

Investigating the Correlation between Dopa Decarboxylase (DDC) and Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH) genes Expression in Parkinson's and schizophrenia patients

Fatemeh Dahepour¹, Abdolreza Sabokrouh², Mina Samsam Shariat¹

¹ MSc Student of Biochemistry, Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Neuro degenerative diseases, such as schizophrenia and Parkinson, are the main disorders in the human brain. The changes in the expression of dopa decarboxylase (DDC) and dopamine beta hydroxylase (DBH) genes are main causes, which play an important role in the level of dopamine in the brain. In this study, the correlation between the expression levels of DDC and DBH and these diseases has been investigated.

Materials and methods: In this research, the target people were divided into three groups including group A (healthy people), group B (people with schizophrenia) and group C (people with Parkinson). Each group includes 15 individuals. After RNA extraction and cDNA synthesis, the expression level of DDC and DBH genes expression was determined through Real-time PCR.

Results: The DDC expression showed decreased value in group C 0.08(0.03, 0.25) compared to group A 12.81(3.92, 31.34), and the DBH had increased value in group C 3.18(1.39, 8.14) compared to group A 0.22(0.11, 0.42). On the contrary, the DDC expression in group B revealed increased value 7.06(3.34, 9.75) compared to group A 0.14(0.1, 0.3) and the DBH expression in group B had decreased value 0.04(0.03, 0.58) compared to group A 31.34(16.51, 82.27).

Conclusion: Our results showed that DDC and DBH genes expression plays a role in the occurrence of the diseases. There was no significant relationship between the genes, so by monitoring the expression level of these two genes and finding drugs to regulate the expression of them, we can find a way to prevent and treat the diseases.

Keywords: *Parkinson's disease, Schizophrenia disease, DDC gene, DBH gene.*

Cited as: Dahepour F, Sabokrouh A, Samsam Shariat M. Investigating the Correlation between Dopa Decarboxylase (DDC) and Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH) genes Expression in Parkinson's and schizophrenia patients. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(3): 255-263.

Correspondence to: Abdolreza Sabokrouh

Tel: +98 9127272170

E-mail: sabokrouh22@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2118-6142

Received: 26 Feb 2024; **Accepted:** 16 Apr 2024

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دوره ۳۴، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۳، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۳

بررسی همبستگی بین میزان بیان ژن های دوپا دکربوکسیلاز (DDC) و دوپامین بتاهیدروکسیلاز (DBH) در ابتلاء به بیماری پارکینسون و اسکیزوفرنی

فاطمه دهه پور^۱، عبدالرضا سبکروح^۲، مینا صمصام شریعت^۳^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده علوم نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران^۲ گروه بیوشیمی پزشکی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران^۳ گروه بیوشیمی، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: بیماری های تحلیل برنده اعصاب نظیر اسکیزوفرنی و پارکینسون عامل اصلی اختلالات جدی در مغز هستند. تغییر در بیان ژن های دوپا دکربوکسیلاز (DDC) و دوپامین بتا هیدروکسیلاز (DBH) با تغییر در سطح دوپامین مغز، باعث ایجاد این بیماری ها می شوند. در این مطالعه، همبستگی بین سطح بیان ژن های مذکور در این بیماری ها بررسی می شود.

روش بررسی: افراد هدف به سه گروه ۱۵ نفره شامل گروه A (افراد سالم)، گروه B (افراد مبتلا به اسکیزوفرنی) و گروه C (افراد مبتلا به بیماری پارکینسون) تقسیم شدند. پس از استخراج RNA و سنتز cDNA میزان بیان ژن های مذکور از طریق Real-time PCR تعیین شد.

یافته ها: در بیماران پارکینسونی میزان بیان (۰/۲۵، ۰/۰۳، ۰/۰۸) بود که نسبت به افراد سالم (۳۱/۳۴، ۳/۹۲، ۱۲/۸۱) کاهش یافت و بیان

DBH (۸/۱۴، ۱/۳۹، ۳/۱۸) بود که نسبت به افراد سالم (۰/۴۲، ۰/۱۱، ۰/۲۲) افزایش یافت. برعکس، در بیماران اسکیزوفرنی، بیان ژن DDC (۹/۷۵، ۳/۳۴، ۷/۰۶) بود که نسبت به افراد سالم (۰/۳، ۰/۱، ۰/۱۴) افزایش یافت و بیان DBH (۰/۵۸، ۰/۰۳، ۰/۰۴) بود که نسبت به افراد

سالم (۱۲/۲۷، ۱۶/۵۱، ۳۱/۳۴) کاهش یافت. هیچ ارتباط معنی داری در میزان بیان ژن ها در این بیماری ها یافت نشد.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که تغییرات بیان ژن های DDC و DBH در بروز بیماری های مذکور نقش دارند. بررسی همبستگی این دو ژن در بیماری های مذکور رابطه معنی داری نشان نداد؛ بنابراین با پایش میزان بیان این ژن ها و کشف داروهایی برای تنظیم میزان بیان آنها می توان راهی برای پیش گیری و درمان آنها یافت.

واژگان کلیدی: بیماری پارکینسون، بیماری اسکیزوفرنی، ژن DBH، ژن DDC

مقدمه

رایج تحلیل برنده عصبی است و پس از آلزایمر شایع ترین بیماری عصبی تخریب نورونی رایج در جهان است که به وسیله کاهش نورون های دوپامینرژیک در نیگرا استریاتال و تخلیه دوپامین در استریاتوم مشخص می شود. الگوی توارث بیماری پارکینسون متفاوت است و وابسته به ژنی است که تغییر می یابد و ممکن است به صورت اتوزومی غالب یا مغلوب باشد. بنابراین جهش ژن ها در بیماری پارکینسون سبب اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، تجمع پروتئین ها و استرس اتوفاژیک می شود. در بیشتر بیماران جهش در ژن های

بیماری های تحلیل برنده اعصاب نظیر اسکیزوفرنی و پارکینسون یکی از عوامل اصلی اختلالات جدی در مغز انسان و مرگ و میر ناشی از آن هستند. بیماری پارکینسون (PD) که به آن پارکینسونیسم نیز گفته می شود یکی از اختلالات

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه بیوشیمی پزشکی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد

اسلامی، عبدالرضا سبکروح (email: sabokrouh22@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0003-2118-6142

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱/۲۸

غالباً دچار مشکل هستند. اسکیزوفرنی شخص را وحشت زده کرده و از حالت طبیعی رفتاری خارج می‌کند. این بیماری تا آخر عمر با فرد مبتلا همراه است و متأسفانه قابل درمان نیست. اما امکان کنترل بیماری با روش‌های مناسب وجود دارد. درمان و کنترل اسکیزوفرنی به کمک روانپزشک یا روانشناس ممکن است.

سه فرضیه اصلی در مورد ایجاد اسکیزوفرنی وجود دارد. فرضیه ناهنجاری عصبی شیمیایی استدلال می‌کند که عدم تعادل دوپامین، سروتونین، گلوتامات و GABA منجر به تظاهرات روانپزشکی این بیماری می‌شود. فرض بر این است که چهار مسیر اصلی دوپامینرژیک در ایجاد اسکیزوفرنی نقش دارند. در این فرضیه دوپامین، علائم مثبت بیماری را به فعال شدن بیش از حد گیرنده‌های D2 از طریق مسیر مزولیمبیک نسبت می‌دهد، در حالی که سطوح پایین دوپامین در مسیر سیاه‌دانه‌ای از طریق تأثیر آنها بر سیستم خارج هرمی باعث ایجاد علائم حرکتی می‌شود. تصور می‌شود که سطوح پایین دوپامین مزوکورتیکال ناشی از مسیر مزوکورتیکال علائم منفی بیماری را ایجاد می‌کند. علائم دیگر مانند آمنوره و کاهش میل جنسی ممکن است ناشی از افزایش سطح پرولاکتین به دلیل کاهش در دسترس بودن دوپامین توبرونفونددیولار در نتیجه انسداد مسیر توبرونفونددیولار باشد. شواهد نشان دهنده تشدید علائم مثبت و منفی در اسکیزوفرنی توسط آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA نقش بالقوه کم‌فعالی گلوتامینرژیک را القا می‌کند، در حالی که نشان داده شده است که بیش‌فعالی سروتونینرژیک نیز در ایجاد اسکیزوفرنی نقش دارد (۱۰). همچنین استدلال‌هایی وجود دارد که اسکیزوفرنی یک اختلال رشد عصبی است (۱۱).

در این مطالعه، ما همبستگی میزان تغییرات دوپامین را از طریق میزان بیان دو ژن دوپا دکربوکسیلاز (DDC) و دوپامین بتا هیدروکسیلاز (DBH) بررسی می‌کنیم تا مشخص شود که افزایش و کاهش میزان بیان دو ژن مذکور تأثیری بر بیان هم دارند یا خیر که بنابراین با پایش میزان بیان این دو ژن و طراحی داروهای برای تنظیم میزان بیان این دو ژن می‌توان راهی برای پیش‌گیری و درمان این نوع بیماری‌ها یافت.

مواد و روشها

در این تحقیق که با کد اخلاق IR.IAU.PS.REC.1402.172 انجام شد افراد مورد بررسی ۳ گروه ۱۵ نفره بودند. در گروه اول افراد مورد بررسی سالم (غیر مبتلا)، و در گروه دوم افراد مبتلا

مختلف، عوامل اپی ژنتیک، عوامل محیطی، سن و یا ترکیبی از این عوامل از علل اصلی این بیماری در نظر گرفته می‌شود (۱). بیماری پارکینسون، ۰/۴ درصد از افراد بالای ۴۵ سال و ۱ درصد افراد بالای ۶۰ سال را مبتلا می‌کند (۲، ۳). در مردان شایع‌تر از زنان است و میانگین سن شروع آن ۶۰ سال است (۴). در چین، شیوع پارکینسون برای افراد بالای ۶۵ سال ۱/۷ درصد است. این امر بار اجتماعی-اقتصادی سنگینی را بر بیماران، خانواده و جامعه تحمیل می‌کند (۵). پاتوژنز پارکینسون هنوز یک راز است و بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که PD نوعی بیماری پیچیده است که در اثر تعامل عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی، همراه با تأثیرات پیری ایجاد می‌شود (۶). عوامل بیماریزای PD در نهایت از طریق تغییر وضعیت فیزیولوژیکی و عملکرد دوپامین، گیرنده دوپامین (DR) و انتقال دهنده دوپامین (DAT) منجر به بروز PD می‌شوند (۷). در این اختلال، شروع کند اما پیشرونده است. لرزش اغلب اولین علامت است و بعدها می‌تواند با برادی کینزی و سفتی همراه باشد. بی‌ثباتی وضعیتی معمولاً در اواخر بیماری دیده می‌شود و می‌تواند کیفیت زندگی را به شدت تحت تأثیر قرار دهد. همچنین وجود علائم اتونومیک که ممکن است قبل از علائم حرکتی در برخی از بیماران باشد، اهمیت دارد. تشخیص در اکثر بیماران بر اساس شرح حال و تظاهرات بالینی است (۸).

در طول قرن گذشته، درک ما از علت PD بسیار تکامل یافته است. در سال ۱۹۱۹، برای اولین بار مشخص شد که از دست دادن رنگدانه در ماده مغز میانی یکی از ویژگی‌های معاینه پس از مرگ مغز بیماران مبتلا به PD است. در دهه ۱۹۵۰، مشخص شد که نورون‌های رنگدانه‌ای که در جسم سیاه از بین می‌روند، دوپامینرژیک هستند و این از دست دادن دوپامین در مدار حرکتی زیر قشری است که در مکانیسم اختلال حرکتی در PD دخیل است (۹). PD یک اختلال در عقده‌های قاعده‌ای است که از هسته‌های زیادی تشکیل شده است. جسم مخطط، ورودی تحریکی و مهاری را از چندین قسمت قشر دریافت می‌کند. آسیب شناسی کلیدی از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک است که منجر به علائم می‌شود.

اسکیزوفرنی نوعی اختلال جدی در مغز است که نحوه تفکر فرد، اعمال، بیان احساسات و همچنین درک واقعیت فرد را دچار صدمه می‌کند. افراد مبتلا به این اختلال (به عنوان حادث‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین نوع بیماری‌های روانی) در اجتماع (محیط کاری و مدرسه) و دربرقراری روابط اجتماعی

دست می‌آید. سپس مقادیر ΔCt هر یک از ژن‌ها در دو گروه افراد سالم و بیماران پارکینسونی یا اسکیزوفرنی برای بدست آوردن مقدار $\Delta\Delta Ct$ از هم کم می‌شود. مقادیر بیان ژن هدف با استفاده از فرمول زیر به دست می‌آید: بیان ژن = $2^{-\Delta\Delta Ct}$

تجزیه و تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۸ انجام گرفت. برای رسم نمودارها از نرم افزار گراف پد پریزم استفاده شد. مقادیر داده‌های کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. از آزمون من ویتنی برای بررسی داده‌ها دو گروه و از آزمون اسپیرمن برای بررسی همبستگی بین آنزیم‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

در این پژوهش در هر گروه ۱۵ نفر قرار داشتند، به نحوی که در افراد سالم (گروه ۱) هیچگونه بیماری (پارکینسون یا اسکیزوفرنی) وجود نداشت، و در گروه ۲ بیماران اسکیزوفرنی و در گروه ۳ بیماران پارکینسونی قرار گرفتند. میزان خلوص RNA استخراجی با دستگاه نانودراپ بررسی شد و نسبت جذب در ۲۶۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر برای تمامی نمونه‌ها بین ۱/۸ تا ۲ به دست آمد که بیانگر این بود که RNA آلودگی ندارد و عاری از وجود DNA و پروتئین است و به نوعی خلوص RNA را تایید می‌کند. میانگین بیان ژن DDC و DBH در سه گروه مورد مطالعه با استفاده از Ct بدست آمده از تکنیک real time PCR محاسبات ریاضی حاصل از رابطه $F.C = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ (F.C) میزان بیان ژن) به دست آمد.

میزان بیان ژن در گروه ۲ (بیماران اسکیزوفرنی) برای ژن دوپامین بتا هیدروکسیلاز (DBH) (۰/۵۸، ۰/۰۳، ۰/۰۴) بود که نسبت به گروه کنترل (۸۲/۲۷، ۳۱/۳۴) کاهش محسوسی داشت و در مورد این ژن، میزان این اختلاف در گروه اسکیزوفرنی و گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0.01$).

بیماری اسکیزوفرنی و در گروه سوم افراد مبتلا به بیماری پارکینسون بررسی شدند. از افراد هر گروه، به میزان ۵ میلی‌لیتر نمونه خون تهیه و داخل لوله حاوی ضد انعقاد EDTA ریخته شد و مطالعات مولکولی انجام شد (جدول ۱).

معیارهای ورود و تشخیص افراد مورد مطالعه با استفاده از آزمایشات وسابقه پرونده پزشکی آنها بود.

استخراج RNA

استخراج mRNA با استفاده از کیت استخراج ستونی RNA و از خون تام انجام شد. و برای تعیین کمی خلوص از نانودراپ استفاده شد (جدول ۱).

جدول ۱. روش مورد استفاده برای استخراج RNA از نمونه خون

نام گروه	نوع کیت	حجم نمونه	روش استخراج	تعداد نمونه
گروه ۱ (سالم)	کیت استخراج ستونی	5ml	بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده	۱۵
گروه ۲ (اسکیزوفرنی)	کیت استخراج ستونی	5ml	بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده	۱۵
گروه ۳ (پارکینسونی)	کیت استخراج ستونی	5ml	بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده	۱۵

استخراج cDNA

با استفاده از کیت cDNA، سنتز این مولکول انجام شد. cDNA تازه سنتز شده در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

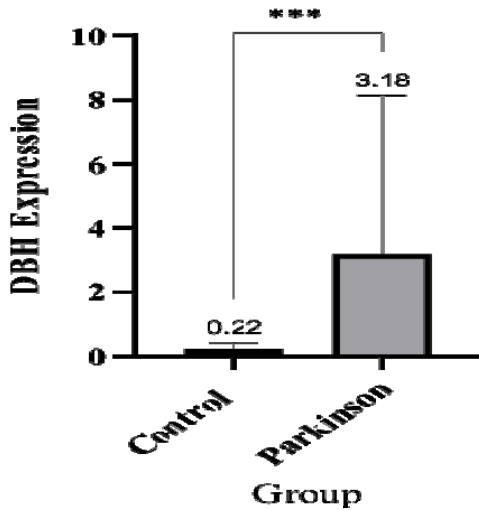
اندازه گیری کمی میزان بیان ژن‌ها با روش Real time PCR

تمام مراحل Real-time PCR توسط ABI-7500 انجام شد سیستم با استفاده از پرایمرها و معرف Taqman مطابق با دستورالعمل کیت توالی الیگونوکلوئوتیدهای مورد استفاده PCR در تکثیر ژن‌های DDC و DBH و GAPDH (به عنوان ژن کنترل داخلی یا ژن مرجع) (جدول ۲) نشان داده شده است. ΔCt ژن هدف با کم کردن مقدار Ct موارد ذکر شده از ژن مرجع به

جدول ۲. پرایمرهای ژن‌های هدف در رشته‌های معنی و بی معنی در شرایط qPCR

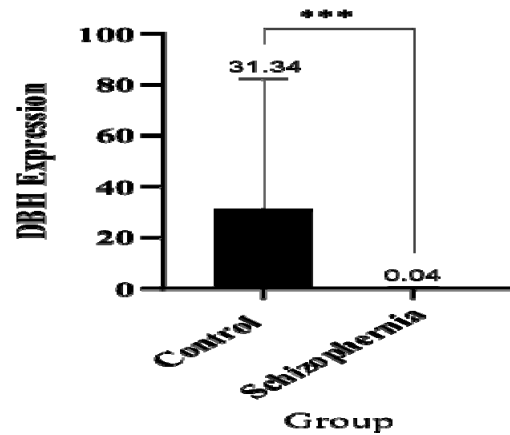
نام ژن	توالی‌ها	جهت	اندازه محصول	PCR مراحل
DOPA decarboxylase (DDC)	GGAGAAGGGGGAGGAGTGAT	Forward	20bp	Stage1: 95°C, 10min, Review
DOPA decarboxylase (DDC)	CTCACCACCGCACTGACTAA	Reverse	20bp	1 cycle.
Dopamine beta hydroxylase	GCCTTCATCCTCACTGGCTACT	Forward	22bp	Stage2: 95°C, 5sec, Review 30-35cycles
Dopamine beta hydroxylase	CAGCACTGTGACCACCTTCTC	Reverse	22bp	Stage3: 60°C, 60sec, Review 30-35cycles
GAPDH	TGCCTCCTGCACCACCAAC	Forward	19bp	
GAPDH	CGGAGGGGCCATCCACAG	Reverse	19bp	

در مورد DDC میزان بیان ژن (۹/۷۵، ۳/۳۴) ۷/۰۶ نسبت به گروه کنترل (۰/۳، ۰/۱۴) افزایش محسوسی داشت (جدول ۳) و در مورد این ژن نیز اختلاف بین گروه پارکینسونی و گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0.001$) (نمودارهای ۳ و ۴).

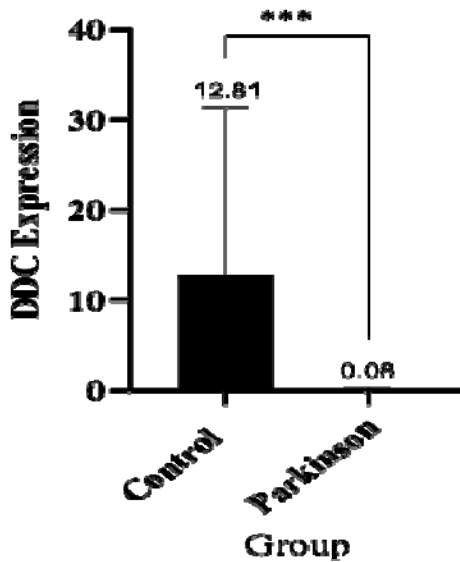


نمودار ۳. بیان ژن DBH در بیماران پارکینسونی نسبت به گروه کنترل

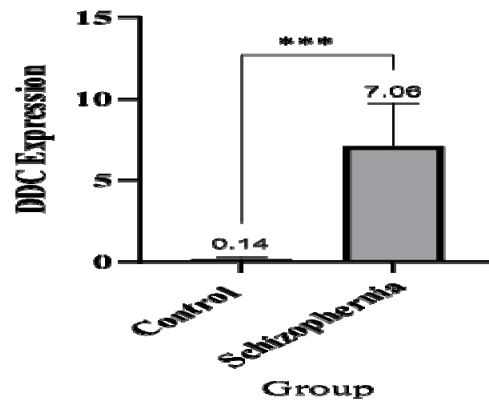
در مورد DDC میزان بیان ژن (۹/۷۵، ۳/۳۴) ۷/۰۶ نسبت به گروه کنترل (۰/۳، ۰/۱۴) افزایش محسوسی داشت (جدول ۳) و در مورد این ژن نیز اختلاف بین گروه اسکیزوفرنی و گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0.001$) (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۱. بیان ژن DBH در بیماران اسکیزوفرنی نسبت به گروه کنترل



نمودار ۴. مربوط به بیان ژن DDC در بیماران پارکینسونی نسبت به گروه کنترل



نمودار ۲. بیان ژن DDC در بیماران اسکیزوفرنی نسبت به گروه کنترل

نتایج آزمون ناپارامتری اسپیرمن نشان داد که در گروه اسکیزوفرنی ارتباط آماری معنی داری بین بیان دو ژن DBH و DDC در سطح اطمینان ۹۵ درصد وجود ندارد

همچنین میزان بیان ژن در گروه ۳ (بیماران پارکینسونی) برای ژن دوپامین بتا هیدروکسیلاز DBH (۸/۱۴، ۱/۳۹) ۳/۱۸ بود که نسبت به گروه کنترل (۰/۴۲، ۰/۱۱) ۰/۲۲ افزایش محسوسی داشت و در مورد این ژن، میزان این اختلاف در گروه پارکینسونی و گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0.001$). در مورد DDC میزان بیان ژن (۰/۲۵، ۰/۰۳) ۰/۰۸ نسبت به گروه کنترل

جدول ۳. نتایج حاصل از میزان بیان دوژن DBH و DDC در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی

بیان ژن	اسکیزوفرنی	کنترل	P-value
DBH	۰/۰۴ (۰/۰۳, ۰/۵۸)	۳/۱۳۴ (۱۶/۵۱, ۸۲/۲۷)	< ۰/۰۰۱
DDC	۷/۰۶ (۳/۳۴, ۹/۷۵)	۰/۱۴ (۰/۱, ۰/۳)	< ۰/۰۰۱

جدول ۴. نتایج حاصل از میزان بیان دوژن DBH و DDC در بیماران مبتلا به پارکینسون

نام ژن	پارکینسون	کنترل	P-value
DBH	۳/۱۸ (۱/۳۹, ۸/۱۴)	۰/۲۲ (۰/۱۱, ۰/۴۲)	< ۰/۰۰۱
DDC	۰/۰۸ (۰/۰۳, ۰/۲۵)	۱۲/۸۱ (۳/۹۲, ۳۱/۳۴)	< ۰/۰۰۱

جدول ۵. همبستگی بین بیان دو ژن DBH و DDC در گروه اسکیزوفرنی

P-value	ضریب تصحیح	ژن ها در اسکیزوفرنی	آزمون آماری
۰/۶۷۱	-۰/۱۱۱	DDC, DBH	Spearman's rho

جدول ۶. همبستگی بین بیان دو ژن DBH و DDC در گروه پارکینسون

P-value	ضریب تصحیح	ژن ها در پارکینسون	آزمون آماری
۰/۶۲۱	-۰/۱۲۹	DDC, DBH	Spearman's rho

($P=۶۷۱$) و همبستگی بین میزان بیان دو ژن مذکور دیده نمی شود ($CC=-۰/۱۱۱$) (جدول ۵). همچنین نتایج آزمون ناپارامتری اسپیرمن نشان داد که در گروه پارکینسون ارتباط آماری معنی داری بین بیان دو ژن DBH و DDC در سطح اطمینان ۹۵ درصد وجود ندارد ($P=۰/۶۲۱$) همبستگی بین میزان بیان دو ژن مذکور دیده نمی شود ($CC=-۰/۱۲۹$) (جدول ۶).

بحث

در مطالعه ما مشخص شد که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی میزان بیان ژن DDC با افزایش و میزان بیان ژن DBH با کاهش همراه است که این میزان بیان، در بیماران اسکیزوفرنی باعث افزایش میزان تولید دوپامین شده و عوارض ناشی از این افزایش، باعث بروز اختلالات رفتاری در این بیماران می شود. از طرف دیگر در بیماران مبتلا به پارکینسون میزان بیان ژن DDC با کاهش و میزان بیان ژن DBH با افزایش همراه است که این امر موجب کاهش تولید دوپامین و ایجاد عوارض ناشی از آن در این بیماران می گردد. از طرفی همان گونه که در این مطالعه مشخص شد، بین میزان بیان دو ژن مذکور در بیماران اسکیزوفرنی و نیز در بیماران پارکینسونی هیچ گونه همبستگی و ارتباط معنی داری دیده نشد.

طبق تحقیقاتی که توسط Sun و همکارانش بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی در ارتباط با فعالیت DBH پلاسما و پلی

مورفیسیم DBH در این بیماران انجام گرفت، نتایج به دست آمده نشان داد که بین فعالیت DBH پلاسما و پلی مورفیسیم DBH ارتباط مثبتی وجود دارد، به این معنی که میزان فعالیت DBH پلاسمایی در اثر کاهش بیان این ژن در بیماران اسکیزوفرنی کاهش می یابد (۱۲). همان گونه که در تحقیقات ما مشخص شد کاهش میزان بیان ژن DBH همراه با افزایش آنزیم سنتز کننده آن یعنی DDC باعث افزایش دوپامین می گردد و افزایش ماده اخیر علت اصلی در ایجاد اسکیزوفرنی است که با تحقیق ما مطابقت دارد.

بر اساس مطالعات انجام شده توسط Ghosh و همکارانش که بر روی فعالیت DBH پلاسما بر روی ۲۴۷ بیمار مبتلا به پارکینسون و ۲۱۷ نفر فرد سالم صورت گرفت، نتایج حاصل نشان داد که بیماران مبتلا به پارکینسون سطح بیشتری از فعالیت DBH پلاسمایی را در مقایسه با گروه افراد سالم دارند (۱۳). در مطالعه ما نیز میزان بیان ژن DBH در این بیماران بررسی شد. در بررسی ما مشخص شد که در بیماران پارکینسونی کاهش میزان سطح دوپامین پلاسما با کاهش فعالیت DDC و افزایش فعالیت DBH همراه است. با توجه به مرتبط بودن فعالیت DBH پلاسمایی و ژن DBH، این مطالعه با مطالعه ما هم خوانی دارد و افزایش بیان ژن DBH در این افراد نسبت به افراد سالم است را تایید می کند.

در پژوهش دیگری که توسط Devos و همکارانش بر روی ۳۳ بیمار پارکینسون انجام شد، میزان بیان DDC در آنها اندازه

فعالیت ژن DBH را در سرم و ادرار خود نشان دادند (۱۷). با توجه به اینکه مقدار دوپامین تعیین کننده بیماری پارکینسون و اسکیزوفرنی است و اینکه این ژن در بیماران اسکیزوفرنی نیز کاهش می‌یابد می‌توان گفت که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی احتمال ابتلا به اختلال ADHD را دارند؛ بنابراین نتایج پژوهش با نتایج این مطالعه هم خوانی دارد.

آزمایشاتی که Artemaki و همکارانش برای بررسی ژن DDC و رابطه با آن با پیشرفت سرطان کولورکتال (CRC) انجام دادند، نتیجه گرفتند که هرچه مقدار بیان ژن DDC بیشتر باشد، بیماری پیشرفت بیشتری خواهد داشت (۱۸). تحرک کم و افزایش سن از دلایل تاثیر گذار ابتلا به سرطان کولورکتال (روده بزرگ) هستند و همینطور با افزایش سن، بیماری اسکیزوفرنی و علائم آن در افراد مبتلا پیشرفت بیشتری خواهد داشت و تحرک این افراد کمتر می‌شود. در مطالعه ما نشان داده شد که مقدار این ژن در بیماران اسکیزوفرنی با افزایش همراه است و به نظر می‌رسد افراد مبتلا به اسکیزوفرنی در معرض خطر ابتلای به سرطان کولورکتال هستند.

Toma و همکارانش ۳۷ ژن و به خصوص ژن DDC را در بیماران مبتلا به اختلال اوتیسم بررسی کردند. برای این منظور ۳۲۶ فرد مبتلا به این بیماری و ۳۵۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند و نتایج نشان داد که بین میزان بیان این ژن و اختلال اوتیسم ارتباط معنی داری وجود دارد (۱۹). از آنجا که این ژن در ابتلا به پارکینسون و اسکیزوفرنی نیز نقش ویژه دارد، پس امکان ابتلا این بیماران به بیماری اوتیسم نیز وجود دارد.

طبق مطالعه‌ای که Koutalellis G و همکارانش بر روی ۵۶ بیمار مبتلا به سرطان بدخیم پروستات و تاثیر و میزان بیان ژن DDC انجام دادند، به این نتیجه دست یافتند که مقدار بیان ژن DDC با مرحله متاستاز این سرطان ارتباط دارد و در بیماران بدخیم، مقدار DDC با افزایش همراه است. بیماران با سطح بیان بالای DDC بیشتر در معرض خطر هستند (۲۰) و با توجه به اینکه میزان DDC در بیماران اسکیزوفرنی با افزایش همراه است می‌توان گفت که آقایان مبتلا به اسکیزوفرنی در معرض خطر برای ابتلا به سرطان پروستات بدخیم هستند.

مطالعه انجام شده توسط Tremmel و همکارانش تاثیر ژن DDC بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان بدخیم را ارزیابی کرد. نتایج حاصل نشان داد که مقدار بیان ژن DDC با اندازه تومور، و گرید آن رابطه مثبت دارد و با افزایش بیان این

گرفته شد و به این نتیجه دست یافتند که میزان ژن DDC و مقدار دوپامین در این بیماران با کاهش همراه است (۱۴). در مطالعه ما نیز کاهش میزان بیان ژن در DDC در بیماران پارکینسونی نشان داده شد و این پژوهش مطالعه ما را تایید می‌کند. از طرفی تغییر میزان بیان ژن‌های DBH و DDC تنها مربوط به دو بیماری تحلیل برنده اعصاب یعنی پارکینسون و اسکیزوفرنی نیست، بلکه این تغییر فعالیت در تعدادی دیگر از بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب نظیر آلزایمر هم دیده می‌شود. بر اساس مطالعه انجام شده توسط Leko و همکارانش ۵۳ بیمار آلزایمری، ۵۴ بیمار با علائم اولیه آلزایمر، ۳ بیمار با علائم اولیه هر دو بیماری آلزایمر و پارکینسون انتخاب شدند و نتایج به دست آمده به این صورت بود که میزان بیان و فعالیت ژن DBH در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد (۱۵). با توجه به اینکه میزان بیان ژن DBH در بیماران اسکیزوفرنی هم با کاهش همراه است، پس می‌توان گفت افزایش مقدار دوپامین یکی از فاکتورهای تسهیل کننده در ایجاد پروتئین تائو در بیماران آلزایمری است. همان گونه که در بیماران آلزایمری مشخص شده است، علت ایجاد پروتئین تائو، تغییر کنفورماسیون مارپیچ آلفا به صفحات چین دار بتا در این بیماران است و تصور می‌شود که دوپامین در این مورد اثر تسهیل کننده دارد و نتیجه دیگری که از این تحقیق به دست می‌آید آن است که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در معرض خطر برای ابتلا به الزایمر نیز هستند.

در مطالعه‌ای که توسط Graziano و همکارانش بر روی واریانت عامل در یک خانواده فامیلی که ۳ بیمار یعنی دو خواهر و برادر و یک پسر عمو با علائم ناتوانی ذهنی و بد شکلی جمجمه انجام شد، جهش و مقدار ژن DDC در این ۳ بیمار بررسی شد. نتایج نشان داد که کاهش بیان این ژن می‌تواند باعث ایجاد یک سندروم جدید با ناهنجاری‌های حرکتی غیر معمول شود (۱۶). با توجه به اینکه در پژوهش ما نیز مقدار این ژن در ابتلا افراد به بیماری پارکینسون و اسکیزوفرنی نقش دارد و علائم حرکتی مشخصه‌ای از علائم این بیماری است، می‌توان گفت که این دو مطالعه با هم همخوانی دارند.

در مطالعه‌ای که توسط Kopeckova و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به ADHD که اختلال کمبود توجه، بیش‌فعالی و اختلال چند عاملی داشتند انجام شد، نشان داد که ۳ تا ۶ درصد کودکان مبتلا می‌شوند و احتمال ابتلا پسران نسبت به دختران بیشتر است.

تغییر سطح دوپامین و نورآدرنالین می‌تواند منجر به بیش‌فعالی شود. در این آزمایش بیماران مبتلا به ADHD، کاهش

اسکیزوفرنی میزان بیان DDC با افزایش و DBH با کاهش همراه است. اما بین میزان کاهش یا افزایش این دو ژن همبستگی معنی داری وجود ندارد، یعنی میزان کاهش یا افزایش این دو ژن در بیماران اسکیزوفرنی و پارکینسون با نسبت خاصی نیست. در پایان می توان با بررسی میزان بیان این دو ژن در پیش آگهی قبل از ابتلا به این دو بیماری و کاهش ابتلا به این بیماری ها و نیز طراحی داروهایی که بر روی میزان بیان دو ژن مذکور موثر باشند، گامی به سوی درمان این بیماری ها برداشت.

ژن اندازه تومور بزرگ تر و گرید سرطان بیشتر می شود (۲۱). ژن DDC در بیماری اسکیزوفرنی با افزایش همراه است، پس به نظر می رسد بانوان مبتلا به اسکیزوفرنی در معرض خطر بیشتری برای بیماری سرطان پستان باشند و پژوهش ما با این مطالعه مطابقت دارد.

نتیجه نهایی این پژوهش نشان داد که مقدار فعالیت و میزان بیان ژن DDC و DBH در بروز بیماری های اسکیزوفرنی و پارکینسون نقش دارند. در بیماران پارکینسون میزان بیان DDC با کاهش و DBH با افزایش همراه و در بیماران

REFERENCES

1. Abbas Nejad Sh, Rezvani Z. Investigating the role of responsible genes in the monogenic form of Parkinson's disease and bioinformatics analysis of common mutations. J Facul Med Mashhad Uni Med Sci 2021;64: 3967-3997. [In Persian]
2. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 348:1356-64.
3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386:896-912.
4. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci 2017;18:509.
5. Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. Mov Disord 2008;23:S580-4.
6. Wilkins RC, Lis JT. GAGA factor binding to DNA via a single trinucleotide sequence element. Nucleic Acids Res 1998;26:72-8.
7. Borglum AD, Kirov G, Craddock N, Mors O, Muir W, Murray V, et al. Possible parent-of-origin effect of Dopa decarboxylase in susceptibility to bipolar affective disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003;18-22.
8. Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, Witt K, Mehdorn M, Volkman J, et al. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21:555-60.
9. Ehgoetz Martens KA, Shine JM, Walton CC, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, et al. Evidence for subtypes of freezing of gait in Parkinson's disease. Mov Disord 2018; 33:1174-1178.
10. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P T 2014; 39:638-45.
11. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023.
12. Sun Z, Ma Y, Li W, He J, Li J, Yang X, et al. Associations between the DBH gene, plasma dopamine β -hydroxylase activity and cognitive measures in Han Chinese patients with schizophrenia. Schizophr Res 2018;193:58-63.
13. Ghosh A, Sadhukhan T, Giri S, Biswas A, Das SK, Ray K, Ray J. Dopamine β Hydroxylase (DBH) is a potential modifier gene associated with Parkinson's disease in Eastern India. Neurosci Lett 2019; 706:75-80.
14. Devos D, Lejeune S, Cormier-Dequaire F, Tahiri K, Charbonnier-Beaupel F, Rouaix N, et al. Dopa-decarboxylase gene polymorphisms affect the motor response to L-dopa in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20:170-5.
15. Babić Leko M, Nikolac Perković M, Klepac N, Švob Štrac D, Borovečki F, Pivac N, et al. Relationships of Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers and COMT, DBH, and MAOB Single Nucleotide Polymorphisms. J Alzheimers Dis 2020; 73:135-145.
16. Graziano C, Wischmeijer A, Pippucci T, Fusco C, Diquigiovanni C, Nõukas M, et al. Syndromic intellectual disability: a new phenotype caused by an aromatic amino acid decarboxylase gene (DDC) variant. Gene 2015;559:144-8.
17. Kopecková M, Paclt I, Goetz P. Polymorphisms and low plasma activity of dopamine-beta-hydroxylase in ADHD children. Neuro Endocrinol Lett 2006;27:748-54.
18. Artemaki PI, Papatsirou M, Boti MA, Adamopoulos PG, Christodoulou S, Vassilacopoulou D, et al. Revised Exon Structure of 1-DOPA Decarboxylase (DDC) Reveals Novel Splice Variants Associated with Colorectal Cancer Progression. Int J Mol Sci 2020;21:8568.

19. Toma C, Hervás A, Balmaña N, Salgado M, Maristany M, Vilella E, et al. Neurotransmitter systems and neurotrophic factors in autism: association study of 37 genes suggests involvement of DDC. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14:516-27.
20. Koutalellis G, Stravodimos K, Avgeris M, Mavridis K, Scorilas A, Lazaris A, et al. L-dopa decarboxylase (DDC) gene expression is related to outcome in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110:E267-73.
21. Tremmel E, Kuhn C, Kaltofen T, Vilsmaier T, Mayr D, Mahner S, et al. L-Dopa-Decarboxylase (DDC) Is a Positive Prognosticator for Breast Cancer Patients and Epinephrine Regulates Breast Cancer Cell (MCF7 and T47D) Growth In Vitro According to Their Different Expression of Gi- Protein- Coupled Receptors. *Int J Mol Sci* 2020; 21:9565.