

فردریش آتاکسی (FA)!: وضعیت فعلی و چشم انداز آینده

چکیده

Friedreich ataxia (FA) شایعترین نوع آتاکسی ارثی است. اکثر بیماران هموزیگوس GAA را حمل می کنند که در اولین اینترون ژن فراتاکسین^۲ در کروموزوم 9 قرار دارد. به علت تغییرات اپی ژنتیک، بیان فراتاکسین به طور قابل توجهی کاهش یافته است. فراتاکسین یک پروتئین میتوکندریایی است. کمبود آن منجر به تجمع آهن در میتوکندری، اختلال در تامین انرژی و تولید گونه های اکسیژن واکنشی^۳ می شود. این مقاله مروری به بررسی کلیه جنبه های بالینی و ژنتیکی FA می پردازد و مفاهیم فعلی پیدایش زیستی فراتاکسین و عملکرد آن و همچنین استراتژی های درمانی جدید را مورد بحث قرار می دهد.

زمینه

در سال 1863، فریدریش ابتدا یک آتاکسی زودهنگام ارثی مرتبط با کیفواسکلئوزیس^۴ و دژنراسیون چربی قلب را در شش عضو از دو خانواده مرتبط با انحطاط ستون های پشتی و ریشه های پشتی توصیف کرد(1). فردریش اختلال را به عنوان نقص رشدی بصل النخاع^۵ تفسیر کرد. مشابه بیماری تابس دورسالیس^۶، او ضایعات ستون فقرات را عمدتاً التهایی در نظر گرفت. کار فریدریش در طول عمر او توجه کمتری به خود جلب کرد. تنها 30 سال پس از توصیف اصلی فریدریش، پیر ماری^۷ متوجه اثرات علمی کار نیکولوس فریدریش از طریق افتراق FA از اتاکسی غالب شد. (2).

اپیدمیولوژی

در جوامع غربی، شیوع FA بین 1:20000 و 1:725000 متغیر است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دهنده

¹ Friedreich Ataxia

² frataxin

³ reactive

⁴ kyphoscoliosis

⁵ medulla oblongata.

⁶ tabes dorsalis'

⁷ Pierre Marie

شواهدی از شیب پراکندگی از غرب تا شرق در اروپا با بالاترین سطح در جنوب فرانسه، شمال اسپانیا و ایرلند و پایین ترین سطح در اسکاندیناوی و روسیه است (3). فراوانی حامل بین 1:55 (شمال اسپانیا) و 1:336 (روسیه) متفاوت است (3). تجزیه و تحلیل کروموزوم هاپلوتاایپ Y انسانی به پناهگاه دوره یخبندان فرانسو کانتربری⁸ به عنوان منشا جمعیت ناقل FA اشاره می کند (3). FA در جمعیت ایالات متحده آفریقا کم و در شرق دور بسیار نادر است.

فنتوپ

شروع، پیشرفت و مرگ

FA یک اختلال با سیر پیشروی کند است. معمولاً شروع علائم در نوجوانی (با میانگین سنی 15.5 سال⁸، 8 SD سال) با بی ثباتی در راه رفتن است (4). بعضی از افراد ابتدا به دنبال کمک پزشکی برای اسکولیوز⁹ هستند. یک پنجم از بیماران در ابتدا جوانتر از 5 سال هستند (5). زمان متوسط برای از دست دادن توانایی راه رفتن بطور مستقل، 8 سال است (6). بیماران معمولاً پس از یک دوره بیماری متوسط بین 11 تا 15 سال (محدوده 3 تا 44 سال) معمولاً به صندلی چرخدار نیاز پیدا می کنند (5). شروع بیماری در سن 20 سالگی و درگیری قلبی با پیشرفت سریع علائم عصبی همراه است (6). جالب توجه است، علائم بالینی با میزان مشابهی پیشرفت نمی کنند. اختلال تکلم¹⁰ در طی 10 تا 15 سال و دیابت طی 16 سال ظاهر می شود در حالیکه از دست دادن حس عمقی بیش از 40 سال طول می کشد. امید به زندگی در طول سال های اخیر به طور قابل توجهی بهبود یافته است. علل اصلی مرگ و میر عبارتند از: پنومونی آسپیراسیون، عوارض قلبی (60٪)، کمای دیابتی، سکته مغزی و عوارض تروما (6 و 7). وجود دیابت و / یا اتساع کاردیومیوپاتی بر روی بقا اثر منفی دارد. در کل، پیش آگهی در زنان بهتر است (8).

فنتوپ های غیر معمول

⁸ Franco-Cantabrian ice age refuge

⁹ scoliosis

¹⁰ Dysarthria

با شناسایی پس زمینه ژنتیکی [9]، اشکال غیر عادی FA قابل شناسایی شدند. سپس مشخص شد که فقط 75٪ بیماران می توانند به درستی به عنوان موارد FA براساس معیارهای اولیه هاردینگ¹¹ [4، 10] تشخیص داده شوند. در بروز دیر رس FA (LOFA، بروز بعد از 25 سال) و یا شروع بسیار دیر FA (VLOFA، شروع بعد از 40 سال) پیشرفت کندتر است. علائم غیر عصبی مانند بیماری های قلبی عروقی، دیابت و یا تغییر شکل های اسکلتی کمتر شایع است. فنوتیپ اغلب تشنجی¹² با کمی آتاکسی و یا بدون آن است. بنابراین، FA را باید در کار تشخیصی در نظر گرفت حتی در افراد مبتلا به پس از 60 سال و عدم وجود ویژگی های مشخص.

سندرم نورولوژیک

سندرم اصلی یک آتاکسی با شروع زودرس، با پیشروی آهسته همراه با بی بازتابی¹³ است. آتاکسی ناشی از ترکیب نقص عصبی (نوروپاتی حسی محیطی به علاوه دژنراسیون ستون فقرات)، مخچه و گاهی اوقات نقص دهلیزی است. بیمار در کنار آتاکسی وضعیت ایستادن و راه رفتن، آتاکسی اندام ها¹⁴ و تنه ای¹⁵ را ایجاد می کند. دیس آرتری یا (اختلال گفتاری)¹⁶ یک ویژگی دیگر مخچه ای است که در 70٪ با تغییرات غیر طبیعی، نگهداری صدای بلند، نفس نفس زدن در هنگام تکلم، خیشومی بودن بیش از حد طبیعی¹⁷ و عدم بیان حروف بی صدا به علت اختلال حنجره و یا دریاچه کامی حلقی بروز میابد. از دست دادن رفلکس های تاندون عمقی به علت انحطاط گانگلیاهای ریشه پشتی و نوروپاتی محیطی یکی از ویژگی های اولیه و قوی FA است. با این حال، رفلکس های حفظ شده، دلیل بر عدم وجود FA نیست. واکنش های کف پای¹⁸ در 70 تا 90 درصد موارد مربوط به عضله منبسط کننده هستند. اگر اسپاستیسیتیه با دخالت محیطی پوشیده نشده باشد، باید آن را برای جلوگیری از کوتاه شدن طول عضلات¹⁹ و اسپاسم دردناک درمان کرد. ضعف و تحلیل عضلانی - معمولاً در اندام های پایین تر - می تواند موارد

¹¹ Harding criteria

¹² spastic

¹³ areflexia

¹⁴ appendicular

¹⁵ truncal

¹⁶ Dysarthria

¹⁷ hyperreflexia

¹⁸ Plantar responses

¹⁹ contractures

پیشرفته را پیچیده کند. نقص حس عمقی (حس پروپریوسپتیو) با موقعیت غیر طبیعی و حس لرزش در تقریبا تمام افراد FA وجود دارد. مطالعات هدایت عصبی علائمی از نوروپاتی حسی آکسونی را با پتانسیل عمل عصبی کاهش یافته یا فاقد آن، که معمولا برای اولین بار در عصب سورال²⁰ دیده می شود، را آشکار می کند. پتانسیل های قشری ناشی از پتانسیل های تحریک شده حس لامسه²¹ به تأخیر می افتد یا وجود ندارد (3).

حرکت سریع موج مانند به گوشه ها²² (SWJ) نشان دهنده یک اختلال معمول در حرکت چشم در بیماران FA است، هرچند که به عنوان شاخص عمل در نظر گرفته نمی شود. این حرکات معمولا افقی هستند و می توانند در حالت معمول و در طول تعقیب آرام دیده شوند. بیست تا 60٪ از بیماران، نیستاگموس نگاه خیره، مخصوصا نگاه خیره جانبی را نشان می دهند. حرکت ارادی سریع چشم²³ (حرکت بین دونقطه ثابت) با اختلال مواجه است، اما از نظر سرعت نرمال است. افتادگی پلک²⁴ در حدود 10٪ از بیماران وجود دارد (12). مشارکت سیستم بصری پیچیده است. در حدود یک پنجم از بیماران مبتلا به آتروفی بینایی در فوندوسکوپي در حدود یک سوم، اختلال بینایی وجود دارد. FA حتی ممکن است در مراحل آخر منجر به کوری کامل شود. این مسئله معمولا از طریق پتانسیل های غیر طبیعی محرک بینایی منعکس شده است (3 و 13). نقص پیرامونی متغیر، اختلال در تفکیک دقیق واژه ها، کاهش ضخامت لایه فیبر شبکه و ناهنجاری های اشعه بینایی نیز شرح داده شده است.

مشکلات شنوایی رایج است و در طول زمان بدتر می شود (15). یک بیمار ممکن است از نابینایی و ناشنوایی، هر دو با هم رنج ببرد. نقص ها عمدتا بر مسیرهای شنوایی مرکزی با شنوایی غیرطبیعی تحریک شده توسط پتانسیل های ساقه مغز تاثیر می گذارند، در حالی که اجزای محیطی معمولا حفظ می شوند [5]. شواهد الکتروفیزیولوژیکی برای اختلال در اجزای مسیرهای مرکزی شنوایی وجود دارد که موجب اختلال شنوایی و ارتباطات گفتاری می شود.

²⁰ sural

²¹ somatosensory

²² Square wave jerks

²³ saccadic

²⁴ Ptosis

اختلالات در دستگاه عصبی خودمختار مانند اختلالات اعصاب محرک رگ ها یا دیس هیدروزیس بیشتر در اندام های تحتانی شایع است. اختلال بلع²⁵ ممکن است بیماری های پیشرفته را نیازمند PEG²⁶ (باز کردن راهی به معده از طریق پوست توسط آندوسکوپی) کند تا به این طریق از اسپیراسیون جلوگیری کند. ادرار کردن تنها کمی تحت تأثیر قرار می گیرد و نیاز سریع به دفع ادرار و کاهش فعالیت عضلات دیواره مثانه، شایع ترین علائم آن هستند. در یک سری از بیماران FA، شواهدی برای انسداد دستگاه ادراری فوقانی بدون افزایش کراتینین تا 14٪ وجود دارد (16). ارزیابی سیستماتیک عملکرد روده تا به امروز منتشر نشده است.

اختلالات عاطفی تقریباً تمام بیماران مبتلا به افسردگی شدید را تحت تأثیر قرار می دهد (14). زوال عقل بخشی از فنوتیپ FA نیست، اما مطالعات سیستماتیک عصبی روانشناختی، ناهنجاریهای فراوانی از پردازش اطلاعات، ظرفیت ساختاری و فیزیولوژیک، روانی کلام، زمان واکنش حرکتی و ذهنی، شکل گیری مفهوم، دقت هوشمندانه تقویت شده، حافظه کاری و تفکر عینی را نشان داد (18-21). اختلالات شناختی به اختلالات جلوی مغز، اختلال در ارتباطات قسمت های جلویی مغز - مخچه یا مغز - پونتو - مخچه - تلاموس - مغزی و همچنین اختلال پس سری - گیجگاهی می پردازد [18-21]. با این حال، نقایص به طور قابل ملاحظه ای یا زندگی اجتماعی و آموزش مداخله نمی کند. بسیاری از بیماران با موفقیت دوره های دانشگاهی خود را طی می کنند.

تظاهرات غیر عصبی

درگیری قلبی عمدتاً جوانان زیر 40 سال را تحت تأثیر قرار می دهد. درگیری قلب عامل حدود نیمی از موارد مرگ و میر در مراحل پیشرفته بیماری است. اکوکاردیوگرافی ممکن است هیپرتروفی بطن چپ را نشان دهد، که عمدتاً بصورت متمرکز با ضخیم شدن دیواره دیاستولی کمتر از 15 میلی متر است و معمولاً در مسیر جریان خروجی انسداد مشاهده نمی شود. مطالعات سیستماتیک، هیپرتروفی متمرکز را در 35٪ و هیپرتروفی غیر متمرکز را در 5٪ بیماران گزارش کرده اند. مطالعات MRI بیشتر به توسعه زودرس فیبروز جایگزین اشاره دارد که در طول

²⁵ Dysphagia

²⁶ percutaneous endoscopic gastrostomy

زمان به آرامی در حال افزایش است و منجر به نازک شدن دیواره و در نهایت اتساع بطن چپ می شود. با این حال، کسر تخلیه در طول سالها ثابت باقی می ماند. تنها 20٪ از بیماران با افزایش سن، کاهش کسر تخلیه غیر طبیعی را نشان می دهند [22، 23، 25]. با وجود این تغییرات، عملکرد دیاستولیک معمولا نسبتا پایدار باقی می ماند. الگوی دیاستولی نرمالسازی کاذب²⁷ معمولا به مرحله پیشرفته محدود می شود. ویژگی های الکتروکاردیوگرافی معمولی که عموما در همه بیماران شامل موارد غیر آپیک وجود دارد، شامل اختلالات موج T با وارونگی موج T، کاهش یا افزایش ارتفاع بخش ST و همچنین مسطح شدن موج T در سمت چپ قفسه سینه می باشد. ECG همچنین ممکن است ویژگی های مشخصی از هیپرتروفی بطن چپ را نشان دهد. تاکی کاردی های دائمی یا موقتی نواحی بالای بطن ها مانند فیبریلاسیون دهلیزی، فلوتر دهلیزی²⁸ یا تاکی کاردی مجدد دهلیزی بطنی به ندرت به درمان تهاجمی نیاز دارند (28). درجه و ظهور تظاهرات قلبی، ارتباط بسیاری ضعیفی با شدت علائم عصبی دارد. بنابراین، هر بیمار FA باید به طور منظم برای بیماری قلبی بررسی شود.

شیوع دیابت در بین بیماران FA بین 8 تا 49 درصد بسته به تعریف دیابت متفاوت است (29و4). شروع بیماری در جوانی و طول مدت زمان طولانی بیماری، خطر دیابت را افزایش می دهد. دیابت معمولا در طولانی مدت در طول دوره FA بروز میابد (به طور متوسط 15 سال پس از شروع). شروع اغلب حاد است، گاهی اوقات با کتواسیدوز همراه است. رویداد اصلی در علل دیابت، از دست دادن سلول های β جزایر پانکراس همراه با کاهش ترشح انسولین است. این فرآیند با افزایش نیاز به انسولین به علت مقاومت به انسولین تشدید می شود. به طرز شگفت انگیزی، بیماران FA با وجود کافی ظاهر لاغر، محتوای چربی بالا را نشان می دهند. اسکولیوز به طور معمول برای FA در نظر گرفته می شود. شیوع آن بسته به مطالعه فردی بین 33 تا 100 درصد متفاوت است [4، 5، 10، 32، 33]. فقط نیمی از موارد در طول زمان پیشرفت می کنند. به طور مشابه، بد شکلی²⁹ پا (افزایش قوس کف پا³⁰، پای چنبری³¹، کف پای صاف³²) ممکن است به طور قابل توجهی با تحرک در 55 تا 90٪ بیماران

²⁷ pseudonormalization

²⁸ atrial flutter

²⁹ deformities

³⁰ pes cavus

مرتبط باشد. شدت؛ بستگی به اندازه گسترش یا سن شروع ندارد، اما با طول مدت بیماری و سن در ارتباط است .
رشد بدن ممکن است در مواردی که بسیار زود شروع می شوند، مختل شود (5).

تصویربرداری

MRI معمولاً آتروفی نخاعی را نشان می دهد. انقباض مخچه کمتر رایج است . از دست دادن حجم بصل النخاع^{۳۳}
در موارد پیشرفته دیده می شود . مطالعات حجمی ارتباط نزدیکی بین تغییرات آتروفیک ساختار زیرچادرینه ای^{۳۴}
مغز و مدت و شدت بیماری را نشان داد . مطالعات اخیر MRI همچنین شواهدی برای کاهش ضخامت قشر به ویژه
در نواحی پره موتور^{۳۵} و حرکتی تکمیلی^{۳۶}، اختلال در شبکه جلویی مغز و مخچه و همچنین کاهش حجم
ساختارهای خارج هرمی^{۳۷} ارائه کرده است [42-40].

تشخیص های افتراقی

هنگام بحث در مورد علل جایگزین در یک بیمار مبتلا به آتاکسی اولیه، باید در نظر داشت که - FA به عنوان شایع
ترین آتاکسی ارثی - نشان دهنده بیشترین تشخیص احتمالی در بیماران مبتلا به آتاکسی می باشد. اگر آزمایش
ژنتیکی برای FA منفی باشد، باید موارد زیر را در نظر گرفت: آتاکسیا با کمبود ویتامین E ، آتاکسی با کمبود کوآنزیم
Q10، آتاکسی اسپاستیک اتوزومی قابل برگشت (Charlevoix-Saguenay (ARSACS)، پاراپلژی اسپاستیک
(SP)، آتاکسی با آپراکسیا چشمی نوعی 1 و 2 (AOA2 و 1) و آتاکسیا تلانژکتازیا (AT) ، آتاکسیا مرتبط با
جهش های POLG ، $A\beta$ -لیپوپروتئینمی، بیماری رفسوم^{۳۸}، بیماری Tay-Sachs با شروع دیر رس ،
cerebrotendinous xanthomatosis ، حساسیت های ارثی و نوروپاتی های حرکتی .

³¹ club foot

³² pes planus

³³ medulla oblongata

³⁴ infratentorial

³⁵ premotor

³⁶ supplementary motor

³⁷ extrapyramidal

³⁸ Refsum's disease

ژنتیک

FA یک اختلال ارثی اتوزومی مغلوب است. نود و پنج درصد از بیماران FA، برای بسط گوانین-آدنین-آدنین (GAA) ناپایدار در اولین اینترون در ژن فراتاکسین (FXN) در رشته مثبت کروموزوم 9q21.11 هموزیگوت می باشند (9). 5٪ دیگر از بیماران FA دارای ترکیبات هتروزیگوت با گسترش یک آلل و جهش های متعارف از سوی دیگر هستند. حامل های هتروزیگوس علائم دار، با وجود کاهش قابل ملاحظه در بیان ژن فراتاکسین تا به امروز گزارش نشده است. کمتر از 10 تری نوکلئوتید به عنوان کوتاه مدت، بیش از 11 تری نوکلئوتید به عنوان آلل های بلند معمولی (LN) در نظر گرفته می شود، $LN > 30$ مستعد گسترش پاتوژنیک هستند. گسترش مرتبط با FA از 44 تا 1700 تکرار با بیشترین آلل های غیر معمولی در محدود 600 تا 900 GAAs متغیر است. طول آلل کوتاهتر با سن شروع رابطه منفی است. گسترش طولانی تر معمولاً منجر به یک فنوتیپ شدید تر با شروع زودتر، پیشرفت سریعتر و میزان بالایی از ویژگی های غیر عصبی می شود. با این حال، تغییرپذیری در سن شروع تنها بستگی به تعداد تکرار (50٪) ندارد، بلکه همچنین به ژنهای تعدیل کننده، تعداد وقفه های تثبیت کننده، موزائیک سوماتیک و بی ثباتی گسترش در طول زندگی بستگی دارد. علاوه بر این، تعداد تکرار ارزیابی شده در سلول های خون محیطی لزوماً منعکس کننده توزیع طول تکرار در بافت های مختلف به علت موزائیک سوماتیک نیست.

فنوتیپ های غیرمعمول به آلل های بسیار طولانی یا کوتاه و همچنین جهش های نقطه اختصاص داده شده اند. جهش بد معنی³⁹، بی معنی⁴⁰، اسپلایسینگ، حذف تغییر قالب، تغییرات حذف یا جانشینی نوکلئوتید و حذف بزرگ باعث اختلال در عملکرد فراتاکسین با گسترش های مختلف می شود [9، 49، 50]. هتروزیگوت های ترکیبی که دارای جهش بد معنی در توالی کدکننده برای نیمه آمینی انتهای فراکسین هستند معمولاً با FA کلاسیک تفاوت دارند. آنها نشان دهنده رفلکس های تاندون حفظ شده، اسپاستیسیته مشخص، اختلال عملکرد مغزی خفیف و یا فاقد اختلال و پیشرفت کندتر با وجود ابتلای زود هنگام هستند. از سوی دیگر، اگر جهش بد معنی بر انتهای

³⁹ Missense

⁴⁰ nonsense

کربوکسیلی پرتاکسین تاثیر بگذارد، فنوتیپ آن از FA کلاسیک قابل افتراق نیست. حذف ها معمولا با شروع زودرس، پیشرفت سریع و فنوتیپ شدید همراه با بروز بیشتر علامت های غیر عصبی همراه است (52).

عملکرد فراتاکسین

فراتاکسین یک مولکول کوچک با وزن 23 کیلو دالتون است. پروتئین بالغ شامل 81-210 اسید آمینه است. این ساختار با یک شکل α / β همراه با ناحیه C-terminal (CTR) با ساختار غیر تناوبی که در مقابل پروتئین هسته ای بسته بندی می شود، است مشخص می شود (53). تاثیر آن بر عملکرد سلولی و بقا از طریق مرگ و میر زودرس جنین در موش های فاقد FXN قابل توجه است. فراتاکسین در ماتریکس میتوکندری متمرکز می شود که در آن با غشای داخلی میتوکندری متصل است. میتوکندری برای عملکرد طبیعی سلول ها بسیار مهم است. آنها نه تنها در متابولیسم انرژی دخالت دارند، بلکه در حفظ پتانسیل غشاء، متابولیسم کلسیم، فولدینگ صحیح پروتئین، انتقال آکسونی و هموستاز فرستنده سیناپسی نقش دارند. با توجه به عملکردهای چندگانه میتوکندری، پیامدهای بالقوه اختلال عملکرد میتوکندری فراتر از مفهوم کلاسیک نارسایی تنفسی میتوکندری با نقص فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) است.

مطالعات اولیه بافتشناسی نشان دادند که آهن در قلب بیماران FA رسوب می کند (55). خیلی بعد، مطالعات تجربی در مخمر با یک ژن همولوگ FXN حذف شده، باعث تجمع آهن میتوکندری، تخلیه آهن سیتوزولیک و بالا بردن سیستم جذب آهن که با سنسورهای آهن سیتوزولیک و عامل رونویسی کنترل می شود، می شود (56). سپس نشان داده شد که بازسازی عملکرد فراتاکسین منجر به توزیع مجدد آهن از میتوکندری ها به سیتوزول می شود (57).

فراتاکسین به طور معمول مولکول پروتئین آهن-گوگرد-میتوکندری را به عنوان بخشی از یک کمپلکس چند پروتئینی فعال می کند. سلولهای دارای نقص فراتاکسین از پروتئین های ISC در تمام بخش های سلولی تخلیه می شوند. آنها همچنین فاقد زیرمجموعه های محتوای ISC میتوکندریایی در زنجیره تنفسی I، II و III و فعالیت

های آکوتیناز هستند. علاوه بر نقش آن در جمع آوری خوشه های ISC، پرتاکسین احتمالاً در تعامل با بخش های کمپلکس II قرار می گیرد که نقش مهمی در زنجیره تنفسی دارد. علاوه بر این، تصور می شود که در سنتز پروتئین های حاوی heme درگیر در انواع پروسه های سلولی مانند متابولیسم اکسیژن و انتقال الکترون دخالت داشته باشد.

فاکتور متصل شونده به پروتئین واکنش دهنده به آهن سیتوزول (IRB1)، یک تنظیم کننده کلیدی متابولیسم آهن، همچنین یک پروتئین ISC است. هنگامی که آهن در سیتوزول کاهش می یابد، IRB1 به توالی های موتیف های خاصی در داخل mRNA برای پروتئین های متابولیسم آهن متصل می شود، بنابراین مانع از تجزیه mRNA پروتئین های واردکننده آهن و مهار ترجمه mRNA برای پروتئین هایی است که آهن را ذخیره می کنند یا برای عملکرد مناسب نیاز به آهن دارند. همزمان، جذب آهن از طریق انتقال دهنده آهن میتوکندری به میتوکندری افزایش می یابد. با این حال، فقدان فراتاکسین مانع از مونتاژ ISC با مقدار بیش از حد آهن میتوکندری می شود. H₂O₂، که به دلیل زنجیره معیوب تنفسی، در میتوکندری های دارای نقص فراتاکسین بیش از حد بالا است، فرس آهن را اکسید می کند به طوری که رادیکال های بیشتری از طریق واکنش فنتون تولید می شود.

گونه های اکسیژن واکنشی توکسیک (ROS) باعث اختلال در تعادل بازخورد سلول ها و در نتیجه افزایش سطوح استرس اکسیداتیو می شوند. آنها با مولکول های سلولی و ساختارهای سلولی مداخله می کنند. در میان این موارد، mtDNA به ویژه در معرض خطر قرار دارد زیرا در داخل میتوکندری قرار دارد و توسط هیستونها مانند DNA هسته ای محافظت نشده است. در واقع، بیماران FA مستعد حذف و جهش mtDNA هستند (58). بسیاری از آنزیم های زنجیره تنفسی کدگذاری شده در mtDNA، به mtDNA آسیب می زنند و باعث افزایش تولید ROS و استرس اکسیداتیو می شوند. براساس یک گزارش اخیراً، فراتاکسین همچنین می تواند در شکستگی دو رشته DNA دخیل باشد (59). با این حال، این به نظر نمی رسد که شکست DNA باعث افزایش خطر تومور در FA شود. تحت شرایط فیزیولوژیکی، تولید زیستی میتوکندری در پاسخ به افزایش تقاضای انرژی افزایش می یابد. سازگاری این سیستم تحت تاثیر استرس اکسیداتیو، اختلالات شبکه های میتوکندری، پیری و تعدادی از عوامل

رونویسی ژنی قرار گرفته است. در FA، جبران افزایش استرس اکسیداتیو نمی تواند با افزایش بیوژنز میتوکندری مقابله کند. این مورد در موارد با ابتلای زودرس با گسترش طولانی و سطوح پایین فراتاکسین مشخص است.

کل شبکه های میتوکندری به عنوان یک شبکه مستقل لوله ای در حال تغییر با استفاده از روش های همجوشی و تقسیم میتوکندری سازماندهی شده است. میتوکندری با انعطاف پذیری با شدت قابل توجهی نسبت به استرس سلولی مشخص شده است. در دیگر شرایط عصبی، نشان داده شده است که همجوشی و تخریب میتوکندری معیوب مربوط به مرگ سلول های عصبی غیر قابل تکثیر است. در FA، عدم کارکرد شبکه میتوکندری نیز می تواند به روند بیماری کمک کند، اما تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است. به همین ترتیب، میتوکندریها با دیگر ارگانل های سلولی نظیر سیتواسکلتون ارتباط برقرار می کنند. انتقال میتوکندری در سراسر آکسون ها و دندریت ها بواسطه تعامل با میکروتوبول ها و فیلامنت های عصبی انجام می شود. در FA، شبکه سیتواسکلتون (اسکلت سلولی) احتمالاً به علت اختلال پلیمریزاسیون میکروتوبول ها بی ثبات به نظر می رسد.

علاوه بر این، شواهدی از کشت سلولی FA و مدل های حیوانی وجود دارد که فراتاکسین کم باعث ایجاد اتوفاژی می شود، اتوفاژی فرآیندی است که اسید آمینه را در طی گرسنگی با تخریب کنترل شده پروتئین های داخل سلولی فراهم می کند. اتوفاژی می تواند با حضور رادیکال های آزاد ایجاد شود تا میتوکندری دپولاریزه و سایر ارگانل های سلولی آسیب دیده را حذف کند. از سوی دیگر، ROS می تواند غشاهای لیزوزوم را کاهش داده و از این رو در مکانیسم های اتوفاژی اختلال ایجاد کند. آپوپتوز یک مکانیزم جایگزین در صورت اختلال در اتوفاژی است. در سلول های تخلیه شده فراتاکسین، شواهد تجربی متفاوتی برای افزایش آپوپتوز در بافت های مختلف وجود دارد [54، 63، 64]. در پانکراس به عنوان مثال، اختلال عملکرد میتوکندری باعث اختلال در عملکرد سلول های بتا می شود (31). استرس اکسیداتیو مسیر ذاتی میتوکندریایی آپوپتوز را در نهایت منجر به مرگ سلولی می کند. همچنین نشان داده شد که cAMP قادر به مقابله با این مکانیسم ها با بازسازی وضعیت اکسیداتیو است و از این طریق مانع از فعال شدن آپوپتوز می شود. با توجه به این داده ها، آنالوگ های اینکرتین می تواند به طور بالقوه در FA مفید باشد.

بیوژنزیس فراتاکسین

در بیماران FA، فراتاکسین در مقایسه با افراد سالم 5 تا 35 کاهش می یابد در حالی که سطح هتروزایگوت های بدون علامت 50 درصد کاهش می یابد. سطوح بیان با طول تکرار و شدت بیماری ارتباط دارد. اگر mRNA بالغ از رونوشت اولیه دچار اختلال نباشد، اسپلایسینگ غیر طبیعی برای کاهش بیان مطرح نیست. استدلال شده است که آیا خاموش کردن بیان می تواند با تشکیل ساختارهای DNA غیر B (DNA سه تایی یا چسبنده)، DNA هیبرید با RNA پایدار یا تشکیل هتروکروماتین مرتبط باشد. در واقع، مدل سلول های FA حیوانی و انسانی نشان دهنده تشکیل غیرطبیعی هتروکروماتین است همانطور که با استفاده از هیستون هایپو استیله شده (عمدتا هیستون 3 و 4) و سه متیله شدن هیستون 3 لیزین 9 از آلل های گسترش یافته FA، نشان داده شده است [69-72]. این بیان کروماتین سرکوبگر به پروتئین FXN گسترش می یابد و موجب خاموش شدن پروموتور اپی ژنتیک می شود. دومی به صورت رونویسی غیر مجاز ارائه شده است که باعث آغاز رونویسی معیوب می شود [73-75]. طول تکرار به طور مستقیم بر میزان خاموش شدن پروموتور و نقص در شروع رونویسی تأثیر می گذارد (76). همچنین شواهدی برای اختلال ملایم در ادامه رونویسی صورت دارد [77]. شناسایی این تغییرات اپی ژنتیک، روشهای جدید درمانی را با استفاده از مهارکننده های داستیله کننده هیستون (HDACi) برای بیان مجدد فراتاکسین ایجاد کرد (نگاه کنید به زیر).

با توجه به جهش های غیر تکرار، اخیرا نشان داده شده است که جهش هایی که بر هسته هیدروفوبی فراتاکسین تأثیر می گذارند، باعث ایجاد ثبات در تغییرات می شود، در حالی که جهش در رزیدوهای سطحی بر روی تعامل با اجتماع خوشه های آهن سولفور و بیوسنتز هم تأثیر می گذارند.

آسیب شناسی

سیستم عصبی

تغییرات دژنراسیون معمولاً در گانگلیای ریشه پشتی شروع می شود. شواهدی مبنی بر کاهش نورون های بزرگ و از دست دادن رشته های میلینه شده بزرگ در آکسون های مرکزی و اعصاب ریشه پشتی وجود دارد. جالب توجه است، فیبرهای کوچک غیرمیلینه ضعیف به نظر نمی رسد. آکسونوپاتی از نقص آکسونی و انتقال میتوکندریایی در طول آکسون حاصل می شود که منجر به یک مکانیزم عقب ماندگی برگشت پذیر منتشر در CNS می شود. در واقع، ستون های پشتی، هسته کونئاتوس^{۴۱} و گراسیل، هسته پشتی کلارک^{۴۲}، مجاری قشری نخاعی و نخاعی مخچه ای و همچنین سیستم مخچه ای وایران در طول زمان با دژنراسیون هسته های دندانان ای و ساقه مغزی فوقانی تحت تاثیر قرار می گیرند (79).

قلب

تغییرات هیستولوژیکی شامل هیپرتروفی سلولی، فیبروز منتشر و فیبروز میوکاردا کانونی و همچنین نفوذ التهابی، زخم و انباشت آهن در بطن چپ [79، 80] است.

درمان

با توجه به پتانسیل محدود تجدید سیستم عصبی، بهبود علائم بالینی با یک چالش در اختلالات دژنراتیو همراه است. در نتیجه، کاهش سرعت پیشرفت، یک رویکرد واقع گرایانه تر است، اما ارزیابی آن دشوار است. علیرغم دسترسی به مقیاس های بالینی ارزیابی شده مانند مقیاس رتبه بندی بین المللی آتاکسی (ICARS)، مقیاس رتبه بندی FA (FARS) یا مقیاس برای ارزیابی و رتبه بندی آتاکسی (SARA) و استفاده از بیومارکرها، تأیید هر گونه مثبت اثراتی بر اختلال عملکرد عصبی همچنان به صورت چالش باقی می ماند. بنابراین تعجب آور نیست که آزمایشات بالینی بر روی نقطه پایانی، یعنی قلب نیز متمرکز شده است. با این حال، نقص عصبی مرتبط با کیفیت زندگی بیماران بیشتر است، در حالی که اکثر بیماران علائم قلبی را تجربه نمی کنند. بازسازی سطح کاهش یافته فراتاکسین به نظر می رسد یک رویکرد مناسب برای کاهش یا توقف FA باشد. در واقع، داده های تجربی عمدتاً اثربخشی استراتژی های جایگزینی ژن را نشان می دهند، اما مشکلات با تحویل هدفمند، سمیت ژنتیکی و

⁴¹ cuneate

⁴² Clarke

بیان کنترل شده عمدتاً حل نشده باقی مانده است. مفاهیم درمانی بیشتر شامل تقویت کننده متابولیسم انرژی، آنتی اکسیدان ها، افزایش فراتاکسین، شلاتورهای آهن، اریتروپوئیتین، مدولاتور ایمنی و همچنین HDACi و iRNAs می باشد.

تقویت کننده های متابولیسم انرژی

L-کارنیتین و کراتین، هر دو تقویت کننده انتقال انرژی سلولی هستند، در بهبود قابل توجه تولید ATP میتوکندریال اند، علائم بالینی و هیپرتروفی قلبی را در یک آزمایش متقاطع سه گانه کنترل - دارو نما در طی 4 ماه با شکست مواجه شده. اند. تیامین (ویتامین B1) یک کو فاکتور است که در چندین آنزیم که در متابولیسم انرژی نقش دارند، وجود دارد و در CSF بیماران FA کاهش می یابد. در یک آزمایش بالینی با بیش از 80 تا 930 روز، علائم عصبی و قلب به طور قابل ملاحظه تحت تیامین وریدی بهبود یافت، در حالی که اثر بر روی سطح خونی mRNA فراتاکسین کمتر بود (83).

آنتی اکسیدان ها

کوآنزیم آنتی اکسیدان Q 10 (CoQ) می تواند مولکول ها را از اکسیداسیون محافظت کند و در نتیجه در مقابله با افزایش استرس اکسیداتیو در FA موثر است. با توجه به خواص هیدروفیکی آن، باز جذب CoQ از روده نسبتاً ضعیف است. با این حال، CoQ خوراکی از سد خون مغزی عبور می کند. در FA چندین کارآزمایی بالینی در نشان دادن بهبود قابل توجه تظاهرات عصبی تحت CoQ در ترکیب با ویتامین E ناموفق بوده اند. با این حال، شواهدی وجود دارد که اثرات مثبت دهنده در پیشرفت علائم عصبی [84] وجود دارد. به طور مشابه، برخی از بیماران مانند طیف سنجی رزونانس مغناطیسی (MRS) عضله قلب و اسکلتی یا اکوکاردیوگرافی برخی از اثرات مثبت را به دست آوردند. [84-86] ترکیبات ایدبنون که آنالوگ ساختاری CoQ هستند، سازگاری زیستی با خواص آنتی اکسیدانی را CoQ بهبود می بخشد. همچنین با سطح قابل توجهی در میتوکندری مغز وارد می شود [87]. با این حال، سطوح CSF پس از دوزهای کم خوراکی نزدیک به حد تشخیص هستند [88]. این مطابق با

مطالعات متعدد است که در نشان دادن اثرات سازگار با دوزهای پایین اید بنون^{۴۳} بر علائم عصبی ناموفق بوده اند ، در حالی که اندازه گیری های خروجی قلب مبهم تر است [89-98]. از آنجا که اید بنون در FA به خوبی تحمل می شود، آزمایش های متعددی که بین 10 تا 75 میلی گرم بر کیلوگرم در روز انجام می شود، [99-103] در حال پیگیری هستند. هر دو آزمایشات بالینی کنترل شده - دارو نما در فاز III است به صورت تصادفی در چند مرکز انجام شد، IONIA آمریکای شمالی و MICONOS اروپایی با مطالعات پیشرفته باز خودشان، نقاط پایانی اصلی نورولوژیکال مد نظر را برآورده نکردند [102، 104]. دو دوز از α -tocopheryl quinone (A0001) یک آنتی اکسیدان دیگر، برای توانایی آنها در بهبود آزمایشات *in vitro* ، متابولیسم گلوکز و عملکرد نورولوژیکی در یک کارآزمایی دو سوکور، تصادفی و کنترل شده با پلاسبو در 4 هفته بررسی شد. بهبود علائم عصبی وابسته به دوز است، در حالی که متابولیسم گلوکز بدون تغییر باقی می ماند (105).

افزایش فراتاکسین

در مدل سلولی و حیوانی FA ، رزوراترول پلی فنول طبیعی به افزایش بیان فراتاکسین منجر شد و به عنوان آنتی اکسیدان عمل می کند. اثر دوزهای کم و بالائی از رزوراترول در یک کارآزمایی برچسب باز^{۴۴} و غیر تصادفی مورد بررسی قرار گرفت. در حالی که سطح فراتاکسین در سلول های خون محیطی، نتایج پیامدهای گزارش شده توسط بیمار و پارامترهای قلب در طی 12 هفته تغییر نکرده، علائم عصبی در گروه دوز بالا بهبود یافتند [106].

بلوغ عملکردی میتوکندریایی از پیش ماده فراتاکسین شامل تخریب سیستم یوبیکوتین / پروتازوم می باشد. همچنین شواهد تجربی وجود دارد که سطح فراتاکسین ممکن است توسط مولکول های کوچک، به اصطلاح یوبیکوتین که همچنین مولکول های رقابتی یوبیکوتین (UCM) نامیده می شوند، افزایش می یابد، که به محل یوبیکوتینه شدن فراتاکسین متصل می شود، بنابراین سبب مسدود کردن یوبیکوتیناسیون و تخریب ، تحریک تجمع فراتاکسین و رهایی آکوتیناز در سلول های انسانی FA می شود. بنابراین، UCM ها در آینده می توانند

⁴³ debenone

⁴⁴ open-label

رویکردهای درمانی جدیدی را برای FA ارائه دهند [107]. برداشتن با واسطه نوکلئاز انگشت روی⁴⁵ از تکرار GAA گسترش یافته نشان دهنده یک رویکرد دیگر برای افزایش بیان فراتاکسین است .

تحویل مستقیم فراتاکسین انسان به میتوکندری نیز می تواند در FA موثر باشد. در واقع پروتئین فیوژن فراتاکسین و فعال کننده متقاطع رونویسی (TAT)، نشان داده شده است که قادر به نفوذ به سلول ها است که به آهن متصل می شود ، باعث کاهش فعال سازی کاسپاز 3 در یک مدل استرس اکسیدان خارجی و افزایش طول عمر در یک مدل حیوانی FA می شود. پروتئین های فیوژن TAT-frataxin به نظر می رسد برای درمان جایگزینی پروتئین در FA مناسب باشد.

شلاته کننده های آهن

Desferoxamine، یک شلاتور آهن قابل استفاده برای شرایط تجمع آهن است که از سد خون مغزی عبور نمی کند. به علت بالا بودن تمالی آن به آهن، می تواند به آسانی موجب کمبود آهن خارج سلولی با خطر افزایش متابولیسم ناپایدار آهن در FA شود. در مقابل، ماده Deferiprone ، که شلاتور آهن محلول در چربی و تجویز شده از راه خوراکی است ، تمایل اندکی به آهن دارد و قادر به نفوذ از غشاء و سد خونی مغزی است. همچنین نشان داده شده است که آهن را از سلولهایی که دارای مقادیر بیش از حد آهن هستند به آپوترنسفرین خارج سلولی و سلول های پیش ساز اریتروئیدی برای سنتز هم منتقل می کنند (110). در مطالعات کشت سلولی، deferiprone در غلظت های پایین باعث القای بیوسنتز فراتاکسین می شد ، در حالی که تولید فراتاکسین را در غلظت های بالا پایین می آورد .یکی دیگر از معایب ، خطر ابتلا به آگرانولوسیتوزیس بود. اساساً، کارآزمایی های بالینی این مشاهدات را با تشدید علائم در دوزهای بالاتر تایید کرد. اثرات مثبت به خصوص بر علائم قلبی با دوزهای پایین دفریپرون القا شد [108، 110-112].

اریتروپوئیتین (EPO)

⁴⁵ Zinc finger nuclease-mediated excision

مطالعات تجربی یک مزیت بالقوه EPO را پیشنهاد کردند. در چندین مدل سلولی، EPO افزایش وابسته به دوز فراتاکسین را استنباط کرد. در بیماری های انسانی، آزمایش های کنترل شده تصادفی قادر به ایجاد تغییرات قابل توجه در بیان فراتاکسین یا پارامترهای بالینی نبودند [114، 115].

واسطه های ایمنی

اینترفرون γ -1b (IFN) یک مدولاتور ایمنی درون زا است که نشان دهنده افزایش mRNA و سطوح پروتئین فراتاکسین در سلول و حیوانات مدل FA است. یک فاز کوچک I، آزمایش برچسب باز، اثرات مثبتی بر علائم عصبی در نوجوانان FA در برابر مقادیر ثابت فراتاکسین نشان داد [116]. در حال حاضر آزمایشات فازهای II و III به منظور تعیین دوزهای مطلوب در بزرگسالان و کودکان مبتلا به FA انجام می شود [117].

HDACi

هدف HDACi افزایش بیان فراتاکسین با هدف قرار دادن خاموش کردن ژن FXN است. ژنوم انسان دارای 18 آنزیم داستیله کننده هیستون است. آنها به چهار گروه تقسیم می شوند که وابسته به روی (کلاس I، II، III، IV) یا وابسته به NAD^+ (کلاس سه، سرتوئین) هستند. بازدارنده های HDAC-Pimelic 2-aminobenzamide به طور موثر باعث افزایش بیان فراتاکسین بوسیله افزایش استیله کردن باقی مانده های لیزین در هیستون 3 و 4 در داخل اینترن 1 در مدل سلول های انسان و حیوانات انسان می شوند. این HDACi اثرات قابل توجهی بر آلل طبیعی نداشت. آنها آنزیم کلاس 1 HDAC را با اولویت بیشتری نسبت به HDAC3 بیش از دیگر HDAC های کلاس I هدف قرار می دهند و اثرات طولانی مدت آن به علت ویژگی های تفکیک کند است [118]. استفاده طولانی مدت آمینوبنزامید HDACi ترکیب 109 / RG2833 / ترمیم ساختار پروموتور FXN را بهبود می بخشد، mRNA فراتاکسین عصبی و سطوح پروتئین و همچنین استیلاسیون هیستون ها در باقی مانده های خاص هیستون در لوکوس FXN را افزایش می دهد. ماده همچنین هماهنگی را بهبود می بخشد و با سمیت همراه نیست [119-121]. در همین حال، یک آزمایش بالینی فازی Ib با ترکیب 109 / RG2833 با موفقیت انجام شد (122). ترکیبات 109 / RG2833 در حال حاضر بیشتر به منظور بهبود توزیع مغزی و ثبات

متابولیک آن، مهندسی شده است (123). نیکوتین آمید (ویتامین B3) نشان دهنده HDACi دیگری است که در مدل های FA پیشین موثر بوده است. یک تحقیق برچسب باز، با دوز افزایش یافته نشان داد که دوزهای بالاتر باعث افزایش بیان براتاکسین و کاهش هتروکروماتین غیر طبیعی می شوند، اما هیچ گونه مزیت بالینی ایجاد نمی کند. نیکوتین آمید توسط بیماران FA قابل تحمل بود [124].

اسیدهای نوکلئیک تکراری مورد هدف واقع شده

در سلول های مشتق شده از بیمار، بیان فراتاکسین با اضافه کردن RNA های دوتایی ضد GAA یا اسیدهای نوکلئیک قفل شده تک رشته ای شدت می یابد و به این ترتیب رونویسی توسط یک حلقه R ایجاد شده، سرکوب می شود که این حلقه بین RNA تکراری گسترش یافته و DNA ژنومی مکمل ایجاد می شود.

درمان ویژگی های مرتبط

درمان علائم قلب باید از استانداردهای قراردادی پیروی کند [126]. برای دیابت، راهبردهای درمانی عبارتند از بهینه سازی شیوه زندگی، سولفونیل اوره، آنالوگ های پپتید 1مانند گلوکاگون، مهارکننده های دیپپتیدیل پپتیداز IV و انسولین خارجی. متفورمین و تiazولیدیدینون باعث معیوب شدن کمپلکس I می شوند و بنابراین ممکن است برای استفاده در FA مناسب نباشد. علاوه بر این، دومی نیز با کاردیومیوپاتی احتقانی همراه است (34).

نتیجه گیری

در مجموع، فرآیندهای سلولی غیرطبیعی مختلفی در FA وجود دارد. در حال حاضر واقعا نمی فهمید چرا نقص فراتاکسین به طور ویژه سیستم عصبی را هدف قرار می دهد. اختلالات عملکرد و مسیرها بین انواع سلول های مختلف متفاوت هستند و الزاما الگوی زمانی مشابهی را دنبال نمی کنند. مطالعات بیشتر در مورد حساسیت خاص بافتهای مختلف به کمبود FNX در آینده باید انجام شود. افزایش استرس اکسیداتیو اهداف مداخله درمانی را نشان

می دهد. در این زمینه نیز اهمیت دارد که بین مکانیسم های محافظتی آنتی اکسیدانی معیوب و تولید غیر طبیعی ROS ناشی از نقص های زنجیره ای تنفسی ، تبعیض قائل شویم .

اختصارات

AOA	آتاکسی با آپراکسی چشم
ARSACS	Charlevoix اتاوسای اسپاستیک اتوزومی مغلوب Saguenay
AT	Ataxia telangiectasia
CoQ	کو آنزیم Q ₁₀
CSF	مایع مغزی نخاعی
CTR	ناحیه C-terminal
DNA	دئوکسی ریبو نوکلئیک اسید
ECG	الکتروکاردیوگرام
EPO	اریتروپوئیتین
FA	فریدریش آتاکسی
FARS	مقیاس درجه بندی آتاکسی فریدریش

FXN	ژن فراتاکسین
GAA	Guanine-adenine-adenine
HDACi	ممانعت کننده داستیلاز هیستون
ICARS	Ataxia مقیاس رتبه بندی بین المللی تعاونی
IFN	اینترفرون
IRB1	پروتئین اتصال دهنده عنصر واکنش دهنده آهن 1
iRNA	RNA مداخله گر
ISC	خوشه آهن - گوگرد
LN	طولانی نرمال
LOFA	فریدریش آتاکسی با شروع تاخیری
MRI	تصویربرداری رزونانس مغناطیسی
mRNA	RNA پیامبر
MRS	طیف سنجی رزونانس مغناطیسی
mtDNA	DNA میتوکندریال

NAD+	Nicotinamide adenine dinucleotide
OXPHOS	فسفریلاسیون اکسیداتیو
PEG	گاستروستومی آندوسکوپی پوستی
POLG	Polymerase γ
RNA	Ribonucleic acid
ROS	گونه های اکسیژن واکنشی
SARA	مقیاس ارزیابی و رتبه بندی آتاکسیا
SD	انحراف معیار
SP	پاراپلژی اسپاستیک
SWJ	حرکت موجی به سمت گوشه
TAT	فعال کننده رونویسی
UCM	مولکول رقابت کننده یوبیکوئیتین
VLOFA	آتاکسی فریدریش با شروع خیلی دیر