ژنتیک نوین
دوره دهم، شماره ٤، زمستان ١٣٩٤
صفحه ٦٠٠-٥٩٧

بررسی ژن پلیمراز گامای میتوکندری در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

Investigation of mitochondrial DNA polymerase gama (POLG) in patients with multiple sclerosis

حسین سلطان‌زاده[۱]، محمد حسین صنعتی[۱*]، میترا عطایی[۱]، مسعود هوشمند[۱]، سیدمسعود نبوی[۲]، کاظم پریور[۳]

۱- به ترتیب استادیار، دانشیار، کارشناس ارشد، دانشیار، پژوهشگاه مهندسی ژنتیک و زیست فناوری
۲- دانشیار، دانشگاه شاهد
۳- استاد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران

Soltanzadeh H[1], Sanati MH[*1], Ataei M[1], Hushmand M[1], Nabavi M[2], Parivar K[3]

1. Assistant Professor, Associate Professor, Graduated MSc Student, Associate Professor, National institute of Genetic Enginering and Biotechnology,Iran
2. Associate Professor, Shahed University
3. Professor, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: mhsanati@yahoo.com

(تاریخ دریافت: ٩٤/٥/٦ - تاریخ پذیرش:٩٤/١٠/٦)

چکیده

بیماری مالتیپل اسکلروزیس MS(MS) بیماری خود ایمن چند عاملی سیستم اعصاب مرکزی است که در بالغین جوان شیوع دارد و در اثر عوامل ناشناخته در افرادی با وجود زمینه مساعد ژنتیکی ایجاد می‌شود. شواهدی وجود دارد که نقش میتوکندری را در این بیماری پررنگ می‌کند. انتقال بیشتر بیماری از مادر به فرزند تا از پدر به فرزند و شباهت موجود بین نقص‌های بینایی ایجاد شده در بیماران MS با آنچه در مبتلایان به بیماری میتوکندری لبر LHON وجود دارد و همچنین ضعف و ناتوانی در دست و پای این بیماران، از دلایلی هستند که نشان‌دهنده نقش احتمالی میتوکندری در بیماری MSمی‌باشد. آنزیم پلیمراز گامای میتوکندری کاندید احتمالی بیماری MSاست. بررسی ژن کد کننده این آنزیم می‌تواند توضیحات جدیدی برای درک بهتر دلایل علایم بالینی این بیماری باشد. جهش در این ژن با ٥٠ بیماری مختلف در ارتباط است. برای بررسی این احتمال که جهش در ژن با افزایش استعداد به این بیماری همراه باشد اگزون‌های ٧، ٨، ٩ و ١٣ بر روی ٦١ نمونه فرد مبتلا به MS و ٤٠ نمونه کنترل سالم نواحی مزبور تکثیر و در نهایت تمام نمونه‌ها جهت وجود یا فقدان جهش توالی‌یابی شدند. مقایسه نتایج حاصل از توالی ژن در نمونه‌های بیمار کاملا مشابه با نمونه‌های کنترل سالم و توالی‌های گزارش شده بود به طوری‌که تفاوت معنی‌داری بین گروه سالم و بیمار نشان نداد. البته عدم وجود جهش در این اگزون‌ها نمی‌تواند ارتباط بیماری و این ژن را منتفی کند بلکه نیاز به تحقیقات بیشتر درجمعیت‌های بزرگتر و با در نظر گرفتن تمام اگزون‌ها دارد.

واژه‌های کلیدی

مالتیپل اسکلروزیس
پلیمراز گامای میتوکندری
جهش
DNA

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1394.10.4.15.7]

بیماری مالتیپل اسکلروزیس ام اس(MS) بیماری خود ایمن چند عاملی سیستم اعصاب مرکزی به‌واسطه سلول‌های تی می‌باشد که عوامل محیط و ژنتیک درآن سهیم هستند. سه مشخصه اصلی آن التهاب، تخریب میلین و افزایش سلول‌های گلیال است (Composton et al. 1994; Alastair and Alasdair 2002).آغاز بیماری بین سنین ۲۰ تا ۳۰ سال است. همانند اغلب بیماری‌های با واسطه سیستم ایمنی معمولا زنان بیشتر از مردان بدان مبتلا می‌شوند. شیوع MS درخویشاوندان درجه یک ۲۰ بار بیشتر از جمعیت عمومی است مهمترین نواحی کد کننده ژنتیکی که تا به امروز در ارتباط با استعداد ابتلا بهMS شناخته شده آلل‌های MHC است (Carrara et al. 1995).

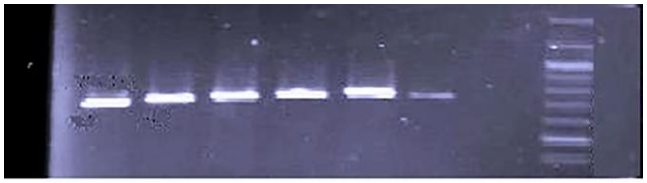
شواهدی وجود دارد که نقش میتوکندری را در این بیماری پررنگ می‌کند. مشاهده انتقال بالاتر بیماری MS از مادر به فرزند تا از پدر به فرزند و شباهت بالینی بین نقص‌های بینایی ایجاد شده در بیماران MS با نقص‌های که در مبتلایان به بیماری میتوکندری (LHON) یا لبر مشاهده می‌شود دلیل دیگری است که این فرضیه را تقویت می‌کند. بیشتر از ۵۰ درصد شجره نامه‌های مبتلا به لبر واجد یک یا تعداد بیشتری بیمار مبتلا به MS می‌باشد. احتمال می‌رود وجود جهش‌های لبر برای استعداد ابتلا به MSموثر باشد. همراهی هاپلوتایپ‌های K و J مربوط به (DNA میتوکندریایی) با ام اس(MS) و لبر بیان کننده زمینه ژنتیک میتوکندریایی مشترک دو بیماری است. این داده‌ها فرضیه نقش میتوکندری در ابتلا به ام اس(MS) را تایید می‌کند.(Devries et al. 1996; Bauer et al. 2000)

شباهت علائم بالینی بیماری‌های میتوکندریایی با علایم بالینی بیماری MS نظیر خستگی، مشکلات بینایی و دمانس نشان می‌دهد که ارتباط MS با اختلالات میتوکندریایی بیشتر از یک اتفاق است(Devries et al. 1996).

بسیاری از افراد مبتلا به MS قدرت عضلانی خود را در بازوها و پاها همراه با پیشرفت بیماری از دست می‌دهند. فقدان قدرت عضلانی نه تنها در هنگام حمله رخ می‌دهد بلکه به عنوان پیشرفت تدریجی و بدون بهبود اتفاق می‌افتد.

آنزیم پلیمراز گاما میتوکندری (POLG) کاندید احتمالی بیماری MS است. بررسی ژن کدکننده این آنزیم می‌تواند توضیحات جدیدی برای درک بهتر دلایل علائم بالینی این بیماری باشد. با توجه به مطالعات فوق‌الذکر این کار با اهداف زیر انجام شده: ۱) دسترسی به سنجش‌های جدید و ارتباط جهش‌ها با بیماری؛ ۲) از آنجا که اطلاعات بسیار محدودی در خصوص ارتباط ژن پلیمراز گامای میتوکندری با بیماری MS وجود دارد شناسایی حتی یک جهش برای تعیین استراتژی‌های جدید جهت غربالگری بیماری و اتخاذ روش‌های درمانی مناسب برای پیشگیری از عوارض آتی می‌تواند کمک شایانی به این بیماری کرده و همچنین نتایج دقیق‌تری در ارتباط با نقش POLG در بیماری MS ارائه می کند.

اگزون‌های ۷، ۸، ۹ و ۱۳ بر روی ٦١ نمونه فرد مبتلا به MS و ٤٠ نمونه کنترل سالم مورد بررسی قرار گرفت. با طراحی آغازگرها نواحی مزبور تکثیر شدند (شکل ۱) و در نهایت تمام نمونه‌ها جهت وجود یا فقدان جهش توالی‌یابی شدند.



شکل۱- نتیجه حاصل از تکثیر قطعه ۷۵۰ جفت بازی اگزون‌های ۷، ۸ و ۹ با استفاده از تکنیک PCR. ستون آخری کنترل منفی این واکنش می‌باشد. ستون انتهای سمت راست نشانگر DNA می‌باشد.

محققان جهش‌های POLG و نقش آن را در بیماری‌های مختلف بررسی کرده‌اند. بیش از ۵۰ نوع بیماری با جهش‌های موجود در این ژن در افزایش استعداد به بیماری‌هایی مانند دیابت، الزایمر، پارکینسون، سندرم الپرس انسفالو پاتی و کاردیومیوپاتی از دست رفتن شنوایی ضعف ماهیچه کوری به اثبات رسیده است (Alessio et al 2003; Chan et al. 2005; Hassan et al. 2006). آتاکسی تلانژکتازی یک بیماری با الگوی وراثتی مغلوب اتوزومی است. این بیماری از نظر خصوصیات بالینی شبیه بیماری MS می‌باشد. مطالعه با میکروسکوپ الکترونی در میتوکندری بیماران آتاکسی نشان داد که در این بیماران میتوکندری‌های غیرطبیعی که از لحاظ مورفولوژی تغییر شکل داده‌اند وجود دارد که این عمل باعث کاهش عملکرد میتوکندری می‌شود. آتاکسی علاوه براینکه در زمره بیماری‌های نورولوژیک قرار گرفته در دسته بیماری‌های

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1394.10.4.15.7]

میتوکندری هم طبقه‌بندی می‌شود. جهش‌های معروف و عمومی (A467T و w748s) آنزیم POLG در بیماری‌های مختلف گزارش شده‌است. این جهش‌ها به ترتیب در اگزون هفت و سیزده قرار دارد. این جهش‌ها با بسیاری از بی‌نظمی‌های میتوکندری ارتباط داشته و در بیماری اتوایمن آتاکسی و بیماری‌های مانند انسفالو پاتی سندرم الپرس و صرع و ... در موارد متعدد گزارش شده‌است (Anna et al. 2005).

این اطلاعات وجود این جهش را به عنوان علت بیماری‌های نورولوژیکی تایید می‌کند. اخیرا نیز جهش‌هایی در دمین جدا کننده این آنزیم پیدا شده که علت مهمی بر فنوتیپ تجزیه نورونی وراثتی بیماری اتاکسی پارکینسون را می‌تواند توضیح دهد (Baruffini et al. 2006).

نقص در POLG که باعث تغییر ویژگی ملکولی و عملکردی این آنزیم می‌شود می‌تواند توضیحات جدیدی جهت درک بهتر ارتباط بین التهاب و دژنراسیون عصبی را بیان کند.

به نظر می‌رسد جهش‌های w748s و A467T در افراد مبتلا به MS به عنوان فاکتورهای مستعد ژنتیکی در احتمال پیشرفت در بیماران MS باشد. بررسی ارتباط ژن *POLG* با بیماریMS برای اولین بار انجام شود. لذا بیماران مذکور از لحاظ وقوع جهش‌های مذکور در اگزون‌های ٦، ٧، ٨ و ١٣ مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج حاصل تفاوت معنی‌داری بین گروه سالم و بیمار نشان نداد به‌طوری‌که هیچ جهشی محرز نشد که این وضعیت از چندین جهت قابل بررسی است. اعتقاد بر آن است که این دسته از جهش‌ها به تنهایی قادر به ایجاد بیماری نبوده و وقتی با جهش‌های ثانویه دیگر در یک فرد همراه شود سبب بروز بیماری می‌شود. این جهش در اروپایی‌ها به عنوان یک هاپلوتایپ مطرح بوده و در جمعیت نژاد اروپایی با فرکانس یک درصد گسترش یافته‌است (Andrews et al.2005).

در مطالعه‌ای که توسط Lee et al. (2007) بر روی بیماران آتاکسی تلانژکتازی در تایوان انجام شده هیچ گونه جهشی در بیماران مشاهده نشد. چنین شرایطی چندین مفهوم را برای ما بیان می‌کند: اولا احتمالا این جهش می‌تواند ویژه یک جمعیت باشد؛ ثانیا یک موسس باستانی در شمال اروپا، انگلستان، بلژیک، فلاند، نروژ برای آن وجود داشته به‌طوری‌که این جهش در بیماران اروپایی از اجداد آن‌ها مشتق شده‌است. این اطلاعات نشان می‌دهد که این جهش علت عمومی اتاکسی و آلپرس سندرم در غرب محسوب می‌شود (Yi-Chung and Yi-Chun 2007).

عدم وجود این جهش در آسیا نمی‌تواند جمعیت ایرانی را نسبت به استعداد ژنتیکی برای ابتلا به این جهش‌ها مستثنی سازد بلکه باید در جمعیت‌های بزرگتر نیز این بررسی تکرار شود. این ژن بسیار محافظت شده بوده به طوری که این ژن در طی نسل‌ها و در افراد در گونه‌های مختلف یکسان و بدون تغییر مانده‌است. از طرف دیگر نتایج متفاوت بین بیماران آسیایی و دیگر کشورها به خصوص کشورهای اروپایی و آمریکایی می‌تواند دال بر تفاوت ژنتیکی نژاد ایرانی با نژاد اروپایی و آمریکایی باشد.

بهتر است سایر اگزون‌های ژن *POLG* با استفاده از cDNA یا حتی نواحی اینترونی جهت بررسی وجود جهش‌های احتمالی ناشناخته در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار گیرد. توارث این بیماری بر اساس یک مدل ساده ژنتیکی نیست. احتمالا این یک بیماری پلی‌ژنیک بوده و هر ژن به میزان کمی بر قابلیت ابتلا فرد می‌افزاید. به دلیل اینکه ژن مورد مطالعه هسته‌ای بوده و از الگوی وراثت مندلی پیروی می‌کند استفاده از بیماران با نسبت خانوادگی در شناسایی جهش‌ها مناسب‌تر به نظر می‌رسد.

نهایتا نقش POLG در بیمار MSهنوز جای بحث دارد. بررسی موقعیت و عملکرد POLG باتوجه به ناشناخته بودن علت بیماری MSو فقدان درمان قطعی برای آن، جهت شناختن علت یا عوامل موثر در ایجاد بیماری و سرانجام راهی برای پیشگیری و درمان آن مفید می باشد.

سپاسگزاری

هزینه این مطالعه از مرجع اعتبارات پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک تامین شده‌است.

منابع

Alastair C, Alasdair C (2002) Multiple Sclerosis. Journal of the Lancet 359: 1221-1231.

Andrews HE, Nichols D, Bates DM (2005) Mitochondrial dysfunction plays a key role in progressive axonal loss in Multiple Sclerosis. Journal of Medical Hypotheses 64: 669-677.

Anna H, Hakonen T, Luoma B (2005) Mitochondrial DNA

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1394.10.4.15.7]

Polymerase W748S Mutation: a common cause of autosomal recessive rtaxia with ancient. European Origin Journal of Human Genetic 77: 430-41.
Baruffini E, Lodi T, Dallabona C, Puglisi A, Zeviani M, Ferrero I (2006) Genetic and chemical rescue of the Saccharomyces cerevisiae phenotype induced by mitochondrial DNA polymerase mutations associated with progressive external ophthalmoplegia. Journal of humans Molecular Genetic 15: 46-55.
Bauer MF, Hofman S, Neupert W (2000) Portein translocation into mitochondria the role of TIM complexes. Journal of Trend Cell Biology 10: 25-31
Carrara F, Eoli M, La Mantia L (1995) The contribution of LHON mitochondrial DNA mutation to multiple sclerosis. Journal of Human Genetic 57: 336-337
Chan SS, longley My, Copeland WC (2005) The common A467T mutation in the human mitochondrial DNA polymerase (POLG) compromises catalytic efficiency and interaction with the accessory subunit. Journal of Biomedical Chemistry 280: 31-41.
Composton A, Kellar-wood H, Wood N (1994) Multiple sclerosis. Journal of Baillieres Clinical Neurology 3: 353-371.
Devries DD, went LN, Bruny GW (1996) Genetic and biochemical impairment of mitochondrial complex 1 activity in a family with leber hereditary optic neuropathy and hereditary spastic dystonia. Journal of Human Genetic 58: 703-711.
Hassan H, Kumleh, Gholam H, Houshmand M, Sanati H (2006) Complex I deficiency in Persian multiple sclerosis patients. Journal of the Neurological Sciences 243: 65-69.
Yi-Chung Lee acd, Yi-Chun Lub (2007) Common mitochondrial DNA and POLG1 mutations are rare in the Chinese patients with adult-onset ataxia on Taiwan. Journal of the Neurological Sciences 254: 65-68.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1394.10.4.15.7]