

( دکتر مریم اسلامی )

آلزایمر و سندرم داون

همان پلاک های بتا آمیلوئید و تاو پریون ها را نشان می دهند.

مغز افراد مبتلا به سندرم داون ( DS ) همان پیچ و تاب ها و پلاک های تخریب کننده عصبی را ایجاد می کند که با بیماری آلزایمر ( AD ) مرتبط است، و افراد مبتلا به DS معمولاً در دهه چهل یا پنجاه سالگی علائم اختلال عصبی را نشان می دهند.

یک مطالعه جدید از محققان دانشگاه UC سان فرانسیسکو ( UCSF ) اکنون نشان داده است که در هم تنیدگی ها و پلاک های تاو در DS توسط همان بتا آمیلوئید ( A $\beta$  ) و تاو پریون هایی که در AD نقش دارند، هدایت می شوند.

این مطالعه نشان می دهد:

«که چگونه درک بهتر DS می تواند به بینش های جدیدی در مورد توسعه AD منجر شود»

در اینجا شما دو بیماری دارید - سندرم داون و بیماری آلزایمر - که دلایل کاملاً متفاوتی دارند، و با این حال ما بیولوژی بیماری یکسانی را می بینیم. این واقعاً شگفت آور است.

پروسیور و همکارانش در مقاله ای با عنوان :

«ویژگی های A $\beta$  و تاو پریون ها در نوروپاتوژنز سندرم داون» در مورد آخرین یافته های خود در PNAS گزارش کردند و در آن نتیجه گرفتند:

«در توافق با دیگران، ما پیشنهاد می کنیم که تحقیقات در افراد مبتلا به DS ممکن است کمک کند. پاتوژنز SAD را روشن می کند، با توجه به اینکه هم آسیب شناسی عصبی و هم عفونت پریون شباهت زیادی به آنچه در AD [SAD پراکنده] یافت می شود، شکل غالب AD است.»

نویسندگان نوشتند که سندرم داون توسط یک نسخه اضافی از کروموزوم 21 ایجاد می شود و شایع ترین اختلال کروموزومی در انسان است.

در ایالات متحده، 400000 نفر مبتلا به DS و 5.4 میلیون نفر در سراسر جهان وجود دارد. افراد مبتلا به DS که بیش از 40 سال زندگی می کنند معمولاً دچار زوال عقل پیشرونده می شوند که شبیه به بیماری آلزایمر است.

پریون ها به عنوان پروتئین های معمولی شروع می شوند که بدشکل می شوند و خود تکثیر می شوند. آنها از طریق بافت مانند عفونت با وادار کردن پروتئین های معمولی به شکل غلط تا شده مشابه پخش می شوند. مدتی است که مشخص شده است که پلاک های  $A\beta$  و تاو هم در سندرم داون و هم در آلزایمر وجود دارند. در این اختلالات،  $A\beta$  و تاو پریون ها در مغز تجمع می یابند و باعث اختلال در عملکرد عصبی می شوند که اغلب به صورت زوال عقل ظاهر می شود. تیم تحقیقاتی خاطرنشان کرد:

در دو دهه اخیر، مطالعات متعدد نشان داده است که هر دو پروتئین  $A\beta$  و tau ترکیبات بیماری زا و خود تکثیر شونده مشخصه پریون ها را اتخاذ می کنند.

**«پریون ها باعث می شوند تا نسخه های دیگری از پروتئین ساده (مانند  $A\beta$  یا تاو) در یک فرآیند خود تداوم پذیر که در داخل و بین سلول های عصبی پخش می شود، اشتباه شود.»**

طبق گفته مؤسسه ملی پیری، گره خوردن تاو و پلاک های  $A\beta$  در اکثر افراد مبتلا به DS در سن 40 سالگی مشهود است، و حداقل 50 درصد از این جمعیت با افزایش سن به AD مبتلا می شوند. در میان بسیاری از ژن های کروموزوم 21 APP است که یکی از اجزای اصلی آمیلوئید بتا را کد می کند. با یک کپی اضافی از ژن، افراد مبتلا به سندرم داون APP اضافی تولید می کنند، که ممکن است دلیل ایجاد پلاک های آمیلوئید را در اوایل زندگی توضیح دهد. نویسندگان ادامه دادند:

پلاک های  $A\beta$  و تاو NFT ها یک ویژگی نوروپاتولوژیک رایج در اکثر افراد مبتلا به DS بالای 40 سال محسوب می شوند. توزیع تشریحی و خواص بیوشیمیایی پلاک های  $A\beta$  و NFT ها مشابه پلاک های AD است که تصور می شود به زوال عقل پیشرونده و تغییرات بیومارکر مرتبط در تقریباً دو سوم افراد مسن مبتلا به DS کمک می کنند.

پس از اینکه قبلاً نشان داده بودند که ویژگی های نورودژنراتیو AD توسط پریون ها تحریک می شود، محققان می خواستند بدانند که آیا همان پروتئین های نابجا در مغز افراد مبتلا به سندرم داون وجود دارد یا خیر. پروسینر، مدیر مؤسسه UCSF خاطر نشان کرد: مطالعات گسترده ای در مورد این پلاک ها و گره ها در مغز افراد مبتلا به آلزایمر انجام شده است، اما تشخیص اینکه کدام تغییرات در مغز از سنین بالا و کدام ناشی از فعالیت پریون ها هستند، می تواند چالش برانگیز باشد.

برای بیماری های عصبی، بخشی از موسسه ویل برای علوم اعصاب. از آنجایی که ما در سنین پایین تر همان آسیب شناسی پلاک ها و گره ها را در افراد مبتلا به سندرم داون می بینیم، مطالعه مغز آن ها به ما امکان می دهد تصویر بهتری از روند اولیه شکل گیری بیماری داشته باشیم، قبل از اینکه مغز با همه موارد پیچیده شود.

تغییراتی که در طول پیری ایجاد می شوند.» و در حالت ایده آل، شما درمان هایی می خواهید که به این مراحل اولیه رسیدگی کنند.

این تیم با استفاده از تغییراتی در سنجش جدید که در مطالعه آلزایمر خود استفاده کردند، نمونه های بافت اهدایی افراد متوفی مبتلا به سندرم داون را که از بانک های زیستی در سراسر جهان به دست آوردند، بررسی کردند. از 28 نمونه اهداکنندگان 19 تا 65 ساله، محققان توانستند مقادیر قابل اندازه گیری از هر دو  $A\beta$  و  $\tau$  پریون را در تقریباً همه آنها جدا کنند. آنها توضیح دادند: «ما به طور انتخابی پریون های  $A\beta$  و  $\tau$  را از هموزنه های مغز DS رسوب دادیم و تعداد پریون ها را با استفاده از سنجش های زیستی سلولی اندازه گیری کردیم.

در عصاره های مغزی 28 اهداکننده متوفی مبتلا به DS، در محدوده سنی 19 تا 65 سال، متوجه شدیم که تقریباً تمام مغز های DS دارای سطوح قابل اندازه گیری  $A\beta$  و  $\tau$  پریون هستند.

نتایج همچنین نه تنها تایید کرد که پریون ها در تخریب عصبی دیده شده در سندرم داون نقش دارند، بلکه  $A\beta$  باعث ایجاد گره های عصبی فیبریلاری حاوی پروتئین  $\tau$  و همچنین پلاک های آمیلوئید می شود، رابطه ای که مشکوک بود اما اثبات نشده بود. کارلو کوندلو، نویسنده اول، دکتر، همچنین یکی از اعضای مؤسسه UCSF برای بیماری های تخریب کننده عصبی، می گوید:

«این زمینه مدت‌هاست که تلاش کرده است تا بفهمد که تقاطع بین این دو آسیب‌شناسی چیست.

«مورد سندرم داون این ایده را تأیید می‌کند. اکنون شما این کروموزوم اضافی را دارید که  $A\beta$  را هدایت می‌کند، و هیچ ژن  $\tau$  روی کروموزوم وجود ندارد. بنابراین، واقعاً با افزایش بیان  $A\beta$  است که تولید  $\tau$  را آغاز می‌کنید.

نویسندگان همچنین نوشتند: «یافته‌های ما نشان می‌دهد که مغز افراد مبتلا به  $DS$  دارای پریون‌های  $A\beta$  و  $\tau$  است که به نظر می‌رسد از دو پریونی که در هر دو شکل پراکنده و خانوادگی  $AD$  جمع می‌کنند قابل تشخیص نیستند... یافته‌ها که  $A\beta$  و  $\tau$  هستند. پریون‌ها در  $DS$  همبستگی مثبت دارند و  $AD$  با مطالعات ژنتیکی و تجربی موافق است که استدلال می‌کنند پریون‌های  $A\beta$  در اوایل پاتوژنز  $AD$  به وجود می‌آیند و این پریون‌ها تشکیل بعدی پریون  $\tau$  را آغاز می‌کنند.

به گفته کاندلو، بینش جدید ارائه شده توسط نتایج مطالعه جدید گزارش شده، و یافته‌های تحقیقات دیگر در مورد مطالعه مغز افراد مبتلا به سندرم داون، به تصویر بسیار بهتری از نحوه تشکیل پریون‌ها در وهله اول منجر می‌شود. محققان همچنین اذعان کردند که باید دید که آیا بافت مغزی سندرم داون مدل نهایی برای توسعه درمان‌های آلزایمر خواهد بود یا خیر. در حالی که این دو اختلال شباهت‌های زیادی در پاتوبیولوژی پریون دارند، تفاوت‌هایی وجود دارد که ممکن است محدود کننده باشد. آنها اظهار داشتند: "اینکه آیا  $DS$  یک مدل ایده آل برای ارزیابی اثربخشی درمان‌های احتمالی  $AD$  است، هنوز مشخص نیست."

با این وجود، محققان گفتند، مطالعه پلاک‌ها و گره‌ها در  $DS$  یک مسیر امیدوارکننده برای شناسایی پریون‌های خاصی است که در مراحل اولیه بیماری ایجاد می‌شوند. این بینش می‌تواند مناظر جدیدی را برای نه تنها درمان، بلکه شاید حتی دفع  $AD$  باز کند.

کوندلو گفت: «اگر بتوانیم بفهمیم که این تخریب عصبی چگونه آغاز می‌شود، یک قدم بزرگتر به اینکه بتوانیم در نقطه‌ای معنی‌دار مداخله کنیم و در واقع از شکل‌گیری این ضایعات بزرگ مغزی جلوگیری کنیم، نزدیک‌تر شده‌ایم.

نویسندگان همچنین اظهار داشتند:

«... از آنجایی که مغز افراد با عمر طولانی مبتلا به DS افزایش عفونت پریون را نشان می‌دهد، ما معتقدیم که مطالعات مولکولی بیشتری برای افراد مبتلا به DS برای درک بهتر اینکه چگونه مکانیسم‌های بیماری‌زای وابسته به سن در DS باعث ایجاد فنوتیپ پریونی و اگر می‌شوند مورد نیاز است.

از SAD نتیجه چنین کاری ممکن است پیامدهای مهمی برای تولید داروهایی داشته باشد که مناسب‌تر برای بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به DS باشد.

<https://www.genengnews.com/neurological-disorders/alzheimers/alzheimers-and-down-syndrome-exhibit-the-same-amyloid-beta-plaques-and-tau-prions-study-shows/>