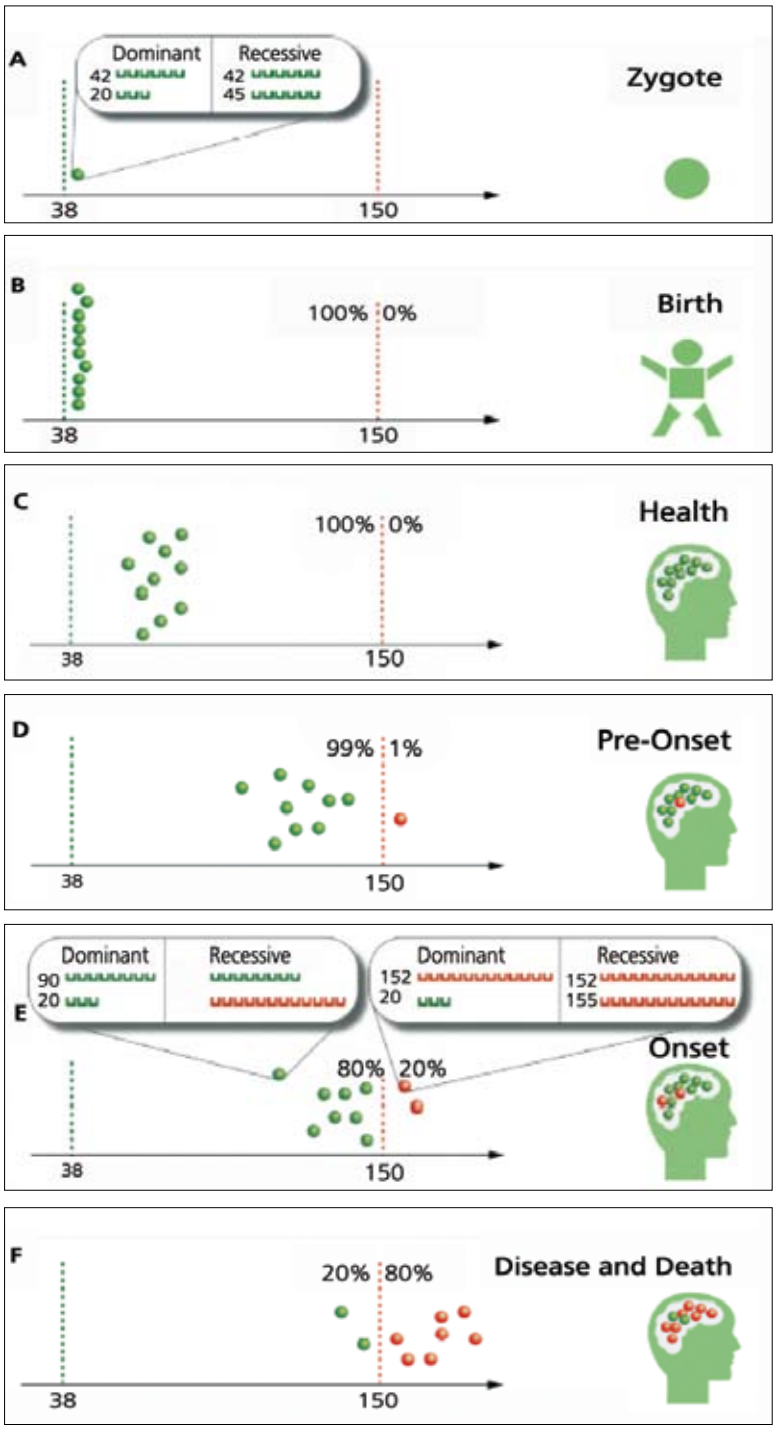
Ένας παγκόσμιος μηχανισμός συνδέει το γονότυπο με το φαινότυπο στις παθήσεις των τρινουκλεοτιδίων

S. Kaplan, S. Itzkovitz, E. Shapiro.
PLoS Comput Biol 2007 Nov; 3(11):e235

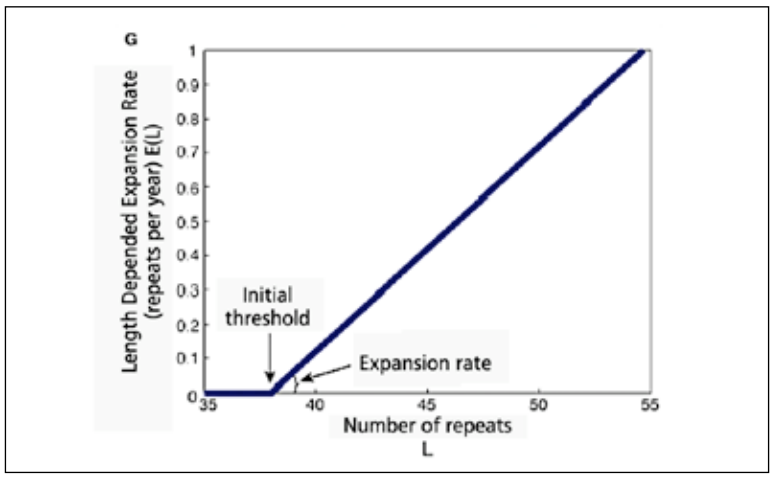
Η πρόσφατη συνάντηση της βιολογίας και της πληροφορικής έχει ανοίξει ένα νέο πεδίο έρευνας τόσο στο χώρο της παθοφυσιολογίας όσο και σε αυτόν της θεραπευτικής των νόσων με γενετικό υπόβαθρο. Είναι άγνωστο πόσο η βιοπληροφορική θα μπορέσει να αποκαλύψει άγνωστους ακόμα μηχανισμούς της ζωής και των παθήσεων, ωστόσο επιτρέπει ήδη στην ιατρική να αναζητήσει βοήθεια σε νέες πηγές σκέψης. Η δημοσίευση που ακολουθεί αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα.

Οι κληρονομούμενες παθήσεις[1] των τρινουκλεοτιδίων όπως η νόσος του Huntington και η αταξία του Friedreich είναι παθήσεις που σχετίζονται με κληρονομική μετάδοση μεγάλου αριθμού επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών τριών νουκλεοτιδίων DNA σε ένα γονίδιο. Τα γονίδια που σχετίζονται με διαφορετικές παθήσεις δεν σχετίζονται μεταξύ τους και φέρουν επαναλαμβανόμενα τρινουκλεοτίδια σε διάφορες λειτουργικές περιοχές. Συνεπώς, θεωρείται εντυπωσιακό το ότι πολλές από αυτές τις παθήσεις έχουν όμοιες συσχετίσεις μεταξύ του γονότυπου, δηλαδή του αριθμού των κληρονομούμενων επαναλήψεων και της ηλικίας έναρξης και εξέλιξης του φαινότυπου. Αυτές οι συσχετίσεις παραμένουν ανεξήγητες παρά το ότι έχει ήδη παρέλθει μια δεκαετία ερευνών. Αν και έχουν προταθεί μηχανισμοί για αρκετές παθήσεις των τρινουκλεοτιδίων, καμία από τις προτάσεις που αφορούν συγκεκριμένη πάθηση δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι ερμηνεύει τις ομοιότητες μεταξύ αυτών των παθήσεων. Στο άρθρο αυτό, προτείνεται ένας παγκόσμιος μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο μια εξαρτώμενη από το μήκος επέκταση των σωματικών επαναλήψεων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς μέχρι να φθάσει σε ένα παθολογικό κατώφλι. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί με ομοιογενή τρόπο τις συσχετίσεις μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου που είναι κοινές σε παθήσεις των τρινουκλεοτιδίων και που βασίζονται σε αδιαμφισβήτητα πειραματικά και κλινικά στοιχεία. Επιπλέον, η μαθηματική ανάλυση του μηχανισμού παρέχει απλές ερμηνείες σε ένα μεγάλο εύρος από φαινόμενα όπως η εκθετική μείωση της καμπύλης της ηλικίας έναρξης, της όμοιας έναρξης αλλά με ταχύτερη εξέλιξη σε ασθενείς με νόσο του Huntington και ομόζυγες σε σύγκριση με τις ετερόζυγες μεταλλάξεις. Συσχετίζει επίσης την ηλικία εμφάνισης της νόσου με το μήκος του βραχέος αλληλίου και όχι του μακρού αλληλίου στην αταξία του Friedreich. Εάν η υπόθεση που προτείνεται αποδειχθεί αληθής, αναμένεται να βοηθήσει στην ανάπτυξη ενιαίας θεραπείας των τρινουκλεοτιδικών παθήσεων, πιθανότατα μέσω καθυστέρησης της διαδικασίας σωματικής επέκτασης.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός υποστηρίζει ότι η έναρξη και η εξέλιξη της νόσου καθορίζονται από το ρυθμό επέκτασης των επαναλαμβανόμενων τρινουκλεοτιδίων σε ορισμένα κύτταρα του οργανισμού των ασθενών. Η νόσος εκδηλώνεται όταν η επανάληψη των τρινουκλεοτιδίων υπερβαίνει ένα ορισμένο κατώφλι σε σημαντικό αριθμό αυτών των κυττάρων. Επιπλέον, η νόσος εξελίσσεται καθώς όλο και περισσότερα κύτταρα εμφανίζουν αυτές τις κρίσιμες επαναλήψεις. Για κάθε πάθηση, ο παγκόσμιος αυτός μηχανισμός που περιγράφεται στο σχήμα 1 δέχεται ότι ο ασθενής κληρονομεί το παθολογικό γονίδιο ό-



Εικόνα 1.



Σχήμα 1. *Γραφική σύνοψη του παγκόσμιου μηχανισμού των παθήσεων των τρινουκλεοτιδίων.*

που το ένα αλλήλιο (εάν η νόσος είναι επικρατούσα) ή και τα δύο αλλήλια (εάν είναι υπολειπόμενη) φέρουν επαναλαμβανόμενα τρινουκλεοτίδια περισσότερα από το ειδικό κατώφλι της νόσου. Ο μηχανισμός προβλέπει ότι 1) ο ασθενής έχει μια ομάδα κυττάρων ειδκών για τη νόσο, η δυναμική της οποίας καθορίζει την ηλικία έναρξης και το ρυθμό εξέλιξης της νόσου (σχήμα 1, A-F), 2) τα αλλήλια της νόσου στη δεδομένη ομάδα κυττάρων επεκτείνονται με τρόπο που αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό των επαναλήψεων (σχήμα 1G), 3) όταν ο αριθμός των επαναλήψεων σε ένα αλλήλιο (επικρατούσα νόσος) ή και στα δύο αλλήλια (υπολειπόμενη νόσος) είναι μεγαλύτερος από ένα ειδικό για την πάθηση κατώφλι, το κύτταρο εισέρχεται σε μια ειδική παθολογική κατάσταση, 4) η εμφάνιση της νόσου συμβαίνει όταν ένας κρίσιμος αριθμός κυττάρων έχουν εισέλθει στην παραπάνω παθολογική κατάσταση και 5) η νόσος επιδεινώνεται και οδηγεί στο θάνατο, καθώς όλο και περισσότερα κύτταρα εισέρχονται στην παθολογική κατάσταση.

Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της αταξίας του Friedreich (FRDA). Ενώ οι περισσότερες παθήσεις των τρινουκλεοτιδίων είναι αυτοσωμικές επικρατούσες, η FRDA αποτελεί τη μόνη γνωστή αυτοσωμική υπολειπόμενη πάθηση των τρινουκλεοτιδίων.

Στην πάθηση αυτή, η επαναλαμβανόμενη αλληλουχία GAA ανευρίσκεται στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου που κωδικοποιεί τη φραταξίνη. Ένας ασθενής με GAA έχει κληρονομήσει δύο επεκτεινόμενα παθολογικά αλλήλια, που τυπικά κυμαίνονται σε μέγεθος από 200 επαναλήψεις μέχρι περισσότερες από 1.000. Παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς με FRDA έδειξαν ότι η ηλικία έναρξης συσχετίζεται στενά με το μέγεθος του βραχύτερου, αλλά όχι με το μέγεθος του μακρύτερου αλληλίου ή με το μέσο όρο των δύο αλληλίων[1,2]. Ένας μηχανισμός βασισμένος σε μια βραδεία συσσώρευση τοξικότητας δεν μπορεί να ευθύνεται γι' αυτό το μοναδικό φαινόμενο, καθώς και τα δύο αλλήλια συνεισφέρουν στο ενδοκυττάριο επίπεδο της φραταξίνης. Αντίθετα, ο μηχανισμός που προτείνεται σε αυτό το άρθρο παρέχει μια απλή ερμηνεία.

Το μακρό αλλήλιο επεκτείνεται σωματικά πέρα από το παθολογικό κατώφλι νωρίτερα, καθώς δεν κληρονομείται μόνο με έναν αριθμό επαναλήψεων που βρίσκεται εγγύτερα σ' αυτό το κατώφλι, αλλά επίσης εκκινεί με ταχύτερο ρυθμό επέκτασης. Εφόσον πρόκειται για υπολειπόμενη πάθηση, το κύτταρο εισέρχεται στην παθολογική του κατάσταση μόνο όταν το βραχύτερο αλλήλιο επεκτείνεται επίσης πέρα από το κατώφλι.

Εξομοιώσεις στον υπολογιστή του προτεινόμενου μηχανισμού σε ασθενείς με ποικίλους συνδυασμούς μεγεθών των δύο αλληλίων έδειξε ότι σε μία υπολειπόμενη νόσο, η ηλικία εμφάνισης συνδέεται στενά με το μέγεθος του βραχέος αλληλίου. Ο προτεινόμενος μηχανισμός προβλέπει ότι σε ασθενείς με επικρατούσες παθήσεις με δύο παθολογικά αλλήλια (ομόζυγοι), η ηλικία εμφάνισης της πάθησης συσχετίζεται με το μέγεθος του μακρού αλληλίου.

Βιβλιογραφία

1. Mateo I, Llorca J, Volpini V, Corral J, Berciano J, et al. Expanded GAA repeats and clinical variation in Friedreich's ataxia. Acta Neurol Scand 2004; 109:75-78.
2. De Michele G, Filla A, Criscuolo C, Scarano V, Cavalcanti F, et al. Determinants of onset age in Friedreich's ataxia. J Neurol 1998; 245:166-168.