

## مروری بر بیماری رفزوم (نوع کلاسیک)

سمیه رفیسی / کارشناسی ارشد علوم سلولی و مولکولی - دانشگاه اصفهان  
دکتر کامران قاندي / دانشیار دانشگاه اصفهان - گروه زیست شناسی - بخش سلولی و مولکولی - زنتیک

### Summery :

Refsum's disease is an autosomal recessive disorder with clinical features of which include retinitis pigmentosa, blindness, anosmia, deafness, sensory neuropathy, ataxia and accumulation of phytanic acid in plasma and lipid-containing tissues. Biochemically, the disease is caused by the deficiency of phytanoyl-CoA hydroxylase (PhyH), a peroxisomal protein catalyzing the first step in the  $\alpha$ -oxidation of phytanic acid. Interestingly, Refsum disease is genetically heterogeneous; two genes, PHYH (also named PAHX) and PEX7, have been identified to cause Refsum disease, first gene is coding phytanoyl-CoA hydroxylase and secondary is for a protein which transfers phytanoyl CoA hydroxylase to peroxisome.

The most effective therapy in the classic Refsum disease is dietary treatment with a phytanic acid-restricted diet, such as exclusively avoiding consumption of beef, lamb and fish.

**Key word :** Refsum Disease, Phytanoyl-CoA Hydroxylase Deficiency, phytanic acid

### چکیده :

بیماری رفزوم یک اختلال اتوزومی مغلوب با ویژگی های بالینی رتینیت پیگمنتوزا، نابینایی، فقدان حس بویایی، نوروپاتی حسی، آتاکسی و تجمع فتانیک اسید در پلاسما و بافت های محتوی لیپید می باشد. از نظر بیوشیمیایی، بیماری به دلیل نقص آنزیم فتانول کوا هیدروکسیلاز می باشد. یک پروتئین پراکسیزومی که اولین مرحله از اکسیداسیون فتانیک اسید را کاتالیز می کند.

به طور جالبی بیماری رفزوم از نظر ژنتیکی هتروژن می باشد؛ دو ژن PHYH (که PAHX هم نامیده می شود) و ژن PEX7 در علت بیماری رفزوم شتاسایی شده اند که اولی آنزیم فتانول کوا هیدروکسیلاز را کد می کند و دومی پروتئینی است که فتانول کوا هیدروکسیلاز را به پراکسیزوم انتقال می دهد.

مؤثرترین درمان در بیماری رفزوم، درمان رژیمی با یک جیره محدود فتانیک اسید می باشد، که به عنوان مثال شامل قطع کردن مصرف گوشت گاو، بره و ماهی می باشد.

### واژه های کلیدی :

بیماری رفزوم ، نقص فتانول کوا هیدروکسیلاز، فتانیک اسید

### پیش گفتار :

بیماری رفزوم اولین بار در سال ۱۹۴۶ توسط عصب شناس نروژی Sigvald Refsum از دانشگاه Oslo در نروژ توصیف شد.

وی دو خانواده را با بیثباتی معیوب به دلیل رتینیت پیگمنتوزا همراه با بی ثباتی در راه رفتن، شتاسایی کرد. پروفیسور Refsum حدس زد که این دو علامت، یک یافته تصادفی نیست و می تواند به دلیل وجود یک بیماری ویژه باشد.

این بیماری که او Heredopathia Atactica و Polyneuritiformis نامید اکنون به عنوان Adult Refsum Disease شناخته می شود.

در همان زمان دانشمندان در نیوزلند توانستند اسید چرب فتاتیک اسید را در چربی شیر شناسایی کنند. در سال ۱۹۶۳، kahlke و klenk یافتند که بیماران با رفزوم یک تراز افزایش یافته از فتاتیک اسید را در خونشان دارند و بررسی های پس از مرگ در بررسی کبد و کلیه بیماران که به عنوان رفزوم تشخیص داده شدند، ترکیب ناخالصی از چربی ها را آشکار کرد، که بیشتر از چربی های خنثی بودند که اولین شواهد را از این که رفزوم یک نوع لیپیدوز است را فراهم کرد (۱). کشف ناهنجاری شیمیایی ویژه در این بیماران بسیار اهمیت دارد. زیرا هم در فهم بیماری و هم در چاره اندیشی یک درمان منطقی برای بیماری ارزشمند است (۲).

بیماری رفزوم بالقوه کشنده است وضعیت ناتوانی همراه با رتینت پیگمنتوز، در اوایل بیماری می تواند از بعضی نشانه های سیستمیک جلوگیری کند. بیماری رفزوم یک بیماری اتوزومال مغلوب با شیوع کمتر از ۱/۲۵۰۰۰۰ می باشد. این بیماری از نظر بالینی به وسیله چهار ناهنجاری مشخص می شود: رتینت پیگمنتوز، تورویاتی دوره ای، آتاکسی مخچه ای و افزایش تراز پروتئین در مایع مغزی-خاکی (CSF)، بدون این که افزایشی در تعداد سلول های CSF داشته باشیم. در این بیماری ناشنوائی، نایبائی و از دست دادن حس بویایی هم با افزایش سن بروز می کند.

تمام بیماران تجمع غیر عادی اسید چرب شاخه دار، فتاتیک اسید را در خون و بافت های خود نشان می دهند (۳ و ۴). از نظر بیوشیمیایی، بیماری به دلیل نقص در آنزیم فتانول کوا هیدروکسیلاز (phy-H)، یک پروتئین پراکسیزومی که اولین مرحله آلفا-اکسیداسیون فتاتیک اسید را کاتالیز می کند، سبب می شود (۵).

بیماری رفزوم از نظر ژنتیکی هتروژن می باشد: دو ژن phy-H و PEX-7 در مورد بیماری شناسایی شده اند که موتاسیون در لولی سبب نقص در آنزیم پراکسیزومی phy-H و موتاسیون در دومی سبب اختلال در شناسایی سیگنال آنزیم برای ورود به پراکسیزوم می شود (۶).

## بیوزنز پراکسیزوم ها

پراکسیزوم ها، از گنجل های سلولی هستند که در عملکردهای متابولیسم و تجزیه درگیر می باشند.

عملکرد آنابولیکی پراکسیزوم ها شامل بیوسنتز کلسترول و پلاسمالوزن ها برای سلول ها و غشاء نوروئی می باشد و عملکرد تجزیه ای آن ها شامل متابولیسم اسیدهای چرب غیر اشباع می باشد. به علاوه پراکسیزوم ها دارای مسیر بتا - اکسیداسیون اسیدهای چرب می باشند که در میتوکندری یافت می شود. همچنین آلفا-اکسیداسیون اسیدهای چرب شاخه دار مثل فتاتیک اسید در این ارگانل ها وجود دارد (۷ و ۱).

تعداد پراکسیزوم ها در سلول وابسته به نوع سلول و حضور یا غیاب محرک های داخلی و خارجی است. گلی اکسالانته، گزنوبیوتیک های خاص و پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) نیز درون پراکسیزوم سم زدایی می شوند. پراکسیزوم ها شامل هیچ DNA ای در درون خود نیستند بنابراین تمام آنزیم های پراکسیزومی توسط ژن های هسته ای کد می شوند و برای انجام درست عملکرد ها، پراکسیزوم ها آنزیم ها را از سیتوزول به لومن انتقال می دهند (۸).

به دنبال سنتز کامل آنزیم ها بر روی ریبوزوم های آزاد، آنزیم هایی که مقصدشان ماتریکس پراکسیزوم است توسط سیگنال هدف پراکسیزومی نوع ۱ و ۲ (PTS1 و PTS2) شناسایی می شوند.

تشکیل صحیح پراکسیزوم ها و انتقال آنزیم ها به آن نیازمند عملکرد یک گروه از پروتئین های خاص به نام پروکسین می باشد. شناسایی سیگنال PTS1 در اصل بوسیله رسپتور پروکسین ۵ (pex5p) انجام می شود و pex7p به عنوان رسپتور برای سیگنال PTS2 به کار گرفته می شود.

هر دو رسپتورهای محلول به محموله مورد نظر خود در سیتوزول متصل می شوند و به عنوان یک کمپلکس به غشاء پراکسیزوم وارد می شوند (شکل ۱) (۷ و ۸).

pex5p یک توالی PTS1 که در انتهای C-ترمینال آنزیم های پراکسیزومی قرار دارد را شناسایی می کند. این سیگنال شامل سه اسید آمینه سرین-لیزین-لوسین (SKL) می باشد و pex7p توالی سیگنال را در انتهای N-ترمینال آنزیم مورد نظر شناسایی می کند (۸).

## اختلالات پراکسیزومی

نقص های متابولیسمی پراکسیزوم از نظر بالینی و ژنتیکی هتروژن می باشند و می توانند به طور کلی به دو گروه اصلی دسته بندی شوند: (جدول ۱)

۱- اختلالات بیوزن پراکسیزوم peroxisomal biogenesis disorder (PBD)

۲- کمبود آنزیم های تکی پراکسیزوم

ویژگی های ظاهری و علائم بالینی در این بیماری در بخش های بعدی مورد بررسی قرار گرفته است.

جدول ۱) انواع اختلالات پراکسیزومی

Peroxisome biogenesis disorders (PBD)	
Clinical phenotype	Gene defect
Zellweger spectrum	
Zellweger syndrome	PEX1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 16, 19, 26
Neonatal adrenoleukodystrophy	PEX1, 5, 6, 10, 12, 13, 20
Infantile Refsum's disease	PEX1, 2, 6, 12, 26
Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1	PEX7
Single peroxisomal enzyme deficiencies	
Metabolic defect	Enzyme deficient
Fatty acid $\alpha$ -oxidation	
Adul Refsum's disease	Phytanoyl-CoA hydroxylase
Fatty acid $\beta$ -oxidation	
X-linked adrenoleukodystrophy	Adrenoleukodystrophy protein
Acyl-CoA oxidase deficiency	Strait-chain acyl-CoA oxidase
D-bifunctional protein deficiency	D-bifunctional protein
Sterol carrier protein X deficiency	Sterol carrier protein X
2-methylacyl-CoA racemase deficiency	2-methylacyl-CoA racemase
Other phospholipid biosynthesis	
Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2	DHAPAT
Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3	Allyl-DHAP synthase
Glyoxylate metabolism	
Primary hypomyelinaria type 1	Alanine:glyoxylate aminotransferase
Hydrogen peroxide detoxification	
Acanthosis	Catalase
Hypocalcaemia	Catalase

بر اساس تظاهرات بالینی، بیماران PBD در گروه های اصلی زیر با طیف شدت بیماری طبقه بندی می شوند:

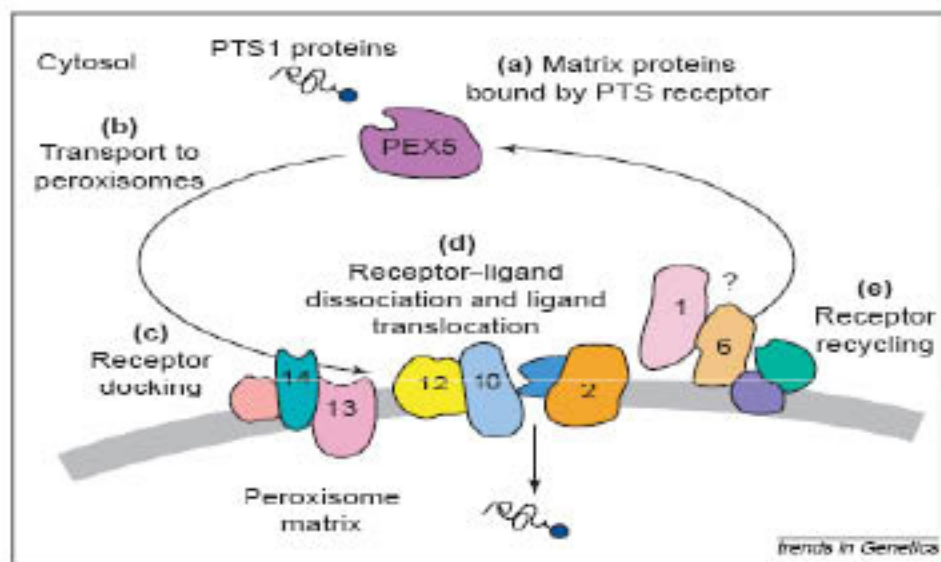
سندرم zellweger آدرتولوگودیستروفی توزادی، بیماری رفتوم توزادی (infantile refsum disease)، کوتشروودیسیپلازیا ریژوملیک.

این بیماری ها با تعدادی موتاسیون در ژن های PEX همراه هستند و از نظر شدت بیماری از یکدیگر متمایز می شوند در بین این بیماری ها، بیماری رفتوم توزادی دارای شدت کمتری از تاهتجاری می باشد (V). بیماری رفتوم توزادی به دلیل متاسیون در ژن های PEX1,2,6,12,26 به وجود می آید و از نوع کلاسیک یا بالغ آن به دلیل نقص در تشکیل یا حفظ پراکسیزوم متفاوت می باشد (A).

تراز پلاسمایی فتاتیک اسید به طور مداوم در بیماران رفتوم توزادی بالا می رود و نسبت به نوع کلاسیک آن این مقدار کمتر می باشد. ویژگی های بالینی در این بیماری شامل عقب ماندگی ذهنی، هیاتو مگالی (بزرگ شدن کبد)، از دست دادن شنوایی، زوال رنگ دانه ای شبکیه، هیپو کلسترولمیا و تاهتجاری های اسکلتی می باشد، که البته در هنگام تولد این موارد به صورت نامشخص می باشد و با بروز ناشنوایی معمولاً تشخیص داده می شود (۱۰ و ۱۱).

در نوع اختلال در یک آنزیم پروکسیزومی، پروکسیزوم هاسالم می باشد و بیشترین موارد از موتاسیون در ژن آنزیم فتاتول کوآ هیدرو کسپلا می باشد.

هم موتاسیون نقطه ای و هم حذف برای آن توصیف شده است.



شکل ۱) اغلب پروتئین های ماتریکس پراکسیزوم محتوی سیگنال PTS1 می باشند به دنبال سنتز این پروتئین ها در سیتوپلاسم آن ها توسط pex5 شناسایی شده و تشکیل کمپلکسی را می دهند. سپس به سطح پراکسیزوم انتقال پیدا می کنند که با فاکتورهای لنگری در سطح میان کنش می کنند. در پراکسیزوم پروتئین از pex5 جدا می شود و pex5 به سیتوپلاسم باز می گردد البته تعدادی از پروتئین های پراکسیزومی هم محتوی سیگنال PTS2 می باشند که به همین صورت توسط pex7 شناسایی می شوند (۱۸).



بیوشیمی  
بیماری رفزوم

الف) متابولیسم فتاتیک  
اسید:



شکل ۱: بیماری رفزوم نوزادی (IRD)

این مخزن ناپایدار است و می تواند در موقعیت هایی مثل استرس، عفونت یا گرستگی به شدت متحرک شود که نتیجه آن رها سازی سریع فتاتیک اسید می باشد.

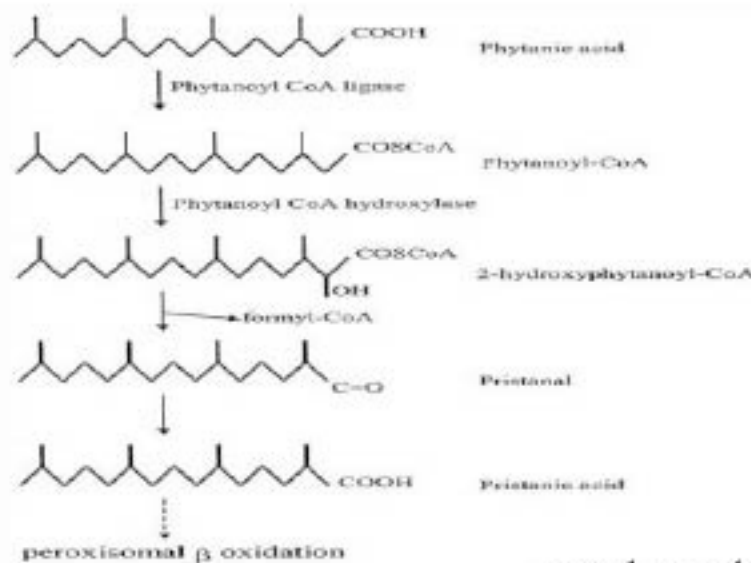
بیشتر فتاتیک اسید در بافت های آدیپوز و نورون ها تجمع دارد. میانگین چیره فتایی محتوی فتاتیک اسید تقریباً ۵۰ mg در روز می باشد و این مقدار در برابر مکتیسم های دفعی محدود (کلیه و پوست) منجر به تجمع فتاتیک اسید می شود.

دلیل دیگر تجمع فتاتیک اسید هیدروفوبیسیته بالای آن و داشتن تیمه عمر طولانی برای حذف شدن می باشد (۱).

فتاتیک اسید یک لیپید ایزو پرتوئیدی مشتق شده از تجیره جانبی فنئول از کلروفیل می باشد که توسط تجیره باکتریایی در نشخوار کنندگان به وجود می آید. همچنین این اسید چرب شاخه دار در محدوده وسیعی از مواد فتایی شامل محصولات لبنی، گوشت بره و گوسفند و ماهی وجود دارد.

فتاتیک اسید در پلاسما در ترکیب با VLDL (لیپو پروتئین یا چگالی بسیار پائین) و بعد از آن با LDL حمل می شود و حذف آن از ذخیره بافتی به وسیله مکتیسم های همراه با انتقال معکوس کلسترول صورت می گیرد. فتاتیک اسید ترجیحاً توسط کبد جذب می شود و ممکن است بالای ۵۰٪ از مخزن اسیدهای چرب آزاد در هیاتوسیت ها را شامل شود.

فتاتیک اسید از مسیر  $\alpha$ -اکسیداسیون یا  $\omega$ -اکسیداسیون در پراکسیزوم می تواند تجیره شود. ابتدا فتاتیک اسید از پلاسما همراه با پروتئین حامل استرول (SCP2) وارد پراکسیزوم می شود و مراحل تجیره را طی  $\alpha$ -اکسیداسیون به صورت زیر طی می کند:



شکل ۲: متابولیسم فتاتیک اسید در پراکسیزوم

فرضیه دیگر این است که ممکن است بر روی متابولیسم ویتامین های محلول در چربی اثر بگذارد. ترازهای بالای فتاتیک اسید با استریفیکاسیون ویتامین A در اپیتلیوم رنگدانه ای رتینال تداخل می کند که منجر به تولید مواد سمی و نقص بینایی پیش رونده می شود (۱۱ و ۱۳).

آنزیم فتانول کوا هیدروکسیلاز ابتدا در ۱۹۹۷ شناسایی شد و در ابتدا به صورت پروپروتئین که دارای توالی سیگنال PTS2 در N-ترمینال می باشد سنتز می شود. توالی PTS2 آنزیم را قادر می سازد که توسط رسپتور pex7 وارد پراکسیزوم شود. توالی هدف بعد از ورود آنزیم به پراکسیزوم برش داده می شود تا آنزیم بالغ تولید شود.

فتانول کوا هیدروکسیلاز عضوی از ابرخاتواده 2OG-Fe (II) (۲-اکسوجلوتارات) اکسیژنازها می باشد. این خانواده دارای نقش های بیولوژیکی مهمی از جمله تنظیم ترجمه، ترمیم DNA و متابولیسم اسیدهای چرب می باشند (۱۳).

مانند دیگر 2OG - اکسیژنازها، فتانول کوا هیدروکسیلاز هم دارای مراکز  $\alpha$  هلیکس و صفحات  $\beta$  می باشد. که این مراکز ۳ لیگاند متصل شونده به آهن را حمایت می کند. این لیگاندها، اسیدآمینه های His157, Asp177, His264 می باشند (شکل ۴).

تفاوت فتانول کوا هیدروکسیلاز با این گونه اکسیژنازها مربوط به حضور 2OG یا Fe(II) به صورت همزمان و حضور دو اسیدآمینه Cys در ارتباط با Fe(II) و دیگر وجود ۲ اسیدآمینه His بیشتر در جایگاه فعالشان می باشد (۱۴).

## علایم و نشانه های بالینی

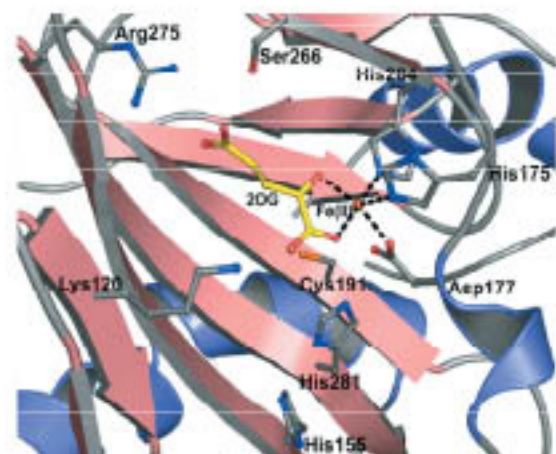
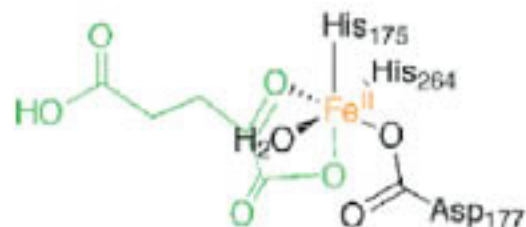
شروع علایم در بیماری رفرزوم کلاسیک از حدود ۷ ماهگی است اما ممکن است تا سن ۵۰ سالگی هم به تاخیر بیفتد. با این وجود چون شروع به صورت نامشخص می باشد، تشخیص دقیق برای بسیاری افراد مشکل است. تعداد کمی افراد تا سن بزرگسالی بدون علامت می باشند (۱۱).

در بیماری رفرزوم، چشم ها، سیستم عصبی، استخوان ها و پوست تحت تاثیر قرار می گیرد.

- فعال شدن تبدیل شدن فتاتیک اسید به فتانول کوا
- هیدروکسیلاسیون فتانول کوا به ۲-هیدروکسی فتانول کوا، توسط آنزیم فتانول کوا هیدروکسیلاز (phy-H)
- تبدیل ۲-هیدروکسی فتانول کوا به پرستانال و فرمیل کوا توسط آنزیم ۲-هیدروکسی فتانول کوا لیاز
- تبدیل پرستانال به پرستانیک اسید توسط آلدئید دهیدروژناز
- تبدیل پرستانیک اسید به پرستانول کوا توسط VLCA سنتناز (شکل ۳) (۱۲).

در بیماران رفرزوم مسیر  $\alpha$ -اکسیداسیون در تجزیه فتاتیک اسید دچار نقص شده است و تنها مسیر مورد دسترس  $\omega$ -اکسیداسیون است که البته ظرفیت این مسیر برای تجزیه بسیار محدود است. آنزیم معیوب فتانول کوا هیدروکسیلاز می باشد که مرحله دوم شکست فتاتیک اسید به پرستانیک اسید را کاتالیز می کند. در نتیجه نقص این آنزیم فتاتیک اسید در خون و دیگر بافت ها مثل چربی و نوروں ها تجمع می یابد.

مکانیسم سمیت فتاتیک اسید نامشخص است اما ممکن است در لیپیدهای نوروںی وارد شود و در نتیجه آن عملکرد میلین را دچار اشکال کند. می تواند سبب مرگ سلولی و تشکیل رادیکال های آزاد شود.



شکل ۴: ساختار کریستالی phy-H که جایگاه فعال را نشان می دهد. Fe(II) و اسیدآمینه های اتصال به آن نشان داده شده است.





شکل ۵: ناهنجاری استخوانی در بیماری رفزوم - کوتاه شدن بند انتهایی انگشت شصت در سمت و انگشتان چهارم در پاها

جریان در قلب می باشد و ممکن است دلیل مرگ های ناگهانی در بیماری رفزوم باشند.

• البته باید توجه شود که تمامی نشانه ها و علائم به تدرت در یک فرد بیمار دیده می شود و همچنین اغلب ویژگی ها و خصوصیات با افزایش سن گسترش می یابند (۱ و ۱۲ و ۱۳).

بسیاری از بیماران پیش از شروع دیگر علائم به شب کوری دچار می شوند و کاتاراکت (آب مروارید) همچنین به طور مکرر در تقریباً ۵۰٪ بیماران رفزومی یافت می شود (۱). به طور کلی ترکیب

متنوعی از علائم زیر در افراد با بیماری رفزوم دیده می شود:

رتینیت پیگمنوز: در بیشتر موارد یک ویژگی بالینی ابتدایی است و تقریباً در تمام افراد با یافته های بیوشیمیایی رفزوم حضور دارد، بنابراین به عنوان یک یافته اجباری ظاهر می شود.

**Anosmia**: از دست دادن حس بویایی می باشد و با وجودی که حس بویایی و چشایی گیرنده های مخصوص به خودشان را دارند ولی به طور نزدیکی به هم مربوط هستند و هر دو هم زمان در افراد با بیماری رفزوم ترمال هستند، با هم کم می شوند و با هم از دست می روند. فقدان حس بویایی در بیشتر افراد ولی نه در همه وجود دارد.

**پلی نوروپاتی**: این اختلال مخلوطی از نوروپاتی حسی و حرکتی است که به صورت نامتقارن، مزمن و پیش رونده در افراد درمان نشده می باشد. البته ممکن است در اوایل بیماری مشهود نباشد.

**ایکتیوزیس**: پوسته شدن و فلسی شدن خفیفی ممکن است در کودکی رخ دهد اما معمولاً شروع آن در توجاتی است و این علامت در تعداد کمتری از افراد وجود دارد.

**ناهنجاری استخوانی**: در بیشتر از ۱/۳ بیماران دیده می شود و گرایش به متقارن بودن و دوطرفه بودن دارد.

استخوان های لوله ای کوتاه دست و پاها اغلب در این بیماری متأثر می شوند به ویژه بند انگشتان انتهایی شست و انگشتان چهارم یا (شکل ۵).

**آتاکسی**: با وجودی که نقص عملکردی منجبه ای به عنوان یک علامت بالینی اصلی در بیماری رفزوم توجه می شود. شروع آن با این وجود نسبت به نوروپاتی ها و رتیوپاتی ها نسبتاً دیر می باشد.

**آریتمی قلبی**: به صورت کاردیومیوپاتی و اختلالات هدایت

## تشخیص بیماری

بیماری رفزوم یک بیماری بالقوه کشنده و ناتوان کننده است که قابل درمان می باشد. غربالگری تورولوژیکی مختصر و تست های یویایی بیماران و تست برای رتیتت پیگمنتوزا به عنوان یک استراتژی های احتمالی برای آن هایی که به تست های بیوشیمیایی برای افزایش تشخیص بیماری رفزوم نیاز دارند، به کار می رود. بررسی وجود دست و پاهای غیر معمول همراه با موارد بیوشیمیایی و بالینی به تشخیص بیماران رفزوم از بیماران با رتیتت پیگمنتوزای تنها کمک می کند (۳).

بررسی ها و مطالعات نشان می دهد که هدایت عصبی غیر عادی می باشد و سرعت انتقال عصبی به کندی صورت می گیرد. تراژهای پروتئین مایع مغزی-تخانی در این بیماران معمولاً افزایش یافته است. تراژ پلاسماهی فتاتیک اسید توسط کروماتوگرافی گازی/طیف ستجی جرمی اندازه گیری می شود که در این بیماران به طور ثابتی افزایش می یابد. اندازه نرمال فتاتیک اسید در پلاسما افراد عادی کمتر از ۱۹ mmol در لیتر می باشد و این میزان در بیماران رفزوم بیشتر از ۸۰۰ mmol در لیتر می باشد.

در افراد با اختلالات بیوترز پراکسیژوم (PBD) هم فتاتیک اسید افزایش می یابد ولی این افزایش به مقدار کمتری است (کمتر از ۱۱۸ mmol در لیتر) (۱۱). معمول ترین ابزار تشخیصی برای اختلالات پراکسیژومی، تعیین کمییت VLCFA پلاسماهی (اسید های چرب بلند زنجیره) توسط کروماتوگرافی گازی/طیف ستجی جرمی (GC/MS) می باشد.

بررسی های بیوشیمیایی بیشتر در مایعات بدنی و کشت فیبروبلاست که اغلب از پوست می باشد علاوه بر آنالیزهای مولکولی برای اثبات نیاز است (۹).

## ژنتیک ملکولی

موتاسیون ها در ژن های PHY-H و PEX7 به عنوان علل بیماری رفزوم توسط تداخل با  $\alpha$ -اکسیداسیون فتاتیک اسید شناخته شده اند. تمام بیماران رفزومی تراژ افزایش یافته ای از فتاتیک اسید به دلیل نقص آنزیم پراکسیژومی فتاتول کوا هیدروکسیلاز را دارند که ژن مربوط به آنزیم PHY-H می باشد.

در مورد ژن، هم موتاسیون نقطه ای وهم حذف در آن دیده شده است. اما در بررسی همه ای از بیماران هیچ موتاسیونی در این ژن مشاهده نشد. بنا بر این نتیجه گرفتند که بیماری از نظر ژنتیکی هتروژن می باشد. آنالیز پیوستگی تعدادی از بیماران با تشخیص رفزوم، اما بدون موتاسیون در PHY-H لوکوس دومی را روی کروموزوم ۶ پیشنهاد کرد.

این ناحیه شامل ژن PEX7 است که رسپتور پروکسین ۷ را کد می کند و برای ورود پروتئین هایی که دارای سیگنال PTS2 می باشند نیاز است.

موتاسیون در PEX7 علاوه بر رفزوم سبب اختلال شدید کتروودیسپلاز یا ریزوملیک می شود (۱۵).

ژن PHY-H اتسائی بر روی کروموزوم ۱۰ متمرکز شده است و شامل ۹ اگزون و کدهایی برای یک پروتئین ۳۳۸ اسید آمینه ای می باشد که این ها دارای ۲۰ اسید آمینه است که دومین سیگتالی را می سازد و بعد از ورود به پراکسیژوم برش داده می شود.

حدود ۴۵٪ از بیماران رفزوم در ژن نقص PHY-H دارند و بقیه در PEX7 موتاسیون داشتند. همچنین موتاسیون در ژن مربوط به scp2 (پروتئین حامل استرول) که بر روی کروموزوم ۲ قرار دارد سبب افزایش فتاتیک اسید، آریمی قلبی می شود.

بررسی ها نشان داده است که فنوتیپ بیماری رفزوم که توسط موتاسیون در PEX7 ایجاد می شود خفیف تر ملایم تر می باشد (۱۲ و ۱۵).

در مورد بیماران با PBD و از جمله آن ها بیماری رفزوم نوزادی، تقریباً ۶۵٪ بیماران دارای موتاسیون در PEX1 می باشند.

این نوع بیماران دارای توارث اتوزومال مغلوب می باشند و از نظر ژنتیکی هم هتروژتوس می باشند و دارای حداقل ۱۲ گروه متمم متفلوت GC8 می باشند و ژنی که در GC1 تحت تأثیر قرار می گیرد PEX1 می باشد. فقدان کامل PEX1 همراه با سندرم Zellweger شدید می باشد یا استفاده از آنالیز SSCP می توان بیماران وابسته به GC1 برای موتاسیون در PEX1 را بررسی کرد (۱۶ و ۱۷).

## درمان

درمان برای افراد با بیماری رفزوم در جهت کاهش تراژ سرمی فتاتیک اسید به دلیل اثرات مخربش می باشد.

فتاتیک اسید متحصراً متشماً خارجی دارد و جیره غذایی محدود، می تواند تراژ پلاسماهی آن را کاهش دهد. منابع معمول برای فتاتیک اسید، محصولات لبنی، گوشت های تشخوار کنندگان (گاو و گوسفند) و چربی آن ها و ماهی دریایی می باشد.

همراه است. تغییرات شبکه ای و نقص های شتابی غیر قابل برگشت هستند. بنابراین این تنظیم و کنترل رژیم غذایی باید بلافاصله بعد از تشخیص به کار گرفته شود (۳ و ۱۱).

در یک بررسی، یا به کارگیری رژیم درست، بهبود قابل توجهی در تحرک، توان، هماهنگ سازی و انتقال پیام محیطی بوجود آمد. همچنین بهبودی در شرایط ایکتیویزاس پستی مشاهده شد (۱۸).

روش دیگری برای درمان اختلالات پراکسیزومی می توان به کار برد. راه سازی آنزیم، دارو یا بیومولکول های پروتئینی در پراکسیزوم ها می باشد، که برای این منظور مولکول مورد نظر باید دارای PTS باشد. سیگنال PTS را می توان توسط تکنیک DNA نوترکیب در مولکول مورد نظر قرار داد.

نکته مورد توجه در این جا این است که توالی مورد نظر باید در دسترس باشد و توسط ساختارهای سوم و چهارم پروتئین مدفون نشود. این استراتژی بیشتر برای درمان نقص در آنزیم های تکی پراکسیزوم است و بعد از آن در درمان اختلالات بیوترنژ پراکسیزوم به کار می رود (۸).

میانگین جذب روزانه فتاتیک اسید ۵۰-۱۰۰ mg در روز می باشد و به طور ایده آل باید تا ۱۰-۲۰ mg در روز کاهش یابد.

فتاتیک اسید در سبزیجات هم حضور دارد، اما به صورت فیتول به طور محکمی به کلروفیل متصل شده است. تشخوارکنندگان ظرفیتی برای تبدیل فیتول به

فتاتیک اسید دارند و بنابراین گوشت این حیوانات متع می می از فتاتیک اسید می باشد. جیره غذایی که دارای فتاتیک اسید بسیار پائین است بسیار بنمزه بوده و قبول آن از طرف بیماران کم است. اما رژیم های غذایی دیگر مثل گوشت ماکیلن، میوه و سبزیجات به طور آزادانه می تواند مصرف شود.

جیره غذایی باید محتوی کالری کافی جهت جلوگیری از کاهش وزن باشد. برخلاف رژیم غذایی سخت ممکن است یک زمان تأخیری برای کاهش تراز سرمی فتاتیک اسید وجود داشته باشد که احتمالاً به دلیل آزاد سازی ذخیره های آدیپوز می باشد.

حفظ تراز فتاتیک اسید سرمی در حالت نرمال یا بهبود در سرعت انتقال عصب حرکتی، آتاکسی و تثبیت پیشرفت رتینت پیگمنتوزا

## References

1. Wierzbicki, A.S., et al, Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid  $\alpha$ -oxidation. *Journal of Neurochemistry*, 2000. 80: p. 727-35
2. Watkins, P.A, Refsum disease. 2001, www.medlink.com/refsum.
3. Jayaram, H. and S.M. Downes, Middle diagnosis of Refsum Disease in siblings with Retinitis Pigmentosa - the footprint is the clue. *Journal of Medical Case Reports*, 2006. 2(60): p. 1-4
4. Jansen, G.A., et al, Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. *Nature Genetics* 1997. 17: p. 190 - 193
5. GA, J., W. HR, and W. R.J, Molecular basis of Refsum disease *Hum Mutat*, 2004. 23(3): p. 209-18
6. N, B., et al, PEX7 gene structure, alternative transcripts, and evidence for a founder haplotype for the frequent RCDP allele, L292ter. *Genomics*, 2000. 63(2): p. 181-92
7. Duranti, G., et al, Urine acylcarnitine analysis by ESI-MS/MS: A new tool for the diagnosis of peroxisomal biogenesis disorders. *Clinica Chimica Acta* 2008. 398: p. 88-99
8. Terlecky, S.R. and J.K. b, Drug delivery to peroxisomes: Employing unique trafficking mechanisms to target protein therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007. 59: p. 739-47
9. Gould, S.J. and D. Valle, Peroxisome biogenesis disorders. *Genetics and cell biology*, 2000. 16(8): p. 340-44
10. Chokaj, V., et al, Infantile Refsum Disease. *Am J Neuroradiol* 2003. 24: p. 2062-64
11. A.J.Wills, N.J.Manning, and M.M.Reilly, refsum Disease. 2001. 94: p. 403-6
12. Wanders, R.J., H.R. Waterham, and B.P. Leroy, Refsum Disease. *GeneReviews*, 2006: p. 1-17
13. Schofield, C.J. and M.A. McDonough, Structural and mechanistic studies on the peroxisomal oxygenase phytanoyl-CoA 2-hydroxylase (PhyH). *Biochemical Society Transactions* 2007. 35(5): p. 670-75
14. McDonough, M.A., et al, Structure of Human Phytanoyl-CoA 2-Hydroxylase Identifies Molecular Mechanisms of Refsum Disease. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 2005. 280(49): p. 41101-10
15. Brink, D.M.v.d., et al, Identification of PEX7 as the Second Gene Involved in Refsum Disease. *Am. J. Hum. Genet*, 2003. 72: p. 471-77
16. TAMURA, S., et al, Phenotype-genotype relationships in peroxisome biogenesis disorders of PEX1-defective complementation group 1 are defined by Pex 1p/Pex6p interaction. *Biochem. J.* 2001. 357: p. 417-26
17. Walter, C., et al, Disorders of Peroxisome Biogenesis Due to Mutations in PEX1. *Am. J. Hum. Genet*, 2001. 69: p. 35-48
18. Millar, J.H.D, Refsum disease - the effect of diet. *The Ulster Medical Journal*, 1965. 54(1): p. 41-45