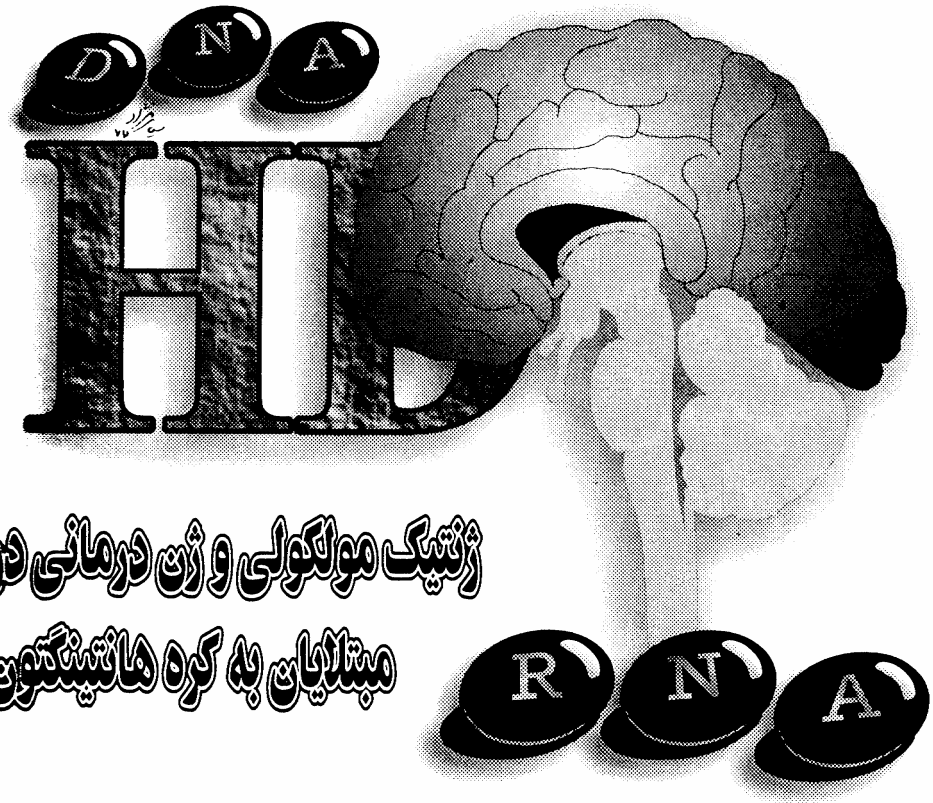


ژنتیک مولکولی و ژن درمانی در مبتلایان به کره هانتینگتون

دکتر محمد رضا نوری دلویی: دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران
شیرین فریور: کارشناسی ارشد ژنتیک

خلاصه

در سالهای اخیر کاربرد فنون زیست‌شناسی مولکولی و سلولی در مطالعه بیماریهای ژنتیکی در انسان به طور خیره کننده گسترش یافته است، به نحوی که دستاوردهای جاری بسیار برجسته و قابل توجه می‌باشد. به طور نمونه، امروزه می‌توان بدون اطلاع از طبیعت ژن، آن را تعیین هویّت کرد. نواقص ژنتیکی را در انسان اصلاح نمود، جانوران تجربی را به دلخواه مورد دستکاری قرار داد و ژن خاصی را تغییر، حذف یا اضافه کرد.

درک مکانیسم‌های ژنتیکی نیز، به طور مثال. در بیماریهای ارثی به سرعت در حال پیشرفت است. بنابراین، ارابه پژوهش در ژنتیک پزشکی

به‌طور شتابان در حال حرکت است. این حوزه از دانش بشری، قلمرویی است که رونده آن نه تنها باید اصول و مبانی جاری آن را فراگیرد.و بلکه به موازات کشفیات پی‌درپی فنون جدید و کاربردهای آن که از رشدی حیرت‌انگیز برخوردار است، بیاموزد که لحظه‌ای از مطالعات و آموزش ـ هدفدار ـ غافل نماند.

هدف از مقاله (مروری) حاضر، به اختصار تشریح جدیدترین یافته‌های اخیر مربوط به جنبه‌های متفاوت ژنتیک مولکولی و ژن درمانی بیماری هانتینگتون یا کره (به اختصار HD) می‌باشد. این بیماری که تباه کنندهٔ سلولهای عصبی است دارای قدرت نفوذ کامل بوده و بر اساس الگوی غالب آتوزومی به ارث می‌رسد. بیماری در افراد بالغ ظاهر می‌شود و میانگین سن بروز آن حدود ۳۸ سالگی است، همچنین میانگین طول دوره بیماری ۱۵ تا ۲۰ سال برآورد شده است. کرهٔ هانتینگتون را اغلب می‌توان قبل از ظهور علایم بیماری، توسط مطالعات پیوستگی، در درون یک خانواده شناسایی کرد.

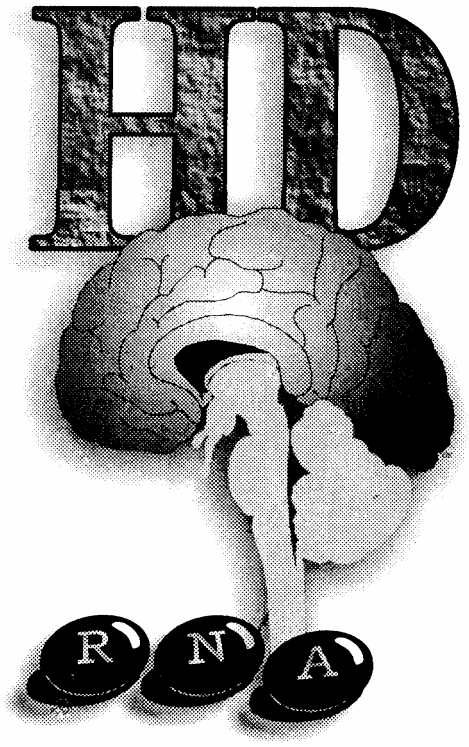
نقص ژنتیکی مسبب HD، در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ (۴P۱۶.۳) نقشه‌کشی شده است. در سال ۱۹۹۳، ژنی جدید ـ به اختصار IT_{15} ـ واجد تکرار بالایی از تری نوکلئوتید CAG در ناحیهٔ ۵ ژن، توصیف گردیده است. در مبتلایان به HD، ناحیه واجد تکرارهای CAG گسترش یافته و ناپایدار است. مطالعات نشان داده است که بین طول (تعداد) تری نوکلئوتید تکرار شده و سن بروز بیماری همبستگی وجود دارد. این مطالعات پیشنهاد کرده است که طول تری نوکلئوتید تکرار شده روی فرآیند آسیب‌شناسی در خلال دوره زمانی بیماری HD، نقش مهمی را ایفا می‌کند. پژوهشهای بیشتر در این زمینه بصیرتهای تازه‌ای را در ارتباط با مکانیسم های مولکولی آسیب فیزلوژی این بیماری ارائه خواهد کرد.

مطالعات تعیین ردیف بازی ژنومی مربوط به سر حدات اگزون ـ اینترون، مشخص کرده است که اندازه ژن IT_{15}، ۱۸۰ کیلو باز و مشتمل بر ۶۷ اگزون می‌باشد. این ژن دارای دو رونوشت با طول‌های تقریبی ۱۰/۴ و ۱۳/۵ کیلوبازی است که به طور وسیعی درون و بیرون سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود، در واقع جایگاه ژنی مربوط به HD در سراسر مغز و شمارزیادی از بافت‌های غیر عصبی، بیان می‌شود.

سرانجام، تلاشهای جاری در زمینه کاربرد روشها انتقال ژن / ژن درمانی سوماتیک، به اختصار مورد بحث قرار گرفته است. ژن درمانی سوماتیک بر افزایش، تغییر و تعدیل، یا جایگزینی ژن جهش یافته و غیر طبیعی در فرد مبتلا متکی است. هر چند که به دلیل طبیعت و ماهیّت پیچیده بسیاری از بیماریها مانندHD و محدویت‌های جاری در روشهای انتقال ژن، پیشرفت در این میدان، مقدماتی و محدود است اما در زمینه‌های ابداع شیوه‌های جدید تشخیص همه جانبه، جلوگیری و درمان این بیماری در آینده‌ای نزدیک، امید فراوانی وجود دارد.

مقدمه

بیماری هانتینگتون (Huntington,s disease) که به اختصار HD هم گفته می‌شود)، یا کره (Chorea) که به بیماری داءالرقص مشهور است، نوعی مرگ پیشرونده مغزی است که به مرور



زمان موجب از بین رفتن اعصاب مرکزی می‌گردد. به‌طور معمول، این بیماری از سنین متوسط زندگی با حرکات غیر عادی و ناهنجاری در راه رفتن آغاز می‌شود و مدتی بعد حرکات غیر هماهنگ و ناموزون چشم را باعث می‌گردد، سرانجام به حرکات کره‌ای شدید و انقباضات بدون کنترل عضلات منجر می‌شود. در ۳۰ تا ۸۰ درصد بیماران، قبل از مرگ، اختلالات روانی اغلب به همراه تخریب پیشرونده اعصاب حرکتی مشاهده شده است (۲،۱).

نحوهٔ توارث بیماری هانتینگتون به صورت غالبِ اتوزومی است و ژن مربوط به آن بر روی قطعه انتهایی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ قرار دارد. این بیماری نخستین بار توسط جرج هانتینگتون توصیف شده است.وی به همراه پدر وجد پدری که آن دو نیز پزشک بوده‌اند، مشاهدات بالینی خود را مورد وقوع این بیماری در افرادی از خانواده‌ای که نزدیک منزل آنها در جزیره لانگ (Lung Island) نیویورک بسر می‌بردند، ثبت کرد. هانتینگتون در سال ۱۸۷۲ تنها مقاله جامع دوران زندگی خود را در مورد این بیماری با عنوان (On Chorea) ارائه کرد. وی اختلالات این بیماری را که بعدها به کره هانتیگتون مشهور شد، چنین گزارش کرد: اختلالات حرکتی پیشرونده، تغییرات شخصیتی، کاهش قدرت ادراکی و شناخت و حرکات غیر کنترل شده رقص مانند (که به همین دلیل کره خوانده می‌شود). شایان ذکر است اصلاح کلی‌تر «بیماری هانتینگتون» مناسبت بیشتری دارد، چرا که این بیماری شامل علایمی بیش از اختلالات حرکتی است و اختلالات حرکتی نیز اغلب پیچیده‌تر از آن هستند که تنها با اصطلاح کره قابل توضیح باشند (۱۲،۱۰). به دلیل ماهیّت تأسف برانگیز و ناتوان کننده بیماری و احتمال پیدایش آن در سایر اعضا خانواده بیمار (در صورت ابتلای یکی از والدین، به طور معمولی ۵۰ درصد کودکان در معرض خطر قرار می‌گیرند). در سالهای اخیر، این اختلال توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است. امروز شیوع این بیماری بیشتر از آن میزانی است که در گذشته تصور می‌شد و فراوانی این بیماری در جهان حدود $\frac{۱}{۱۰۰۰}$ تا $\frac{۱}{۲۰۰۰}$ گزارش شده است. از آنجا که قدرت نفوذ ژن (Penetrance) مربوط به این بیماری کامل می‌باشد، بیماری در تمام افراد واجدِ نسخهٔ جهش یافته یا معیوب ژن، سرانجام گسترش یافته و منجر به مرحله شدید بیماری و مرگ می‌گردد(۱۲).

شکل بسیار ناراحت کننده در قربانیان این بیماری این است که مبتلایان تا سنین بزرگسالی ظاهرا به طور کامل، سالم و طبیعی می‌باشند. اگرچه ایجاد بیماری در سنین ۲۵ تا ۷۰ سالگی در افراد مختلف مشاهده است، میانگین سن بروز بیماری ۳۸ سالگی برآورده شده است. بنابراین، از آنجا که سنِ ظهور بیماری بعد از سنین باروری می‌باشد، مبتلایان معمولاً ازدواج کرده و بر اساس قوانین و ضوابط مربوط، ژن بیماری توسط والدین بیمار به فرزندان نیز منتقل شده است (۱۲).

تقریباً در تمام مواردی که مبتلایان به بیماری هانتینگتون توسط متخصص، مورد بررسی قرار گرفته‌اند، سابقه خانوادگی بیماری وجود داشته است، اگرچه بندرت ممکن است فردی با علایم شاخصِ بیماریِ دارای ساقه منفی خویشاوندی نیز باشد، در چنینی حالاتی، مورد اثبات شده‌ای از رخداد جهش جدید مشاهده نگریده است. در برخی از این موارد که با عنوان کره سِنایل (Senile chorea)(کره‌ای که در افراد پیربوجود می‌آید) دسته بندی می‌شوند، قبل از بروز علایم بیماری اعضای خانواده به دلایل دیگری درگذشته‌اند(۱۲،۱۰).

آسیب شناسی بیماری هانتینگتون

خصوصیت آسیب‌شناختی (Pathologic) اصلی در بیماری هانتیگتون آتروفی هسته دم‌دار (در مغز) و درجات خفیف‌تری از همین تغییر در سایر ساختارهای هسته‌ای قاعده‌ای (پوتامن و گلوبوس پالیدوس) است که با سایر تغییرات مغزی همراه می‌باشد.

بین شدت آتروفی و طول مدت و شدت بیماری رابطه‌ای مستقیم وجود دارد. تغییرات ریخت‌شناسی (morphologic)و آسیب شناسی سلولی (cytopathologic) خاص نورونی مانند آنچه در بیماری آلزایمر (Alzhimer) و برخی دیگر از بیماریها که الگوی ژنتیکی مشابه HD دارند، مشاهده نشده است (۱۲،۴).

مطالعات نورو شیمیایی، کاهش شدید گاماآمینو بوتیریک اسید «GABA» و آنزیم سازندهٔ آن یعنی گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و همچنین کاهش میزان استیل کولین ترانسفراز را در هسته دم دار نشان داده است. به علاوه، مشاهدات اخیر مشخص کرده است که در این بیماری نورو ترانسمتیرهای پپتیدی سوماتوستاتین و نوروپپتید Y در هسته دم دار افزایش یافته‌اند و برخلاف سایر نورونها که آسیب می‌بینند، سلولهایی که با عنوان نورونهای سوماتواستاتین نوروپپتید γ نور (نورونهای aspiny) شناخته می‌شوند، به خوبی سالم مانده‌اند(۲).

ژنتیک مولکولی بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون که به طور معمول در بزرگسالان با تغییرات رفتاری و شخصیتی بروز می‌کند، بیماری است که ژن آن روی یکی از کروموزمهای آتوزومی قرار داشته و با الگوی غالب اتوزومی و با قدرت نفوذ کامل ژن به ارث می‌رسد. کروموزوم آتوزومی که این ژن روی آن واقع است، کروموزوم شماره ۴ بوده و این ژن در روی قطعه انتهایی بازوی بلند کروموزوم شماره ۴ (4p۱۶.۳) قرار دارد. طول این ژن ۱۸۰ کیلو باز (هر کیلو باز برابر هزار جفت باز است) است و شامل ۱۶۷ اگزون می‌باشد. این ژن دارای

دو بخش ۱۰/۴ کیلو بازی و ۱۳/۵ کیلو بازی می‌باشد که پس از نسخه‌برداری، دو مولکول mRNA را تولید می‌کند. فراوانی این دو mRNA در بافت‌های جنینی و افراد بالغ بالا می‌باشد و علاوه بر این دربافت‌های سیستم عصبی مرکزی (Central Nervou System یا به اختصار CNS) بیان بسیار وسیعتری را دارا می‌باشند (۴،۲).

وزن مولکولی پروتئین حاصل (که هانتینگتون نامیده می‌شود) شامل ۳۱۴۴ اسید آمینه می‌باشد، تقریباً ۳۴۸ کیلو دالتون است. در حالی‌که ژن طبیعی دارای چندین تکرار از تری نوکلئوتید CAG است. بررسی‌های مولکولی نشان داده‌اند که در مبتلایان به HD، در این ژن دستجات بیشتری از تکرارهای CAG حضور دارند. به این صورت که در قطعات ناپایدار ژن، جهش‌های مشخصی رخ می‌دهد. این بخش‌ها که شامل تکرارهای تری نوکئوتید CAG می‌باشند بیشتر در انتهای '۵ ژن مورد بحث، قرار دارند (۲،۱).

سرعت جهش در HD بسیار آهسته می‌باشد اما در تمام افراد خانواده HD،به طور مشخصی دیده می‌شود. بزرگترین شجره نامه‌ای که تا کنون مورد بررسی قرار گرفته است، متعلق به خانواده‌ای است که در کنار دریاچه‌ای در ونزوئلا زندگی می‌کنند. بر اساس این شجره نامه از ۹۰۰ فرد اعضای این خانواده، ۳۰۰ نفر بیمار می‌باشند(۱۲).

در مسیر شناسایی ژن مربوط به بیماری HD مشکلات زیادی وجود دارد زیرا در مبتلایان هیچ نقصان بیوشیمیایی مشخص و یا تغییر سیتولوژیکی خاصی مشاهده نمی‌شود. به منظور شناسایی ژن HD استفاده از تجزیه دقیق DNA و نشانگرهای مناسب (Markers) به عنوان روشی منحصر، مورد توجه قرار گرفته است(۱۲).

در سال ۱۹۸۳ دانشمندی به نام گوزلا (Gusella) و همکاران، نشانگر مشخصی را به نام (D۴۵۱۰) واقع در کنار ژن HD گزارش دادند. این نشانگر با ژن HD پیوستگی ژنتیکی (Genetic linkage) دارد. با استفاده از روش دو رگه سازی درجا (Insitu hybridiztion) نشان داده شد که جایگاه این نشانگر در نقشهٔ ژنی. ناحیهٔ انتهایی کروموزوم شماره (۴p۱۴) است. در ادامه این بررسیها و بابه کارگیری دورگه‌های مربوط به سلولهای سوماتیکی (غیر جنسی) و همچنین با استفاده از نشانگرهای DNA. پیوستگی این نشانگر با ژن HD در ناحیه (۴P۱۶) به اثبات رسید. در نتیجه مشخص گردید که ژن بیماری HD در ناحیه‌ای نزدیک به تلومر (Telomer) بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ در زیر ـ نوار (Sub-band) ۱۶.۳ واقع است(۱۲،۹).

مطالعات بعدی که با کمک فرایند نو ترکیبی انجام شد نشان داد که این ژن احتمالا در ناحیه‌ای با طول ۲/۲ Mb (مگاباز) در نوار ۱۶.۳ قرار دارد. همچین در ۵ تا ۷۰۰ کیلو بازی بین نشانگر D۴۵۱۸۰ و D۴۵۱۳۲ واقع شده است (۱۲،۲،۱).

مشخص شدن و استفاده از نشانگرهای دارای پیوستگی ژنتیکی با ژن HD کمک موثری در بررسی و دستیابی به این ژن را ارایه کرده است. با این وجود و نیز بهره‌گیری از تقریباً تمام روشهای شناخته شده (مانند Jumping Libraries, Chromosome walking با استفاده از کروموزوم صناعی مخمر)، کلون

سازی ژن امکان پذیر نبوده است (۱۲).

مشکلاتی که در مسیر بررسی مولکولی ژن HD وجود دارد متعدد است که اهم آن به شرح زیر می‌باشد:

۱ ـ نوار ۴P۱۶.۳ شامل ژنهای زیادی می‌باشد که بسیاری از آنها با ژن HD هیچ ارتباطی ندارند.

۲ ـ برخی از نشانگرها نه تنهابه صورت چند شکلی (Polmrphous)می‌باشد بلکه بسیار غیر اختصاصی عمل می‌نمایند و در نتیجه امرِ تشخیص بسیار مشکل است.

۳ ـ نشانگر نزدیک به ژن HD در شجره نامه‌های گوناگون از لحاظ فاصله به ژن HD بسیار گوناگون می‌باشند.

در ارتباط با اثر بیوشیمیایی ژن در بیماری هانتینگتون دو نظریه زیر ارائه شده است:

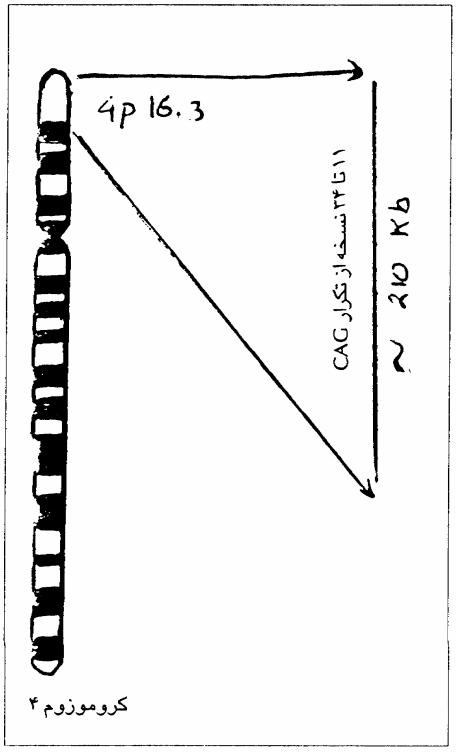
۱ ـ ژنی که رمز کننده یکی از زیر واحدهای فسفودی استراز GMP حلقوی (CyciL GMP phosphodiesterase) می‌باشد، احتمالا با فعالیت بیوشیمائی بیماری هانتینگتون مرتبط است. این پروتئین در فعالیت نرونی (سلولهای عصبی) نقش موثری ایفا می‌کند و محل ژن آن در نقشه ژنی، در ناحیه ۴p۱۶.۳ و خارج از قطعه ۲/۲ مگابازی که مربوط به ژن HD می‌باشد، قرار دارد.

۲ ـ ژنی که مسئول سنتز پروتئین α - adducin می‌باشد با نواقص بیوشیمیایی در بیماران HD ارتباط دارد. α - adducin پروتئین شناخته شده‌ای است که در تجمع غشای سیتوپلاسمی نقش دارد. ژن مربوط به این پروتئین در ناحیه ۱۶.۳ بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ و درست در ناحیه‌ای در بین نشانگرهای $DS_{۱۸۰}$ تا $DS_{۱۸۵}$ واقع است.

پژوهشگران با استفاده از فن تقویت یا فزون سازی اگزونی (Exon Amplification) که در واقع بر استفاده از روشهای وابسته به PCR برای ازدیاد اگزونهای جدا شده از قطعات cDNAی کاسمیدی برای ناحیهٔ ژن HD استوار است و مقایسه نتایج حاصله با کتابخانه cDNA (cDNA library) موجود که بر اساس اگزونهای مربوط به بخش جلویی مغز (یعنی ناحیه‌ای که در مبتلایان به HD به شدت آسیب می‌بیند) به‌دست آمده است، مشخص نموده‌اند که در مبتلایان به HD عملکرد پروتئین α - adducin و ژن آن دارای اختلال می‌باشند (۱۲).

با آزمایشهای بسیار و بررسی cDNA های حاصل از سلولهای مغزی، پژوهشگران دریافتند که در سلولهای مغزی بیماران mRNA,HD های تولید از ناحیهٔ این ژن با mRNA های طبیعی در مرحله پردازشِ mRNA (mRNA Splicing) تفاوت نشان می‌دهند(۵).

در نتیجه آنچه اکنون مشخص گشته این است که ژن HD با اندازه ۲۱۰ کیلو باز بر روی نوار ۱۶ بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ و در ناحیه انتهایی نزدیک تلومر قرار دارد. این ژن که به اختصار IT_{15} نامیده می‌شود (شکل ۱) مولکول cDNA ای با اندازه ۱۰/۵ کیلو باز را رمز دهی می‌کند. به علاوه، ردیف بازی این ژن هیچ شباهتی به ژنهای شناخته شده دیگر ندارد. بنابراین هنوز با اطمینان نمی‌توان گفت که فرآورده ژن IT_{15} چه عملی را انجام می‌دهد. با وجود این مشخص شده است جهش‌هایی که موجب پدید آمدن بیماری هانتینگتون می‌گردد، در واقع نوعی گسترش تری‌نوکلئوتیدی می‌باشد(۱۲،۵،۴،۲،۱).



شکل ۱ - جایگاه ژن IT_{15} که در بیماری کره هانتینگتون جهش یافته است. در ژن طبیعی تعداد ۱۱ تا ۳۴ نسخه از تکرار CAG وجود دارد در حالی که در ژن فرد مبتلا، بر اثر رخداد جهش این تعداد گاهی به بیش از ۱۰۰ نسخه افزایش می‌یابد.

در انتهایِ 5ٔ ژن IT_{15} در افراد سالم در حدود ۱۱ تا ۳۵ نسخه ازتری‌نوکلئوتید وجود دارد. این وضعیّت در حالی است که در فرد بیمار معمولاً بیش از ۴۰ نسخه و گاهی حتی بیش از ۱۰۰ نسخه از CAG وجود دارد(۱۲،۲).

پاسخ به این پرسش که چگونه ازدیاد CAG موجب بیماری و شدت آن می‌گردد، هنوز به درستی معلوم نیست و باید آن را در کشفیات آینده خواند.

بیماری هانتینگتون از جمله بیماریهایی است که همچنان اسرار زیادی را در خود دارد. با این حال شناخت ژن و محل آن از جمله مهمترین نقاط کلیدی در اسرار این بیماری است که خوشبختانه مکشوف گردیده است. یکی از نکات مهم و جالب که از رهگذر مطالعه مبتلایان به HD مشخص شده است این است که فرآورده‌های ژن HD در افراد خالص (Homozygot)، فنوتیپ شدیدتر از افراد ناخالص (Heterozygot) را پدید نمی‌آورند. دلیل این امر آن است که در مبتلایان (اعم از آن‌که یک نسخه یا دو نسخه از ژن جهش یافته را داشته باشند)، رخداد جهش سبب تغییر عملکرد پروتئین می‌گردد. بدین صورت که با تغییر شکل پروتئین، خواص پروتئین نیز دگرگون شده و پروتئینهای تنظیم نشده تولید می‌شوند(۷).

در ژن HD پدیدهٔ نقش‌گذاری ژنومی (Genomic Imprinting) نیز دخالت دارد بدین معنی که سن شروع بیماری در افرادی که این ژن را از پدر یا جد پدری خود به ارث می‌برند. کمتر از سن شروع بیماری در افرادی است که ژن را از مادر خود به ارث برده‌اند(۶). در واقع، سن متوسط بیماری در افرادی که ژن مربوط به بیماری را از پدر یا جد پدری به ارث برده‌اند ۴۰ و در حالت ارث از مادر ۴۲ سال می‌باشد (۱۱).

بررسی‌های مولکولی نشان داده است که علاوه بر HD در هفت بیماری دیگر نیز (مانند:
(Fragile - XA, Fragile - XE, Kennedy's disease, dentatorubral pallidoluysion Syndrome, spinocerebellar ataxia type I)
قطعات ژنی با تکرارهای تری‌نوکلئوتیدی متعدد وجود دارد که همگی این بیماریها ک ه بر اثر

گسترش تکرارهای تری‌کلئوتیدی ایجاد می‌شوند اثرات سویی بر سیستم عصبی مرکزی دارند(۷).

همان‌گونه که بیان شد در بیماری هانتینگتون اگر تعداد تکرارها در میانگین ۴۲ تا ۴۶ تکرار باشد، فرد بیمار است. البته علاوه بر افراد سالم و بیمار، افرادی که به طور تقریبی دارای ۳۰ تا ۴۰ تکرار از CAG هستند به صورت حاملین پیش جهشی (Premutation) می‌باشند و در هر نسل تعداد تکرارهای تری‌نوکئوتیدی آنها افزایش یافته و سرانجام به HD مبتلا می‌گردند (۲).

در بیماران، بین تعداد تکرارها و سن شروع بیماری نسبت معکوس وجود دارد. اگرچه این نسبت کاملاً مشخص نبوده و محدوده سنی وسیعی برای شروع بیماری وجود دارد، اما معکوس بودن نسبت ثابت شده است، یعنی هرچه تعداد تکرارها بیشتر باشد سنِ شروع بیماری پایین‌تر می‌باشد(۱۱،۳).

ظاهراً تعداد تکرارهای تری‌نوکئوتید CAG بر روی عوامل دیگر به جز سنِ شروع بیماری، نیز موثر می‌باشد که یکی از این موارد سرعت پیشرفت بیماری است. بر اساس اطلاعات به‌دست آمده، مسلم شده است که تعداد تکرارها و سرعت پیشرفت چه از لحاظ نورولوژیک و چه از نظر پیشرفت علایم روانی موجود در مبتلایان، بیشتر می‌باشد(۱۱،۱۰،۳).

بیوشیمی بیماری

برای این پرسش که چه رابطه‌ای بین رخداد جهش و پیدایش بیماری هانتینگتون وجود دارد، هنوز پاسخ روشنی ارائه نشده است. با وجود این، آنچه مسلم است این که ایجاد جهش موجب تغییر در واکنش‌های ترجمه‌ای و پس از ترجمه‌ای (translataiom/post translation) می‌گردد و در نتیجه پروتئین نهائی که ایجاد می‌شود با پروتئین طبیعی متفاوت است (۵،۲).

با آنکه mRNA حاصل از ژن HD در تمام سلولهای بدن بیان می‌شود، اما محل اصلی تجمع و ترجمه آن در نورونهای مغزی است. این نرونها در بخشهای مختلفی از مغز مستقر می‌باشند، در نتیجه آسیب وارده در HD به قسمت‌های مختلف مغزی با از دست رفتن نورونها همراه می‌باشد. این آسیب بخصوص در استریاتوم (Striatum) مشخص می‌باشد. این فریضه تا حدی آسیب نورولوژیک وارده توسط ژن معیوب در فرد بیمار را توضیح می‌دهد (۵).

پژوهشهای انجام گرفته نشانِ داده‌اند که در تکرارهای زیاد CAG در بخش ´۵ ژن موجب می‌گردند که پروتئین غیر طبیعی پلی گلوتامین به‌دست آید که این پروتئین از لحاظ اندازه و شکل با پلی گلوتامین متفاوت می‌باشد. تفاوتِ عمدهٔ این دو پروتئین (طبیعی و غیر طبیعی) در بخش پایانه N (N-Terminal) پروتئین می‌باشد. با توجه به تغییر موجود در اسیدهای امینه پایانه امین پروتئین و مشاهده فعال بودن پروتئین حاصله چنین به نظر می‌رسد که این بخش از پروتئین نقش عمده‌ای را در فعال بودن آن بازی نمی‌کند، همچنین در مراحل بالغ شدن پروتیئن نیز تأثیر بسزایی ندارد و احتمالا تنها به عنوان یک ردیف راهنما می‌باشد که در مرحله بعد از ترجمه از ساختار پروتئین اصلی جدا شده و تخریب می‌گردد (۵).

تغییر اشاره شده در بالا در پروتئین و تغییرات دیگری مانند اختلاف در طول پروتئین‌های نهایی سبب آسیب به سلولهای

عصبی و پیدایش بیماری می‌شوند(۵،۲).

در ارتباط با این سئوال که فرآورده‌های غیر طبیعی چگونه موجب مرگ سلولهای عصبی می‌شوند نظریات مختلف وجود دارد که در زیر به چند مورد اشاره می‌گردد:

پلی‌گلوتامین نوعی آمید است که دارای گروه‌های آمین آزاد بسیاری می‌باشد. این پروتئین شباهت بسیار زیادی به پلی‌آمین‌آمید دارد. پلی آمینها ترکیبات پلی‌مرهای آلی می‌باشند که دارای گروههای آمینی زیادی بوده و سمی هستند. تغییراتی که پس از ترجمه در پروتئین پلی‌گلوتامین روی می‌دهد، یعنی تقسیمات حاصله پس از ترجمه که از پلی گلوتامین بخش‌هایی جدا می‌گردد و در نتیجه طول پلی گلوتامین حاصل با طول پلی‌گوتامین طبیعی متفاوت می‌گردد، سبب می‌شود که این پروتئین شبیه به پلی‌آمین‌آمید (که نوعی سم سلولی محسوب می‌شود)، گردد. این رخداد سبب از بین رفتن سلولهای عصبی می‌شود. علاوه بر این، اثری که پلی آمینها بر روی میتوکندری دارند نیز برای سلولهای مغزی کشنده می‌باشد (۵،۲).

پژوهشگران با آزمایشهایی که توسط سموم موثر بر میتوکندری موش انجام داده‌اند مشاهده کرده‌اند که تزریق سموم موثر بر میتوکندری موجب پدید آمدن آسیب‌های مغزی در این موجود می‌گردد. در نتیجه در آسیب میتوکندری اولین محلِ ضایعه، مغز و سلولهای عصبی هستند(۵).

درمان بیماری هانتینگتون و امکان ژن درمانی

یکی از مشکلات اساسی که در راه درمان بیماریهای سیستم عصبی مرکزی وجود دارد، این است که علل و نحوهٔ پیشرفت این بیماریها هنوز به خوبی مشخص نشده است. عملکرد غیر طبیعی یا اصولاً عدم فعالیت سلولهای عصبی نتیجه عوامل بیشماری است. برخی از این عوامل عبارتند از: بیان غیرعادی ژن،نواقص ژنتیکی در ژنهای مولّدِ آنزیم‌های حیاتی، اِشکال در تکامل و بالغ شدن پروتئین، رخداد سرطانی شدن، آلودگی بیماریهای خود ایمن، عوامل سمی برای سلولها و بالاخره مرگ سلولها بر اثر کهولت سن (۱۴).

با توجه به طبیعتِ پیچیدهٔ بسیاری از بیماریهای سیستم عصبی و با عنایت به این‌که استفاده از روشهای جدیدِ انتقال ژن امری امکانپذیر شده است، بسیاری از دانشمندان استفاده از روشهای ژن درمانی سلول سوماتیک را برای جلوگیری ـ اساسی ـ از پیشرفت بیماری هانتینگتون و یا اصلاح آسیب CNS با جدیّت دنبال می‌کنند و در عوض بر روی تصحیح و اصلاح علت بیماری توجه چندانی ندارند. البته شایان ذکر است که هم اکنون آن دسته از بیماریهای دستگاه عصبی مرکزی (مانند آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون. سرطانهای مغزی و ...) مرکز ثقلِ توجه شمار زیادی از دانشمندان برای درمان با روشهای ژن درمانی می‌باشند که در این بیماریها درمان دارویی قطعی وجود نداشته و تنها استفاده از مسکن‌ها سبب تخفیف بیماری می‌گردد(۱۴).

در مورد بیماری هانتینگتون، یکی از اصلی‌ترین تلاشهای جاری آن است که بیان ژنهای جهش یافته به گونه‌ای مهار گردد و یا آن‌که اساساً از بیان این ژنها جلوگیری شود. بدین منظور تاکنون دانشمندان از روشهای بسیار جدید، کارآ و متنوع استفاده کرده‌اند. هرچند که این پژوهش‌ها هنوز دوران جنینی خود را

می‌گذرانند، اما در مورد مبارزه با بیماری هانتینگتون و درمان اساسی آن نیز، چشم انداز نوید بخشی را به ارمغان آورده است (۷).

در اینجا به طور فهرست‌وار به برخی از مهمترین روشها اشاره می‌شود:

۱ـ استفاده از ناقلینِ دارای قدرت بیان RNAی آنتی سنس (Antisense RNA) برای ژن طبیعی (1992,Murrayg Crockett).

۲ـ استفاده از عناصرِ سرکوبگر ژنتیکی.

۳ـ استفاده از ریبوزمهای ویژه آللی.

همچنین در برخی دیگر از بیماریهای سیستم عصبی که سلولی ویژه یا دسته‌ای از سلولهای خاصی آسیب می‌بینند از روشهای پیوندی می‌توان استفاده کرد. در مجموع، هرچند که هنوز درمان قطعی و ثابتی برای این دسته از بیماریها ارائه نشده است، اما در هر مورد و بنا به نوع بیماری و نوع آسیبی که ایجاد می‌شود تلاش می‌گردد تا از روش ژن درمانیِ (سوماتیکی) خاص همان بیماری استفاده شود(۷).

منابع:

1. Albin, R.L., Tagle, D.A. Genetics and molecular biology of Huntington's disease. ***Trends Neurosci***. 1995,***18***, 11 - 14.

2. Alphonse, E. Sirica. Huntington's disease. Cellular and molecular pathogenesis. Lippncott - Raven Publisher 1996, 506 - 534.

3. Andrew, S.E., Goldberg, Y.P., Kremer, B. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. Nature Genet. 1994, 6, 14 - 18.

4. Berry Kremer, et al. A world wide study of Huntington's disease mutation: The sensivity and specificity of measuring CAG repeats. ***New Engl Med***. 1994. ***330***, 1401 - 1406.

5. Cha. J.H.J., Dure, L.S. Ir. Trinucleotide repeats in neurologic disease: An hypothesis concerning the pathogenesis of Huntingtion's disease, Kennedy's disease, and spinocerebellar ataxia typel. ***Life Sci***. 1994, ***54***, 1459 - 64.

6. Connor, J.Ml, Ferguson - Smith, M.A. Essential medical genetics. Blackwell Scientific Publication. Third Edition, 1992, 55 - 157.

7. Dickson, George. Molecular and cell biology of human gene therapeutics. Chapman & Hall. 1995, 315 - 319.

8. Duyao, M. Ambrose, C. Myers, R. ***et al***. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. ***Nature Genet***. 1993, ***4***, 387 - 392.

9. Gusella, J.F., Wexler, N.S., Conneally, P.M. ***et al***. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. ***Nature***. 1983, ***306***, 234 - 238.

10. Issel, Bacher, Braun Wald. ***et al***. Huntingtion's disease. Harrison's Principles in Internal Medicine. 1994, Mc Graw Hill, Inc. Thirteenth Edition, ***2***, 2272 - 2273.

11. ILarioshkin Sergei, N.(MD) ***et al***. Tinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. ***Ann. Neurol***. 1994, ***36***, 630 - 635.

12. Istvan Rasko ***et al***. Gene in medicine; Molecular Pathology of Disease with Simple Genetics II. Chapman & Hall. 1993, 240 - 243.

13. Nancy, S. Wexler ***et al***. Homozygotes for Huntignton's disease. Nature. 1987, ***326***, 194 - 197.

14. Patricia, L. Chang. Somatic gene therapy. CRC Press, 1995, 172 - 175.

15. Snell, R.G. Mac Millan, J.C. Cheadle, J.P. ***et al***. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. ***Nature Genet***. 1993, ***4***, 393 - 397.

16. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. ***Cell***, 1993, ***72***, 971 - 983.