگی می شوند. این بیماران به تدریج حالت خمیده به خود می گیرند که منجر به افتادن های مکرر می گردد و گاهی اوقات بیمار مجبور به استفاده از ویلچر میشود. همچنین، ناتوانی برای آغاز حرکت و ثابت ماندن در یک نقطه، مشکل شایع این بیماران می باشد که سرانجام منجر به افسردگی، عدم شرکت در فعالیت و اختلالات شناختی در این بیماران به ویژه در دوره سالمندی می گردد (12).

 **پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون**

پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون به خوبی شناسایی نشده است. پژوهش های زیادی که در مورد علت ویروسی یا باکتریایی این بیماری انجام شده عدم ارتباط این نوع میکروب ها را با بیماری پارکینسون ثابت کرده است و بنابراین می توان گفت که پارکینسون یک بیماری عفونی نمی باشد (13)

10. Cho H-S, Shin M-S, Song W, Jun T-W, Lim B-V, Kim Y-P, et al. Treadmill exercise alleviates short-term memory impairment in 6-hydroxydopamine-induced

Parkinson’s rats. J Exerc Rehabil. 2017

11. Archer T, Fredriksson A. Delayed exercise-induced functional and neurochemical partial res toration following MPTP. Neurotox Res. 2014

12. Dauer W, Przedborski S. Parkinson’s disease: mechanisms and models. Neuron. 2015

13. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson’s disease: a sys tematic review. Transl Neurodegener. 2014

پژوهش ها نشان میدهد وراثت نیز نمی تواند نقش مهمی در علت شناسی این بیماری داشته باشد. فرضیه ای در این زمینه وجود دارد که بیان می کند اختلالات ژنتیکی با محرک های محیطی همراه میشوند و پارکینسون را ایجاد می کنند (14). مهم ترین علامت پاتولوژیکی پارکینسون، کاهش نورون های دوپامینرژیک و بروز انکلوزینهای سیتوپلاسمیک است که لوی بادی (LBs) نامیده میشوند. بنابراین، این بیماری دو مشخصه پاتولوژیکی دارد، شامل: ۱- آپوپتوز نورون های دوپامینرژیک ناشی از استرس اکسیداتیو و تولید ROS که سختی و کندی حرکات و ناتوانی در حفظ قامت را ایجاد می کند. ۲- تشکیل الوی بادی های درون سیتوپلاسمیک که حاوی پروتئین آلفا سينوكلئين؟" می باشند (15). علاوه بر آن، اختلال در تنفس میتوکندریایی، مهار پروتئوزومه، جهشهای ژنتیکی و سمت های محیطی نیز در بروز بیماری مؤثرند (16) در مجموع دو فرضیه در مورد آپوپتوز نورون های دوپامینرژیک وجود دارد. یک فرضیه بیان می کند که تا خوردن نادرست و انباشتگی پروتئینها سبب مرگ نورون های دوپامینرژیک می شود و فرضیه دوم این است که عامل اصلی، نقص عملکرد میتوکندریایی و آسیب اکسیداتیو متعاقب آن است (17).

14. Cohen AD. Role of exercise and GDNF in an animal model of parkinson’s disease: implications for neuroprotection. University of Pittsburgh. 2016

15. Subramaniam SR, Chesselet M-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative s tress in Parkinson’s disease.Prog Neurobiol. 2013

16. Bayod S DVJ, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez- Roige S, Camins A, Escorihuela RM, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular

changes in rat brain. J Appl Physiol. 2011

17. Lau Y-S, Patki G, Das-Panja K, Le W-D, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson’s disease with

moderate neurodegeneration. Eur J Neurosci. 2016

**تخریب نورونی پیشرونده**

 پاتولوژی بیماری پارکینسون در ابتدا به وسیله کاهش نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه مشخص شد، اما امروزه فاکتورهای مهم دیگری در علت شناسی و بروز علایم این بیماری مطرح هستند. برای مثال، آسیب سیستم های نورآدرنرژیک، کولینرژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک در این بیماری گزارش شده است ممکن است علایم افسردگی در یک بیماری سال ها قبل از بروز علایم پارکینسون بروز کند و این نشان دهنده درگیری سیستم هایی بجز دوپامینرژیک می باشد. با این حال، آسیب نورون های دوپامینرژیک نقش مهمی در این زمینه بازی می کند و منجر به انواع اختلالات نورولوژیکی و حرکتی می شود. هرچه، میزان تخریب شدیدتر باشد، تأثیر داروها برای درمان و کاهش علایم پیچیده تر می گردد. اقدام اولیه برای بازسازی سطوح دوپامین، استفاده از داروی لوودوپا (levodopa) می باشد. اما، استفاده از این روش معمولا سبب بروز مقاومت به دارو در بیمار می شود، ضمن اینکه اثرات آن در درازمدت نمایان می گردد. بنابراین، استفاده از روش های جدید درمانی، از اهمیت بالایی برخوردار است (19).

19. Fujita KA, Os taszewski M, Matsuoka Y, Ghosh S, Glaab E, Trefois C, et al. Integrating pathways of Parkinson’s disease in a molecular interaction map. Mol

Neurobiol. 2016

**ویژگی های فیزیولوژیکی نورون های دوپامینرژیک**

نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه مستعدترین نورونها برای آسیب دیدن در اثر بیماری پارکینسون هستند که در این صورت، کاهش نورون های دوپامینرژیک سبب تضعیف مسیر مستقیم عقده های قاعده ای و افزایش فعالیت مسیر غیر مستقیم می گردد که نتیجه نهایی آن بروز اختلالات حرکتی می باشد (20). هرچند، مسیرهای مولکولی سیستم های درگیر برای همبستگی بیشتر بین نورون های دوپامینرژیک و پارکینسون به خوبی مشخص نیست، با این حال، دلایل زیادی برای آسیب زیاد این نورون ها در پارکینسون وجود دارد. به نظر می رسد از دلایل عمده آن جریان زیاد کلسیم، نیاز بالا به انرژی، ریخت شناسی پیچیده و متابولیسم دوپامین باشد. در نتیجه، این نورون ها به طور ویژه مستعد آسیب تحت انواع محرکهای مختلف هستند. این نورونها آکسون های بلند، باریک و تقریبا بدون میلین دارند و تا حدود ۱۵۰۰۰۰ ترمینال پیش سیناپسی در هرنورون دوپامینرژیک وجود دارد. در نتیجه، نیاز به انرژی زیاد در آنها برای حمایت از فعالیت های سیناپتیک، ایجاد پتانسیل جبرانی برای دپلاریزه در غشاهای بدون میلین و انتقال در مسیر طولانی آکسونی ضروری است که فشار سنگینی روی میتوکندریها ایجاد می کند. همچنین، مواد سمی که به تولید انرژی و انتقال آكسونی آسیب می زند سبب بروز پارکینسون و کاهش انتخابی نورون های دوپامینرژیک می شود (21).

20. Ang E-T, Dawe GS, Wong PTH, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Res. 2016

21. Fujita KA, Os taszewski M, Matsuoka Y, Ghosh S, Glaab E, Trefois C, et al. Integrating pathways ofParkinson’s disease in a molecular interaction map. Mol

Neurobiol. 2014

**ناکارآمدی میتوکندریایی و آسیب اکسیداتیو**

میتوکندریها، یکی از اصلی ترین ارگانل های سلولی تولید انرژی و از اجزای قدرتمند سلول هستند که از چربی ها، کربوهیدرات ها و پروتئین ها به عنوان سوخت استفاده می کنند و انرژی را از طریق چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA)" و فسفوريلاسيون اکسیداتیو به شکل ATP تولید می کنند در مقایسه با گلیکولیز که تنها ۲ مولکول ATP تولید می کند، فسفوریلاسیون اکسیداتیو منجر به تولید ۳۶ مولکول ATP از یک مولکول گلوکز می شود. هزینه این تمایز در تولید ATP افزایش تولید ROS ایجاد سمیت و آنیون های سوپراکساید (02) می باشد میتوکندری ها از طریق فعال کردن سیستم آنتی اکسیدانی شامل گلوتاتیون، کوآنزیم Q10 و سیتوکروم C، -02 را به H202 و سرانجام به H20 و 02 تبدیل می کنند و سبب از بین رفتن ROS می شوند. هنگام ایجاد نقص عملکردی در این سیستم، تولید ROS افزایش می یابد در نتیجه می تواند به ماکرومولکولها مانند mtDNA پروتئین ها و چربیها آسیب وارد شود و به دنبال آن استرس اکسیداتیو، نقص متابولیک و حتی مرگ سلولی آپوپتوتیک افزایش یابد. این خطر برای نورون های دوپامینرژیک بیشتر است (23). بنابراین، میتوکندریها نه تنها نقش کلیدی در انتقال الكترون و فسفوریلاسیون اکسیداتیو دارند، بلکه آنها منبع اصلی سلولی رادیکال های آزاد هستند و در هموستاز کلسیم و در تنظیم و تحریک مسیرهای مرگ سلولی مؤثر می باشند. آسیب میتوکندریایی موجب نکروز و آپوپتوز نورون ها می شود. این آسیب ها در سه دسته گلی بحث می شوند: الف- اختلالات اولیه ناشی از جهش ژنی میتوکندریایی، ب- اختلالات مرتبط با جهش ژنی هسته ای که سبب اختلال در عملکرد میتوکندریایی می شود و ج- اختلالات ثانویه که با گذشت زمان سبب افزایش آسیب میتوکندریایی می گردد. بیماریهای تحلیل برنده عصبی در دسته سوم قرار می گیرند (24

23. Winklhofer KF, Haass C. Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease. BBA-Mol Basis Dis. 2018

24. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative s tress in Parkinson disease pathogenesis. Nat Clin Pract Neurol. 2018

تا خوردن نادرست و انباشتگی پروتئینها

حدود ۵ تا ۱۰ درصد شیوع بیماری پارکینسون را موارد ارثی ایجاد می کنند که در اثر جهش یا انباشتگی پروتئین ها ایجاد می شود. قرارگیری غیر طبیعی و تغییرات غیر نرمال پروتئین ها در بافت مغزی، رخدادی است که در انواع بیماری های تحلیل برندۀ عصبی وابسته به سن ایجاد می شود که مخصوصا برای نورونها بسیار مضر است. این پروتئین ها می توانند از طریق مکانیسم های متعدد، اثرات نوروتوکسیک داشته باشند و ایجاد بیماری نمایند. هرچند، موقعیت و محل تجمع پروتئین (درون یا برون سلولی)، از یک بیماری به بیماری دیگر متفاوت است، با این حال، به طور کلی واضح است که تجمع پروتئین، عامل سمیت نورون و بروز آسیب محسوب می شود. شاید دلیل آن به هم خوردن شکل سلول یا تداخل با نورون های درون سلولی باشد. ژن های PARKI تا PARK13 مهم ترین ژنهای مرتبط با شکل ارثی این بیماری هستند که دچار تغییر می شوند و بیماری را ایجاد می کنند. به علاوه، لوی بادی های پروتئین سیتوپلاسمیک ائوزینوفیلیک کروی می باشند که سبب تجمع پروتئین هایی مانند آلفا سينوكلئين در نواحی مختلف مغز می شوند و آسیب در سیگنالهای درون سلولی و تنفس سلولی ایجاد می کنند. با این حال، نقش لوی بادی ها در مرگ نورونی، کاملا مشخص نیست (۲۰). انکلوزین پروتئین ها، همچنین ممکن است سبب توقف عملکرد پروتئین های مهم برای بقای سلول شوند که در این صورت باید همبستگی مستقیمی بین تشکیل انکلوزین و تخریب نورونی وجود داشته باشد

25. Tuon T, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Luciano T, Trom CB, Silva LA, et al. Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical

factors in an animal model of Parkinson’s disease.Neuroscience. 2012

ژنتيک بيماري پارکينسون

در بيشتر بيماران واکنش بين چندين ژن، آثار تعديل کننده آللهاي مستعدکننده و عوامل اپي ژنتيک، تأثير

عوامل محيطي و سن يا ترکيب اين موارد، به عنوان علل اصلي بيماري در نظر گرفته ميشوند. اگرچه اشکال ژنتيکي بيماري پارکينسون نادر هستند، شناسايي اشکال مونوژنتيک بيماري، بينش جديدي را در اين بيماري ايجاد کرده است.

تحليل دقيق اشخاص داراي جهش در ژنهاي (PARK1)SNCA، (PARK2)PARKIN، (PARK6)PINK1، DJ1((PARK7، (PARK8)LRRk2، باعث پيشرفت قابل توجه دانش ما از تغييرات باليني، تصويربرداري مغز و خصوصيات آسيب شناختي اين بيماري شده است. مشخص کردن پروتيئينهاي رمزگذاريشده باعث آشکار شدن نقش دو مسير اصلي شده است که عبارتند از تخريب پروتئين و حفظ عملکرد ميتوکندري.(شکل1)



(شکل1): 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.2

نقش پيچيده تر ژنهاي درگير در بيماري پارکينسون تک‌ژنی

اشکال تکژني تنها در تعداد کمي از بيماران مبتال به بيماري پارکينسون ديده ميشود. نکته جالب توجه اينکه در تعداد کمي از بيماران بيش از يک ژن معيوب ديده شده است. مثال در يک بيمار، جهش در هر دو ژن DJ1 و PINK1 ديده شد. سه بيمار اسپانيايي نيز دچار جهش در هر دو ژن LRRK2 و PARKIN بودند. در چندين

نمونه بر روي مگس سركه (دروزوفيال)، واکنش متقابل PARKIN و PINK1 نشان داده شده است. برداشتن PINK1 در مگس سركه باعث نقص در شکل ميتوکندري شد، در حاليکه القاء ترانسژنيک PARKIN عملکرد ميتوکندري و تغيير شکل آن را برگرداند. اين نشان ميدهد که PARKIN و PINK1 در يک راه سلولي فعاليت ميکنند.10

جهش هاي هتروزيگوت PINK1 و PARKIN با اثر آستانهاي در ايجاد بيماري پارکينسون عمل ميکنند 20 ديده شده است که جهشهاي هتروزيگوت واحــد در PINK1 و PARKIN با نقص عملکـــرد پيشسيناپسي دوپامين در قسمت خلفي پوتامن ارتباط دارند. نکته جالب اينکه نقص عملکرد دوپامين در بيماران حامل جهش هتروزيگوت از حاملان دو جهش يا افراد شاهد با بيماري پارکينسون ايديوپاتيک شدت کمتري دارد.

تأثير جهش هاي هتروزيگوت بر روي ناقلان يک اثر ناتوان کننده نيست، اما اين افراد در خطر ابتال به بيماري پارکينسون هستند. معاينه دقيق افراد ظاهراً سالم يک خانواده با چندين ناقل هتروزيگوت PINK1 توسط يک گروه با تجربه اختلالات حرکتي در پارکينسونيسم را نشان داد 21 همچنين ارتباط بين سن شروع بيماري و تعداد آللهاي جهش يافته PARKIN نشان داده شده است. بيماري در افراد داراي يک آلل جهش يافته 10 سال ديرتر از افراد داراي دو آلل جهش يافته بروز مي‌كند.

نفوذ اشکال تک‌ژني بيماري پارکينسون

ميزان نفوذ و طيف عالئم باليني بيماران پارکينسوني با جهشهاي ژني، کامال متفاوت و متنوع است. ميزان نفوذ براي ناقلين هموزيگوت جهش LRRK2 به حد 100 %ميرسد، حال آنکه در افراد ناقل هتروزيگوت PINK1 و PARKIN بسيار کاهش مييابد. ميزان نفوذ در ناقلان هتروزيگوت LRRK2 به 30 %ميرسد.

2. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson’s disease. Annu Rev Biochem 2005;74:29-5.

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.

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.

SNCA

ژن SNCA رمزگذار پروتئين α-سينوكلئين و اولين ژني است که ارتباط آن با بيماري پارکينسون خانوادگي مشخص شد. جهش هاي اين ژن بسيار نادرند و نفوذ آن ممکن است در حد 33 %باشد 6 علاوه بر سه جهش نقطه اي، تعداد کمي از خانواده ها ناقل دوپليکاسيون يا تريپليکاسيون ژن نوع وحشي هستند. بيماران دچار جهش در ژن SNCA علائم مشخصي از قبيل دمانس زودرس، اختلال عملکرد اتونوميك و مرگ زودرس دارند. نکته جالب اين است که شدت علائم با مقدار ژن ارتباط دارد؛ يعني بيماران دچار دوپليکاسيون بيشتر با تظاهر بيماري پارکينسون کالسيک تظاهر مي يابند و در بيماران دچار تريپليکاسيون، سير سريعتر بيماري و دمانس شديدتري ديده ميشود و مرگ زودرس بروز مي‌كند7

پروتئين SNCA به وفور در نورونها ديده مي ً شود و احتماال در بلوغ وزيکولهاي پيشسيناسپي نقش دارد و به عنوان يک هماهنگکننده منفي آزاد شدن نوروترانسميتر عمل ميکند. اين پروتئين در هسته و انتهاهاي پيش سيناسپي عصب قرار دارد. ممکن است فرايندهاي التهابي نيز در آسيب زايي نقش داشته باشد. شواهدي دال بر نقش SNCA در پارکينسون تك‌گير نيز ديده شده است 8

(PARKIN))(E3- يوبيکوئيتين لیگاز)

جهشهاي هوموزيگوت يا هتروزيگوت مرکب در اين ژن با بيماري پارکينسون ارثي مرتبط ند و يک علت نسبتا شايع (20-10 %)از موارد بيماري پارکينسون با شروع زودرس (زير 40 سال) را تشکيل ميدهند. تغييرات در

PARKIN در تمام ژن ديده ميشود و حذف يا دوپليکاسيون يک يا چند اگزون در بيشتر از 50 %موارد گزارش شده است. اين افراد دچار بيماري پارکينسون کالسيک هستند، اما سن شروع بيماري در آنها پايينتر، سير بيماري کندتر و پاسخ به لوودوپا مداوم و عالي است5

PINK1

راواني جهش هاي( PINK1) کيناز القائي توسط (PTEN )در بيماراني با نژادهاي مختلف 8-1 %گزارش شده است. بيماران ناقل اين ژن از نظر باليني از ناقلان PARKIN قابل افتراق نيستند. تنها نکته متفاوت شيوع بيشتر علائم روانپزشکي در بيماران ناقل PWK1 است.

 PINK1 رمزگذار يک پروتئين کيناز واقع در ميتوکندري است که در سرتاسر مغز انسان وجود دار.10

 PINK1 نقش محافظت نورون دارد و اين عمل را با فسفوريالسيون برخي از پروتئينهاي ميتوکندري انجام ميدهد (TRAP1)جهش در ژن باعث کاهش پتانسيل غشاء ميتوکندري در شرايط تنش ميشود.

DJ1

ژن DJ1 مسؤول کمتر از 2 %موارد بيماري پارکينسون زودرس است كه از نظر فنوتيپ شباهت زيادي به اشکال مرتبط با PARKIN و PINK1دارد. ابتدا اين ژن با سرطانزايي و عقيمي در موش نر ارتباط داده شد، اما ديده شد که اين پروتئين فعاليت شبه چاپروني نيز دارد و به عنوان يک گيرنده تنش اکسيداتيو درون سلولي عمل ميکند.نقش محافظت نوروني DJ1 در مقابل تنش اکسيداتيو )عملكرد آنتياكسيداتيو( با يافتن سطوح افزايش يافته DJ1 در مايع مغزي-نخاعي (CSF )بيماران مبتلا به بيماري پارکينسون تك‌گير بيشتر تأييد ميشود 13

LRRK2

جهش در ژن LRRK2 (کيناز با توالي تکراري غني از لوسين) به عنوان شايع ترين علت ژنتيک بيماريپارکينسون شناخته شده است ولي نفوذ اين ژن کم است. ژن LRRK2 يک ژن بزرگ و شامل 51 اگزون است.

تا امروز بيش از 50 گونه و دست كم 20 جهش مسبب بيماري گزارش شده است. جهش ً ها عمدتا در چند اگزون تمرکز يافتهاند كه اغلب انتهاي كربوكسيل پروتئين را رمزگذاري ميکنند. شايعترين جهش جايگزينــي

 بيماري موارد% 40 مسؤول که است( P.G20195) C6055 G>Aپارکينسون در نژاد عرب و 20 %موارد بيماري در نژاد يهوديان اشکنازي است. جهشهاي LRRK2 ً عمدتا، اما نه منحصراً، با يک فنوتيپ کالسيک بيماري پارکينسون با شروع در سنين بالا مرتبط است. بهعالوه، عالئم روانپزشکي، مثل افسردگي، اضطراب، تحريک پذيري، توهم، هذيان و دمانس شايعتر از بيماري پارکينسون ايديوپاتيک است. نفوذ جهش شايع

G20195.P وابسته به سن است. ابتدا تصور ميشد نفوذ بيماري تا سن 70 سالگي به 85 %ميرسد ولي اخيراً ديده شده است اين عدد کمتر و در حد 35-25 %است ناقلان اين جهش، حتي با يک جهش واحد در يک خانواده با تغييرات نوروپاتولوژيک وسيعي، از جمله اجسام لوي محدود به هسته هاي ساقه مغز، اجسام لوي منتشر، کالفه هاي نوروفيبريالري بدون اجسام لوي يا بدون هيچکدام از اين موارد بروز مي يابند. 15پروتئين

LRRK2 يک پروتئين سيتوپالسمي با بخشهاي مختلف است و در اجسام لوي نيز يافت ميشود. اين پروتئين به عنوان يک پروتئين کيناز عمل ميکند و جهش آن باعث تقويت فعاليت فسفريالسيون و باعث تخريب نورون ميشود مقدار بيان LRRK2 در نورونهاي دوپامنيرژيک ماده سياه بسيار پايين است، در حاليکه بيان بالاي آن در انتهاهاي دوپامنيرژيک که هسته کوديت و پوتامن را عصب دهي ميکنند، ديده ميشود.ATP13A2

جهشهاي هوموزيگوس و هتروزيگوس در ژن ATPase نوع p که عمدتا نوروني است، اخيراً در دو خانواده دچار نشانگان نادر کوفور-راکب که يک شكل نادر پارکينسون غيرمعمول است، نشان داده شده است. اين نشانگان يک پارکينسونيسم پاسخ دهنده به لوودوپا، با شروع در جواني، به همراه علائم پيراميدال، دمانس، فلج سوپرانوکلئار gaze ،آتروفي گلوبوس پاليدوس20 و سپس آتروفي منتشر مغز است.يک جهش هوموزيگوس ديگر در يک بيمار جوان (شروع در 12 سالگي)، با پارکينسونيسم شديد آکينتيک ريژيد با پاسخ به لوودوپا، نوسانات حرکتي و ديسکينزي ناشي از لوودوپا، توهمات بينايي شديد، فلج سوپرانوکلئار gaze و آتروفي منتشر مغز، بدون نقص پيراميرال و يا دمانس ديده شد.

پروتئين ATP13A2 ده حوزه دارد. همه جهش هاي شناخته شده، مستقيم يا غيرمستقيم، بر اجزاء بين غشايي تأثير ميگذراند. با شناسايي ژن PARK9 و نقش آن در تخريب ليزوزومي پروتئين، علاوه بر مسير پروتئوزومي، يک مسير معيوب ديگر در متابوليسم پروتئين در آسيب زايي بيماري پارکينسون مشخص شده است تغيير در سامانه ليزوزومي ممکن است بيانگر يک مسير مرکزي در نورودژنرسانس باشد. اتوفاژي از طريق سامانهليزوزومي نقش مهمي در تخريب پروتئينهاي آسيب ديده از راه اکسيداسيون و بازچرخش ارگانلي دارد.

پروتئين ATP13A2 ً عمدتا در بافت مغز ديده ميشود. نکته جالب اينکه سطوح mRNA اين پروتئين در نورونهاي دوپامينرژيک ماده سياه مغز در بيماران 10 برابر افراد شاهد بود 19

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

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.

10. Clark LN, Wang Y, Karlins E, et al. Frequency of LRRK2 mutations inearly- and late-onset Parkinson disease

13. Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson’s disease.

15. Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson’s disease.

19. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomaltype 5 P-type ATPase.

نتیجه گیری

 نقص در شکل و عملکرد میتوکندریایی و افزایش استرس اکسیداتیو که آغازگر آپوپتوز در بسیاری سلولها و مدل های حیوانی است، محور افزایش سندروم متابولیک، دیابت و چندین اختلال با منشأ تخریب نورونی مانند بیماری پارکینسون و آلزایمر می باشد.به طور ویژه کاهش فزاینده نورون های دوپامینرژیک در ناحیه استراتوم و جسم سیاه سبب بروز علایم بیماری پارکینسون می شود. از آنجا که در مراحل ابتدایی بیماری، نورون های دوپامینرژیک باقیمانده، کاهش دوپامین ناشی از مرگ نورونی را جبران می کنند، در نتیجه، اغلب علایم بیماری زمانی آشکار می شوند که تقریبا ۶ درصد نورون های جسم سیاه از بین رفته باشد و روشهای درمانی بعداز این مرحله به کار می رود (25/2). به همین دلیل، در اکثر اوقات به دلیل شدت یافتن بیماری، بهبود شرایط به کندی و سخت صورت می گیرد. به علاوه، بروز مقاومت دارویی سبب پیشرفت بیشتر بیماری می شود و نتایج ناشی از درمان را محدود می کند. مطالعات در سالهای اخیر نشان میدهد هر روشی که سیستم آنتی اکسیدانی را تقویت کند و در جهت هموستاز اکسیداتیو مؤثر باشد، مانند تمرین منظم، می تواند به عنوان یک روش درمانی در مقابل بیماری پارکینسون مطرح گردد (5/6).