

P-34

ژن در مانی در بیماری پارکینسون

فاطمه زارعی^۱، ساحل خواجه نوری^۱، نسرين قاسمی^۲.

۱. گروه ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۲. مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

چکیده

بیماری پارکینسون (PD) یک بیماری نورودژنره پیش رونده است که به دلیل آتروفی و مرگ نورون‌های ترشح‌کننده دوپامین ایجاد می‌شود. این بیماری پس از آلزایمر، شایع‌ترین بیماری نورودژنره است. علائم کلاسیک بیماری شامل لرزش در حالت استراحت، ریژیدیتی عضلانی، و کندی حرکت است که این علائم به تدریج می‌توانند با اختلال در راه رفتن، عدم تعادل، افسردگی و فراموشی همراه شوند. PD در مردان بیشتر از زنان دیده شده (نسبت جنسی حدود ۱/۸ به ۱) و شیوع بیماری در افراد بالای ۶۵ سال تقریباً ۱٪ است. در حال حاضر درمان اصلی بیماری درمان دارویی با لودوپا است. ولی در طولانی مدت مصرف لودوپا باعث نوسانات حرکتی و دیس‌کینزی می‌شود. (Deep Brain Stimulation) DBS در هسته ساب تالامیک نیز، یک درمان جراحی مؤثر به ویژه در بیماران دچار نوسانات حرکتی ناشی از لودوپا است. پس از آنالیز پیوستگی در خانواده‌های بزرگ شش ژن مرتبط با PD شناخته شده که عبارتند از: SCNA, PARKIN, PINK1, LRRK2, DJ1 و ATP13A2 و تفاوت‌های فنوتیپی خفیفی بین اشکال ژنتیکی متفاوت وجود دارد. جهش در LRRK2 به عنوان شایع‌ترین علت ژنتیکی PD شناخته شده است. ژن درمانی با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه سیستم gene delivery، کاربردهای جدیدی پیدا کرده است. در *invivo* ژن از طریق ویروس منتقل می‌شود. از آنجا که بیشتر سلول‌ها در سیستم عصبی مرکزی، در فاز پس میتوزی هستند، توانایی حامل‌های ویروسی برای انتقال ژنی سلول‌های تقسیم نشدنی در ژن درمانی بیماری پارکینسون، از اهمیت بالایی برخوردار است. تأکید بر روی حامل‌های ویروسی مجتمع با آدنو (AAV) و لنتی‌ویروس‌هاست، چرا که این ویروس‌ها در انسان غیربیماری‌زا بوده و همچنین واکنش‌های ایمنولوژیکی کمتری را ایجاد می‌کنند. ژن درمانی برای بیماری‌های نورودژنره انتقال ۳ نوع از ژن‌ها را شامل می‌شود:

۱. آن دسته از ژن‌هایی که عملکرد شبکه‌های عصبی را با تغییر در پروفایل نوروترانسمیتری سلول تغییر می‌دهند.

۲. ژن‌هایی که آنزیم‌های دخیل در سنتز دوپامین را کد می‌کنند.

۳. ژن‌هایی که فاکتورهای رشد را کد نموده و فرایند تخریب عصبی (نورودژنراسیون) را کند می‌کنند.

به ترتیب موارد گفته شده تاکنون برای بیماری پارکینسون در سطوح بالینی انتقال ژن‌های گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز (GAD) آروماتیک آمینواسیددکربوکسیلاز (AADC) و Neurturin انجام شده است. ژن درمانی در پارکینسون، سیستمی کارآمد برای ایجاد بیان مداوم آنزیم‌های دخیل در سنتز دوپامین به وجود می‌آورد. ژن درمانی با جلوگیری از تغییرات در میزان تجمعات دوپامین مغزی که منجر به عوارض جانبی در پارکینسون می‌شود، جایگزین بهتری برای درمان‌های فارموکولوژیکی موجود ارائه می‌دهد. با پیشرفت سریع در تشخیص علل ژنتیکی پارکینسون، قطعاً تعداد هدف‌های ممکن برای ژن درمانی افزایش خواهد یافت. در نهایت، این روش‌ها پتانسیل این را خواهند داشت تا میزان صدمه کامل عصبی در مناطق آسیب دیده مغز را مهار کنند.

کلمات کلیدی: ژن درمانی، بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease)، ویروس مجتمع با آدنو (AAV)، گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز (GAD)، آروماتیک آمینواسیددکربوکسیلاز (AADC)، Neurturin.