مروری بر سندرم‌های " تخریب و تحلیل عصبی همراه با تجمع آهن در مغز" و وضعیت آن در ایران: *مقاله مروری*

رضا حاجتی[۱]، محمدمسعود رحیمی بیدگلی[۱]، محمد روحانی[۲]، آقاق علوی[۱*]

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک.
کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۳۸۳٤
تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸-۰۲۱
E-mail: af.alavi@uswr.ac.ir

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۱۸ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۸/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۲٤ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۲/۳۱

سندرم‌های "تخریب و تحلیل عصبی همراه با تجمع آهن در مغز" یا Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) به گروهی از بیماری‌های نورولوژیک وراثتی گفته می‌شود که با تجمع غیرنرمال آهن در بازال گانگلیا همراه هستند. این بیماری‌ها از نظر بالینی و ژنتیکی هتروژن بوده و با علایمی چون اختلالات حرکتی (از جمله دیستونی، پارکینسونیسم)، دیس‌آرتری، اسپاستیسیتی، ناتوانی ذهنی و مرگ زودرس شناخته می‌شوند. سن بروز بیماری از کودکی تا بزرگسالی و سرعت پیشرفت بیماری متفاوت است. به‌طور معمول روش درمانی برای این دسته از بیماری‌ها وجود ندارد و روش‌های موجود، تنها علایم محور بوده و توانایی جلوگیری از پیشرفت بیماری را ندارند. تاکنون بیش از ۱۰ ژن مختلف مرتبط با این بیماری شناسایی شده است. برخی از این ژن‌ها، پروتیین‌هایی را کد می‌کنند که در مسیرهای متابولیکی مشترکی نقش دارند. برای مثال از میان این ژن‌ها، دو ژن، کدکننده پروتیین‌هایی هستند که مستقیم با متابولیسم آهن مرتبط بوده و سایر ژن‌ها، کدکننده پروتیین‌هایی هستند که در عملکردهای مختلفی از جمله متابولیسم لیپید، فعالیت لیزوزومال و فرآیندهای اتوفاژی نقش داشته و عملکرد برخی نیز همچنان ناشناخته باقی‌مانده است. انواع زیرگروه‌های NBIA، براساس ژنی که دچار جهش شده است، طبقه‌بندی می‌شوند. با وجود اینکه در طی ۱۰ سال اخیر پیدایش تکنیک توالی‌یابی کل اگزوم، شناسایی ژن‌های عامل بیماری را تسریع کرده است، اما به‌نظر می‌رسد که هنوز ژن‌های ناشناخته‌ی دیگری نیز برای این دسته از بیماری‌ها وجود دارد و دانش ما در مورد مکانیسم پاتوژنز بیماری NBIA کامل نمی‌باشد. در حال حاضر بررسی گسترده پیرامون NBIA در ایران صورت نگرفته است، با این حال جدیدترین ژن شناخته شده برای این دسته از بیماری‌ها (*GTPBP2*) در یک خانواده‌ی ایرانی شناسایی شده است.

کلمات کلیدی: بازال گانگلیا، هتروژنیتی ژنتیکی، ناهنجاری‌های متابولیسم آهن، تخریب و تحلیل عصبی همراه با تجمع آهن در مغز، مروری.

تخریب و تحلیل عصبی همراه با تجمع آهن در مغز (NBIA)، به گروهی از بیماری‌های هتروژن از نظر ژنتیکی و بالینی گفته می‌شود که بارزترین ویژگی آن تجمع آهن در بخش‌هایی از مغز افراد مبتلا به ویژه ناحیه گلوبوس‌پالیدوس می‌باشد.[۱] از ویژگی‌های بالینی این بیماری می‌توان به اختلالات حرکتی (از جمله دیستونی و پارکینسونیسم)، ناتوانی ذهنی، اسپاسم، اختلال شناختی، اختلال بینایی و بسیاری علایم دیگر اشاره کرد.[۲و۳] سن شروع بیماری می‌تواند از اوایل کودکی تا بزرگسالی متغیر باشد.[۱] اگرچه اطلاعات دقیقی از میزان شیوع بیماری NBIA در نقاط مختلف جغرافیایی وجود ندارد، ولی میزان شیوع کلی آن را ۱/۱۰۰۰۰۰۰ تخمین زده‌اند. زیرگروه‌های مختلفی از

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

این بیماری شناخته شده است که از جمله شایع‌ترین آن‌ها می‌توان به *PKAN*، *PLAN*، *MPAN* و *BPAN* اشاره کرد که به‌ترتیب به‌علت جهش در ژن‌های PANK2، PLA2G6، C19orf12 و WDR45 ایجاد می‌شوند.[۴] پروتیین‌های کدشونده توسط این ژن‌ها نقش‌های مختلفی از جمله متابولیسم لیپید، اتوفاژی، تنظیم عملکرد میتوکندری و فعالیت لیزوزوم‌ها را در سلول واسطه‌گری می‌کنند.[۱و۲] زیرگروه‌های مختلف این بیماری از الگوهای وراثت اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب و وابسته به X پیروی می‌کنند.[۵] تشخیص بیماری در وهله اول بر اساس یافته‌های بالینی و نتایج حاصل از عکسبرداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic resonance imaging, MRI) مغز می‌باشد. زیرا افزون‌بر تغییر سیگنال ناشی از تجمع آهن در تصویربرداری MRI، برخی از انواع NBIA دارای الگوهای خاصی در MRI می‌باشند که از جمله شناخته شده‌ترین آن‌ها علامت «چشم ببر» در بیماران مبتلا به PKAN می‌باشد.[۶] البته از آن‌جا که درصد چشمگیری از بیماران مبتلا بدون تشخیص قطعی می‌باشند، انجام تست‌های ژنتیکی با توجه به علایم و یافته‌های بالینی و عکسبرداری، بسیار کمک‌کننده و رو به پیشرفت می‌باشد. درمان بیماران، بیشتر علایم محور بوده و درمان‌های دارویی با توجه به علایم ظاهری گهگاهی تجویز می‌شود.[۵] امروزه مطالعاتی با هدف کاهش میزان آهن در مغز این بیماران با داروهای جذب‌کننده آهن در حال انجام است، ولی هنوز اثر بخشی آن‌ها ثابت نشده است.[۷]

NBIA1/PKAN: برای اولین بار توسط دو پزشک آلمانی به نام‌های Hallervorden و Spatz شرح داده شد و به نام بیماری Hallervorden Spatz معرفی گردید. اما امروزه بیشتر به‌عنوان Pantothenate kinase-associated neurodegeneration, (PKAN) شناخته می‌شود. این بیماری شایع‌ترین فرم NBIA می‌باشد که کمابیش نیمی از موارد بیماری را شامل می‌شود و شیوع آن را ۳/۱۰۰۰۰۰۰–۱ تخمین زده‌اند.[۲و۴] این فرم از بیماری دارای الگوی وراثت اتوزوم مغلوب بوده که در آن ژن *PANK2* (Pantothenate kinase 2) دچار جهش می‌شود.[۲] باتوجه به وراثت اتوزوم مغلوب، در اکثریت مبتلایان PKAN، دو الل جهش یافته شناسایی می‌شود ولی در مواردی بسیار نادر تنها یک الل شناسایی می‌شوند که این امر دلالت بر محدودیت‌های موجود در شناسایی جهش‌ها دارد. برای مثال ممکن است جهش دوم در ناحیه‌ای باشد که در شرایط معمول، توالی‌یابی نمی‌شوند مانند نواحی اینترونی یا پروموتور.[۴] جهش‌ها در این ژن بیشتر از نوع بدمعنی بوده ولی جهش‌های حذف، دوپلیکاسیون، جایگاه پیرایش و حذف اگزونی هم گزارش شده است.[۸] آنزیم PANK2 که در فضای درون غشایی میتوکندری قرار گرفته است، سنسورهای حساس به وضعیت کوآنزیم A (CoA) می‌باشد.[۹] در یک سلول نرمال، در حضور مقادیر کافی CoA در ماتریکس، PANK2 سرکوب می‌شود. بنابراین در شرایط بیماری فقدان آنزیم PANK2 چنین وضعیتی را تقلید می‌کند و یک سیگنال اشتباه مبنی بر کافی بودن سطح CoA به سلول ارسال می‌شود و مسیرهای وابسته به مقدار CoA در سلول مانند اکسیداسیون اسیدهای چرب و سنتز آن دچار اختلال می‌شود.[۴] جهش در ژن *PANK2* سبب اختلال در متابولیسم CoA شده و این خود به‌دلیل نقص در آنزیم پنتوتنات کیناز بوده که نتیجه آن، تجمع برخی از ترکیبات مسیر بیوسنتز CoA مثل سیستیین و ترکیبات حاوی سیستیین در بازال گانگلیا می‌باشد. برآیند این اتفاقات، شلاته‌شدن آهن در گلوبوس‌پالیدوس تحت تاثیر سیستیین و اکسیداسیون سریع و خودبه‌خودی سیستیین سیتوتوکسیک در حضور آهن بوده که در پی آن منجر به تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود و از آن‌جایی که عقده‌های قاعده‌ای و شبکیه به استرس اکسیداتیو بسیار حساس می‌باشند، درگیری این نواحی در مبتلایان به PKAN بیشتر دیده می‌شود.[۱۰و۱۱] نشانه‌های پاتولوژیک PKAN در مغز، شبکیه چشم و اریتروسیت‌ها مشاهده می‌شود. از میان این نشانه‌ها در مغز، می‌توان به تجمع آهن در گلوبوس‌پالیدوس و دژنراسیون آکسون‌ها اشاره نمود.[۱۲] این رسوب در بسیاری از موارد مبتلا به PKAN با الگوی خاص در MRI همراه می‌باشد که به آن علامت «چشم ببر» گفته می‌شود.[۶]

NBIA2/PLAN: شامل طیف وسیعی از علایم بالینی، از تحلیل روان‌شناختی در اوایل کودکی تا پارکینسونیسم–دیستونی در بزرگسالی را شامل می‌شود. PLAN حدود ۲۰٪ موارد بیماری NBIA را شامل می‌شود. سیستم اعصاب مرکزی و محیطی در این بیماری دچار اختلال می‌شوند.[۲و۴] در مبتلایان به PLAN جهش در ژن *PLA2G6* رخ می‌دهد، به‌همین دلیل به‌نام PLA2G6-associated neurodegeneration شناخته می‌شود. الگوی وراثت این بیماری اتوزوم مغلوب بوده و افرادی که دارای واریانت پاتوژن در این ژن می‌باشند، اختلال در فعالیت کاتالیتیک پروتیین فسفولیپاز A2 در آن‌ها، منجر به بروز Infantile-onset PLAN می‌شود.[۱۳] بیشتر مبتلایان به فرم دوران کودکی و یا بزرگسالی بیماری، دارای جهش بدمعنی بوده که فعالیت کاتالیتیک پروتیین را دچار اختلال

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

نمی‌کند.[۱۴] ژن *PLA2G6* کدکننده نوعی فسفولیپاز است که رهاسازی اسیدچرب آزاد از فسفولیپیدها را کاتالیز می‌کند. تصور می‌شود که این ژن نقش اساسی را در هوموستاز فسفولیپید ایفا می‌کند و اختلال در فعالیت این آنزیم می‌تواند منجر به افزایش سطح فسفولیپید و استیل CoA گردد. اختلال در هوموستاز فسفولیپید ممکن است سبب تغییر در ترکیبات لیپیدی غشای پلاسمایی، وزیکول‌ها یا اندوزوم‌ها گردد که نتیجه‌ی آن تغییر در نفوذپذیری و سیالیت غشا و هوموستاز آهن می‌باشد. تغییر در شکل‌پذیری غشا همچنین می‌تواند سبب اختلال در فرآیند اتوفاژی گردد.[۱۵و۱۶]

NBIA4/MPAN: فرم خاص و به‌نسبت جدید شناخته شده از NBIA می‌باشد. این فرم از بیماری NBIA برای نخستین بار در گروهی از بیماران در اروپای شرقی شناسایی شد.[۱۷] به‌نظر می‌رسد Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN)، شایعترین فرم NBIA پس از PKAN و PLAN باشد. علایم، بیشتر در دوران کودکی و یا اوایل بزرگسالی بروز کرده و شامل ناهنجاری‌های حرکتی، اختلالات رفتاری و زوال عقلی می‌باشد. دیستونی، اسپاستیسیته، پارکینسونیسم، مشکلات روان‌شناختی شامل اضطراب، افسردگی، رفتارهای تکانشی، توهم، خستگی، بی‌توجهی و بیش‌فعالی از دیگر ویژگی‌های این بیماری می‌باشد. از سایر علایم این بیماری می‌توان به اختلال بلع، اختلال تکلم، آتروفی عصب بینایی و نوروپاتی آکسونی اشاره کرد. فرم دیررس بیماری در دهه سوم یا چهارم زندگی آغاز شده و به‌طور عمده با اختلالاتی چون سایکوز و زوال عقلی همراه است.[۴و۱۷و۱۸] این بیماری به‌علت جهش در ژن *C19orf12* رخ می‌دهد.[۱۷] به‌طور کلی الگوی وراثت در این بیماری اتوزوم مغلوب بوده ولی گزارش‌هایی از وراثت اتوزوم غالب هم برای این بیماری وجود دارد.[۱۸] در سال ۲۰۱۳، Landoure و همکاران، جهش در این ژن (c.187G>C; p.A63P) را در دو خواهر مبتلا به اسپاستیک پارپلاژی وراثتی نوع ۴۳ (SPG43) شناسایی کردند، درحالی‌که MRI مغزی این بیماران هیچگونه شواهدی مبنی بر تجمع آهن نشان نمی‌داد. *ژن C19orf12* کدکننده یک پروتیین کوچک می‌باشد که در غشای میتوکندری قرار گرفته و عملکرد دقیق آن هنوز شناخته نشده است. با این‌حال، نقش آن در دو مسیر بیوسنتز اسیدچرب و تخریب اسیدهای آمینه شاخه‌دار مشخص شده است.[۱۷] مطالعات پس از مرگ مغز افراد مبتلا به MPAN، افزون‌بر ویژگی‌های اصلی NBIA که حاصل تجمع آهن و اسفروییدهای آکسونال می‌باشد، فراوانی آلفاسینوکلیین و شکل‌گیری اجسام لووی را نشان داده است.[۱۸]

NBIA5/BPAN: از نظر علایم، شامل تاخیر تکامل عصبی در دوران نوزادی و کودکی، ناتوانی ذهنی، تشنج و مشکلات خواب می‌باشد.[۱۹و۲۰] مهارت‌های زبانی در این افراد محدود شده و ممکن است تکلم هرگز شکل نگیرد. آتاکسی، دیستونی، پارکینسونیسم در دوران جوانی یا بزرگسالی از دیگر ویژگی‌های بالینی بیماری Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) می‌باشد.[۴] تنها فرمی از بیماری NBIA است که دارای الگوی وراثت وابسته به جنس غالب می‌باشد. این بیماری در اثر جهش در ژن *WDR45* رخ می‌دهد که کدکننده یک پروتیین اتوفاژی است که Beta-propeller نامیده می‌شود.[۱۹] تاکنون بیشتر موارد مبتلا به BPAN به‌علت جهش‌های de novo بوده و برخی از مردان مبتلا دارای الگوی موزاییسم بوده‌اند که احتمالا به‌علت جهش‌های پس از لقاح می‌باشد.[۴] در مبتلایان به این فرم از بیماری، شواهدی مبنی بر نقص اتوفاژی وجود دارد. پروتیین WDR45 جزیی از یک خانواده پروتیینی است که تسهیل‌کننده تشکیل ساختارهای کمپلکس‌های پروتیینی بوده و به‌عنوان یک جزو ضروری در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی از جمله پیشبرد سیکل سلولی، انتقال سیگنال، آپوپتوز و تنظیم بیان ژن نقش دارد. ارتباط مستقیم WDR45 با فرآیند اتوفاژی به علت توانایی اتصال آن به دو پروتیین وابسته به اتوفاژی دیگر، یعنی ATG2A و ATG2B می‌باشد.[۲۱و۲۲] رده سلولی لنفوبلاستوییدی در بیماران مبتلا به BPAN، با کاهش شدید پروتیین WDR45، فعالیت اتوفاژی کمتری داشته که منجر به تجمع نابه‌جای ساختارهای اولیه اتوفاژیک می‌شود.[۲۳] مطالعات نوروپاتولوژیک مغز بیماران BPAN، تخریب شدید نورونی، اسفروییدهای آکسونال، سیدروفاژ و آستروسیت‌های واکنشی را نشان داده است. اختلال و ناهنجاری در فرآیند اتوفاژی، منجر به تجمع ترکیبات سلولی تخریب شده می‌گردد و این امر موجب ایجاد شرایط توکسیک و استرس سلولی شده که نتیجه آن تخریب و دژنراسیون نورونی می‌باشد.[۲۴] از نشانه‌های پاتولوژیک BPAN در مغز می‌توان به تجمع آهن در گلوبوس‌پالیدوس و ماده سیاه اشاره نمود.[۱۲]

CoPAN: فرم بسیار نادر از NBIA می‌باشد که در سال ۲۰۱۴ در دو بیمار ایتالیایی، گزارش گردید.[۲۵] به‌طور کلی، این بیماری با علایم کلاسیک NBIA مشخص می‌گردد. علایم بیماری شامل، اختلال

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

حرکتی پیشرونده شامل دیستونی با شروع در دوران کودکی و اسپاستیسیته و اختلالات شناختی می‌باشد. پارکینسونیسم، اختلال وسواسی اجباری، نوروپاتی محیطی، ناتوانی یادگیری، علایم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال از دیگر علایم بالینی این بیماری می‌باشند.[۱و٤] این بیماری، یک اختلال اتوزوم مغلوب بوده که در اثر جهش در ژن *COASY* رخ می‌دهد که کدکننده آنزیم کوآ–سنتاز می‌باشد و از این‌رو به‌نام COASY protein-associated neurodegeneration شناخته می‌شود.[۲۵] در اثر نقص در این ژن، سطح CoA و همچنین استیل کوآ کاهش می‌یابد. استیل CoA در تنظیم فرآیندهای اتوفاژی نقش دارد و کاهش آن، منجر به القای اتوفاژی و افزایش آن، منجر به سرکوب فرآیندهای اتوفاژی می‌شود. بررسی‌ها بر روی CoPAN ارتباط قوی بین متابولیسم لیپید، سنتز CoA و اتوفاژی را در NBIA نشان می‌دهد.[۲۲و۲۷-۲۵]

Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) شامل علایمی چون آتاکسی، اسپاستیسیته، دیستونی و آتروفی بینایی همراه با اختلالات ذهنی پیشرونده و تشنج می‌باشد. استرابیسم واگرا نیز ممکن است وجود داشته باشد.[۱و٤] نقص در ژن *FA2H* ابتدا در اسپاستیک پاراپلژی ارثی (HSP) نوع ۳۵ شناخته شد و پس از آن زمان جهش در این ژن به‌عنوان عامل بروز اختلالات حرکتی و تجمع آهن در مغز معرفی گردید.[۲۸] HSP-SPG35 امروزه به‌عنوان جزیی از بیماری FAHN شناخته می‌شود، زیرا که در بسیاری از افراد مبتلا در یافته‌های حاصل از MRI نشانه‌هایی از تجمع آهن در بازال‌گانگلیا دیده می‌شود.[٤] بیماری FAHN به علت جهش‌های هوموزیگوس در ژن *FA2H* رخ می‌دهد. جهش در این ژن، در بیماران لوکودیستروفی پیشرونده فامیلیال همراه با اسپاستیک پاراپلژی و دیستونی نیز گزارش شده است.[۲۹و۳۰] آنزیم FA2H نوعی خاص از ۲–هیدروکسیلاز بوده که در سلول‌های شوآن و الیگودندروسیت‌ها بیان می‌شود.[۳۱] ۲–هیدروکسی اسفنگولیپید که توسط FA2H تولید می‌شود فراوان‌ترین لیپید در غلاف میلین می‌باشد. جهش در ژن *FA2H* منجر به کاهش سطح آنزیم شده که نتیجه‌ی آن کاهش سطح ۲–هیدروکسی اسفنگولیپید و اختلال در حفظ و پایداری میلین و دژنراسیون غلاف میلین می‌باشد.[۲۲و۳۲]

بیماری آسرولوپلاسمینمیا (Aceruloplasminemia): یکی از انواع NBIA بوده که ارتباط مستقیمی با هوموستاز آهن داشته و در سرتاسر دنیا گزارش شده است. در این بیماری تجمع آهن در مغز و احشای بدن منجر به اختلالات نورودژنراتیو و همچنین رتینوپاتی و دیابت ملیتوس می‌شود. اختلالات نورولوژیک عمدتا شامل اختلالات حرکتی از جمله آتاکسی، کره، دیستونی و ترمور همراه با تغییرات شناختی و روانی می‌باشد. سن شروع عمدتا در اوایل تا اواسط بزرگسالی می‌باشد.[٤و٥] دیابت کمابیش در ۷۰٪ مبتلایان به این فرم از بیماری، همراه با سن شروع متوسط ۳۸ سالگی با آنمی میکروسیتیک یا نورموسیتیک، دیده می‌شود (به دلیل تجمع آهن در پانکراس). اغلب دیابت ملیتوس و آنمی میکروسیتیک که یک تا دو دهه زودتر از علایم نورولوژیکی بروز می‌کنند، به‌عنوان یکی از نکات مهم در تشخیص زودهنگام بیماری می‌باشند.[۳۳] الگوی وراثت این بیماری آتوزوم مغلوب بوده و به‌علت جهش از دست دادن عملکرد در ژن سرولوپلاسمین *(CP)* رخ می‌دهد که کدکننده یک گلیکوپروتیین غشای پلاسمایی می‌باشد. این پروتیین در انتقال و پردازش آهن نقش دارد. بدین شکل که به حرکت آهن از بافت‌ها و اندام‌های بدن کمک کرده و آن را برای اتصال به ترانسفرین آماده می‌کند. ترانسفرین آهن را به گلبول‌های قرمز منتقل می‌کند تا به حمل اکسیژن کمک کند. جهش‌های ژن *CP* باعث ایجاد پروتیین ناپایدار و غیرعملکردی شده که قادر به ترانسپورت آهن به خارج بافت‌ها نمی‌باشد و تجمع آهن در این سلول‌ها، باعث صدمه به این بافت‌ها و بروز علایم مرتبط با این بیماری می‌شود.[۳٤] سرولوپلاسمین تنها فرواکسیدازی است که در آستروسیت‌ها بیان می‌شود. فقدان این پروتیین منجر به ناتوانی آستروسیت‌ها در اکسیدکردن آهنی می‌شود که باید به‌طور طبیعی وارد سسیستم اعصاب مرکزی گردد.[۳۵و۳۶]

براساس مطالعات و بررسی‌هایی که بر روی بیماران و همچنین در شرایط In vitro صورت پذیرفت، چندین عامل در پاتوژنیسیته این بیماری نقش دارند از جمله (۱) فقدان عملکرد پروتیین سرولوپلاسمین که به‌طور ثانویه به علت نقص در انتقال آهن منجر به تجمع آهن می‌شود، (۲) استرس اکسیداتیو در نتیجه تولید ROS به دنبال افزایش سطح آهن، (۳) فرآیندهای اکسیداسیون که منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپید می‌شود و (٤) تغییرات در محیط لیپیدی که منجر به اختلال عملکرد میتوکندری و دژنراسیون نورون‌ها می‌شوند.[۳۷] افزون‌براین، نه تنها تجمع پروتیین سرولوپلاسمین جهش‌یافته در شبکه اندوپلاسمی منجر به استرس این اندامک می‌شود، بلکه به‌علت نقص پروتیینی، توانایی اتصال به مس از این پروتیین سلب شده و یک پروتیین کامل و کارآمد ایجاد نمی‌گردد.[۲۲]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

بیماری نوروفریتینوپاتی (Neuroferritinopathy): شامل علایم نورولوژیکی از جمله کره و دیستونی با شروع در بزرگسالی است. علایم مخچه‌ای، مشکلات روانی همراه با افسردگی و سایکوز، اختلالات شناختی و رفتاری در کنار مشکلات حرکتی، همچنین پارکینسونیسم و اختلال تکلم از دیگر ویژگی‌های بالینی این فرم از بیماری NBIA می‌باشد. نوروفریتینوپاتی به‌علت جهش در ژن *FTL* رخ می‌دهد که کدکننده زنجیره سبک پروتیین فریتین می‌باشد. فریتین، پروتیین اصلی ذخیره آهن در بدن انسان می‌باشد. جهش در این ژن به صورت اتوزوم غالب و با نفوذ کامل می‌باشد.

شایع‌ترین جهش ژنی در *FTL*، یعنی c.460insA/c.460dupA، منجر به تغییر ساختار فریتین شده و نتیجه‌ی آن، تجمع فریتین و آهن در نورون‌های مرکزی و در نهایت التهاب نورون‌ها، استرس اکسیداتیو و دژنراسیون نورون‌ها می‌باشد.[۳۸و۳۹]

فیبروبلاست‌های پوست مبتلایان به جهش در ژن *FTL*، تجمع فریتین در هسته و سیتوپلاسم، کاهش بیان گیرنده ترانسفرین (TFRC) و افزایش بیان DMT1، کاهش فعالیت اتصالی IRE-IRP، افزایش سطح آهن کلی درون سلولی و افزایش شکل‌گیری ROS را نشان داده‌اند. نقص در عملکرد این ژن، متابولیسم صحیح را تحت تاثیر قرار داده و با آسیب و تخریب اکسیداتیو سلول منجر به دژنراسیون عصبی می‌شود. اختلال در عملکرد فریتین منجر به افزایش سطح سلولی آهن ناپایدار، افزایش تولید ROS، افزایش سطح پروتیین اکسید شده و کاهش فعالیت پروتئازوم می‌شود.[۴۰] بررسی‌های پاتولوژیک، وجود اجسام انکلوزیونی فریتین سیتوپلاسمی و هسته‌ای را در نواحی گلیا و نورون‌های سیستم اعصاب مرکزی و همچنین سایر ارگان‌های مرتبط با تجمع آهن نشان داده است.[۲۳و۴۱]

سندرم کوفور–راکب (Kufor-rakeb syndrome, KRS): نوعی فرم نادر پارکینسون آتیپیک با بروز در سنین جوانی می‌باشد (PARK9) که نام آن برگرفته از منطقه‌ی کوفور–راکب در اردن می‌باشد که اولین بار این بیماری گزارش شده است.[۴۲] سایر علایم آن عبارتند از توهم بینایی، علایم پیرامیدال، فلج سوپرانوکلئار حرکات چشم و زوال عقلی بوده و در تعدادی از موارد مبتلا، تجمع آهن در بازال‌گانگلیا مشاهده شده است و به‌همین دلیل پیشنهاد شده است که این بیماری به‌عنوان یکی از سندرم‌های NBIA در نظر گرفته شود و دارای وراثت آتوزومی مغلوب می‌باشد.[۴و۵و۴۳] در این بیماری جهش در ژن *ATP13A2* رخ می‌دهد که کدکننده p-type ATPase می‌باشد. در تعداد اندکی از موارد گزارش شده تا به حال، تجمع آهن در بازال‌گانگلیا گزارش شده است.[۴۴] جهش بیماریزا در ژن *ATP13A2* از نقاط مختلف دنیا از جمله ایران گزارش شده است.[۴۵] جهش در این ژن همچنین با فرم آتوزومی مغلوب HSP نوع SPG78 گزارش شده است. در بیماران مبتلا به SPG78، شروع بیماری در بزرگسالی است، اسپاستیسیتی غالب دارند و به‌ندرت پارکینسونیسم مشاهده می‌شود.[۴۶] بررسی‌های In vitro نشان داده است که ATP13A2 جهش‌یافته در شبکه اندوپلاسمی باقی‌مانده و سپس توسط پروتئازوم تجزیه می‌شود. نتیجه‌ی افزایش تجمع پروتیین جهش‌یافته در شبکه اندوپلاسمی، می‌تواند سبب القای استرس شبکه اندوپلاسمی شود.[۴۷]

مطالعه فیبروبلاست‌های این بیماران نشان می‌دهد که فقدان ATP13A2، منجر به اختلال عملکرد لیزوزومال می‌شود، چرا که با تجمع ساختارهای وزیکولی مثل لیزوزوم، واکوئل‌های اتوفاژی، لیزوزوم‌های اولیه و ثانویه و همچنین اختلال در فرآیندهای پروتئولیتیک آنزیم‌های لیزوزومال، ناتوانی در هضم و تجزیه سوبستراهای لیزوزومال رخ می‌دهد. افزون بر این اختلال در عملکرد میتوکندری در نتیجه نقص در زنجیره تنفسی میتوکندری منجر به کاهش تولید ATP می‌شود. میتوکندری‌ها در سلول‌های افراد مبتلا به کوفور راکب، بیشتر قطعه قطعه شده و یکپارچگی DNA میتوکندری در آن‌ها از دست می‌رود.[۴۸]

سندرم وودهاوس–ساکاتی (Woodhouse-sakati syndrome; WSS)، یک اختلال نادر اتوزوم مغلوب می‌باشد که در دوران نوجوانی بروز می‌کند. تا به امروز ۳۲ خانواده با تشخیص مولکولی گزارش شده است. این اختلال ترکیبی از علایم نورولوژیکی و اندوکرینی را شامل می‌شود، از جمله هیپوگنادیسم (آمنوره در زنان و عدم بروز صفات ثانویه جنسی در زنان و مردان)، ناشنوایی، طاسی، دیابت ملیتوس، دیستونی پیشرونده، کره، دیس‌آرتری، دیس‌فاژی، اختلال شناختی و ناتوانی ذهنی. برخی از مبتلایان به این اختلال، در تصویربرداری مغز، تجمع آهن در گلوبوس‌پالیدوس و جسم سیاه مغز را نشان می‌دهند. علایم بیماری با افزایش سن شدیدتر شده و در بیماران مختلف و حتی افراد مبتلای یک خانواده، بسیار متفاوت هستند. این سندرم به علت جهش در ژن *DCAF17 (C2orf37)* ایجاد می‌شود که کدکننده یک پروتیین هسته‌ای غشاگذر با عملکرد ناشناخته می‌باشد.[۴۹و۵۰]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

جدول ۱: انواع زیرگروه‌های بیماران ایرانی گزارش شده‌ی مبتلا به NBIA

بیماری/تعداد خانواده	منبع	جنسیت	خانواده	سن شروع بیماری	خویشاوند بودن والدین	نتایج بررسی‌های ژنتیکی		
						زیگوسیتی	جهش در cDNA	تغییر آمینواسید
PKAN/19	(٦٦)	مرد	١	٦	+	هوموزیگوس	c.1442G>C	p.R481P
		مرد	٢	٣	+	هوموزیگوس	c.1594C>T	p.R532W
		مرد	٣	٣	+	هوموزیگوس	c.1168A>T	p.I390F
		مرد	٤	٧	+	هوموزیگوس	c.833G>T	p.R278L
		مرد	٥	٧	+	هوموزیگوس	c.1069C>T	p.R357W
		زن	٦	١٢	+	هوموزیگوس	c.1208A>T	p.D403V
		مرد	٧	١٧	+	هوموزیگوس	c.700A>C	p.T234P
	(٦٢)	مرد	٨	٧	عدم اطلاع	عدم اطلاع	عدم اطلاع	عدم اطلاع
		زن	٩	١٤	عدم اطلاع	عدم اطلاع	عدم اطلاع	عدم اطلاع
	(٦٣)	مرد	١٠	٢	+	هوموزیگوس	c.1017-1020delAGAT ins GCTTTGCAAAC	کدون توقف
	(٦٤)	زن	١١	٢	+	هوموزیگوس	c.936T>A	p.C312*
		زن		عدم اطلاع				
	(٦٥)	مرد	١٢	١٠	+	هوموزیگوس	c.1069C>T	p.R357W
		زن		١٠				
		مرد		٩				
	(٦٩)	زن	١٣	٤	-	هوموزیگوس	عدم اطلاع	عدم اطلاع
	(٦٧)	زن	١٤	٦	+	هوموزیگوس	c.1208A>T	p.D403V
	(٦٨)	زن	١٥	١٢	عدم اطلاع	هوموزیگوس	c.1208A>T	p.D403V
		مرد	١٦	٢٤	عدم اطلاع	هوموزیگوس	c.G833T	p.R278L
		مرد	١٧	٢٢	عدم اطلاع	هوموزیگوس	c.1583C>T	p.T528M
	(٧١)	مرد	١٨	١٠	+	هوموزیگوس	c.833G>T	p.R278L
	(٧٠)	زن	١٩	٤	+	هوموزیگوس	c.1426-1429delATGA	p.M476fs
MPAN/4	(٦٦)	زن	٢٠	١١	+	هوموزیگوس	c.191insG	p.A67Gfs*14
		زن		١١				
		مرد	٢١	١٢	+	هوموزیگوس	c.404insT	p.M135Ifs*15
		مرد	٢٢	٢١	+	هوموزیگوس	c.32C>T	p.T11M
		مرد	٢٣	٢٦	+	هوموزیگوس	c.32C>T	p.T11M
PLAN/1	(٧٠)	مرد	٢٤	١/٥	+	هوموزیگوس	c.3G>T	p.M1I
JABELS/1	(٥١)	زن	٢٥	عدم اطلاع	+	هوموزیگوس	c.1237-1G>T	پیرایش نابجا
		مرد		عدم اطلاع				
		مرد		عدم اطلاع				
BPAN/3	(٧٢)	زن	٢٦	نه ماهگی	عدم اطلاع	هتروزیگوس	c.439-2T>G	پیرایش نابجا
		زن	٢٧	اوایل کودکی	عدم اطلاع	هتروزیگوس	c.411dupT (c.412insT)	p.E138*
		زن	٢٨	نوزادی	عدم اطلاع	هتروزیگوس	c.729-2A>G	پیرایش نابجا
KUFOR RAKEB SYNDROME/ 3	(٧٣)	زن		١٠				
		زن		١٠				
		زن	٢٩	١٢	+	هوموزیگوس	c.2455C>T	p. R819*
		مرد		١١				
		زن		١٢				
	(٤٥)	زن	٣٠	١٤	+	هوموزیگوس	c.2572C>T	p.Q858*
		مرد		١٠				
		مرد	٣١	٣٠	+	هوموزیگوس	c.2572C>T	p.Q858*

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

سندرم جابلز (Jabels syndrome): یک اختلال در رشد و تکامل نورون‌هاست که با علایمی چون تاخیر رشد و ناتوانی ذهنی همراه با علایم متنوع دیگر بروز می‌کند. سن شروع علایم در دوران کودکی بوده ولی شدت بیماری بسیار متغیر می‌باشد. برخی از بیماران دارای تعاملات اجتماعی بوده، توان راه رفتن دارند اما دارای اختلال راه رفتن، آتاکسی، ترمور یا دیستونی می‌باشند. درحالی‌که ممکن است سایر بیماران هیچ‌گونه کنترل حرکتی نداشته و در صحبت کردن نیز ناتوان باشند. به‌تازگی Jaberi و همکاران یک خانواده ایرانی با ازدواج خویشاوندی و چهار فرزند مبتلا به اختلال تکامل عصبی گزارش کرده‌اند که سن شروع بیماری در آن‌ها در دوران کودکی بوده است. تمام فرزندان دارای تاخیر در تکامل سایکوموتور، تاخیر خفیف در حرکت، تاخیر در صحبت کردن، ناتوانی ذهنی و ناهنجاری رفتاری نشان می‌دادند. یافته‌های MRI، آتروفی مخچه‌ای و هیپواینتنسیتی در گلوبوس‌پالیدوس و جسم سیاه مغز را نشان می‌دهد که با تجمع غیرطبیعی آهن سازگاری دارد. آنالیز توالی‌یابی، درج هوموزیگوس تک نوکلئوتیدی در ژن *GTPBP2* را برای این بیماران آشکار ساخت.[٥١] این ژن کدکننده یک GTP-binding protein می‌باشد که عملکرد آن به‌طور دقیق شناخته نشده است.[٥٢] از طرفی GTPBP1 و GTPBP2 از اعضای خانواده GTPase می‌باشند که در تکثیر و تمایز سلولی، تنظیمات اسکلت سلولی و سنتز پروتیین نقش دارند.[٥٣و٥٤]

لوکوانسفالوپاتی همراه با دیستونی و نوروپاتی حرکتی (Leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy, LKDMN) یک اختلال اتوزوم مغلوب بوده که برای اولین بار در سال ٢٠٠٦ در یک فرد بزرگسال با دیستونی، ترمور دست و تورتیکولیس اسپاسمودیک، آزوسپرمی و هیپرگنادوتروفیک هیپوگنادیسم، آتاکسی مخچه‌ای ناچیز، اختلال در تعادل و گام برداشتن و کاهش حس بویایی، شناسایی شده است. آنالیز متابولیکی پلاسما نشان از تجمع پریستانیک اسید و ترشح غیرنرمال الکل گلوکورونیدهای صفراوی در ادرار را آشکار ساخت. بررسی MRI، سیگنال هیپراینتنسیته دوجانبه در تالاموس، آسیب و جراحت به شکل پروانه در پل مغزی و آسیب در ناحیه پس‌سری را نشان داده است.[٥٥] آنالیز مولکولی، جهش بدمعنی هوموزیگوس در ژن *SCP2* را مشخص کرده است. به‌تازگی دومین فرد مبتلا، که یک مرد ٥١ ساله دارای جهش بدمعنی هتروزیگوس مرکب در ژن *SCP2* می‌باشد نیز شناسایی گردیده است. این فرد اختلال حرکتی، آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نشان می‌داد و MRI مغزی دارای مشخصه NBIA ولی بدون لوکوانسفالوپاتی بود. این ژن کدکننده دو پروتیین مختلف می‌باشد: SCPx و SCP2 که به‌ترتیب توسط اگزون‌های ١٦-١ و ١٦-٢ و در نتیجه‌ی شروع رونویسی توسط دو پروموتور تنظیمی غیروابسته به هم کد می‌شوند.[٥٦] هر دو محصول، آنزیم‌های پراکسی‌زومال با فعالیت تیولازی بوده که برای شکست اسیدهای چرب با زنجیره‌ی شاخه‌دار مورد نیاز می‌باشد. اثرات پاتوژنیک در این بیماری به‌احتمال بواسطه تجمع اسیدهای چرب با زنجیره‌ی شاخه‌دار می‌باشد.[٥٧]

تشخیص افتراقی سندرم‌های تخریب و تحلیل عصبی همراه با تجمع آهن در مغز، باید شامل طیف وسیعی از اختلالات از جمله خطای متابولیسم در بدو تولد، بیماری‌های ذخیره لیزوزوم، اسپاستیک پاراپلژی ارثی و سایر فرم‌های پارکینسونیسم- دیستونی باشد.[٤٨] از دیدگاه رادیولوژیک، تجمع آهن ممکن است در سایر اختلالات غیر از NBIA مانند بیماری پارکینسون، آتاکسی فردریش و اسکلروز چندگانه (MS) نیز مشاهده شود.[٦٠-٥٨] از طرف دیگر، فقدان آهن در مراحل اولیه بیماری، ممکن است منجر به تشخیصی متفاوت از NBIA گردد. پس باید به این نکته توجه داشت که سطح آهن در مغز، بسیار وابسته به سن می‌باشد. اساسا هیچ آهنی در هنگام تولد در مغز دیده نمی‌شود اما در طول تکامل بر میزان تجمع آهن در مغز افزوده می‌شود.[٣]

تا به حال درمان قطعی برای بیماری NBIA وجود ندارد و درمان مبتلایان بیشتر علامت محور می‌باشد. استفاده از داروهایی چون ترابنازین، باکلوفن، داروهای آنتی‌کولینرژیک و آنتی‌دوپامینرژیک و همچنین شلاتورهای آهن و مکمل Docosahexanoic acid، در برخی موارد گزارش شده است.[٣و٦١]

بررسی‌ها نشان می‌دهد که تا به حال مطالعات محدودی بر روی این دسته از بیماری‌ها در ایران صورت گرفته است (جدول ١) و به همین دلیل، گزارشی از شیوع کلی و زیرگروه‌های NBIA در کشور وجود ندارد. براساس بررسی‌های صورت‌گرفته تا به حال، تعداد ٣١ خانواده‌ی NBIA در ایران گزارش شده است. اولین گزارش NBIA در سال ٢٠٠٨، در دو بیمار مبتلا به PKAN بوده است. در این دو بیمار، هیچ‌گونه بررسی ژنتیکی صورت نگرفته است و فقط به داده‌های بالینی و الگوی رسوب آهن در مغز اشاره شده است.[٦٢] به‌دنبال آن در سال‌های ٢٠١٢ تا ٢٠١٦، ١٠ خانواده‌ی PKAN غیرمنسوب دیگر از نقاط مختلف

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

کشور گزارش شده است.[٦٦-٦٣] باتوجه به الگوی تیپیک MRI این دسته از بیماران، شناسایی آن‌ها به‌نسبت راحت‌تر از سایر زیرگروه‌های NBIA بوده و به‌همین دلیل در سال‌های آتی، نمونه‌های بیشتری از بیماران شناسایی و گزارش گردیده است، به‌طوری‌که در سال ۲۰۱۷، چهار گزارش[٧٠-٦٧] و در سال ۲۰۱۸ تنها یک گزارش دیگر از PKAN در ایران وجود دارد.[٧١] این گزارشات حاکی از آن است که همانند سایر مناطق دنیا، در ایران نیز PKAN شایعترین فرم NBIA می‌باشد.

سایر بررسی‌های صورت گرفته بر روی بیماران NBIA در ایران، منجر به شناسایی چهار خانواده‌ی MPAN[٦٦]، یک خانواده‌ی PLAN[٧٠]، یک خانواده‌ی JABELS[٥١]، سه خانواده‌ی BPAN[٧٢] و سه خانواده‌ی نیز سندرم کوفور-راکب شده است.[٧٣،٤٥] همانگونه که مشخص است، تا به حال گزارشی از انواع خاص این دسته از بیماری‌ها مانند FAHN، Woodhouse-Sakati ،Aceruloplasminemia ،Neuroferritinopathy syndrome و CoPAN از ایران وجود ندارد که نشان می‌دهد این فرم‌های بیماری بسیار نادر هستند. اما جالب اینکه فرم جدید NBIA با نام جابلز (JABELS) (برگرفته از نام جابری-الهی) برای اولین بار در ایران گزارش شده است.[٥١] به‌دنبال آن جهش در این ژن، در سه خانواده‌ی غیرمنسوب عربستانی، با طیف وسیعی از علایم نورولوژیک و غیرنورولوژیک مشاهده گردیده است که می‌تواند مهر تاییدی بر نقش این ژن در بروز بیماری باشد.[٧٤]

References

1. Schneider SA. Neurodegenerations with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S21-5.
2. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(2):272-84.
3. Schneider SA. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(1):9.
4. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. Handbook of Clinical Neurology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. P. 293-305.
5. Wiethoff S, Houlden H. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Kovacs GG, Alafuzoff I, editors. Handbook of Clinical Neurology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. P. 157-66.
6. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, el Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988;24(5):692-4.
7. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol* 2019;18(7):631-42.
8. Hartig MB, Hörtnagel K, Garavaglia B, Zorzi G, Kmiec T, Klopstock T, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol* 2006;59(2):248-56.
9. Leonardi R, Rock CO, Jackowski S, Zhang YM. Activation of human mitochondrial pantothenate kinase 2 by palmitoylcarnitine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(5):1494-9.
10. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005;43(4):286-96.
11. Bokhari MR, Zulfiqar H, Bokhari SRA. Hallervorden Spatz Disease (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration, PKAN). Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.
12. Kruer MC, Hiken M, Gregory A, Malandrini A, Clark D, Hogarth P, et al. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Brain* 2011;134(Pt 4):947-58.
13. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38(7):752-4.
14. Engel LA, Jing Z, O'Brien DE, Sun M, Kotzbauer PT. Catalytic function of PLA2G6 is impaired by mutations associated with infantile neuroaxonal dystrophy but not dystonia-parkinsonism. *PLoS One* 2010;5(9):e12897.
15. Malik I, Turk J, Mancuso DJ, Montier L, Wohltmann M, Wozniak DF, et al. Disrupted membrane homeostasis and accumulation of ubiquitinated proteins in a mouse model of infantile neuroaxonal dystrophy caused by PLA2G6 mutations. *Am J Pathol* 2008;172(2):406-16.
16. Shinzawa K, Sumi H, Ikawa M, Matsuoka Y, Okabe M, Sakoda S, et al. Neuroaxonal dystrophy caused by group VIA phospholipase A2 deficiency in mice: a model of human neurodegenerative disease. *J Neurosci* 2008;28(9):2212-20.
17. Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2011;89(4):543-50.
18. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013;80(3):268-75.
19. Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, Gregory A, Wieland T, Schwarzmayr T, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1144-9.
20. Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. β-Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013;136(Pt 6):1708-17.
21. Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. *Nature* 2010;466(7302):68-76.
22. Meyer E, Kurian MA, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation: genetic diversity and pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2015;16:257-79.
23. Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013;45(4):445-9, 449e1.
24. Hayflick SJ. Defective pantothenate metabolism and neurodegeneration. *Biochem Soc Trans* 2014;42(4):1063-8.
25. Dusi S, Valletta L, Haack TB, Tsuchiya Y, Venco P, Pasqualato S, et al. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2014;94(1):11-22.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

26. Mariño G, Pietrocola F, Eisenberg T, Kong Y, Malik SA, Andryushkova A, et al. Regulation of autophagy by cytosolic acetyl-coenzyme A. *Mol Cell* 2014;53(5):710-25.
27. Martinez DL, Tsuchiya Y, Gout I. Coenzyme A biosynthetic machinery in mammalian cells. *Biochem Soc Trans* 2014;42(4):1112-7.
28. Kruer MC, Paisán-Ruiz C, Boddaert N, Yoon MY, Hama H, Gregory A, et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol* 2010;68(5):611-8.
29. Dick KJ, Eckhardt M, Paisán-Ruiz C, Alshehhi AA, Proukakis C, Sibtain NA, et al. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat* 2010;31(4):E1251-60.
30. Edvardson S, Hama H, Shaag A, Gomori JM, Berger I, Soffer D, et al. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am J Hum Genet* 2008;83(5):643-8.
31. Alderson NL, Rembiesa BM, Walla MD, Bielawska A, Bielawski J, Hama H. The human FA2H gene encodes a fatty acid 2-hydroxylase. *J Biol Chem* 2004;279(47):48562-8.
32. Zöller I, Meixner M, Hartmann D, Büssow H, Meyer R, Gieselmann V, et al. Absence of 2-hydroxylated sphingolipids is compatible with normal neural development but causes late-onset axon and myelin sheath degeneration. *J Neurosci* 2008;28(39):9741-54.
33. Ogimoto M, Anzai K, Takenoshita H, Kogawa K, Akehi Y, Yoshida R, et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern Med* 2011;50(13):1415-8.
34. McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, Shang H, Miyajima H. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol* 2008;60(4):200-5.
35. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 201;1820(3):403-10.
36. Kono S, Yoshida K, Tomosugi N, Terada T, Hamaya Y, Kanaoka S, et al. Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802(11):968-75.
37. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S. Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. *Biometals* 2003;16(1):205-13.
38. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28(4):350-4.
39. Vidal R, Ghetti B, Takao M, Brefel-Courbon C, Uro-Coste E, Glazier BS, et al. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(4):363-80.
40. Cozzi A, Rovelli E, Frizzale G, Campanella A, Amendola M, Arosio P, et al. Oxidative stress and cell death in cells expressing L-ferritin variants causing neuroferritinopathy. *Neurobiol Dis* 2010;37(1):77-85.
41. Barbeito AG, Garringer HJ, Baraibar MA, Gao X, Arredondo M, Núñez MT, et al. Abnormal iron metabolism and oxidative stress in mice expressing a mutant form of the ferritin light polypeptide gene. *J Neurochem* 2009;109(4):1067-78.
42. Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89(5):347-52.
43. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, Lees AJ, Houlden H, Hardy J, et al. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2010;25(8):979-84.
44. Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro RJ. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Hum Mol Genet* 2012;21(12):2646-50.
45. Malakouti-Nejad M, Shahidi GA, Rohani M, Shojaee SM, Hashemi M, Klotzle B, et al. Identification of p.Gln858* in ATP13A2 in two EOPD patients and presentation of their clinical features. *Neurosci Lett* 2014;577:106-11.
46. Estrada-Cuzcano A, Martin S, Chamova T, Synofzik M, Timmann D, Holemans T, et al. Loss-of-function mutations in the ATP13A2/PARK9 gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain* 2017;140(2):287-305.
47. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006;38(10):1184-91.
48. Grünewald A, Arns B, Seibler P, Rakovic A, Münchau A, Ramirez A, et al. ATP13A2 mutations impair mitochondrial function in fibroblasts from patients with Kufor-Rakeb syndrome. *Neurobiol Aging* 2012;33(8):1843.e1-7.
49. Alazami AM, Al-Saif A, Al-Semari A, Bohlega S, Zlitni S, Alzahrani F, et al. Mutations in C2orf37, encoding a nucleolar protein, cause hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome. *Am J Hum Genet* 2008;83(6):684-91.
50. Jin J, Arias EE, Chen J, Harper JW, Walter JC. A family of diverse Cul4-Ddb1-interacting proteins includes Cdt2, which is required for S phase destruction of the replication factor Cdt1. *Mol Cell* 2006;23(5):709-21.
51. Jaberi E, Rohani M, Shahidi GA, Nafissi S, Arefian E, Soleimani M, et al. Identification of mutation in GTPBP2 in patients of a family with neurodegeneration accompanied by iron deposition in the brain. *Neurobiol Aging* 2016;38:216.e11-8.
52. Woo KC, Kim TD, Lee KH, Kim DY, Kim S, Lee HR, et al. Modulation of exosome-mediated mRNA turnover by interaction of GTP-binding protein 1 (GTPBP1) with its target mRNAs. *FASEB J* 2011;25(8):2757-69.
53. Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature* 1990;348(6297):125-32.
54. Kaziro Y, Itoh H, Kozasa T, Nakafuku M, Satoh T. Structure and function of signal-transducing GTP-binding proteins. *Annu Rev Biochem* 1991;60:349-400.
55. Ferdinandusse S, Kostopoulos P, Denis S, Rusch H, Overmars H, Dillmann U, et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal sterol carrier protein X (SCPx) cause leukencephalopathy with dystonia and motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 2006;78(6):1046-52.
56. Seedorf U, Raabe M, Ellinghaus P, Kannenberg F, Fobker M, Engel T, et al. Defective peroxisomal catabolism of branched fatty acyl coenzyme A in mice lacking the sterol carrier protein-2/sterol carrier protein-x gene function. *Genes Dev* 1998;12(8):1189-201.
57. Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, Jansen GA, Waterham HR, van Roermund CW, et al. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem Soc Trans* 2001;29(Pt 2):250-67.
58. Luscieti S, Santambrogio P, Langlois d'Estaintot B, Granier T, Cozzi A, Poli M, et al. Mutant ferritin L-chains that cause neurodegeneration act in a dominant-negative manner to reduce ferritin iron incorporation. *J Biol Chem* 2010;285(16):11948-57.
59. Davie CA, Barker GJ, Machado C, Miller DH, Lees AJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Dis* 1997;12(5):767-71.
60. Molinuevo JL, Munoz E, Valldeoriola F, Tolosa E. The eye of the tiger sign in cortical-basal ganglionic degeneration. *Mov Dis* 1999;14(1):169-71.
61. Cheon Y, Kim HW, Igarashi M, Modi HR, Chang L, Ma K, et al. Disturbed brain phospholipid and docosahexaenoic acid metabolism in calcium-independent phospholipase A(2)-VIA (iPLA(2)β)-knockout mice. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(9):1278-86.
62. Hashemi H, Rokni YH, Adibi A. Atypical pantothenate-kinase associated neurodegeneration (PKAN) in two Iranian patients. *Iran J Radiol* 2008;5(2):e78978.
63. Aryani O, Houshmand M, Fatehi F. A novel PANK2 gene mutation in a Persian boy: the first report from Iran. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):1170-2.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

64. Ghafouri-Fard S, Yassaee VR, Rezayi A, Hashemi-Gorji F, Alipour N, Miryounesi M. A novel nonsense mutation in PANK2 gene in two patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Int J Mol Cell Med* 2016;5(4):255-9.
65. Dezfouli MA, Jaberi E, Alavi A, Rezvani M, Shahidi G, Elahi E, et al. Pantothenate kinase 2 mutation with eye-of-the-tiger sign on magnetic resonance imaging in three siblings. *Iran J Neurol* 2012;11(4):155-8.
66. Dezfouli MA, Alavi A, Rohani M, Rezvani M, Nekuie T, Klotzle B, et al. PANK2 and C19orf12 mutations are common causes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2013;28(2):228-32.
67. Fasano A, Shahidi G, Lang AE, Rohani M. Basal ganglia calcification in a case of PKAN. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36:98-99.
68. Rohani M, Shahidi G, Alavi A, Lang AE, Yousefi N, Razme S, et al. Tremor-dominant pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4(5):772-4.
69. Eslami M, Razmeh S, Abdollahi M, Ghurchian FSZ, Maher MK. A 7-year-old girl with progressive gait disturbance. *MOJ Biol Med* 2017;1(5):130-1.
70. Dastsooz H, Nemati H, Fard MAF, Fardaei M, Faghihi MA. Novel mutations in PANK2 and PLA2G6 genes in patients with neurodegenerative disorders: two case reports. *BMC Med Genet* 2017;18(1):87.
71. Rohani M, Fasano A, Lang AE, Zamani B, Javanparast L, Bidgoli MR, et al. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration mimicking Tourette syndrome: a case report and review of the literature. *Neurol Sci* 2018;39(10):1797-800.
72. Rohani M, Fasano A, Akhoundi FH, Haeri G, Lang AE, Rahimi Bidgoli MM, et al. Beta-propeller protein associated neurodegeneration (BPAN); the first report of three patients from Iran with de novo novel mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;61:231-3.
73. Rohani M, Lang AE, Sina F, Elahi E, Fasano A, Hardy J, et al. Action myoclonus and seizure in Kufor-Rakeb syndrome. *Mov Dis Clin Prac* 2018;5(2):195-9.
74. Bertoli-Avella AM, Garcia-Aznar JM, Brandau O, Al-Hakami F, Yuksel Z, et al. Biallelic inactivating variants in the GTPBP2 gene cause a neurodevelopmental disorder with severe intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 2018;26(4):592-8.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]

TUMJ Tehran University Medical Journal, May 2020; Vol. 78, No. 2: 58-68 Review Article

An overview of Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) syndromes and the disease status in Iranian population: *review article*

Reza Hajati M.Sc.[1]
Mohammad Masoud Rahimi Bidgoli M.Sc.[1]
Mohammad Rohani M.D.[2]
Afagh Alavi Ph.D.[1*]

1- Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Neurology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Kodakyar Ave., Daneshjo Blvd., Evin, Tehran, Iran.
Post code: 1985713871
Tel: +98-21-22180138
E-mail: af.alavi@uswr.ac.ir

Abstract

Received: 9 Nov. 2019 Revised: 16 Nov. 2019 Accepted: 13 May 2020 Available online: 20 May 2020

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a rare set of inherited neurodegenerative disorders with abnormal accumulation of iron in basal ganglia. It is a clinically and genetically heterogeneous disorder that is characterized by movement disorders, dystonia, dysarthria, Parkinsonism, intellectual disability, and spasticity. The age at onset varies from childhood to adulthood and the rate of progression is different among affected individuals. Although there is no information about the exact prevalence of NBIA in the world-wide, it is estimated less than 1/1,000,000 in population. NBIAs are inherited in autosomal recessive, autosomal dominant or X-linked fashions. Until now more than 10 genes have been identified for this group of disorders. Among these, only two genes encode proteins that directly involved in iron metabolism. Therefore, how iron contributes to the pathogenesis of NBIA remains unknown. The remaining NBIA-causing genes participate in lipid metabolism, lysosomal functions or autophagy process, and the roles of some of them remain unknown. NBIA is categorized based on the genetic cause of the disease. PKAN, PLAN, MPAN, and BPAN are the most common forms of the disease result from mutations in the *PANK2*, *PLA2G6*, *C19orf12*, and *WDR45* genes, respectively. The diagnosis of NBIA is usually based on clinical features and a specific pattern of brain MRI which results from the abnormal accumulation of iron. For example, the pattern of "eye of the tiger" is observed in the brain MRI of PKAN cases. Since, clinical evaluations and neuroimaging have failed in the diagnosis of the disease in some NBIA cases, genetic testing will be helpful. Development of whole-exome sequencing (WES) has facilitated the identification of disease-causing genes but it seems some of NBIA-genes have remained unknown, yet. Identification of novel genes and molecular pathways will enable a deeper understanding of the underlying molecular bases and our knowledge about the pathogenesis of the disease. There is currently no comprehensive study about the NBIA in Iran, however, the latest discovered NBIA gene, GTPBP2, has been identified in an Iranian family.

Keywords: basal ganglia, genetic heterogeneity, iron metabolism disorders, neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), review.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-19]