

Genetically Overlap of Down Syndrome and Alzheimer's Disease

Mohammad Khanahmadi¹, M.A, Dariush Farhud^{2,3}, Ph.D, Maryam Malmir⁴, Ph.D, Soheila Orang⁵, M.A

Received: 12. 7.15 Revised: 8.12.15 Accepted: 14.2. 16

Abstract

Objective: Down syndrome (DS) is a common chromosomal disorder that cause to mental retardation in children. Alzheimer's disease (AD) is also common in DS. Therefore, it is assumed that there is a same genetic basis. The aim of this study was to study and consider the overlap of DS and AD. **Method:** In this review article, published articles in science direct, Pubmed, Willy and Google were investigated between 1990 and 2015. **Conclusion:** Down syndrome is caused by trisomy 21. All genetic mutations in relation with AD are arising from accumulation of β amiloid. One of the genes involved in AD is APP that sited on chromosome 21. Moreover, the SOD1 also is sited on chromosome 21. Also, other hypothesis in relation with AD and DS has been considered. Significant percent of individual with DS are with AD, but its cause is not clear.

Keywords: Down syndrome, Alzheimer, Genetic

همپوشانی ژنتیکی نشانگان داون و بیماری آلزایمر

محمد خان احمدی^۱، دکتر داریوش فرهود^{۲،۳}، دکتر مریم مالمیر^۴، سهیلا اورنگ^۵

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۲۱ تجدیدنظر: ۹۴/۹/۱۷ پذیرش نهایی: ۹۴/۱۱/۲۵

چکیده

هدف: هدف از پژوهش حاضر مروری بر پژوهش‌ها و مطالعاتی است که در آنها بر همپوشانی ژنتیکی نشانگان داون و بیماری آلزایمر تأکید شده است. **روش:** برای دستیابی به هدف پژوهش، مقالات منتشر شده در پایگاه‌های Science direct، Pubmed، Willy و گوگل در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۵ مورد بررسی قرار گرفتند. **نتیجه‌گیری:** نشانگان داون مشکلی ژنتیکی ناشی از تریزومی ۲۱ است و از آنجایی که بیماری آلزایمر در این گروه از افراد شیوع بالایی دارد، مطالعات گوناگونی در رابطه با نقش کروموزوم ۲۱ در آلزایمر صورت گرفته است. تمامی جهش‌های ژنتیکی شناخته شده برای بیماری آلزایمر با افزایش تجمع بتا آمیلوئید رابطه دارند. یکی از این ژن‌های درگیر در بیماری آلزایمر، APP می‌باشد که روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد. علاوه بر ژن APP، ژن سوپراکسید دیسموتاز (SOD1) نیز روی کروموزوم ۲۱ مورد توجه است. همچنین پیش‌انگاره‌های دیگری که ارتباط بیماری آلزایمر را با نشانگان داون نشان می‌دهند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. درصد قابل توجهی از مبتلایان به نشانگان داون به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند، ولی هنوز علت آن به درستی مشخص نشده است.

واژه‌های کلیدی: نشانگان داون، آلزایمر، ژنتیک

1. **Corresponding author:** M. A in Psychology, Allame Tabataba'i University, Tehran, Iran (Email: m.khanahmadi80@gmail.com)
2. School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Dept. of Basic Science/Ethics, Iranian Academy of Medical Sciences
4. Research Center of life Style, Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
5. Dept. of psychology, Kharazmi University, Tehran, Iran

۱. نویسنده مسئول: فوق لیسانس روانشناسی، دانشگاه علامه طباطبائی
۲. دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. گروه علوم پایه اخلاق فرهنگستان علوم پزشکی ایران
۴. مرکز تحقیقات سبک زندگی، دانشکده پیراپزشکی، واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران
۵. گروه روانشناسی، دانشگاه خوارزمی

مقدمه

ضروری و نه کافی است (خان احمدی، فرهود و مالمیر ۲۰۱۵).

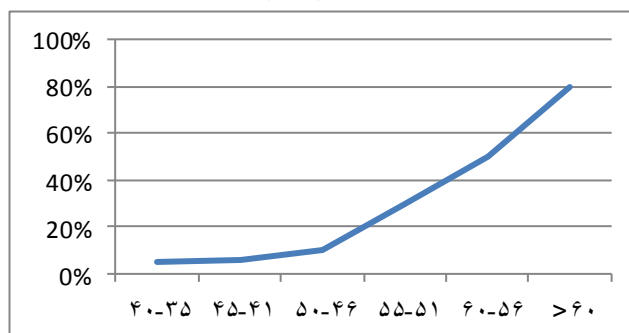
نشانگان داون^{۱۲} یا تریزومی ۲۱ یک اختلال کروموزومی است که در آن فرد مبتلا، به جای یک جفت کروموزوم ۲۱، سه عدد کروموزوم ۲۱ دارد. در حالت هنجار، هر انسانی ۲۳ جفت کروموزوم دارد که هر جفت کروموزوم، یکی از پدر و یکی از مادر به فرزند منتقل می‌شود. مبتلایان به نشانگان داون در کروموزوم ۲۱، به جای یک جفت، سه عدد کروموزوم دارند.

مطالعات نشان می‌دهند که در نشانگان داون، که از سال ۱۸۶۶ به عنوان شکل ویژه‌ای از ناتوانی تحولی تشخیص داده شد، شیوع آلزایمر بیشتر است (فراسر و میچل ۱۸۷۶). تحقیقات مختلف نه تنها حاکی از سالمندی ناهنجار و بروز مشکلات بالینی در آنهاست، بلکه حاکی از بروز آسیب‌های عصب‌شناختی بیماری آلزایمر در آنها نیز می‌باشد (ویسر و همکاران ۱۹۹۷). افراد مبتلا به نشانگان داون بطور متوسط بین ۴۰-۵۰ سال عمر می‌کنند و بر اساس بررسی‌های موجود مشخص شده است که در میان افراد مبتلا به نشانگان داون، ۱۰-۲۵ درصد افراد ۴۰-۴۹ ساله، ۲۰-۵۰ درصد افراد ۵۰-۵۹ سال و ۶۰-۷۵ درصد افراد بالای ۶۰ سال و همچنین تمامی افراد بالای ۷۰ سال به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند (زیگمن و همکاران ۱۹۹۶). مشخص نیست که بجز بیماران مبتلا به نشانگان داون، آیا بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به ناتوانی‌های تحولی نیز شایع است یا خیر. مطالعه‌ای طولی به بررسی بروز بیماری آلزایمر در ۲۲۲ فرد مبتلا به ناتوانی‌های تحولی (بجز نشانگان داون) بالاتر از ۶۰ سال پرداخت. در این مطالعه، بروز دمانس ۵ برابر افراد بدون ناتوانی تحولی بوده است (استریدوم و همکاران ۲۰۱۳). دیگر مطالعات در این باره نیز بروز بیماری آلزایمر در افراد دارای ناتوانی تحولی را بیش از افراد عادی گزارش کرده‌اند (شوشتری و همکاران ۲۰۱۱).

بیماری آلزایمر^۱ شایع‌ترین شکل دمانس است که بیشتر در افراد سالمند دیده می‌شود و یکی از چالش‌های دوران سالمندی به شمار می‌رود. بیماری آلزایمر یک بیماری پیش‌رونده^۲ تحلیل‌برنده^۳ مغزی است که رابطه^۴ بالایی با افزایش سن دارد. البته این موضوع بخشی از فرایند طبیعی سالمندی محسوب نمی‌شود، چون در تمامی سالمندان دیده نمی‌شود و حتی در مبتلایان نیز تفاوت‌های فردی قابل توجهی مشاهده می‌شود (خان احمدی، فرهود و مالمیر ۲۰۱۵).

نمودار ۱- رابطه شیوع دمانس با افزایش سن در مبتلایان به

نشانگان داون



ملاک‌های تشخیصی برای بیماری آلزایمر عبارتست از: وجود اختلال حافظه و وجود حداقل یک علامت افت شناختی دیگر همچون؛ آفازی^۲، آپراکسی^۳، آگنوزی^۴ یا عملکرد اجرایی ناهنجار^۵ (انجمن روانپزشکی آمریکا ۲۰۱۳).

تحلیلی رفتگی قشری، پلاک‌های نوروتیک با غلبه آمیلوئید، گره‌های نوروفیبریل^۶ با غلبه تائو^۷ از شاخص‌های تشخیصی بیماری آلزایمر هستند و ممکن است از طریق معاینه هیستوپاتولوژیک^۸ پس از مرگ تایید شوند. در موارد شروع زود هنگام، جهش در یکی از ژن‌های شناخته شده بیماری آلزایمر مثل پروتئین پیشایند آمیلوئید (APP)^۹ پرسنیلین ۱ یا پرسنیلین ۲^{۱۰} ممکن است رخ داده باشد. آپولیپو پروتئین E4^{۱۱} که در آلزایمر نوع دیررس مورد مطالعه قرار گرفته، نمی‌تواند ارزش شاخص تشخیصی داشته باشد، چون فقط یک عامل خطر است و برای وقوع بیماری نه

هذیان کمتری نشان می‌دهند و احتمال بیشتری دارد که بتوانند در مقایسه با افرادی که تنها مبتلا به بیماری آلزایمر هستند، فعالیت فیزیکی انجام دهند. در این مطالعه ۶۶ درصد افراد مبتلا به بیماری آلزایمر که نشانگان داون نداشتند، داروی دونپیزیل^{۱۳} و ریواستیگمین^{۱۴} استفاده می‌کردند، درحالی که فقط ۲۶ درصد افراد مبتلا به بیماری آلزایمر با نشانگان داون، این داروها را استفاده می‌کردند. البته، تفاوت‌های مشاهده شده بیشتر به استفاده از دارو مرتبط هستند تا خود بیماری.

بیماری آلزایمر عامل اصلی افت شدید توانایی‌ها و سلامت بیماران مبتلا به نشانگان داون بالای ۴۵ سال می‌باشد. فقط ۲۵ درصد افراد مبتلا به نشانگان داون، بیش از ۶۰ سال عمر می‌کنند و بیشتر آنها نیز به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند. برای درک رابطه میان نشانگان داون و اختلال آلزایمر دیدگاه‌های گوناگونی مطرح شده است که از مشهورترین آنها می‌توان به دیدگاه‌های مبتنی بر ناهنجاری‌های تحولی مغز و فرضیه ذخیره شناختی اشاره نمود.

ناهنجاری‌های تحولی مغز

مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که تفاوت‌های کالبدشناختی و شیمیایی بین مغز افراد مبتلا به نشانگان داون و افراد بدون نشانگان داون وجود دارد. بررسی‌های پس از مرگ نشان می‌دهد که علائم عقب‌ماندگی رشدی در مغز افراد مبتلا به نشانگان داون دیده می‌شود. همچنین، مغز افراد مبتلا به نشانگان داون وزن کمتر، تعداد و عمق شیارهای مغزی کمتر، مخچه و لوب‌های گیجگاهی و پیشانی کوچکتر دارد و محدود بودن شکنج‌های گیجگاهی قدامی را نشان می‌دهد (تاپل و همپل ۲۰۰۶). مطالعات میکروسکوپی، نشان از وجود ناهنجاری‌های تحولی مانند ناهنجاری در اندازه و جهت ستون فقرات در اعصاب پیرامیدال و کاهش آرایش دندریتی دارند. این ناهنجاری‌ها در نوزادان و حتی در جنین دیده می‌شوند (مسترز و همکاران ۱۹۸۵، بکر و همکاران

آسیب‌شناسی عصبی بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به نشانگان داون به تقریب مشابه است. مطالعات کالبدشکافی مغز نشان می‌دهند که تا ۴۰ سالگی، به تقریب مغز تمامی افراد مبتلا به نشانگان داون، سطوح معناداری از پلاک‌ها و گره‌ها را دارا می‌باشد. گره‌ها و پلاک‌ها، پروتئین‌های ناهنجاری هستند که در مغز بیماران آلزایمری تجمع می‌یابند. در افراد مبتلا به نشانگان داون، تجمع بتا آمیلوئید می‌تواند حتی در دهه ۳۰ زندگی، در کورتکس مغز آنها دیده شود (ایکدا و همکاران ۱۹۸۹).

تفاوت‌های بالینی مهمی بین بیماری آلزایمر و نشانگان داون وجود دارد. در افراد مبتلا به نشانگان داون، بیماری آلزایمر خیلی زود شروع می‌شود. این بیماران، نشانگان بالینی بیماری آلزایمر را در اواخر دهه ۴۰ یا اوایل دهه ۵۰ زندگی نشان می‌دهند. یک مطالعه طولی (کار ۲۰۱۲) که روی افراد مبتلا به نشانگان داون تا سن ۴۵ سالگی صورت گرفت، نشان داد که میانگین هوشی (کلامی و غیرکلامی) بین ۲۱ سالگی و ۴۵ سالگی کمی تغییر نشان می‌دهد. در این مطالعه که بیماران مبتلا به نشانگان داون بعد از سی سالگی از نظر ابتلا به دمانس بررسی شدند، افت عملکرد افراد، بین ۴۰-۴۵ سالگی دیده شده است.

علاوه بر سن، مطالعات نشان دادند که تفاوت‌های بالینی منحصر به فردی در افراد مبتلا به نشانگان داون دیده می‌شود. برای نمونه، در پژوهشی، یافته‌های بالینی در افراد مبتلا به دمانس و نشانگان داون با یافته‌های بالینی در افراد مبتلا به دمانس و دارای دیگر ناتوانی هوشی مورد مقایسه قرار گرفت و مشخص شد که بیماران مبتلا به دمانس که ناتوانی‌های هوشی به جز نشانگان داون دارند، شیوع بالای تغییرات خلقی، بیش‌فعالی، توهم شنوایی، اختلال خواب نشان می‌دهند، ولی در مقابل، پرخاشگری کمتری دارند. تمپل و کنستانتریاس (۲۰۰۵) دریافتند که افراد مبتلا به نشانگان داون و بیماری آلزایمر رفتارهای سایکوتیک شدید، توهم و

برای بیماری آلزایمر با افزایش تجمع بتاآمیلوئید^{۱۶} رابطه دارند. یکی از این ژن‌ها APP می‌باشد که روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد (بلاکر و تانزی ۱۹۹۸، برترام و همکاران ۲۰۱۰، شن ۲۰۱۴) و این فرض را مطرح می‌کند که شروع زودرس بیماری آلزایمر در مبتلایان به نشانگان داون به خاطر نسخه اضافی ژن APP روی کروموزوم ۲۱ می‌باشد. با این وجود، ابهامات بسیاری هنوز در این زمینه وجود دارد.

ناهنجاری‌های کروموزومی

وجود کروموزوم اضافی همراه با بروز بیشتر ژن‌هایی که روی آن کروموزوم قرار گرفته‌اند، دلیل اصلی ایجاد علائم و نشانگان‌های مرتبط با نشانگان داون می‌باشد که می‌تواند همزمان نقش مهمی در بروز بیماری آلزایمر در افراد مبتلا ایفا کند. فرض بر این است که بروز بیشتر ژن‌ها منجر به افزایش نقش ژن‌ها می‌شود.

ژن‌های گوناگونی روی کروموزوم ۲۱ بررسی شده‌اند که ممکن است در بیماری آلزایمر نقش داشته باشند. از آن میان، علاوه بر ژن APP، ژن سوپراکسید دیس موتاز (SOD1) می‌باشد که هر دو در تنظیم متابولیت‌های سمی بالقوه و بروز انواع اکسیژن واکنشی (ROS)^{۱۷} نقش دارند. ROSs دربرگیرنده رادیکال‌های آزاد^{۱۸} و دیگر متابولیت‌های غیررادیکالی^{۱۹} می‌باشد. تجمع ROSs ممکن است منجر به مرگ سلول شود (ژانا، جانکا و کالمان ۲۰۰۷).

SOD-1: فعالیت افراطی SODs در انواع سلول‌ها محدود به مغز نمی‌شود، بلکه در اریتروسیت^{۲۰}، سلول‌های B، سلول‌های T، و فیبروبلاست‌ها دیده می‌شود. این فعالیت افزایش یافته منجر به تجمع پراکسید اکسیژن (H₂O₂) می‌شود که ممکن است نه تنها در مرگ سلولی، بلکه در کارسینوزن و آسیب عملکردهای ایمنی نقش داشته باشد.

بیش‌ابرازی APP: بیش‌ابرازی ژن APP ممکن است با تولید زیاد پروتئین اصلی مشاهده شده در پلاک‌های پیری (پپتید بتاآمیلوئید) مربوط باشد. این پپتید عامل

این تغییرات اولیه ممکن است با شروع زودرس بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به دمانس رابطه داشته باشد. درکل می‌توان گفت: بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به نشانگان داون نمی‌تواند توجیه مناسبی برای بیماری آلزایمر در افراد بدون سندروم داون به وجود دارد، چرا که مغز مبتلایان به نشانگان داون تفاوت‌های تحولی آشکاری با مغز افراد هنجار دارد.

فرضیه ذخیره شناختی^{۱۵}

مطالعات همه‌گیرشناسی و تصویربرداری مغز بیماران آلزایمری که نشانگان داون ندارند، منجر به مشاهداتی شد که افراد با تحصیلات کم یا افراد دارای توانایی‌های شناختی کم، بیشتر در معرض ابتلا به بیماری آلزایمر قرار دارند. این داده‌ها، فرضیه ذخیره شناختی را مطرح می‌کنند که بر این امر تأکید دارد؛ بیماران دارای خط پایه بالاتر در توانمندی‌های شناختی، بهتر و بیشتر می‌توانند آسیب‌های حاصل از بیماری آلزایمر را تحمل کنند و افراد با تحصیلات پایین‌تر آسیب‌پذیری بیشتری در این زمینه نشان می‌دهند. چون افراد مبتلا به نشانگان داون عقب‌ماندگی ذهنی دارند و به طبع توانایی شناختی محدود دارند، فرضیه ذخیره شناختی بیان می‌کند که افراد مبتلا به نشانگان داون در خطر بالای ابتلا به بیماری آلزایمر قرار دارند.

اما دیدگاهی که بیش از سایر دیدگاه‌ها در زمینه تبیین رابطه میان نشانگان داون و آلزایمر مورد توجه قرار گرفته است، دیدگاه ژنتیکی است و تشخیص اینکه نشانگان داون، یک ناهنجاری کروموزومی به نام تریزومی ۲۱ است که کمک بزرگی در بررسی چینی رابطه‌ای کرده است.

تبیین‌های ژنتیکی در رابطه با شیوع بیماری آلزایمر در مبتلایان به نشانگان داون

علت اینکه چرا بیماری آلزایمر در مبتلایان به نشانگان داون بیشتر مشاهده می‌شود، مشخص نیست، اما یکی از مهم‌ترین تبیین‌ها در این رابطه، تبیین‌های ژنتیکی است. تمامی جهش‌های ژنتیکی شناخته شده

فرضیه پروتئین سورتینگ نکسین ۲۷^{۲۲}

مطالعات نشان دادند که پروتئینی به نام SNX27 نقش تنظیم‌کننده در تولید بتاآمیلوئیدها دارد. بتاآمیلوئیدها جزء اصلی پلاک‌های آمیلوئید هستند که هم در مغز افراد مبتلا به نشانگان داون و هم بیماران آلزایمری یافت می‌شوند.

محققین مشاهده کردند که SNX27 بواسطه برهمکنش با آنزیم گاماسکرتاز، تولید بتاآمیلوئید را کاهش می‌دهد. آنزیم گاماسکرتاز در حالت عادی مسئول تولید بتاآمیلوئید پیش‌ساز می‌باشد. به بیانی دیگر، بروز پایین پروتئین SNX27 منجر به افزایش سطح کارکرد گاماسکرتاز شده و بدین ترتیب مقادیر بیشتری بتاآمیلوئید ایجاد می‌گردد.

در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های ترنسژنیک فاقد پروتئین SNX27 صورت گرفته، وجود مشخصات اصلی نشانگان داون به اثبات رسیده است و همچنین در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به نشانگان داون صورت گرفته است، نیز مشخص شده که سطح پروتئین SNX27 در آنها به میزان قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از حد نرمال است (ویس کورای و همکاران ۲۰۰۲، لارسون، لیندوال و کوکایا ۲۰۰۱)

یکی از کارکردهای SNX27 در مغز، محافظت و نگهداری از یکسری از گیرنده‌ها در سطح سلول‌های عصبی مغز است. کارکرد صحیح این گیرنده‌ها برای حفظ ارتباط سالم بین سلول‌های عصبی بسیار ضروری است. بنابراین، وقتی که سطح SNX27 کاهش می‌یابد، فعالیت نورون‌ها نیز مختل شده و در کارکردهای اصلی مغز، یعنی یادگیری و حافظه، اختلالات شدیدی ایجاد می‌گردد. دستاورد مهمی که محققین طی این مطالعه به آن رسیدند این بود که اگر کپی جدیدی از ژن SNX27 به مغز موش‌های مبتلا به نشانگان داون وارد شود، نقایص و اختلالات حافظه در آنها برطرف خواهد شد.

یافته‌های به دست آمده از چنین پژوهش‌هایی نشان می‌دهند که کاهش سطح SNX27 در مبتلایان

مهمی است که منجر به بروز آسیب‌شناسی ویژه در آلزایمری‌های مبتلا به نشانگان داون می‌شود. پپتید بتاآمیلوئید با تقسیم APP بوسیله آنزیم‌های سکرکراز بتا و گاما ایجاد می‌شود.

مهمترین سکرکراز، BACE1 است که در افراد مبتلا به نشانگان داون گسترش می‌یابد (سون و همکاران ۲۰۰۶). این پپتید از دوران اولیه رشد، در مغز کودکان مبتلا به نشانگان داون دیده می‌شود و هرچه سن بالا می‌رود، تجمع این پپتید در مغز افزایش می‌یابد. جالب اینکه، با وجود افزایش افراطی این پپتید در مغز، رابطه خطی بین نشانگان داون و ابتلا به بیماری آلزایمر وجود ندارد. شکافی بین وجود آسیب‌شناسی ناهنجار مغز و علائم اولیه بیماری آلزایمر وجود دارد که می‌تواند بیانگر این باشد که؛ دیگر عوامل (ژنتیکی و محیطی) نیز ممکن است نقش مهمی در بروز بیماری آلزایمر ایفا کنند.

فرضیه استرس اکسیداتیو^{۲۱}

بر اساس این فرضیه، استرس اکسیداتیو می‌تواند نقش مهمی در بروز بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به نشانگان داون داشته باشد. بر این اساس، استرس اکسیداتیو افزایش‌یافته باعث افزایش بتاآمیلوئید می‌شود. در این فرضیه، بتاآمیلوئید به عنوان سنسور ردوکس، استرس اکسیداتیو را ضعیف می‌کند. اگر این ادعا درست باشد، بنابراین اکسیداتیو ایجاد کننده بتاآمیلوئید ممکن است محافظ مغز باشد (لی و همکاران ۲۰۰۶). تجمع ROSs نیز منجر به متابولیسم ناهنجار اکسیداسیون لیپید می‌شود که می‌تواند منجر به آسیب ساختاری به غشاءها و تولید مواد سمی شود. فعالیت مرتبط با ROS نیز منجر به آسیب DNA می‌شود. با این وجود، استرس اکسیداتیو به تنهایی نمی‌تواند توجیه‌کننده تمامی فرایندها را برای ابتلا به آلزایمر باشد. بر اساس این دیدگاه، باید از داروهای آنتی-اکسیدان برای جلوگیری از ابتلا به آلزایمر در افراد مبتلا به نشانگان داون استفاده کرد.

بیماری آلزایمر و چگونگی رابطه آن با نشانگان داون نا مشخص است.

مطالعات در زمینه ارتباط بین نشانگان داون و بیماری آلزایمر همچنین به بررسی نقش پروتئین SNX27 پرداختند. این پروتئین نقش تنظیم‌کننده در تولید بتا‌آمیلوئیدها را دارد. در مبتلایان به نشانگان داون با توجه به اینکه یک کپی اضافی از کروموزوم ۲۱ در نقشه کروموزومی آنها وجود دارد، قطعه میکرو RNA ۱۵۵ بسیار بیشتر از حد معمول بیان می‌شود و بدین ترتیب سطح پروتئین SNX27 را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. کاهش سطح SNX27 نیز به نوبه خود سبب افزایش فعالیت آنزیم گاماسکرتاز می‌گردد و بدین ترتیب مقادیر بیشتری بتا‌آمیلوئید در نهایت مقادیر بیشتری پلاک‌های آمیلوئید ایجاد می‌گردد. بنابراین، این فرضیه بیان می‌کند که پروتئین SNX27 نقش مهمی در ابتلا به بیماری آلزایمر مبتلایان به نشانگان داون ایفا می‌کند.

در همین زمینه، فرضیات دیگری نیز مطرح شده است و هر کدام به نحوی رابطه بین نشانگان داون و بیماری آلزایمر را توجیه کردند، ولی می‌توان گفت که بیشتر افراد مبتلا به نشانگان داون بعد از ۴۰ سالگی به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند، ولی اینکه این رابطه چگونه است، هنوز در حاله‌ای از ابهام است و آنچه بیان شد، فرضیاتی در این زمینه هستند که برای تأیید نیازمند پژوهش‌های بیشتری هستند.

ملاحظات اخلاقی

در این گردآوری با معرفی منابع مورد استفاده، اصل اخلاقی امانت‌داری علمی رعایت و حق معنوی مولفین آثار، محترم شمرده شده است.

یادداشت‌ها

- 1) Alzheimer's disease
- 2) Aphasia
- 3) Apraxia
- 4) Agnosia
- 5) Abnormal Executive function
- 6) Neurofibrillary
- 7) Tau
- 8) Histopathologic
- 9) Amiloid precursor protein
- 10) Presenilin

به نشانگان داون، ناشی از بیان یک کپی اضافی از یک مولکول RNA است که توسط کروموزوم ۲۱ رمزگذاری می‌شود. این مولکول RNA که "میکرو RNA ۱۵۵" نامیده می‌شود، قطعه ژنتیکی است که محصول پروتئینی ندارد، ولی بیان آن بر میزان بروز پروتئین SNX27 تأثیرگذار است. به بیانی دیگر، در مبتلایان به نشانگان داون با توجه به اینکه یک کپی اضافی از کروموزوم ۲۱ در نقشه کروموزومی آنها وجود دارد، قطعه میکرو RNA ۱۵۵ بسیار بیشتر از حد معمول بیان می‌شود و بدین ترتیب سطح پروتئین SNX27 را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. کاهش سطح این پروتئین نیز به نوبه خود سبب افزایش فعالیت آنزیم گاماسکرتاز می‌گردد و بدین ترتیب مقادیر بیشتری بتا‌آمیلوئید و در نهایت مقادیر بیشتری پلاک‌های آمیلوئید ایجاد می‌گردد (ژین وانگ و همکاران ۲۰۱۴).

نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به نشانگان داون شیوع بالایی دارد. بنابراین وجه اشتراک‌هایی باید بین این دو وجود داشته باشد. مطالعات در این زمینه بیشتر بر پایه‌های ژنتیکی این پدیده توجه داشته‌اند. چون نشانگان داون به خاطر اختلال در کروموزوم ۲۱ (تریزومی ۲۱) رخ می‌دهد، محققین بر این باورند که، باید رابطه‌ای بین کروموزوم ۲۱ و بیماری آلزایمر وجود داشته باشد. ژن‌هایی که روی کروموزوم ۲۱ در رابطه با بیماری آلزایمر بررسی شده‌اند، عبارتند از: APP و SOD-1.

ژن APP که روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد، می‌تواند مسئول بروز اختلال آلزایمر باشد. بر این اساس فرض می‌شود که شروع زودرس بیماری آلزایمر در مبتلایان به نشانگان داون به خاطر نسخه اضافی ژن APP روی کروموزوم ۲۱ می‌باشد. با این وجود، ابهامات بسیاری هنوز در این زمینه وجود دارد. در رابطه با ژن SOD-1 نیز هنوز ابهاماتی وجود دارد و رابطه دقیق آن با

- Lee HG, Zhu X et al.(2006). Amyloid beta: the alternate theory. *Current Alzheimer Research*. Vol. 3, pp. 75-80.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol. 82, No. 12, pp. 4245-9.
- Shen, J. (2014). Function and dysfunction of presenilin. *Neurodegener Dis*. Vol. 13, pp. 61–63.
- Shoostari S, Martens PJ, Burchill CA, Dik N, Naghipur S. (2011). Prevalence of Depression and Dementia among Adults with Developmental Disabilities in Manitoba, Canada. *Int J Family Med*.
- Strydom A, Chan T, King M, Hassiotis A, (2013). Livingston G. Incidence of dementia in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. Vol. 34, No. 6, pp. 1881-5.
- Sun X, Tong Y, Qing H, Chen CH, Song W. (2006). Increased BACE1 maturation contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease in Down syndrome. *FASEB J*. Vol. 20, No.9, pp. 1361-8.
- Teipel SJ, Hampel H. (2006). Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease. *Behav Genet*. Vol. 36, No. 3, pp. 405-15.
- Temple V, Konstantareas MM. (2005). A comparison of the behavioral and emotional characteristics of Alzheimer's dementia in individuals with and without Down syndrome. *Can J Aging*. Vol. 24, No.2, pp.179-89.
- Visser FE, Aldenkamp AP, Van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, Van Wijk J. (1997). Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. Vol. 101, No. 4, pp. 400-412.
- Wyss-Coray, T., Yan, F., Lin, A.H., Lambris, J.D., Alexander, J.J., Quigg, R.J., and Masliah, E. (2002). Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice. *Proc. Natl. Acad. Sci*. Vol 99, pp. 10837–10842.
- Xin wang, Timothy Huang, Yingjun Zhao et. al., (2014). Sorting Nexin 27 regulates A β production through modulating γ -secretase activity. *Cell Reports*;Vol.9,No.3,pp.1023–1033.
- 11)Apolipoprotein E4
12)Down syndrome
13)Donepezil
14)Rivastigmine
15)Cognitive reserve hypothesis
16) β amiloid
17)Reactive oxygen species
18)Free radical
19)Non radical metabolites
20)Erythrocyte
21)Oxidative stress hypothesis
22)Sorting nexin 27

منابع

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. USA: American Psychiatric Association Publishing.
- Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. (1991). Growth and development of the brain in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res*. Vol. 373, pp. 133-52.
- Bertram, L., Lill, C.M., and Tanzi, R.E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, Vol. 68, pp. 270–281.
- Blacker D, Tanzi RE. (1998). The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*. Vol. 55, No. 3, pp. 294–6.
- Carr J. (2012). Six weeks to 45 years: a longitudinal study of a population with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. Vol. 25, No.5, pp.414-22.
- Fraser J, Mitchell A. (1876). Kalmuc idiocy: report of a case with autopsy with notes on sixty two cases. *J Ment Sci*. Vol. 22, pp.169–79.
- Ikeda S, Yanagisawa N, Allsop D, Glenner GG. (1989). Evidence of amyloid beta-protein immunoreactive early plaque lesions in Down's syndrome brains. *Lab Invest*. Vol. 61, No.1, pp.133-7.
- Khanahmadi M, Farhud D D, Malmir M (2015). Genetic in Alzheimer's disease-a narrative review article, *Iranian J Public health*. Vol. 44, No. 7
- Larsson, E., Lindvall, O., and Kokaia, Z. (2001). Stereological assessment of vulnerability of immunocytochemically identified striatal and hippocampal neurons after global cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. Vol. 913, pp. 117–132.

Zana M, Janka Z, Kálmán J. (2007). Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. Vol. 28, No. 5, pp. 648-76.

Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. (1996). Prevalence of dementia in adults with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard*. Vol. 100, No.4, pp. 403-412.