

## بررسی تاثیر ژن ها در شکل گیری بیماری پارکینسون

کوثر آهنی \_ غزل صالحین \_ موژان مجتهدی

معلم راهنما : سرکار خانم مریم رحمانی

پایه هشتم

1400-1401

### چکیده:

بیماری پارکینسون نوعی اختلال حرکتی است که می تواند بر توانایی انجام فعالیت های روزمره تاثیر زیادی بگذارد که بیش از 10 میلیون انسان در سراسر دنیا با این بیماری زندگی می کنند. به منظور بررسی ارتباط ژن ها با بروز این بیماری، تحقیقات در سایت های معتبر فارسی و انگلیسی صورت گرفت. طبق مطالعات صورت گرفته، اگرچه مکانیسم های زیربنایی تخریب عصبی در بیماری پارکینسون به طور کامل شناخته نشده است، شواهد قابل توجهی نشان می دهد که عوامل ژنتیکی می توانند حساسیت به بیماری را تحت تاثیر قرار دهد. شایع ترین و مرتبط ترین ژن ها LRRK2 و SNCA هستند. کانون اصلی تحقیقات اخیر شناسایی عملکرد ژن ها و پروتئین های درگیر در اشکال ژنتیکی بیماری پارکینسون است که این امر به درک بهتر ما از روند آسیب زایی ژنتیکی بیماری پارکینسون کمک می کند.

### واژگان کلیدی:

بیماری پارکینسون، ژنتیک، اشکال ژنتیکی، مطالعه ارتباط ژنتیک، استرس اکسیداتیو

## مقدمه :

بیمای پارکینسون نوعی اختلال پیشرونده سیستم عصبی است که بر روی حرکت تاثیر می گذارد. علائم به تدریج شروع می شود و گاهی اوقات تنها با یک لرزش کوچک در یک دست، که فرد به سختی متوجه آن می شود، آغاز می شود. علاوه بر لرزش ها که بسیار رایج هستند، این اختلال معمولا باعث خشکی یا کند شدن حرکت نیز می شود.

حدود 75٪ از تمام انواع این بیماری بدون علت شناخته شده و حدود 25٪ بقیه، ناشی از علل تعریف شده ی ژنتیکی و علل دیگر ( شامل بیماری های عروقی، مغز و دارو ) است.

بیماری پارکینسون در اثر از بین رفتن سلول های رنگدانه ای ترشح کننده دوپامین واقع در بخش متراکم "جسم سیاه" ایجاد می شود.

احتمال نقش ژنتیکی در خطر ابتلا به بیماری پارکینسون برای اولین بار توسط دکتر "گاورس" مطرح شد که دریافت حدود 15٪ از بیماران او، سابقه خانوادگی این بیماری را داشتند. پس از گذشت مدتی دکتر "مایک جونس" سابقه خانوادگی مثبت را در 41٪ از بیمارانش توصیف کرد و پیشنهاد کرد که این بیماری به عنوان یک اتوزومال غالب با نفوذ بالا به ارث می رسد.

به منظور کسب اطلاعات بیشتر در مورد این بیماری، جست و جو در پایگاه های علمی فارسی مانند «پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی» و «بانک اطلاعات نشریات کشور» با کلیدواژه ی ژنتیک بیماری پارکینسون انجام شد. برای جست و جو در پایگاه انگلیسی مانند موتور جست و جو گوگل اسکولار و ساینس دایرکت نیز واژه ی the genetic basis of PD وارد و مقالات مرتبط با این عنوان انتخاب شد.

## همه گیر شناسی:

بیماری پارکینسون تقریبا در 1٪ افراد بالای 65 سال روی می دهد و بالاترین میزان سن شیوع آن دهه ششم زندگی است. همچنین عوامل اثبات شده ی ژنتیکی برای بیماری وجود ندارد. احتمال وجود بیماری پارکینسون در بستگان فرد مبتلا بیشتر است ولی این به آن معنی نیست که بیماری حتما به صورت ژنتیکی انتقال یافته باشد. همچنین این بیماری در مردان نسبت به زنان شیوع بیشتری دارد.

## علائم و نشانه های بیماری پارکینسون:

علائم و نشانه های پارکینسون ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- لرزش: لرزش معمولاً از یک اندام شروع می شود که اغلب دست یا انگشتان دست است. برای مثال می توان به لرزش پیل رولینگ که در اثر مالیده شدن انگشت شست و سبابه و یا لرزشی که در هنگام استراحت به وجود می آید اشاره کرد.
- حرکت آهسته: ممکن است با گذشت زمان بیماری پارکینسون حرکت را کند کرده و کارهای ساده را دشوار و وقت گیر کند. برای مثال کوتاه شدن قدم ها هنگام راه رفتن، کشیدن پا بر روی زمین در حال راه رفتن و بلند شدن از صندلی را دشوار می کند.
- سفتی عضلات: سفتی عضلات می تواند در هر قسمت بدن رخ دهد. عضلات می تواند دردناک باشد و دامنه حرکت را محدود کند.
- اختلال در قامت و تعادل: فرد می تواند قامت خمیده پیدا کند یا ممکن است دچار مشکل تعادل شود.
- از دست دادن حرکات اتوماتیک: ممکن است توانایی انجام حرکات ناخودآگاه از جمله چشمک زدن، لبخند زدن یا حرکت دست ها هنگام راه رفتن کاهش پیدا کند.
- تغییرات تکلم: تکلم ممکن است آرام، سریع، مبهم یا با تردید باشد و بیشتر حالت یکنواخت و بدون بالا و پایین های معمول را داشته باشد.
- تغییرات نوشتار: نوشتن می تواند دشوار شود و دست خط فرد کوچک به نظر برسد.

## بحث و بررسی:

### علت ابتلا به بیماری پارکینسون:

علت بیماری پارکینسون ناشناخته است؛ اما این بیماری نتیجه از بین رفتن و یا لطمه خوردن سلول های عصبی در مغز میانی است.

برخی از عواملی که به نظر می رسد در ابتلا به بیماری پارکینسون نقش داشته باشند:

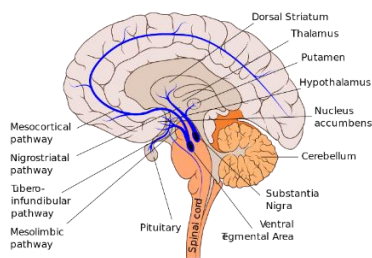
- عوامل ژنتیکی: محققان جهش های ژنتیکی خاصی را کشف کرده اند که می تواند باعث بیماری پارکینسون شود. تغییرات ژنی به نظر می رسد می تواند خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را افزایش دهد.

- عوامل محیطی: قرار گرفتن در معرض سموم خاص یا عوامل محیطی ممکن است خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را افزایش دهد.

### دوپامین:

دوپامین یک ترکیب آلی است که نقش حیاتی در بدن و مغز دارد. دوپامین در مغز نقش پیام رسان عصبی و در خون نقش هورمونی دارد.

دوپامین مهم ترین نقش در ایجاد لذت و پاداش را دارد، افزایش دوپامین در مناطق خاصی از مغز که به مرکز پاداش معروف اند در فرد ایجاد حس سرخوشی (پاداش) می کند. دوپامین همچنین در کنترل دستگاه حرکتی نقش دارد به طوری که با از بین رفتن دوپامین علائم بیماری "پارکینسون" پدید می آید. مسیر هایی که دوپامین از آن عبور می کند در بسیاری از کارکرد ها مانند کارکرد اجرایی، کارکرد یادگیری، کارکرد پاداش، کارکرد انگیزه و کارکرد کنترل عصبی-عضلانی نقش دارند. اختلال در این مسیر ها ممکن است باعث بیماری ها و اختلالات زیادی از جمله پارکینسون، اختلال کم توجهی-پیش فعالی، اختلال وسواس فکری-عملی، اعتیاد و سندروم پای بی قرار می شود.



## بررسی ژنتیک:

ژن های کاندید بیشتر و تلاش های سیستماتیک برای شناسایی ژن های موثر بر حساسیت به بیماری به طور کلی نیز خلاصه می شوند. علاوه بر این ها آزمایش های ژنتیکی این بیماری بسیار گران قیمت است و در حال حاضر مثبت شدن آزمایش ژنتیکی بر روند درمان بیمار اثر ندارد؛ بنابراین بهتر است که در شناسایی ژن ها زمان بیشتری صرف کنیم تا این بیماری پیچیده را با دقت بیشتری طبقه بندی کنیم و سریعتر به انواع ژنتیکی این بیماری پی ببریم.

## اشکال ژنتیکی بیماری پارکینسون:

زمانی که بیماری با احتمال ابتلا به یک شکل تک ژنی از بیماری پارکینسون را ارزیابی می کنیم، علاوه بر سابقه خانوادگی به اطلاعات بیشتری از جمله سن شروع، توزیع علائم، دوره بیماری، پاسخ به درمان، محل زندگی و خویشاوندی نیاز است.

طبق تحقیقات، پس از تحلیل پیوستگی بر روی خانواده های بزرگ، 6 ژن مرتبط با بیماری پارکینسون مشخص شد که عبارتند از: SNCA، LRRK2، DJ-1، PINK1، PARKIN، ATP13A2. جهش در ژن های SNCA و DJ-1 بسیار نادر است، اما جهش در PINK1 \_ PARKIN \_ LRRK2 مجموعاً در 3٪ بیماران دیده می شود. قابل ذکر است که موارد دیگر خانوادگی این بیماری نیز می تواند توسط برخی ژن که با توجه به اصطلاحات ژنتیکی "بهترین ژن" نامیده می شوند و عبارتند از: PINK1، PARK7، LRRK2، SNCA بررسی و شناسایی شود.

### SNCA

ژن SNCA اولین ژنی است که در سال 1997 میلادی ارتباط آن با بیماری پارکینسون خانوادگی مشخص شد. جهش های این ژن نیز بسیار نادرند.

بیماران دچار جهش در ژن SNCA، علائم مشخصی از قبیل مرگ زودرس دارند. نکته جالب این است که شدت علائم با مقدار ژن ارتباط دارد. پروتئین SNCA به وفور در نورون ها دیده می شود. این پروتئین در هسته و انتها های پیش سیناپسی عصب قرار دارد. ژن SNCA که با نام کامل alpha-synuclein کلیدترین ژن شناخته می شود

این ژن در میان افرادی با ریسک اندازه اثر بالا و بسیار نادر و با ریسک بسیار کم و رایج ، بیشتر دیده میشود و از ژن های اصلی درگیری در بیماری پارکینسون است .

#### **PINK1**

فراوانی جهش ژن PINK1 در بیماران با ملیت و نژاد های مختلف ، حدودا بین 1 الی 8 درصد است.

#### **PARKIN**

این ژن علتی نسبتا شایع ( بین 10 الی 20 درصد ) از موارد بیماری پارکینسون با شروع زودرس ( افراد زیر 40 سال ) را تشکیل می دهد.

#### **LRRK2**

این ژن به عنوان شایع ترین علت ژنتیک بیماری پارکینسون شناخته شده است . LRRK2 ژنی بزرگ و شامل 51 اگزون است. تا امروزه نیز بیش از 50 گونه و حدودا 20 جهش مسبب بیماری از این ژن گزارش شده است.

#### **DJ1**

ژن DJ1 مسوول کمتر از 2 درصد موارد بیماری پارکینسون زودرس است که به PINK1 و PARKIN شباهت زیادی دارد. موضوع دیگری که اخیرا در مورد این ژن به اشتراک گذاشته شده است، این است که این ژن به طور قابل توجهی با وراثت اتوزومال غالب به ارث می رسد.

#### **ATP13A2**

این ژن به تازگی به عنوان از یکی عوامل پارکینسون زودرس شناخته شده است و جهش در آن نادر است . با توجه به اینکه ژن ATP13A2 به تازگی کشف و مورد بررسی قرار داده شده، اطلاعاتی کامل و دقیق از نحوه عملکرد آن در دست نیست اما طبق تحقیقات اخیر به طور قطع می توان آن را به عنوان یک عامل اصلی ژنتیکی برای پارکینسون زودرس دانست.

شش ژنی که در بالا به ترتیب ریسک آنها در مبتلایان نامگذاری شد، جزو کلیدترین ژن های این بیماری محسوب می شوند.

### درمان پارکینسون:

پارکینسون درمان قطعی ندارد اما می توان با مصرف دارو، آن را تا حد زیادی کنترل کرد. پارکینسون در اثر کاهش دوپامین مغز به وجود می آید و به محض اینکه دوپامین مغز نسبت به استیل کولین کاهش پیدا کند، علائم پارکینسون ظهور پیدا می کند. از همین رو با مصرف داروهایی که این کاهش را جبران کند می توان جلوی پیشرفت سریع بیماری را گرفت و تا حد زیادی علائم را کنترل کرد.

با اینکه پارکینسون درمان قطعی ندارد اما از داروهایی مثل لوودوپا یا مادوپار، آماتادین، بی پریدن و سلژیلین برای درمان آن استفاده می شود. تا زمانی که بیمار داروها را مصرف می کند، علائمش کنترل می شود؛ ولی در صورت قطع دارو ها علائم گاهی با شدت بیشتری بر می گردد.

از دیگر درمان ها می توان به جراحی توسط متخصصان مغز و اعصاب و کاردرمانی و فیزیوتراپی اشاره کرد.

### تأثیر دارو بر پارکینسون:

با ورود لوودوپا به سیستم عصبی، این اسید آمینه (لوودوپا) توسط آنزیمی به نام دوپا در کنار لوودوپا برای بیماران به دوپامین تبدیل می شوند. معمولاً ویتامین تجویز می شود تا به این روند کمک کند.

در صورت پیشروی بیماری پارکینسون، در پی آسیب دیدن و از بین رفتن سلول های دوپامین ساز در ناحیه جسم سیاه، سیگنال هایی بیش از حد برای تولید دوپامین فرستاده می شود. در نتیجه لوودوپا که مایل است این کمبود را جبران کند، به اشتباه در سیستم عصبی مورد استفاده قرار می گیرد. این پدیده می تواند سبب بروز عوارض جانبی فراوانی از جمله تهوع و استفراغ، سرگیجه و عدم تعادل شود. به همین علت برای جلوگیری از این اتفاق، این دارو را اغلب به صورت ترکیب با دارو های دیگر مانند کاربی دوپا تجویز می کنند.

### COVID-19 و بیماری پارکینسون:

کرونا؛ ویروسی که مدت زیادی نیست در جهان پراکنده است، امروزه توجه های زیادی را از جامعه به سمت خود جذب کرده است. این بیماری باعث شده که متخصصان بیماری های خاص به این فکر بیفتند که آیا این ویروس می تواند تاثیراتی بر روی بیماری های دیگر داشته باشد؟ که به نظر می رسد همین طور است. طبق تحقیقاتی که انجمن پارکینسون آمریکا در سال 2021 انجام داد، نشان می دهد که بیماری کرونا می تواند بر روی افراد مبتلا به پارکینسون اثر جدی بگذارد. این انجمن در این تحقیق، علائم پس از کووید را در تعدادی از بیماران PD مورد بررسی قرار داد. از جمله علائمی که پس از عفونت کووید ادامه یافت، بدتر شدن عملکرد حرکتی، افزایش نیاز به دوز روزانه لوودوپا، خستگی، اختلالات شناختی و اختلالات خواب بود.

---

PD معادل کلمه "Parkinson's disease" است که به معنای "بیماری پارکینسون" است.

### نتیجه گیری:

پس از بررسی بر روی شواهد به دست آمده، می توانیم بگوییم که بیماری پارکینسون می توان ارتباطی حداقل ساده و ابتدایی با ژنتیک داشته باشد، زیرا که آزمایشات ژنتیکی و بررسی انتقال ژن در خانواده های بزرگ مبتلا به پارکینسون، نشان از این دارد که این بیماری به صورت ژنتیکی منتقل می شود و معمولاً تاثیرات چشمگیری بر روی خانواده ها گذاشته است. طبق تحقیقات انجمن پارکینسون آمریکا بر روی 30 خانواده ی مبتلا به پارکینسون، در نهایت نتایج نشان داد که 85٪ از ابتلا به این بیماری در این خانواده بر صورت ژنتیکی است. در نهایت نیز بررسی تاثیر ژنتیک و شناخت کامل از اشکال ژنتیکی بیماری پارکینسون، موجب سرعت بخشیدن به کشف درمان، شناخت کامل از این بیماری و عواملش، و پیش آگاهی خانواده های مبتلا می شود.

### منابع:

- منجمی، ع. (1375). پارکینسون: راهنمای پزشکی خانواده. تهران. نشر آزاد مهر
- روحانی، م. (1389). ژنتیک بیماری پارکینسون. دوره 8، شماره 1، صفحه 1990 تا 1997
- Joel s . Early Onset Parkinson's Disease, broadcasted on 10/12/17. Available from <https://www.apdaparkinson.org/>
- Foltynie t \_ sawcer s \_ brayne c \_ barker r a. (2002) , the genetic basis of Parkinson s disease , BMJ