

ივანე ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი

პარკინსონის დაავადება და გენეტიკა

ნინო ჩიღვინაძე

თბილისი 2019

## სარჩევი

შესავალი.....	3
დამემკვიდრების ტიპები.....	5
პარკინსონის დაავადებაში ჩართული გენები.....	6
LRRK2 გენი.....	6
SNCA გენი.....	7
PARK7 გენი.....	7
PINK1 გენი.....	8
PRKN გენი.....	8
გენეტიკური ტესტები პარკინსონის დაავადებისათვის.....	9
მკურნალობა პარკინსონის დაავადებისათვის.....	10
გამოყენებული ლიტერატურა.....	11

## შესავალი

პარკინსონის დაავადება - ეს არის ნერვიული სისტემის პროგრესირებადი დაავადება, რომელიც ეფექტს ახდენს მოძრაობაზე. სიმპტომები იწყება თანდათანობით. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად პაციენტს უჭირს სიარული, საუბარი, შესაძლებელია ჰქონდეს ქცევითი და მენტალური ცვლილებები, უძილობა, დეპრესია, დაღლილობა, მეხსიერებასთან დაკავშირებული პრობლემები.

დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს როგორც ქალებში ასევე მამაკაცებში, თუმცა აღსანიშნავია რომ ალბათობა დაავადების გამოვლენისა მეტია მამაკაცებში (50 % - ით უფრო ხშირია).

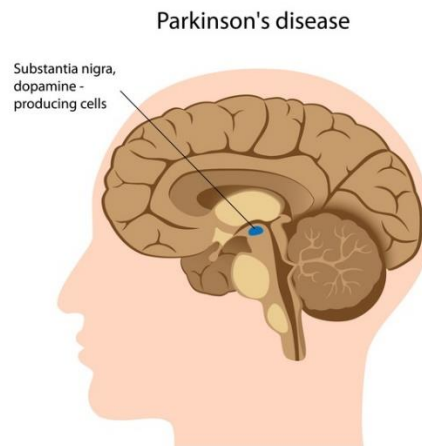
პარკინსონი ასაკთან ასოცირებული დაავადება. ადამიანების უმეტესობაში პარკინსონი ვლინდება 60 წლის ასაკიდან, თუმცა არის შემთხვევები (5-10%) როდესაც დაავადება ვლინდება 50 წლამდე - ეს უკანასკნელი კი შეიძლება გამოწვეული იყოს სპორადული ფაქტორით. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემების მიხედვით, მსოფლიოში 4-5 მილიონამდე პარკინსონით დაავადებული ადამიანი ცხოვრობს (WHO 2016). ასევე განსაკუთრებით აღსანიშნავია ამერიკის შეერთებული შტატები სადაც ყოველწლიურად 60 000 ახალი შემთხვევა ფიქსირდება (13 შემთხვევა ყოველ 100 000 მოსახლეზე). საქართველოში დაუზუსტებელი ინფორმაციით 6000 -მდე ადამიანია პარკინსონით დაავადებული. მეცნიერების თქმით პარკინსონით დაავადებულთა რიცხვი თანდათანობით მატულობს, თუმცა ზუსტი მიზეზი რიცხვის მატებისა არ არის დადგენილი.

ვინაიდან გამომწვევი მიზეზები ჯერ ბოლომდე არ არის დადგენილი პარკინსონის დაავადება ერთ-ერთ მნიშვნელოვან კვლევის ობიექტადაა მიჩნეული. ის შეიძლება მივიჩნიოთ მულტიფაქტორულ დაავადებად. პარკინსონის გამომწვევ მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს როგორც გარემო, ასევე გენეტიკური ფაქტორები. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ პარკინსონით დაავადებულთა 15%-ის სამედიცინო ისტორიაში მითითებულია ოჯახური ფორმების არსებობა (შესაძლებელია მშობლები ან ნათესავები იყვნენ დაავადებულნი).

ნერვოლოგიური კვლევებით დადგენილია რომ, თავის ტვინში „ნიგრას“ (შავი სუბსტანცია) (სურ.1) ნეირონები იწყებენ სიკვდილს, რაც განაპირობებს დოფამინის

სინთეზის შემცირებას, თავის ტვინსა და კუნთებს შორის კი კომუნიკაცია სუსტდება. (Joseph V. 2018) პარკინსონით დაავადებულ ადამიანებს, ხშირ შემთხვევაში აღენიშნებათ ნერვიული დაბოლოებების დაკარგვა, რომელბიც ასინთეზირებენ ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ნივთიერებას ნორეპინეფირს, რომელიც უზრუნველყოფს ორგანიზმში მიმდინარე ავტომატურ ფუნქციებს - გულის რითმულ მუშაობას, საჭმლის მონელებას და სხვა.

პარკინსონით დაავადებულთა ნეირონებში ვითარდება ე.წ „Levy bodies”, (ეს არის ცილების აგრეგატები, რომლებიც ვითარდება ნეირონების შიგნით. ის მოიცავს, ცილა ალფა-სინუკლეინს) მეცნიერები ჯერ კიდევ ცდილობენ გაარკვიონ, ამ ცილის მოქმედება, რამდენად არის დაკავშირებული ნეირონების სიკვდილთან ან რომელი გენის მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ე.წ. „ლევით ორგანოების“ სინთეზი.



სურ.1 დოფამინის მასინთეზირებელი უჯრედები „ნიგრა“.

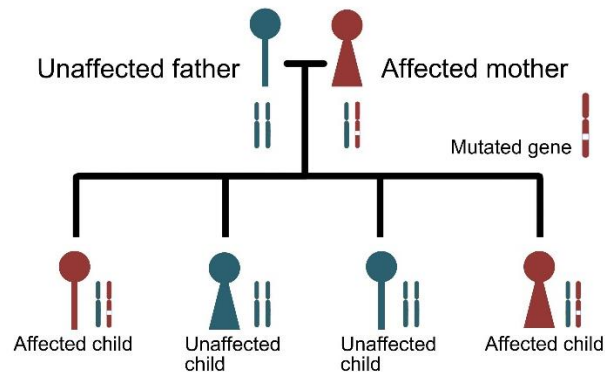
გენის მუტაცია განაპირობებს იმ უჯრედული მექანიზმის მოშლას, რომელიც პასუხილმგებელია ცილა დოფამინის სინთეზზე. სხვა გენების მუტაციამ კი შესაძლებელია ეფექტი მოახდინოს მიტოქონდრიაზე, როგორც ენერჯის წყაროზე უჯრედში. მიტოქონდრიულმა დისფუნქციამ კი თავის მხრივა გამოიწვიოს დოფამინის მასინთეზირებელ ნეირონების განადგურება (H. Moon; S. Paek; 2016).

მიტოქონდრიებში მიმდინარეობს უჯრული ენერჯის 95%-ის სინთეზი (ადენოინტრიფოსფორმჟავა, ატფ). როდესაც მიტოქონდრია ვერ ასრულებს თავის ფუნქციას უჯრედში გამომუშავდება სულ უფრო ნაკლები ენერჯია, რასაც საბოლოოდ მიყვავართ უჯრედის ფუნქციონირების დარღვევასთან.

## დამემკვიდრების ტიპები

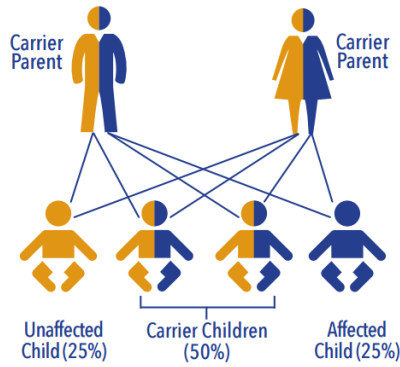
პარკინსონის დაავადების ერთ-ერთ გამომწვევ ფაქტორად სპორადულ ფაქტორს მიიჩნევენ, თუმცა რამდენად ატარებს ეს მემკვიდრულ ხასიათს, არ არის დადგენილი. სხვადასხვა გენის ცვლილება განსაზღვრავს თუ როგორი იქნება დამემკვიდრების ტიპები.

LRRK2 ან SNCA გენების ჩართულობა, პარკინსონის დაავადების დროს, განსაზღვრავს მემკვიდრეობის აუტოსომურ-დომინანტურ ტიპს (სურ. 2). დაავადების გამოსავლენად საკმარისია მხოლოდ ერთი დაავადებული გენის არსებობა. შესაძლებელია დაავადება, ერთი დაავადებული მშობლისაგან გადაეცეს თაობებს.



სურ.2 აუტოსომურ-დომინანტური დამემკვიდრება

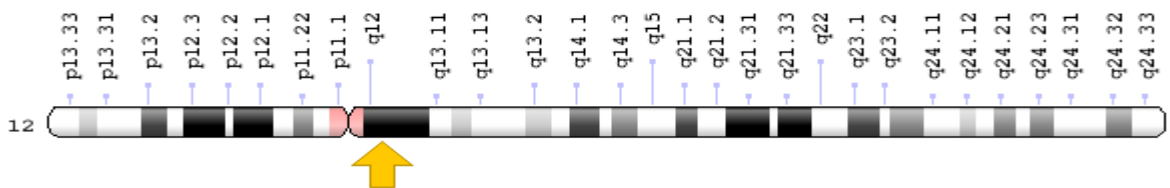
PARK7, PINK1, ან PRKN გენების მუტაციის დროს აღსანიშნავია აუტოსომურ-რეცესიული ტიპი (სურ.3). ამ შემთხვევაში ორივე მშობელი მუტაციის მატარებელია, მაგრამ არ არის დაავადებული. დაავადების განვითარების რისკი ამ შემთხვევაში 25%-ია. იგი დაავადებული გენის ერთ ასლს მამისაგან, ხოლო მეორეს - დედისაგან მიიღებს. დაავადება ვითარდება მხოლოდ ორივე დაზიანებული გენის არსებობის შემთხვევაში.



სურ.3 აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება

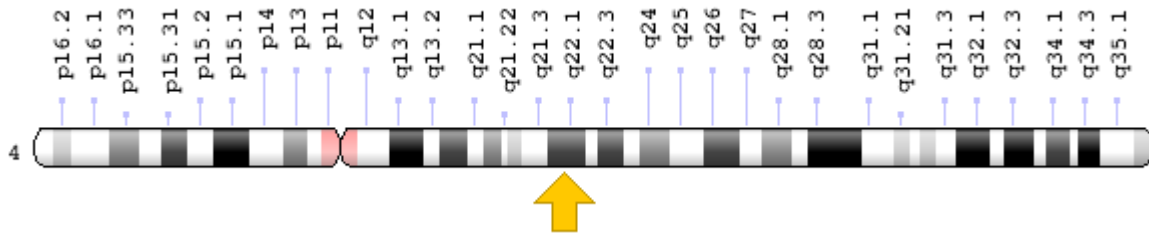
### პარკინსონის დაავადებაში ჩართული გენები

**LRRK2** გენი ლოკალიზებულია მე-12 ქრომოსომის გრძელ მხარში, მეთორმეტე პოზიციაზე. (სურ.4) ის პასუხისმგებელია ისეთი ცილის სინთეზზე როგორცაა **დარდარინი**. LRRK2 გენი განსაკუთრებით აქტიურია თავის ტვინის ნეირონებში. ბოლო კვლევებით დადასტურებულია, რომ ცილა დარდარინს აქვს ფერმენტის ფუნქცია, როგორცაა კინაზას აქტივობა, რაც ხელს უწყობს ფოსფორილიზაციის რეაქციებს. დარდარინი ეხმარება სხვადასხვა ცილებს, რომ დაუკავშირდნენ ერთმანეთს. LRRK2 გენის დაზიანება, ხშირ შემთხვევაში ასოცირებულია პარკინსონის დაავადებისათვის დამახასიათებელი სიმპტომატიკასთან. (J. Trinh; 2006). მეცნიერებმა აღმოაჩინეს 100-მდე მუტაცია, რაც ასოცირებულია გვიან პარკინსონიზმთან, ეს ფორმა ვითარდება 50წლის ასაკის ზემოთ. მუტაციის დროს ხდება ამინომჟავების ჩანაცვლება, რაც იწვევს ცილის სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილებას.



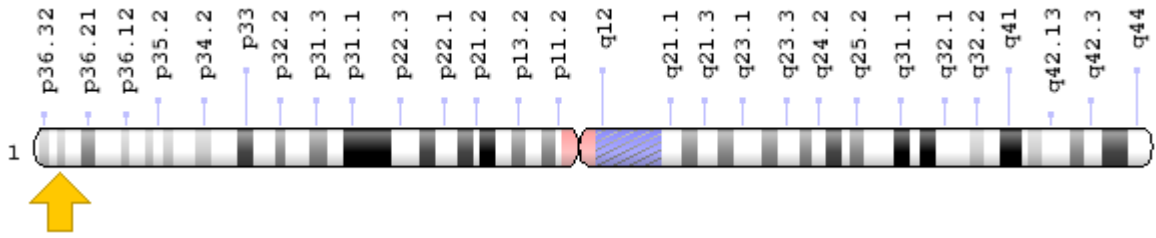
სურ.4 LRRK2 გენის ლოკალიზაცია მე-12 ქრომოსომში

**SNCA** გენი ლოკალიზებულია მე-4 ქრომოსომის გრძელ მხარში, 22.1 ლოკუსში (სურ.5). ის პასუხისმგებელია პატარა ცილა ალფა-სინუკლეინის სინთეზზე, რომელიც უხვად გვხვდება თავის ტვინში, მცირე რაოდენობით კი გულში, კუნთებსა და სხვა ქსოვილებში. ის ლაგდება თავის ტვინის ნეირონებში, კერძოდ პრესინაფსურ ტერმინალებში. დღემე ბოლომდე არ არის შესწავლილი თუ რა ფუნქციები აქვს აღიშნულ ცილას, თუმცა კვლევები ცხადყოფს, რომ კავშირი სინაფსურ ვეზიკულებსა და პრესინაფსურ ვეზიკულებს შორის, სწორედ ცილა ალფა-სინუკლეინზეა დამოკიდებული, ასევე აკონტროლებს დოფამინის გამოყოფას. ბოლო მონაცემებით მცნიერებმა ექსპერიმენტისათვის გამოიყენეს „CRISPR“ გენი, რათა ტოქსიკური ალფა სინუკლეინის დაგროვება აღარ მომხდარიყო კულტურაში, რამაც შეაჩერა უჯრედის სიკვდილი. (A.Raya;2019). SNCA გენის 30 -მდე სახის მუტაციაა აღოჩენილი, რომელიც იწვევს ადრეულ ფორმებს პარკინსონის დაავადებისა.



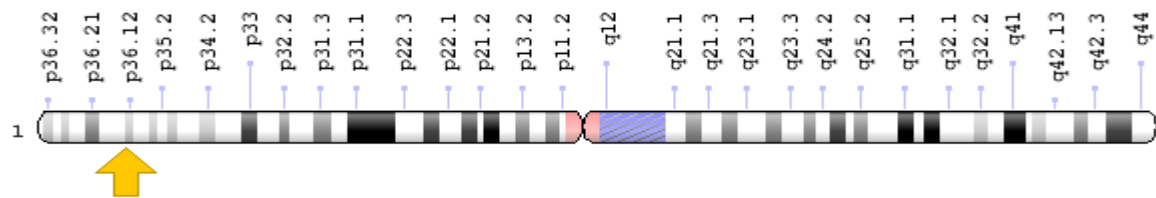
სურ.5 SNCA გენის ლოკალიზაცია მე-4 ქრომოსომაში

**PARK7** გენი ლოკალიზებულია პირველ ქრომოსომაში, 36.23 ლოკუსში (სურ.6). ის ასინთეზირებს DJ-1 ცილას, რომელიც მოთავსებულია როგორც თავის ტვინის ნეირონებში, ასევე სხვადასხვა ქსოვილებში. DJ-1 ცილას გააჩნია რამდენიმე ფუნქცია, მათ შორის მნიშვნელოვანია უჯრედების დაცვა ჟანგვითი სტრესისგან. ჟანგვითი სტრესის დროს ხდება უჯრედებში თავისუფალი რადიკალების დაგროვება, რაც იწვევს უჯრედის სიკვდილს, ეს პროცესი კი დაკავშირებულია დოფამინის მასინთეზირებელნი ნეირონების სიკვდილთან. **PARK7** გენის 25-ამდე მუტაციაა აღმოჩენილი.



სურ.6 PARK7 გენის ლოკალიზაცია პირველ ქრომოსომაში

**PINK1** გენი ლოკალიზებულია პირველი ქრომოსომის 36.12 ლოკუსში (სურ.7). ის პასუხიმგებელია ცილა „PTEN“ სინთეზზე. აღნიშნული ცილა მოთავსებულია მიტოქონდრებში, და იცავს უჯრედს ჟანგვითი სტრესისაგან. მკვლევარებმა აღმოჩინეს PINK1 გენის 70-მდე მუტაცია, რომელმაც შესაძლებელია გამოიწვიოს პარკინსონის დაავადება და მასთან ასოცირებული სიმპტომები როგორც ტრემორი, კუნთების დაჭიმულობა. PINK1 გენის მუტაცია დეკავშირებულია პარკინსონის დაავადების ადრეულ ფორმებთან, რომელიც როგორც წესი ვლინდება 50 წლის ასაკამდე. სავარაუდოა რომ მუტაცია იწვევს ჟანგვით სტრესს და ნეირონების სიკვდილს, თუმცა მოლეკულური მექანიზმი ჯერ ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

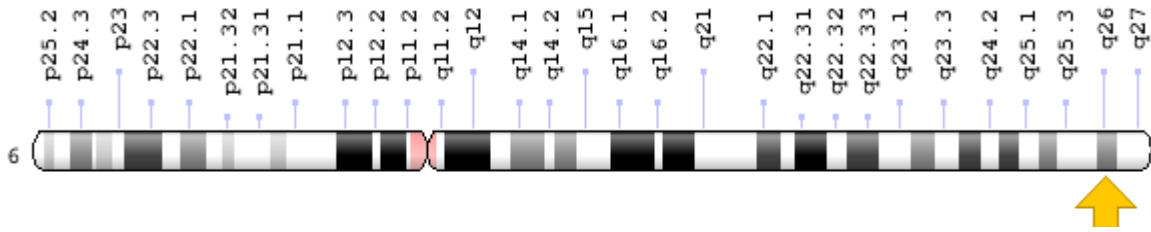


სურ.7 PINK1 გენის ლოკალიზაცია პირველ ქრომოსომაში

**PRKN** გენი ლოკალიზებულია მე-6 ქრომოსომის გრძელ მხარში 26 ლოკუსში (სურ.8). ერთ-ერთი ყველაზე დიდი გენია, რომელიც ასინთეზირებს ცილა პარკინს. PRKN გენის 200 ამდე მუტაციაა ცნობილი, რომელიც უმეტესად ასოცირებულია პარკინსონის დაავადების ახალგზარდულ ფორმებთან, იშვიათ შემთხვევებში შეიძლება გამოიწვიოს პარკინსონიზმის გვიანი ფორმები (50 წლის ასაკის ზემოთ). ზოგიერთი მეცნიერის აზრით



**PRKN** გენის მუტაცია, დოფამინის მასინთეზირებელ ნერვული უჯრედებში აზიანებს მიტოქონდრიებს, რაც იწვევს დოფამინის გამოყოფის შემცირებას.



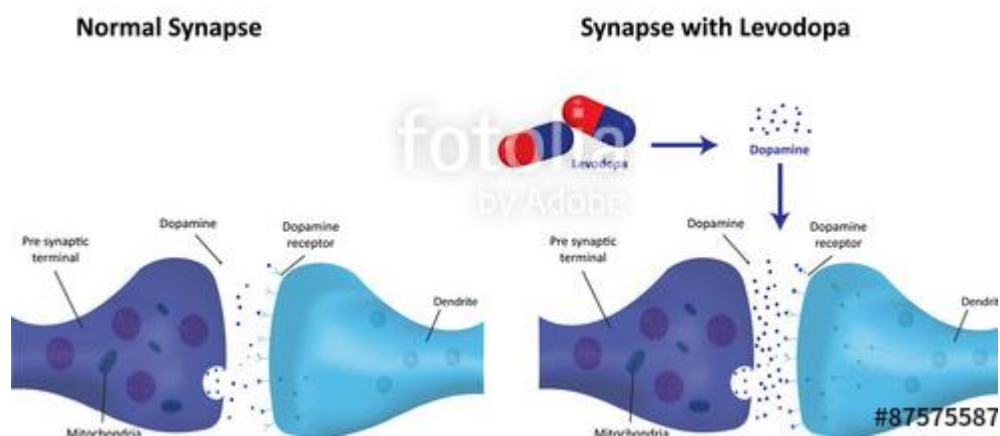
სურ.8 PRKN გენის ლოკალიზაცია მე-6 ქრომოსომაში

### გენეტიკური ტესტები პარკინსონის დაავადებისათვის

პარკინსონის დაავადებისათვის პირველად გენეტიკური ტესტი შეიქმმა ორი გენისათვის PRKN და PINK1 გენებისათვის, PRKN გენი ერთ-ერთი ყველაზე დიდი გენია, ამიტომ მისი ტესტირება საკმაოდ რთულია. ორივე გენის მუტაციები, ასოცირდება, პარკინსონიზმის ადრეულ ფორმებთან, ამიტომ მათი ტესტირებით მხოლოდ ამ ფორმების განვითარების რისკის დადგენაა შესაძლებელი. დღეისათვის უკვე ხელმისაწვდომია ტესტირება PARK7, SNCA and LRRK2 გენებისათვის.

## მკურნალობა პარკინსონის დაავადებისათვის

ერთ-ერთი მთავარი პრეპარატი ეს არის „ლევოდოფა“, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას პარკინსონიზმის ყველა საფეხურზე. ეს პრეპარატი ანაცვლებს დოფამინს, რომლის გამომუშავებაც პრაქტიკულად აღარ ხდება თავის ტვინში (სურ.9). „ლევოდოფას“ პაციენტები იღებენ „კარბიდოფას“-თან ერთად, რომელიც პრეპარატის უკუჩვენებების შემსუბუქებას უწყობს ხელს, როგორცაა ლებინება, სისუსტე და სხვა. „ლევოდოფას“ როგორც დანიშვნა ასევე შეწყვეტა, ხდება ექიმთან კონსულტაციის შემდეგ, ვინაიდან პრეპარატის უეცარმა შეწყვეტამ, შესაძლებელია გამოიწვიოს მრავალი არასასურველი უკუჩვენება, როგორცაა: გადაადგილებისა და სუნთქვის გაძნელება. გარდა ლევოდოფასი, რა თქმა უნდა არსებობს სხვა პრეპარატებიც (დოფამინის აგონისტები, MAO-B ინჰიბიტორები და სხვა). პრეპარატების გარდა, პარკინსონით დაავადებულ ადამიანებს უტარდებათ სხვადასხვა სახის თერაპიები.



სურ.9 ლევოდოფას აქტივაციის მექანიზმი

გამოყენებული ლიტერატურა :

1. Ahn TB, Kim SY, Kim JY, Park SS, Lee DS, Min HJ, Kim YK, Kim SE, Kim JM, Kim HJ, et al. 2008. “ $\alpha$ -Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease.” *Neurology* 70: 43–49
2. C. Klein, A. Westenberger, “Genetics of Parkinson disease” .*Journal of Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012
3. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:600–609.
4. Nekrasov, M., Iland, D., Metzger, M., Parks, L., & Belding, E. (2018). A user-driven free speech application for anonymous and verified online, public group discourse. *Journal of Internet Services and Applications*, 9(1), 21.
5. Michael. J “Parkinson disease” , National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2017. (<https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease>)