

ژنتیک و پیش آگهی ضربه‌های مغزی

Genetics and Prognosis of Brain Trauma

Fatemeh Mahmoudi^{1,2}, Hamed Nasri³, Milad Shademan⁴فاطمه محمودی^{۱،۲}، حامد نصر^۳، میلاد شادمان^۴

1. Razavi Neuroscience Research Center, Razavi Hospital, Mashhad, Iran.
2. Shahinfar Medical University, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.
3. Department of Physical Education, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.
4. Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdows University of Mashhad, Mashhad, Iran.

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب رضوی، بیمارستان رضوی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشکده پزشکی شاهین فر، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.
۳. گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.
۴. گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله

دریافت: ۶ آذر ۱۳۹۱

پذیرش: ۱۵ دی ۱۳۹۱

کلیدواژه:

علم ژنتیک،
صدمات مغزی،
آپوپروتئین E،
آپوپتوز،
P53.

مقدمه ژن های متعددی در پیش آگهی پس از ضربه های مغزی موثرند. بیشترین بررسی ها روی آپوپروتئین E انجام شده است. ApoE می تواند در بهبودی از کما، کاهش ریسک تشنجات پس از تروما، اثرات مفیدی داشته باشد. از طرفی از لحاظ پاتولوژیک، آلل E4 آپوپروتئین E وابسته به تجمع آمیلوئید است که باعث بیماری های عروقی آمیلوئیدی و هماتوم های وسیع داخل جمجمه ای می شود. مکانیسم عملکرد ApoE پس از ضربه های مغزی به عوامل متعددی مثل، رسوب آمیلوئید، پارگی اسکلت سلولی، عملکرد بد سیستم کولینرژیک، استرس های اکسیداتیو و توانایی سیستم عصبی مرکزی در پاسخ به آسیب بستگی دارد. تحقیقات در زمینه اثر ژن ها اندک است. ژن DRD2 و COMT وابسته به دوپامین در فرآیندهای شناختی مثل عملکرد لوب پیشانی نقش دارند. التهاب نیز در پاتوفیزیولوژی پس از ضربه های مغزی نقش مهمی دارد که توسط ژن اینترلوکین کنترل می شود. آپوپتوز پس از ضربه مغزی هم توسط ژن P53 تنظیم می شود. ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) از طریق مکانیسم جریان خون مغز و خود تنظیمی آن در پیش آگهی ضربه های مغزی تاثیر می گذارد. ژن CACNA1A از طریق تاثیر که روی کانال های کلسیمی و جلوگیری از ادم مغزی دارد در پروگنوز آسیب مغزی اثر گذار است. ژن نپریلیسین عامل ایجاد یک پروتئاز است که نقش مهمی را در تخریب پروتئین های آمیلوئید بتا دارد و تشکیل پلاک را به تعویق می اندازد. **نتیجه گیری** به هر حال در آینده نیاز به بررسی و مطالعات بیشتری برای پیدا کردن ژنهای جدید مسئول در پیش آگهی پس از ضربه های مغزی است تا با استفاده از آنها بتوانیم صدمات نورونی و فرآیندهای عارضه دار را به حداقل برسانیم.

ABSTRACT

Article info:

Received: 26 Nov. 2012

Accepted: 4 Jan. 2013

Key words:

Genetics,
Brain Injury,
APOE,
Apoptosis,
P53.

Introduction Several genes affect the prognosis of traumatic brain injury. Most studies have been conducted on E apolipoprotein (APOE). APOE may have beneficial effects in coma recovery and reducing the risk of seizures after trauma. However, allele E4 of APOE is associated with accumulation of amyloid, which causes amyloid angiopathy and extensive intracranial hematoma. Prognosis of traumatic brain injury depends on underlying factors, such as APOE, amyloid deposition, cytoskeletal rupture, discholinergic function, oxidative stress and the ability of the central nervous system to respond to the injury. There is a little research on the effects of genes on the brain injury. DRD2 and COMT genes related to dopamine function in cognitive processes in the frontal lobes are involved. Inflammation also plays an important role in the pathophysiology of traumatic brain injury and is controlled by the gene IL. Apoptosis after traumatic brain injury is also regulated by the P53 gene. Converting enzyme gene through self-regulation mechanism of cerebral blood flow affect the prognosis of cerebral trauma. CACNA1A gene with its effect on calcium channels and its effect on prevention of brain edema affects the prognosis of brain trauma. Neprilysin gene causes a protease that plays an important role in the degradation of amyloid β protein and delayed plaque formation. **Conclusion** It seems that genetic factors may play an important role on the prognosis of brain injury. Further studies will be clarified this role in details.

* Corresponding Author:

Fatemeh Mahmoudi

E-mail: fateme.mahmudi@yahoo.com

• نویسنده مسئول:

فاطمه محمودی

fateme.mahmudi@yahoo.com: آدرس الکترونیکی

مقدمه

مختلف و هم در بین سلول های یک بافت یا ارگان، عملکرد های غیر وابسته به انتقال لیپید را نیز بر عهده دارد که در زیر به آن ها اشاره شده است: افزایش غلظت ApoE باعث تجمع ماکروفاژها در ریشه انتهایی عصب سیاتیک موش و افزایش بیان رسپتورهای LDL در سطح نورون ها و سلول های شوان و روند ترمیم نورونی می شود. این نظریه نیز مطرح می شود که ApoE می تواند به شکل یک عامل تغذیه کننده نورونی عمل کرده، باعث بقا و ترمیم نورون ها شود، از طرف دیگر باعث تکثیر و تمایز یا هر دو در سلول های عضلات صاف نیز می شود و پاسخ های ایمنی را تنظیم می کند. ممکن است طی مطالعات و بررسی های بیشتر در آینده به نقش لیپوپروتئین ها در روند ترمیم نورونی دست پیدا کنند (۳، ۵).

چند شکلی ژنتیکی

ApoE پروتئینی با ۲۹۹ اسید آمینه و وزن مولکولی ۳۴۰۰۰ Da می باشد و از یک ژن تولید می شود. ژن مسئول سنتز آن روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد. سه ایزوفرم عمده آن شامل: ApoE 2، ApoE 3، ApoE 4 از آلل ϵ_2 ، ϵ_3 و ϵ_4 و از یک ژن و با میزان تولید ۱۵٪، ۷۸٪ و ۷٪ می باشند (۵). ۳ فنوتیپ هموزیگوت (ApoE 2/2، ApoE 3/3، ApoE 4/4) و ۳ فنوتیپ هتروزیگوت (ApoE 2/4، ApoE 2/3، ApoE 3/4) وجود دارند (۶، ۵). غلظت ApoE 4 به سطح LDL و کلسترول پلاسما وابسته است. تفاوت اشکال مختلف ApoE در ترکیبات واحدهای اسیدهای آمینه است. طبق یک بررسی، هر دو شکل پروتئین ApoE 3 و ApoE 4 می توانند از انتهای پره سیناپتیک و دندریت نورون ها در مقابل مواد سمی که توسط استروسیست ها بیان می شوند محافظت کنند ولی اگر همین مواد از نورونها بیان شوند فقط ApoE 3 نقش حفاظتی ایفا می کند (۷).

گزارش شده است که ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در ارتباط با چند شکلی پروموتور ApoE است. این چند شکلی ها در ارتباط نزدیک با فعالیت پروموتور ApoE هستند. نوسانات در فعالیت پروموتور اثر مستقیمی بر روی میزان غلظت ApoE در پلاسما و یا در مایعات مغزی-نخاعی دارد (۸).

ApoE و آلزایمر

نقش آلل ϵ_4 آپوپروتئین E در پیشرفت بیماری آلزایمر مشخص شده است اما تاثیر آن در جمعیت های آفریقایی آمریکایی هنوز کاملاً مشخص نیست (۵). آلل ϵ_4 آپوپروتئین E قویترین ریسک فاکتور برای شروع اسپورادیک بیماری آلزایمر است که شانس آن را افزایش و سن شروع آن را کاهش می دهد. برخلاف آن آلل ϵ_2 آپوپروتئین E ریسک بیماری آلزایمر را کاهش می دهد (۱۰، ۹). نقش پاسخ های ایمنی نیز در آلزایمر مشخص شده است که در آسیب نورونی و پاسخ به آسیب شرکت دارند. علاوه بر این

شیوع آسیب مغزی در امریکا ۱/۷ میلیون نفر در سال تخمین زده شده است. آسیب مغزی یکی از مهمترین علل مرگ و ناتوانی افراد زیر ۳۵ سال گزارش شده است. بیماران با آسیب مغزی درجات متفاوتی از ناتوانی را تجربه می کنند که بسته به شدت آسیب پیش آگهی آنها متفاوت است. یکی از فاکتورهایی که پیش آگهی بیمار را به دنبال صدمه مغزی تعیین می کند فاکتورهای ژنتیکی فرد است (۱). با بیشتر شدن موفقیت روش های درمانی جدید در کاهش و حذف عوامل محیطی منجر به بیماری، بیشتر به اهمیت عوامل ژنتیکی پی می بریم. هر چه بیشتر اثر عوامل محیطی را حذف کنیم نقش ژنتیک در بروز بیماریها روشن تر می شود. این اصل در مورد نقش ژنتیک در پیش آگهی آسیب های مغزی نیز وجود دارد (۲). طی بررسی های متعدد ژن های مختلفی در روند پیش آگهی پس از ضربه های مغزی پیدا شده اند. این ژن ها شامل:

ApoE (Apo lipo protein E)، COMT (Catechol-o-Methyltransferase)، DRD2 (Dopamine D2 Receptor)، IL (Interleukin)، CACNA1A و Nephrilysin می باشند (۳). نتیجه بهتر از آسیب های مغزی حاصل یک اثر متقابل پیچیده بین ژنتیک چندگانه و ریسک فاکتورهای اکتسابی است. انتظار می رود که هر فاکتور به طور خفیفی در آسیب های عصبی شرکت کند (۴). در این مقاله مروری درباره تاثیر و نقش آنها به دنبال ضربه های مغزی بحث شده است.

آپوپروتئین E (Apo E)

محل سنتز

ApoE توسط استروسیست ها و از ترکیب فسفولیپید و کلسترول ساخته می شود و به شکل یک کمپلکس لیپید-پروتئین به خارج فضای سلولی ترشح می شود. این کمپلکس به گیرنده های ApoE در سطح نورون ها متصل می شود و به داخل سلول وارد شده و در عمل ترمیم و بقای غشای سلولی و رشد نورونها و سیناپتوز نقش دارد. علاوه بر این نقش مهمی را نیز در انتقال لیپیدها در مایع مغزی نخاعی دارد (۳، ۵). ApoE یکی از بزرگترین آپولیپوپروتئین های کروی در مایع مغزی نخاعی انسان است که در نقل و انتقال کلسترول و فسفولیپید نقش دارد.

عملکرد ApoE

ApoE در انتقال لیپیدها در مغز و ایجاد ساختارهای میکروتوبولی داخل نورون ها و احتمالاً در انتقالات بین نورونی نقش دارد. تحقیقات انتقال ژنتیکی اخیر بیان کننده نقش مهم ApoE در پاسخ های التهابی و ترمیمی نورون ها به دنبال صدمات مغزی است. ApoE هم در بین سلول های ارگان های

آپوپروتئین E فاکتورهای مختلفی را در پاسخ های ایمنی تنظیم می کند که با مکانیسم های وابسته به آمیلوئید بتا در بروز بیماری آلزایمر نقش دارند (۱۱). طی یک بررسی، کوربو و اسکاچی این نظریه را مطرح کردند که تماس آلل E_4 زن آپوپروتئین E با شرایط محیطی خاص (مثل رژیم های غربی و طول زندگی) می توانند مستعد بروز بیماری های قلبی عروقی و آلزایمر شوند (۵).

پیش آگهی صدمات مغزی و آلل E_4 آپوپروتئین E

وجود آلل E_4 آپوپروتئین E باعث کاهش تعداد سیناپس-نورون و افزایش نوروتوکسین های خارجی و آتروفی هیپوکامپ می شود. علاوه بر افزایش ریسک شروع بیماری آلزایمر فامیلی و پراکنده در جمعیت های غربی تاثیر دارد. همچنین در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک به ارتباط تاریخی ضربه به سر همراه با فاکتورهای خطرناک محیطی در پیشرفت سیر بیماری آلزایمر پی برده اند. طبق بررسی Mayeux و Colleagues تروما به سر همراه با آلل E_4 آپوپروتئین E به طور هماهنگ با هم عمل می کنند به طوریکه در فردی که هم سابقه صدمات مغزی و هم وجود آلل E_4 مشخص شده خطر ابتلا به آلزایمر ۱۰ برابر زمانی است که فقط آلل E_4 در فرد وجود دارد. وجود E_4 به تنهایی شانس فرد را در ابتلا به آلزایمر ۲ برابر می کند (۵). در بررسی دیگری که روی ۸۹ بیمار ضربه مغزی انجام شده است مشاهده شده که ۱۷ درصد از ۳۰ بیمار آلل E_4 آپوپروتئین E را داشته اند، نسبت به سایر بیماران بدون آلل E_4 (۱۶ بیمار) پیش آگهی بدتری را طی ۶ ماه پیگیری بعدی داشته اند که شامل مرگ، زندگی نباتی، ناتوانی های شدید همراه با معیارهای کمای گلاسکو (GCS) پایین در آنها بوده است. قابل ذکر است که در بیمارانی که میزان آلل E_4 آنها در سطح بالاتری بوده میزان خونریزی های داخل مغزی شدیدتر و حملات تشنج پس از ضربه بیشتر بوده است. در حالی که طی پیگیری یک ساله آنها این افراد عوارض روانپزشکی بیشتری را نیز داشته اند (۶). در این راستا یک بیماری فراموشی پیشرونده مشابه آلزایمر در بوکسورهایی که سابقه ضربه های مکرر به سر را داشته اند مشاهده شده که در آنهایی که آلل E_4 را داشتند پیش آگهی بدتر بوده است (۱۲، ۵).

ایزوفرم E_4 آپوپروتئین E شانس ابتلا به آلزایمر را در جمعیت های غربی افزایش داده است که در آنها نوروپاتولوژی استاندارد سلولی و مولکولی بیماری آلزایمر وجود داشته است (۵). اگر چه علت این ها به طور کامل مشخص نشده است اما این نظریه را می توان مطرح کرد که آلل E_4 آپوپروتئین E که با ضربه به سر همراه می شود از طریق پروتئین های β آمیلوئید باعث افزایش خطر آلزایمر می شود.

ApoE باعث افزایش رشد و شاخه شاخه شدن نورونها می شود که این اثر وابسته به افزایش رسپتورهای LDL پس از تروما است

که میزان ورود ApoE به داخل نورون را تنظیم می کند، اما آلل E_4 آپوپروتئین E در مقایسه با سایر ایزوفرم های ApoE با شدت کمتری به پروتئین های β آمیلوئید و سایر پروتئین های اسکلت سلولی باند می شود و هر اثر حفاظتی را کاهش می دهد. از طرف دیگر آلل E_4 سرعت تبدیل پروتئین β آمیلوئید به فیبریل های آمیلوئید را زیاد می کند (۱۳، ۶، ۵). گزارش شده است که آسیب به سر باعث رسوب پروتئین های β آمیلوئید در افراد مستعد از نظر ژنتیکی و دارای آلل E_4 آپوپروتئین E می شود که طی یک بررسی در یک سوم مغز افراد با صدمات شدید مغزی این تجمعات مشاهده شده است و در بیمارانی که پس از این ضربه زنده مانده اند شانس ابتلا به آلزایمر در طول زندگی به دلیل این تجمعات افزایش پیدا کرده است. گروه گلاسکو اولین بررسی را در زمینه ارتباط بین آلل E_4 و نقش آن در پیش آگهی ضعیف پس از ضربات مغزی انجام داده اند. از آن زمان تاکنون شمار زیادی از پژوهش ها از این نظریه حمایت می کنند (۳). اخیراً مشخص شده است که وجود آلل E_4 شانس ایجاد هماتوم های بزرگ داخل جمجمه ای و بیماری های عروقی آمیلوئیدی را در بیماران ضربه به سر افزایش می دهد (۱۴، ۵). این نظریه مطرح می شود که ضربه به سر، محرک رسوب تجمعات آمیلوئید β پروتئین در افرادی است که از نظر ژنتیکی مستعد بوده و بیان آلل E_4 آپوپروتئین E در آنها وجود دارد (۳).

تاثیرات قومی و نژادی

طی بررسی های قومی و نژادی که انجام شده مشاهده شده است که ارتباط بین ApoE و آلزایمر و آسیب های نورونی منحصرأ در جمعیت سفید پوست است که برای توجیه آن دلایل زیر مطرح می شود:

۱. بیان مختلف آلل E_4 آپوپروتئین E.
۲. تفاوت بین ایزومرهای ApoE در بین افراد و گونه های مختلف.
۳. وجود سایر ژن های تعدیل کننده موثر که ممکن است وجود داشته باشد.
۴. تاثیر متقابل بین ژن و محیط که نقش مهمی را در پاسخ به ضربات مغزی دارد.

همینطور مشخص شده است که عوارض ضربه به سر در زنان به دلیل اثرات حفاظتی استروژن و پروژسترون در آنها کمتر است. طی تحقیقات صورت گرفته دیده شده که در موارد مصرف Premarin (جایگزین هورمونهای زنانه است) بیان ژن ApoE افزایش پیدا کرده است (۱۳، ۶، ۵).

آمیلوئیدها و کاهش سمیت باشد (۳).

ژن اینترلوکین (IL)

اینترلوکین ها در پاسخ به آسیب مغزی القا شده اعمال و اهداف چند گانه ای دارند و اغلب با اثرات بیولوژیکی در تداخل هستند. اینترلوکین 1α و 1β سایتوکاین های پیش التهابی که دارای بیان های فنوتیپی چندگانه (Pleiotropic) هستند، باعث رشد و تمایز سلولهای T و سلول های B، القای سایر اینترلوکین ها، چسبندگی مولکولی بیان هیستامین و ترومبوسان می شوند. آنتاگونیست های گیرنده اینترلوکین 1- (IL-1ra) مهار کننده های رقابتی $IL-1\alpha$ و $IL-1\beta$ اند و نقش مهمی را در تنظیم روندهای التهابی بازی می کنند. در مدل های تجربی آسیب مغزی، القاء سریع $IL-1\beta$ بعد از ضربه مغزی گزارش شده است (۱۵ دقیقه پس از جراحت افزایش تولید mRNA از ژن رخ داده است).

در یک مطالعه مشابه، پس از آسیب مغزی بیان IL-1ra افزایش یافت (افزایش غلظت mRNA مربوطه ۶ ساعت پس از صدمه مشاهده شد)، همچنین تجویز خارجی $IL-1\beta$ به طور قابل توجهی صدمه به مغز را بدتر می کند، در حالی که تزریق و یا بیان بیشتر IL-1ra به طور قابل توجهی مانع از آسیب نورونی می شود. بعلاوه، افزایش بیان IL-1 نیز در CSF بیماران ضربه مغزی دیده شده است. فاز دوم، مطالعه تصادفی ژن IL-1ra در بیماران حاد ضربه مغزی، نتایج امیدوار کننده ای را گزارش داده است. دسته ژن IL-1 ژن های $IL-1\beta$ ، $IL-1\alpha$ و IL-1ra را کد می کند که در 2q13 در ناحیه Kb-430 انسان قرار دارد (۱۳). اشکال اینترون ۲ ژن IL-1ra از اهمیت بالینی خاصی برخوردار است و با انواع بیماری های التهابی مرتبط است.

حامل ۲- آلل تکراری ($IL-1RN * 2$) موجب افزایش سطوح پلاسمایی IL-1ra، افزایش تولید $IL-1\beta$ و کاهش تولید داخلی IL-1ra در بافت های مختلف می شود. دو شکل ژن $IL-1\beta$ به طور گسترده در موقعیت $+3953$ و -511 مورد مطالعه قرار گرفته اند. آلل کوچک هر دو شکل ژن از تولید کننده های پروتئین IL-1 β اند. Uzan و همکاران اولین مدرک از رابطه بین اشکال $+3953$ و -511 $IL-1\beta$ و بهبودی نامطلوب بیماران ضربه مغزی شده را ارائه دادند (۱۷). در مطالعه ای دیگر، حاملین آلل $IL-1RN * 2$ در ارتباط با افزایش خطر خونریزی پس از سانحه، به عنوان یک فنوتیپ متوسط معرفی شدند.

با کمال تعجب آلل $IL-1RN * 2$ با بروز شدید ($P = 0.045$) و نتیجه بهتر کلینیکی ($P = 0.02$) همراه بوده است (۱۳). این نتایج شاید افزایش فرایندهای التهابی در حاملین آلل $IL-1RN * 2$ را نشان دهد که ممکن است در دوره حاد بعد از آسیب، زیان آور باشد، ولی در میان مدت و طولانی مدت در روند زنده ماندن نوروها و ترمیم آنها شرکت دارند که احتمالاً منعکس کننده نقش دوگانه سایتوکاین ها در تخریب و حفاظت نورونی است. در

ژن P53

مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) فرآیندی است که کاملاً مشخص شده و پس از ضربه مغزی شروع می شود. مطالعات نشان داده اند که آپوپتوز موضعی طی چند ساعت تا چند روز بعد از آسیب مغزی شروع می شود (۱۵، ۱۳).

مرگ آپوپتوتیک سلول بعد از ضربه با کاهش بیان پروتئین های پیش برنده حیات و افزایش بیان پروتئین های القاگر مرگ مثل Caspase، BOX، N-terminal Kinase، C-Jun، p53، Calpain روی می دهد (۱۵، ۱۳). در مدت کوتاهی پس از ضربه به سر p53 القا می شود (۱۳). ژن p53 یک تنظیم کننده فرآیند آپوپتوز است. شایع ترین فرم آن شامل اسید آمینه آرژنینین یا پرولین یا هر دو در محل اسید آمینه ۷۲ است. طی بررسی که انجام شده مشخص شده است که پروتئین p53 با ژنوتایپ Arg/Arg پیش آگهی بدتری نسبت به سایر ژنوتایپ آن (Arg/pro-pro/pro) داشته است (۳). از طرفی در پژوهش دیگری که در یک گروه ۹۰ تایی انجام شده است، پس از ۶ ماه، اختلاف معنا داری بین بیماران با ژنوتایپ Arg/Arg با سایر ژنوتایپ ها در پروگنوز پس از آسیب مغزی دیده نشده است (۱۶). نکته جالب این است که مینوسیکلین، مشتق شده از تتراسایکلین در آسیب طناب نخاعی استفاده شده و اثرات ضد آپوپتوزی آن مشخص شده است که باعث حفاظت نورونی پس از ضربه مغزی از طریق مهار آزادسازی سیتوکروم c، مهار Caspase 1، 3 و بیان و سرکوب فعالیت میکروگلیایی می شود (۱۳).

ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)

آنزیم AC از اجزای سیستم رنین آنژیوتانسین است که در تنظیم هموستاز داخل عروقی شرکت می کند. این آنزیم نقش مهمی را در تنظیم تولید آنژیوتانسین II و تجزیه برادی کینین در سطح اندوتلیال دارد. آنژیوتانسین II که محصول اصلی فعالیت این سیستم است با بازسازی عروق، التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال مرتبط است. ژن ACE روی کروموزوم 17q23 قرار دارد که یک Insertion/Deletion (I/D) در اینترون ۱۶ آن باعث ایجاد ۳ ژنوتایپ آن (II, ID, DD) می شود، که در میزان آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) تاثیر می گذارد (۳). پیشنهاد شده که آلل I باعث افزایش خطر بیماری آلزایمر می شود و آلل D با کاهش سطح شناختی در جمعیت و دمانس در افراد مسن تر از ۷۴ سال نقش دارد. مکانیسم عمل آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) در طی ضربه مغزی ناشناخته است ولی شاید از طریق عوامل سربروواسکولار از طریق اختلال در جریان خون داخل مغز باعث ایسکمی بافت مغز و انسداد عروق در آن شود و نیز این نظریه هم مطرح می شود که شاید اثر دیگر آن در ممانعت از تجمع β

تخریب $A\beta$ را القا کند. در یک مطالعه، این چند شکلی در ۸۱ نفر منجر به مرگ ناشی از آسیب مغزی به همراه داده های کالبد شکافی در دسترس و ۳/۴۵ روز میانگین مدت زنده ماندن پس از آسیب، مورد آزمایش قرار گرفته است. مشخص شد که افراد ضربه مغزی شده با دیگر تکرارهای طولانی تر GT، خطر تشکیل پلاکهای $A\beta$ را افزایش می دهند و بیان می کنند که چند شکلی ژن نپریلیسین بیماران ضربه مغزی شده را بیشتر در معرض تشکیل پلاک قرار می دهد (۱۳).

ژن CACNA1A

شواهد غیر مستقیم نشان می دهد که بین جهش در ژن CACNA1A و ادم مغزی تاخیری و کما در آسیب مغزی خفیف ارتباط وجود دارد. سه بیمار که ادم مغزی تاخیری و کما در آسیب مغزی خفیف را تجربه کردند جهش در ژن CACNA1A داشتند که روی کدون ۲۱۸ جابه جایی C با T و در نتیجه تغییر اسید آمینه ی سرین با لیزین را داشتند. امکان تاثیر جهش در ژن CACNA1A بر ادم مغزی تاخیری و کما فقط در حد حدس و گمان است و در حال حاضر مطالعات گسترده تر مربوط به جهش ژن CACNA1 هنوز ارتباطی بین گوناگونی های این ژن پیدا نکرده اند (۳).

ژن Catechol-o-Methyltransferase (COMT)

ژن COMT سه ایزوفرم با ترکیب اسیدهای آمینه زیر دارد (۲):
 مربوط به ساخت آنزیم های غیر فعال کننده ی دوپامین و نوراپی نفرین را در خود دارند این سه شکل عملکردی، تاثیرات مختلفی روی سطوح دوپامین دارند؛ یکی از آنها بر فعالیت های شناخته شده ناشی از دوپامین اثر دارد.

Lipsky و همکاران، رابطه ی بین ژنوتیپ COMTval158 met و فعالیت های اجرایی در بیماران آسیب مغزی را گزارش کردند (۳). بیماران که فعالیت بالای آنزیم مربوط به چند شکلی (val/val) را بروز می دهند و احتمالاً سطوح پایین دوپامین قشری در مقایسه با بیماران با فعالیت پایین چند شکلی (met/met) و احتمالاً سطوح بالای دوپامین قشری نتایج ضعیف تری در تست طبقه بندی کارت ویسکانسین (Wisconsin Card Sorting Test) داشته اند.

به طور مشابه FLASHMAN و همکارانش در مطالعه بر روی ۳۸ بیمار آسیب مغزی و ۲۷ فرد سالم گزارش کردند که به طور معنی داری آلل T با عملکرد ضعیف در قسمت آزمون عملکردی متناوب (Continuous Performance Test) و فعالیت لوب پیشانی در ارتباط است (۳).

بررسی ژن $IL-1\alpha$ ، چند شکلی در ناحیه پروموتور (۸۸۹-) بیماری های مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است، که اگر چه دو آلل $IL-1\alpha$ (۸۸۹-) همراه با افزایش سطح پروتئین $IL-1\alpha$ و $IL-1\beta$ بوده است، ولی نقش کاربردی این اشکال مورد سؤال است. در دو مطالعه نقش این اشکال در بیماری که متحمل ضربه مغزی بودند بررسی شده که ارتباط مثبتی پیدا نشده است. در مطالعه دیگری، داده های کالبد شکافی توسط جانسون و همکارانش در بیماران که از آسیب های شدید مغزی رنج می بردند، بدست آمد که ارتباطی را بین $IL-1\alpha$ و اشکال ژن $IL-1\beta$ و میزان مرگ برنامه ریزی شده سلول ها را بررسی می کرد. جالب است که مقدار مثبت بودن آپوپتوز بین ژنوتیپ ها، تفاوتی نداشت. یکی دیگر از سایتوکاین ها که در پاتوفیزیولوژی ضربه دخیل است $IL-6$ است. اینترلوکین-۶ دارای اثرات تنظیمی، ضد التهابی و اثرات تغذیه نورونی است و با حفاظت از نورون ها و زنده ماندن آنها در ارتباط است. نشان داده شده که کمبود $IL-6$ در موش، تعداد آپوپتوز نورونی بعد از آسیب مغزی را افزایش داده است. با این حال، تجویز $IL-6$ بسته به دوره زمانی و میزان بیان آن، احتمالاً می تواند هم سبب افزایش و هم مهار آسیب نورونی شود. غلظت $IL-6$ در CSF در بیماران که دچار ضربه مغزی شده اند بالا رفته و این سبب افزایش بیان $IL-6$ بعد آسیب شده و با میزان بهبودی نورولوژیکی در ارتباط بوده است. با این حال، چند شکلی در پروموتور $IL-6$ یافت نشد که در روند بهبود بیماران ضربه مغزی شده اثری داشته باشد (۳۱، ۳).

نپریلیسین (Nepriylsin)

تجمع پپتید بتا آمیلوئید در بعضی از بیماران در مدت زمان کوتاهی پس از ضربه به سر ممکن است ناشی از عدم تعادل بین تولید و حذف $A\beta$ باشد. توجه داشته باشید که یک استراتژی درمانی در بیماری آلزایمر فعال شدن پروتئازها مرتبط با روند تخریب $A\beta$ است. یکی از این پروتئازها نپریلیسین است که نقش مهمی در تخریب $A\beta$ دارد. در مراحل اولیه بیماری آلزایمر سطوح نپریلیسین در قشر مغز کاهش می یابد.

علاوه بر این، در مدل های حذفی (knockout) برای ژن نپریلیسین، افزایش میزان $A\beta$ مغز مشاهده شده است، در حالی که بیان بالای نپریلیسین با کاهش سطح $A\beta$ همراه بوده و تشکیل پلاک را به تعویق انداخته است.

با این حال، به نظر می رسد که نپریلیسین در حذف پلاک های آمیلوئید که در حال حاضر موجود است اثری نداشته باشد و فقط در پیشگیری از تشکیل پلاک های آمیلوئید جدید موثر است. چند شکلی تکراری GT در ژن نپریلیسین، در ارتباط با بیماری های عروقی آمیلوئیدی مغز و افزایش خطر ابتلا به آلزایمر است. چند شکلی ژن نپریلیسین در ناحیه تنظیمی آن واقع شده است و ممکن است تغییرات ساختاری DNA، بیان ژن و درجات

ژن گیرنده D2 دوپامینی (DRD2)

نورونی و آکسونی می شود که سبب تعیین پی آمدهای پلی کلینیکی بیماران می شود. چندین ژن در پیش آگهی ضربه های مغزی دخالت دارند. ApoE و ژن های پروموتور ApoE می توانند باعث توانایی مغز در ترمیم یا محافظت در برابر صدمات مغزی یا مکانیسم های مشابه پاتوفیزیولوژی آلزایمر شوند. ژن های COMT و DRD2 وابسته به دوپامین در فرآیندهای شناختی مثل عملکرد لوب پیشانی نقش دارند.

التهاب نیز در پاتوفیزیولوژی پس از ضربه مغزی نقش مهمی را به واسطه اینترلوکین ها ایفا می کند. آپوپتوز پس از ضربه مغزی توسط ژن P53 تنظیم می شود. ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) از طریق مکانیسم جریان خون مغز و خودتنظیمی آن در پیش آگهی ضربه های به سر نقش دارند. ژن CACNA1A از طریق اثرش روی کانال های کلسیمی و جلوگیری از ایجاد ادم مغزی در پیش آگهی آسیب مغزی اثر گذار است. نپریلیسین عامل ایجاد یک پروتئاز است که نقش مهمی را در تخریب پروتئین های آمیلوئید بتا دارد و تشکیل پلاک را به تعویق می اندازد. به علاوه اینکه تعدادی از ژن هایی که در پیش آگهی پس از ضربه مغزی اثر می گذارند به عنوان عامل مستعد کننده در بروز بیماری آلزایمر نیز هستند. این ژن ها شامل ApoE، پروموتور ApoE، DRD2، ACE و ILI ها هستند (۳).

در نتیجه با توجه به تاثیر ژن ها در پیش آگهی ضربه مغزی نیازمند مطالعات گسترده و جامع و کاربردی تری در آینده هستیم تا با مهار یا فعال کردن مکانیسم های مورد نظر وضعیت بیمار را پس از ضربه مغزی بهبود بخشیده و یا حداقل از ایجاد عوارض ثانویه جلوگیری نماید.

ژن گیرنده دوپامین DRD2 دیگر ژن چند شکلی است که احتمالاً در تنظیم فعالیت دوپامین و هم چنین فعالیت های شناختی تاثیر دارد. یک شکل از ژن DRD2، پلیمورفیسم تک نوکلئوتیدی C/T (SNP) است که در محل Taq1 قرار دارد. این شکل بخصوص از سه ایزوفرم (T/T, C/T, C/C) ناشی می گردد (۳). آلل T (که اکثراً با نام آلل Taq 1A شناخته می شود) یک اتصال نامتوازن با یک گونه آلل فعال دارد که این گونه ی فعال با کاهش ۴۰ درصدی در بیان گیرنده های D2 در هسته ی دم دار مغز در ارتباط است. MC ALLISTER و همکارانش حافظه و توجه و تمرکز را در ۳۹ بیمار با آسیب مغزی خفیف و ۲۷ فرد سالم، مطابق با میزان حضور آلل T ارزیابی کردند. در هر ۲ گروه که دارای آلل T بودند آزمون کلامی کالیفرنیا (California Verbal Learning Test) انجام شد. نتایج حاکی از آن بود که افرادی که آلل T را داشتند در مقایسه با افراد بدون آن نتایج ضعیف تری را در این تست گرفتند. البته تفاوتی بین وجود یا عدم وجود آلل T در تست مشاهده نشد. افراد دارای آلل T و آسیب مغزی واکنش های آهسته تری در تست CPT از خود نشان دادند. در این مطالعه هیچ تفاوت معناداری بین گروه کنترل و بیماران آسیب مغزی دارای آلل T مشاهده نشد. اگرچه این تحقیق ارتباط بین آسیب مغزی و آلل T را بیان می کند ولی باید نشانه های قانع کننده بیشتری بر تاثیر آلل T در بیماران آسیب مغزی از لحاظ وجود یا عدم وجود آلل T وجود داشته باشد. هم چنین مطالعه بیشتر جهت تعیین تاثیرات آلل T روی رفتار شناختی در آسیب مغزی لازم است (۳).

نتیجه گیری

داده های کلینیکی و تجربی نشان داده است که چندین فرآیند آبشاری پاتوفیزیولوژیکی چندعاملی و پیچیده بعد از ضربه مغزی در مغز شروع می شود. آسیب اولیه مغز توسط برخورد مستقیم به پارانشیم مغز سبب تخریب، پارگی و یا خونریزی در بافت می شود. بعد از آغاز آسیب، ادم مغزی، افزایش فشار در داخل جمجمه، ایسکمی و کاهش اکسیژن بافتی و قطع سد خونی مغزی ممکن است اتفاق بیافتد. تغییرات ثانویه مغزی که ممکن است بعد از ضربه مغزی و یا در ساعت ها و روزهای آینده اتفاق بیافتد شامل پاسخ های سلولی، شیمیایی-عصبی و مولکولی به ضربه مغزی است که می توانند باعث مرگ سلول های عصبی، آپوپتوز، سمیت اکسیداتیو، التهاب، رسوب پپتید آمیلوئید بتا، اختلال در هموستاز کلسیم، استرس اکسیداتیو و اختلال اسکلتی سلولی و میتوکندریایی می شوند که در این فرآیندهای پاتوفیزیولوژی آسیب های ثانویه ژن هایی دخالت می کنند که در کل این که فرآیندهای ثانویه به طور چشمگیری در وخیم تر شدن آسیب های اولیه ظاهر می شوند که باعث فعال شدن روند های آسیبی

منابع

1. Weaver SM, Chau A, Portelli JN, Grafman J. Genetic Polymorphisms Influence Recovery from Traumatic Brain Injury. The Neuroscientist. 2012; 18(6): 631-44.
2. Stern C. Brain damage in the infant—genetic aspects. California Medicine. 1960; 92(1): 21.
3. Jordan BD. Genetic influences on outcome following traumatic brain injury. Neurochem res. 2007; 32(4): 905-15.
4. Dardiotis E, Grigoriadis S, Hadjigeorgiou GM. Genetic factors influencing outcome from neurotrauma. Curr Opin Psychiatr. 2012; 25(3): 231.

5. Nathoo N, Chetty R, Van Dellen J, Barnett G. Genetic vulnerability following traumatic brain injury: the role of apolipoprotein E. *Molecular Pathology*. 2003; 56(3): 132-6.
6. Sun X, Jiang Y. Genetic susceptibility to traumatic brain injury and apolipoprotein E gene. *Chinese Journal of Traumatology (English Edition)*. 2008; 11(4): 247-52.
7. Buttini M, Masliah E, Yu GQ, Palop JJ, Chang S, Bernardo A, et al. Cellular source of apolipoprotein E4 determines neuronal susceptibility to excitotoxic injury in transgenic mice. *Am J Pathol*. 2010; 177(2): 563-9.
8. Simon R, Girod M, Fonbonne C, Salvador A, Clément Y, Lantéri P, et al. Total ApoE and ApoE4 Isoform Assays in an Alzheimer's Disease Case-control Study by Targeted Mass Spectrometry (n=669): A Pilot Assay for Methionine-containing Proteotypic Peptides. *Mol Cell Proteomics*. 2012; 11(11): 1389-403.
9. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med*. 2011; 3(89): 89ra57.
10. Wildsmith KR, Basak JM, Patterson BW, Pyatkovskyy Y, Kim J, Yarasheski KE, et al. In Vivo Human Apolipoprotein E Isoform Fractional Turnover Rates in the CNS. *PloS one*. 2012; 7(6): e38013.
11. Keene CD, Cudaback E, Li X, Montine KS, Montine TJ. Apolipoprotein E isoforms and regulation of the innate immune response in brain of patients with Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2011; 21(6): 920-8.
12. Jordan BD. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Semin Neurol*. 2000; 20(2): 179-85.
13. Dardiotis E, Fountas KN, Dardioti M, Xiomerisiou G, Kapsalaki E, Tasiou A, et al. Genetic association studies in patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2010; 28(1): 9.
14. McCarron M, Hoffmann K, DeLong D, Gray L, Saunders A, Alberts M. Intracerebral hemorrhage outcome: apolipoprotein E genotype, hematoma, and edema volumes. *Neurology*. 1999; 53(9): 2176-9.
15. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain pathol*. 2004; 14(2): 215-22.
16. Martínez-Lucas P, Moreno-Cuesta J, García-Olmo DC, Sánchez-Sánchez F, Escribano-Martínez J, Pozo AC, et al. Relationship between the Arg72Pro polymorphism of p53 and outcome for patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2005; 31(9): 1168-73.
17. Uzan M, Tanriverdi T, Baykara O, Kafadar A, Sanus G, Tureci E, et al. Association between interleukin-1 beta (IL-1 β) gene polymorphism and outcome after head injury: an early report. *Acta neurochirurgica*. 2005; 147(7): 715-20.