● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ بیست‌وسوم، شمارهٔ ۲، ص ۲۴۹-۲۳۴، ۱۳۹۵

مقالهٔ مروری

تکرارهای قابل گسترش DNA و بیماری‌های وراثتی انسانی

شهین رمازی[۱]، علی فصیحی[۲*]، مریم گودرزیان[۳]، مرتضی هاشم‌زاده چالشتری[۴]

خلاصه

مقدمه: در انسان حدود ۳۰ بیماری ارثی از قبیل سندرم X شکننده، دیستروفی میوتونیک، بیماری هانتینگتون، فردریش آتاکسی و... بر اثر افزایش تعداد کپی‌های تکرارهای ساده DNA ایجاد شده‌اند که یکی از فراوان‌ترین نوع جهش‌ها، گسترش توالی‌های تری‌نوکلئوتیدی است. هدف از این مطالعه، بررسی مکانیسم مولکولی و علت گسترش توالی‌های تکراری و همچنین، بررسی مکانیسم بیماری‌زایی این توالی‌های تکراری گسترش یافته در انواع مختلفی از بیماری‌های ژنتیکی بود.

روش: پایگاه‌های اطلاعاتی با استفاده از واژه‌های کلیدی Expandable DNA repeat fragile X، Myotonic dystrophy، Friedreich's ataxia و Huntington جستجو گردید و پس از غربالگری اولیه، مقالاتی که مرتبط با هدف مطالعه بود، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تکرارهای DNA به جهت ویژگی‌های ساختاری غیر معمولی که باعث اختلال در فرایندهای همانندسازی، ترمیم و نوترکیبی می‌شوند، مستعد گسترش می‌باشند. اغلب بیماری‌های تضعیف کننده، در اثر گسترش توالی‌های تکراری در ناحیه غیر کد کننده از ژن‌های مربوط ایجاد می‌شود. مکانیسم اصلی بیماری‌زایی شامل کسب عملکرد جدید توسط پروتئین و RNA و همچنین، از دست دادن عملکرد پروتئین بود.

نتیجه‌گیری: با وجودی که بیماری‌های حاصل از گسترش توالی‌های سه‌تایی از لحاظ فنوتیپی متفاوت هستند، اما مکانیسم‌های بیماری‌زایی و یافته‌های درمانی آن‌ها تا حدودی مشابه می‌باشند. این احتمال وجود دارد که پیشرفت‌های به دست آمده در این زمینه برای دیگر بیماری‌های عصبی نیز سودمند باشد.

واژه‌های کلیدی: تکرارهای قابل گسترش DNA، سندرم X شکننده، هانتینگتون، دیستروفی میوتونیک، فردریش آتاکسی

۱- دانشجوی دکتری ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران ۲- دانشجوی دکتری ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران ۳- کارشناس ارشد پرستاری، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران ۴- استاد، گروه ژنتیک انسانی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

*** نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک:** ali.fasihi@modares.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۸/۳۰ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۹۴/۲/۷ **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۴/۳/۲۰

مقدمه

یکی از اصول ژنتیک مندلی، انتقال پایدار جهش‌ها به نسل بعدی است. قبل از سال ۱۹۹۸، نوع خاصی از وراثت برای یک بیماری عصبی انسانی به نام دیستروفی میوتونیک گزارش گردید. مشخصه اصلی این نوع وراثت، افزایش قدرت بیان بود که به صورت کاهش سن شروع بیماری مشاهده شده است (۱). الگوی وراثت مشابهی برای دیگر بیماری‌های عصبی از جمله هانتینگتون و آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نیز گزارش شد که این نوع وراثت غیر معمول، Anticipation نامیده می‌شود و به علت گسترش توالی‌های تری‌نوکلئوتیدی در ژن‌های مختلف انسانی رخ می‌دهد. به این نوع جهش‌ها به علت خاصیت ناپایداری حاصل از گسترش تکرارها، جهش‌های دینامیک گفته می‌شود. این پدیده منجر به بروز الگوی شجرنامه‌ای غیر معمول در بیماران مبتلا به سندرم X شکننده می‌شود که اولین بار در سال ۱۹۸۴ توسط Sherman مطرح گردید. آنان تصریح کردند که اثرات سندرم X شکننده (نفوذ بیماری) طی نسل‌های متوالی با وراثت مادری افزایش می‌یابد. این مشاهدات در حال حاضر به عنوان پارادوکس Sherman شناخته می‌شود (۲).

بیشتر بیماری‌ها در اثر گسترش تکرارهای تری‌نوکلئوتیدی (CGG) n، (CAG) n، (CCG) n، (GAA) n، (CTG) n، (TTC) n، (GCN) n و (NGC) n ایجاد شده‌اند، اما علاوه بر این جهش‌ها، گسترش توالی‌های تترانوکلئوتیدی (CCTG) n و (CAGG) n و پنتانوکلئوتیدی (ATTCT) n و (AGAAT) n نیز در ایجاد تعدادی از بیماری‌ها مؤثر می‌باشد. گسترش این تکرارها ممکن است در نواحی مختلفی از ژن‌ها از جمله نواحی کد کننده که در بیماری‌های ناشی از گسترش‌های پلی‌گلوتامین و پلی‌آلانین مشاهده می‌گردد، رخ دهد. نوع دوم، ناحیه اینترونی است که در بیماری‌هایی مانند آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱۰، فردریش آتاکسی و دیستروفی میوتونیک نوع ۲ وجود دارد و نوع سوم، نواحی 5´UTR می‌باشد که در بیماری سندرم X شکننده و آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱۲ مشاهده می‌شود. نواحی 3´UTR که مربوط به بیماری‌های هانتینگتون، دیستروفی میوتونیک نوع ۱ و آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۸ می‌باشد و نوع پنجم که به گسترش تکرارها در ناحیه پروموتر مربوط است نیز در صرع میوکلونیک پیش‌رونده نوع ۱ وجود دارد (۴،۳).

آلل‌های طبیعی حاوی توالی تکراری خیلی کوتاهی هستند که به آن‌ها آلل‌های طبیعی کوتاه می‌گویند و یا این‌که دارای توالی‌های بلندتر حاوی چندین توالی پایدار کننده می‌باشند که برای پایداری آلل‌های طبیعی مهم است. برای مثال می‌توان به وجود توالی پایدار کننده AGG در بین توالی‌های تکراری (CGG) n در بیماری سندرم X شکننده، توالی CAT در بین توالی‌های تکراری (CAG) n مربوط به بیماری آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱ و همچنین توالی GAG در میان توالی‌های (GAA) n در بیماری فردریش آتاکسی اشاره کرد. حذف این توالی‌های پایدار کننده از انتهای توالی تکراری، موجب ناپایداری و گسترش این توالی‌ها می‌شود. بنابراین گسترش، زمانی اتفاق می‌افتد که طول توالی تکراری فاقد توالی پایدار کننده از حد آستانه ۱۵۰-۱۰۰ جفت بازی بگذرد (۶، ۵).

با توجه به توضیحات ارایه شده، مطالعه حاضر با هدف بررسی مکانیسم مولکولی و علت گسترش توالی‌های تکراری و همچنین بررسی نقش این توالی‌های تکراری در ایجاد تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی صورت گرفت.

روش بررسی

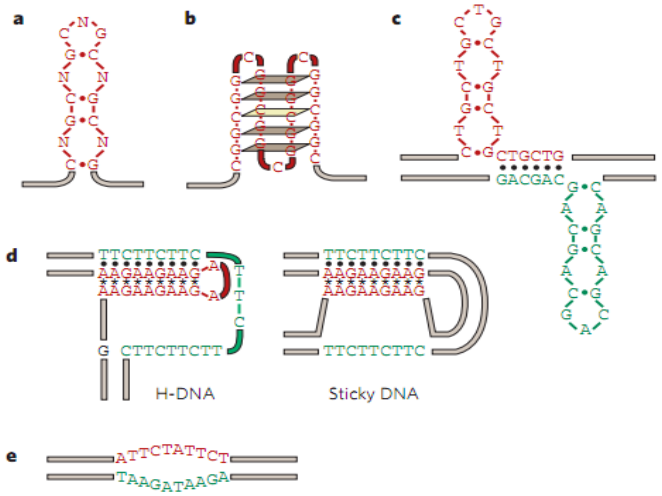
این تحقیق به روش مروری انجام شد و واژه‌های کلیدی Expandable DNA repeat fragile X، Myotonic dystrophy، Friedreich's ataxia و Huntington در پایگاه‌های اطلاعاتی

PubMed، PubMed Central، Google Scholar، SCIRUS، ScienceDirect و IEEE xplore مورد جستجو قرار گرفت. مقالات حاصل پس از بررسی اولیه غربالگری شدند. در نهایت، منابع واجد شرایط بر اساس هدف مطالعه، تاریخ انتشار، اعتبار مجله، ارتباط با مکانیسم مولکولی و علت گسترش توالی‌های تکراری و همچنین مکانیسم بیماری‌زایی این توالی‌های تکراری گسترش یافته در انواع مختلفی از بیماری‌های ژنتیکی، مورد بررسی کامل قرار گرفتند.

نتایج

علت گسترش توالی‌های تکراری

عامل اصلی ناپایداری توالی‌های تکراری، تشکیل ساختارهای غیر معمول در DNA تکراری می‌باشد که به صورت‌های مختلفی مشاهده می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱. *ساختارهای غیر معمول DNA شکل گرفته توسط توالی‌های تکراری (۱)*

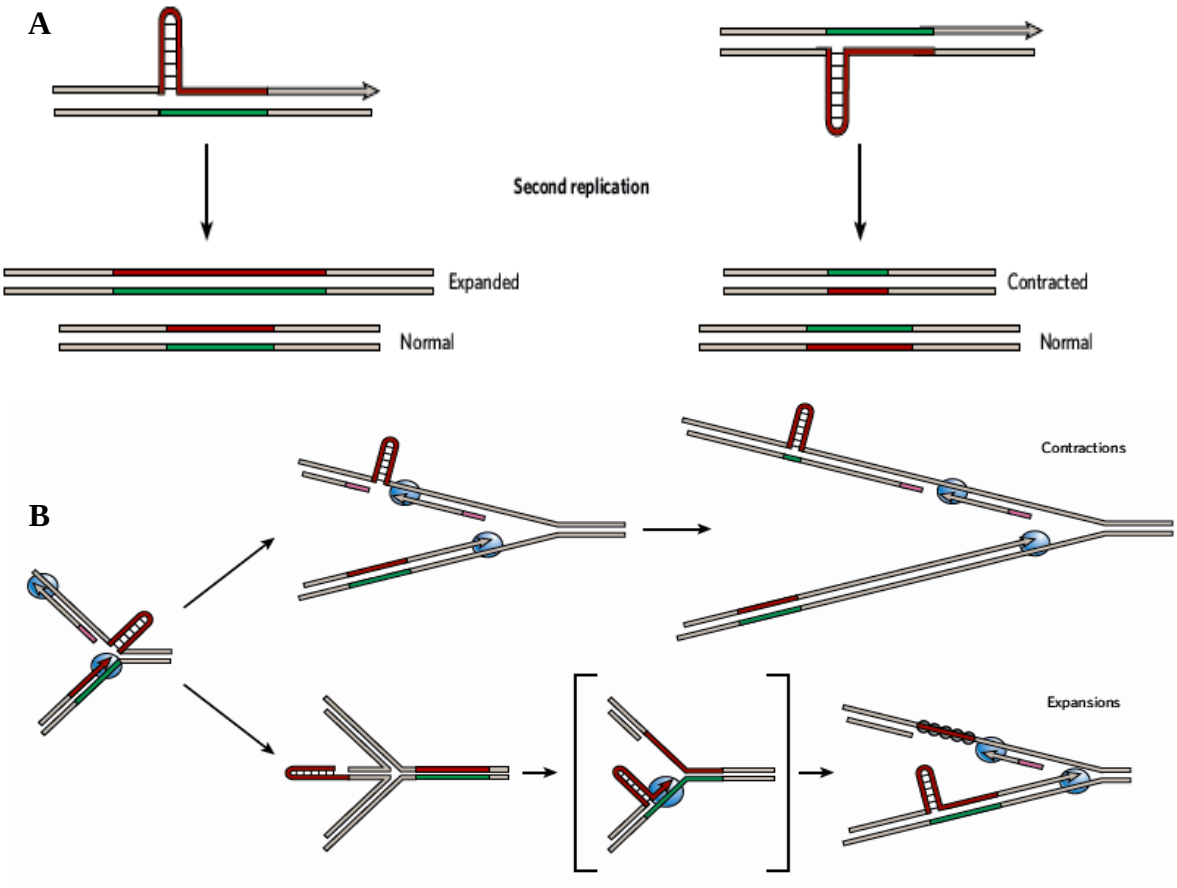
مکانیسم مولکولی گسترش توالی‌های تکراری

مکانیسم گسترش تکرارها در طی همانندسازی: در فرایند همانندسازی، بسته به این‌که ساختار ثانویه بر روی رشته در حال ساخت یا روی الگوی رشته پیرو (Lagging) قرار بگیرد، می‌تواند باعث کوتاه شدن یا گسترش توالی‌های تکراری شود (۱۰، ۹).

در روی الگوی رشته پیرو ناحیه‌ای به نام ناحیه آغازگر اوکازاکی (OIZ یا Okazaki initiation zone) وجود دارد که رشته محتوی توالی تکراری CNG موجب تشکیل ساختار ثانویه یا لوپ در DNA می‌شود (قسمت a). ساختار تتراهلیکس در اثر گسترش توالی‌های تکراری CGG در DNA تک رشته‌ای ایجاد و توسط ساختارهای G-quartet پایدار شده است (۷، ۱) (قسمت b). در اثر دناتوراسیون و اتصال مجدد در DNA محتوی توالی‌های تکراری، ساختار لغزیده (Slipout) تشکیل شد (۷، ۱) (قسمت c). در صورتی که در DNA تک رشته‌ای، یک رشته به صورت هموپورین و یک رشته به صورت هموپریمیدین باشد، ساختار DNA سه رشته‌ای ایجاد می‌گردد. به طور مثال، GAA و TTC موجب تشکیل ساختار DNA سه رشته‌ای از نوع H-DNA و Sticky DNA می‌شود (۸).

این ناحیه با این هدف که سنتز دو رشته پیرو و پیشرو هم‌زمان صورت بگیرد، اغلب به صورت تک رشته‌ای باقی می‌ماند. بنابراین تشکیل لوپ در ناحیه OIZ موجب توقف چنگال همانندسازی می‌شود (۱۲، ۱۱، ۵) و در این شرایط دو حالت اتفاق می‌افتد. در حالت اول با شروع مجدد سنتز، آنزیم DNA polymerase از روی ناحیه لوپ پرش می‌کند و موجب ایجاد شکاف در DNA می‌شود که ضمن ترمیم این شکاف، توالی‌های تکراری کوتاه اتفاق می‌افتد (شکل ۲، قسمت A). در حالت دوم، در اثر چرخش یا معکوس شدن چنگال همانندسازی، ساختار چهارراه مانندی ایجاد می‌گردد که Chicken foot نامیده می‌شود. تشکیل این ساختار باعث قرارگیری لوپ در رشته در حال ساخت و در نهایت گسترش توالی‌های تکراری می‌شود (شکل ۲، قسمت B) (۱۳-۱۵).

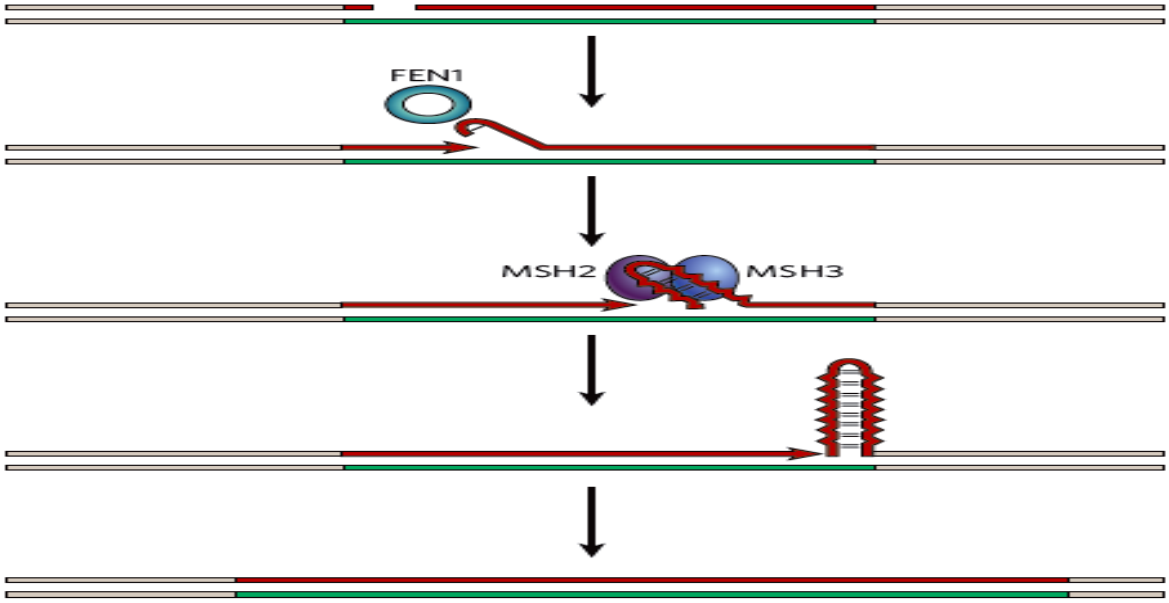
تعادل بین انقباض و گسترش تکرارها در موجودات مختلف متفاوت است و به نظر می‌رسد که بیشترین گسترش در انسان روی می‌دهد. پروتئین‌های سیستم ترمیمی (Mismatch repair) از جمله MSH2 و MSH3 به ناحیه لوپ متصل شده، با پایداری آن باعث پیشروی تعادل به سمت گسترش تکرارها می‌شوند (۱۷، ۱۶).



شکل ۲. *مکانیسم همانندسازی برای گسترش‌های تکراری، حالت اول (قسمت A) و حالت دوم (قسمت B) (۱)*

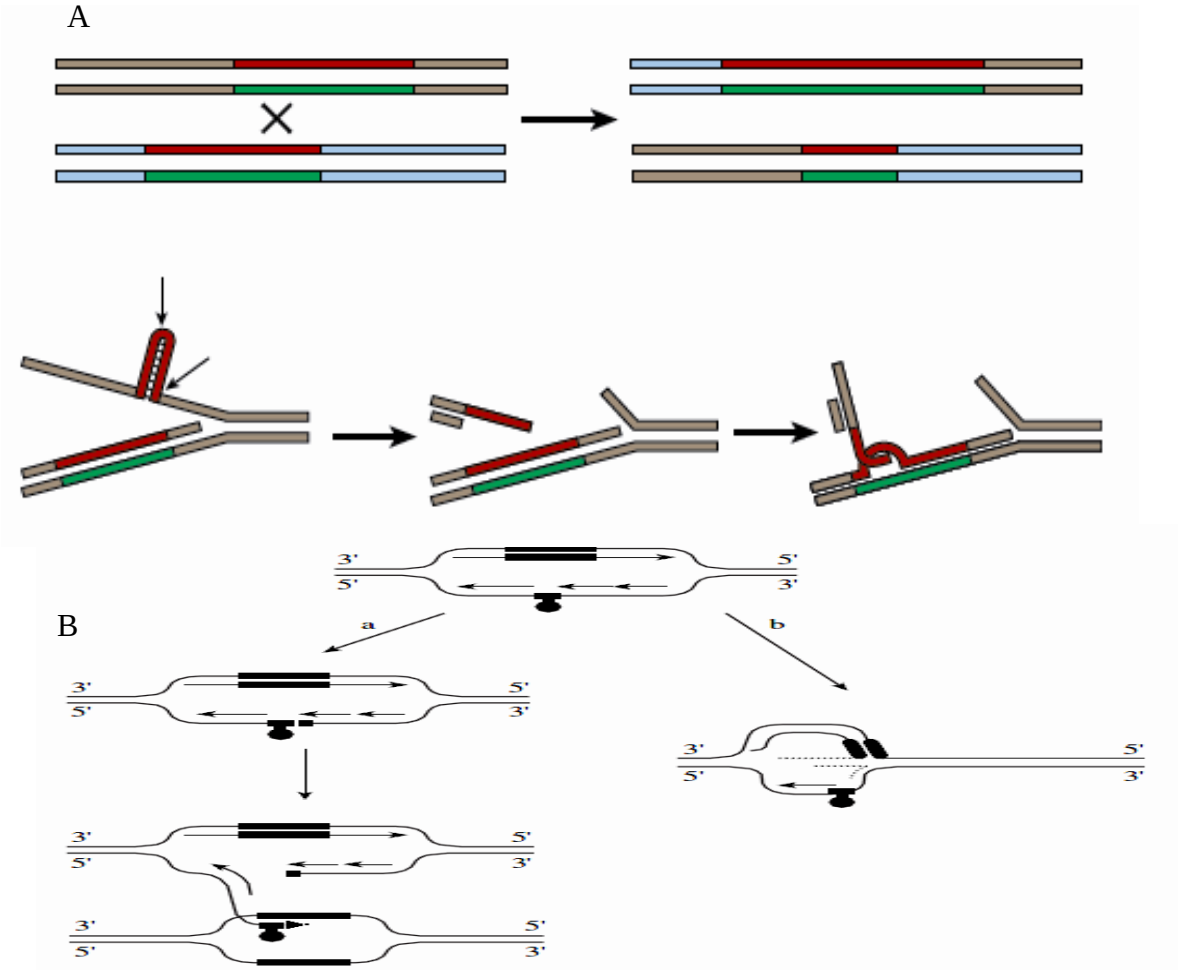
گسترش توالی‌های تکراری در فرایند ترمیم DNA: گسترش توالی‌های تکراری در سلول‌های غیر تقسیم شونده مانند سلول‌های مغزی و اسکلتی- عضلانی ضمن فرایند ترمیم صورت می‌گیرد. در واقع گسترش تکرارها از این مسیر، به ترمیم آسیب‌های وارد شده توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن وابسته است و باعث تبدیل گوانین به ۸-اکسوگوانین می‌شود. آنزیم اصلی این مسیر ۸-اکسوگوانین گلیکوزیلاز (8-oxo-guanine glycosylase یا OGG1) است و با حذف ۸-اکسوگوانین که منجر به ایجاد شکاف در ناحیه محتوی توالی‌های تکراری می‌شود (۲۰-۱۸)، شکاف ایجاد شده توسط آنزیم DNA پلیمراز ترمیم و موجب ایجاد Flap در ناحیه تکراری می‌گردد.

در حالت طبیعی Flap توسط اندونوکلئاز FEN1 (Flap endonuclease) حذف می‌شود، اما در صورتی که Flap محتوی تکرارهای گسترش یافته باشد، این ساختارها تمایل به تشکیل لوپ دارند و مانع اتصال FEN1 می‌شوند. اتصال MSH2 و MSH3 نیز به ناحیه لوپ باعث پایداری آن و مانع حذف آن توسط FEN1 و در نهایت، گسترش توالی‌های تکراری در رشته دارای شکاف می‌شود (شکل ۳) (۲۲، ۲۱).



شکل ۳. *مدل ترمیم شکاف برای گسترش‌های تکراری در سلول‌های غیر تقسیم شونده (۱)*

گسترش تکرارها ضمن فرایند نوترکیبی DNA: ساده‌ترین مکانیسم برای فرایند نوترکیبی، کراسینگ اور (Crossing over) نابرابر بین توالی‌های تکراری گسترش یافته روی کروموزوم‌های همولوگ ضمن فرایند میوز است که می‌تواند منجر به گسترش یا کوتاه شدن تکرارها گردد و بیشتر در مورد توالی‌های کد کننده پلی‌آنالین مشاهده شده است (۲۳) (شکل ۴، قسمت A). همان‌گونه که پیش‌تر گفته شد، قرار گرفتن ساختار ثانویه روی الگوی رشته پیرو، موجب توقف همانندسازی می‌شود. علاوه بر این، وجود توالی‌های تکراری سبب تحریک فرایند نوترکیبی می‌گردد (۲۵، ۲۴). در این حالت ابتدا الگوی رشته پیرو توسط یک اندونوکلئاز خاص، در یک توالی خاصی برش می‌خورد و انتهای ´3 OH ایجاد شده به DNA دو رشته‌ای حمله می‌کند و موجب گسترش تکرارها در رشته دارای لوپ می‌شود (۲۵) (شکل ۴، قسمت B).



شکل ٤. *گسترش توالی‌های تکراری از طریق فرایند نوترکیبی، کراسینگ اور نابرابر بین توالی‌های تکراری موجب گسترش و کوتاه شدن تکرارها می‌شود (قسمت A) و گسترش تکرارها در رشته دارای لوپ (قسمت B) (۲۵)*

رده‌های مختلف بیماری‌های حاصل از گسترش‌های ناپایدار و مکانیسم‌های مختلف بیماری‌زایی

انواع مختلفی از بیماری‌های عصبی در اثر گسترش تکرارهای ناپایدار ایجاد می‌شود که در جدول ۱ به آن‌ها اشاره شده است. در ادامه مکانیسم مولکولی و بیماری‌زایی تعدادی از این بیماری‌ها بررسی شد.

بیماری‌های حاصل از گسترش تکرارها در نواحی غیر کد کننده مانند سندرم X شکننده و فردریش آتاکسی که باعث از دست رفتن عملکرد پروتئین می‌شود (۱).

بیماری‌های ایجاد شده در اثر گسترش تکرارها در نواحی کد کننده مانند هانتینگتون که باعث تغییر عملکرد پروتئین می‌شوند (۲۶).

بیماری‌های حاصل از گسترش در نواحی غیر کد کننده مانند دیستروفی میوتونیک نوع ۱ و ۲ که موجب تغییر عملکرد پروتئین می‌شوند (۲۷).

جدول ۱. ویژگی‌های مولکولی بیماری‌های حاصل از گسترش تکرارهای ناپایدار

نام بیماری	جهش	نام ژن (محصول ژن)	طول تکرارهای طبیعی	طول تکرارهای پاتوژنیک	مکانیسم عملکرد
فردریش آتاکسی	(GAA) n	FRDA (Frataxin)	۶-۳۲	۱۷۰۰-۲۰۰	متابولیسم میتوکندری
سندرم X شکننده نوع A	(CGG) n	FMR1 (FMRP)	۶-۶۰	>۲۰۰	تنظیم ترجمه
سندرم X شکننده نوع E	(CCG) n	FMR2 (FMR2)	۴-۳۹	۹۰۰-۲۰۰	رونویسی
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱	(CAG) n	SCA1 (Ataxin 1)	۶-۳۹	۸۲-۴۰	رونویسی
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ٦	(CAG) n	(CACNA1 A) CACNA1A	۴-۲۰	۲۹-۲۰	زیرواحد کانال کلسیمی
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۲	(CAG) n	SCA2 (Ataxin 2)	۱۵-۲۴	۲۰۰-۳۲	متابولیسم RNA
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۷	(CAG) n	SCA7 (Ataxin 7)	۴-۳۵	۳۰۶-۳۷	رونویسی
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱۷	(CAG) n	SCA17 (TBP)	۲۵-۴۲	۶۳-۴۷	رونویسی
DRPLA	(CAG) n	DRPLA (atrophin 1)	۷-۳۴	۸۸-۴۹	رونویسی
آتروفی عضلانی- نخاعی	(CAG) n	(Androgen receptor) AR	۹-۳۶	۶۲-۳۸	گیرنده هورمون استروئید
هانتینگتون	(CAG) n	HD (Huntingtin)	۱۱-۳۴	۱۲۱-۴۰	انتقال سیگنال و رونویسی
دیستروفی میوتونیک نوع ۱	(CTG) n	DMPK (DMPK)	۵-۳۷	۱۰۰۰-۵۰	RNA با واسطه
دیستروفی میوتونیک نوع ۲	(CCTG) n	ZNF9 (ZNF9)	۱۰-۲۶	۱۱۰۰۰-۷۵	RNA با واسطه
FXTAS	(CGG) n	FMR1 (FMRP)	۶-۶۰	۲۰۰-۶۰	RNA با واسطه
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۸	(CTG) n	SCA8	۱۶-۳۴	>۷۴	ناشناخته
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱۰	(ATTCT) n	ناشناخته	۱۰-۲۰	۴۵۰۰-۵۰۰	ناشناخته
آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای نوع ۱۲	(CAG) n	(PPP2R2B) PPP2R2B	۷-۴۵	۷۸-۵۵	تنظیم فسفاتاز
بیماری شبه هانتینگتون ۲ (HDL2)	(CTG) n	(junctophilin 3) JPH3	۷-۲۸	۷۸-۶۶	ER/PM junction protein

HDL2: Huntington disease-like-2; DRPLA: Dentatorubral-pallidoluysian atrophy; FXTAS: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; ER/PM: Endoplasmic reticulum-plasma membrane

سندرم X شکننده (Fragile x syndrome)

یکی از رایج‌ترین انواع عقب‌افتادگی‌های ذهنی ارثی است. گوش‌های برجسته و بزرگ، صورت کشیده و فک برجسته و علایم رفتاری شبیه به اوتیسم، از جمله ویژگی‌های ظاهری این افراد است (۲۸). X شکننده در اثر گسترش توالی‌های تکراری CGG در 5´UTR از ژن FMR1 (Fragile x mental retardation) ایجاد می‌شود. توالی‌های تکراری بیش از ۲۰۰ تکرار CGG موجب خاموشی رونویسی و عدم بیان محصول ژن FMR1 می‌گردد (۲۹).

مکانیسم مولکولی سندرم X شکننده: گسترش توالی‌های تکراری CGG در 5´UTR از ژن FMR1، موجب هایپرمتیله شدن DNA توسط DNA متیل ترانسفراز در نواحی CPG از پروموتور و خاموش شدن بیان ژن در سطح رونویسی می‌شود. از طرف دیگر، پروتئین‌های MECP2 (Methyl CpG binding protein) و MBD (Methyl CpG binding domain) با اتصال به ناحیه هایپرمتیله، می‌توانند موجب فراخوانی کمپلکس هیستون داستیلاز (Histone deacetylases یا HDAC) شوند که با داستیله کردن هیستون‌ها در این ناحیه، باعث مهار بیشتر فرایند رونویسی می‌شوند (۳۰).

مکانیسم بیماری‌زایی سندرم X شکننده: پروتئین FMR یک پروتئین مهم سیتوپلاسمی است که می‌تواند بین سیتوپلاسم و هسته رفت و آمد داشته باشد. پروتئین FMR در نورون‌ها وجود دارد و دارای سه ناحیه متصل شونده به RNA است که از طریق ناحیه KH2 به پلی‌ریبوزوم متصل می‌گردد و می‌تواند در تنظیم ترجمه نقش داشته باشد (۳). جهش نقطه‌ای در KH2 موجب فنوتیپ شدید X شکننده می‌شود (۳۲، ۳۱). پروتئین FMR وارد فضای هسته شده، بعد از اتصال به mRNA هدف و به همراه miRNAهای خاص و RISC (RNA-induced silencing complex)، وارد فضای Dendritic spine می‌گردد و در مهار ترجمه mRNAهای خاص نقش دارد. پروتئین FMR در واقع مهار کننده گیرنده MGLUR است. در حالت طبیعی، فعال‌سازی این گیرنده باعث بیان پروتئین‌های خاص می‌شود، اما بیان این پروتئین‌ها توسط پروتئین FMR مهار می‌گردد و در نتیجه علایم بیماری مشاهده نمی‌گردد، اما زمانی که پروتئین FMR وجود ندارد، این اثر مهاری برداشته شده، موجب درونی‌سازی گیرنده AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) و بروز فنوتیپ بیماری می‌شود. پروتئین FMR همچنین در بلوغ و حفظ شکل طبیعی Dendritic spine نقش دارد و در صورت عدم بیان این پروتئین، ستون فقرات طویل شده، حالت غیر طبیعی دارد که منجر به بروز علایم بیماری می‌گردد (۳۴، ۳۳).

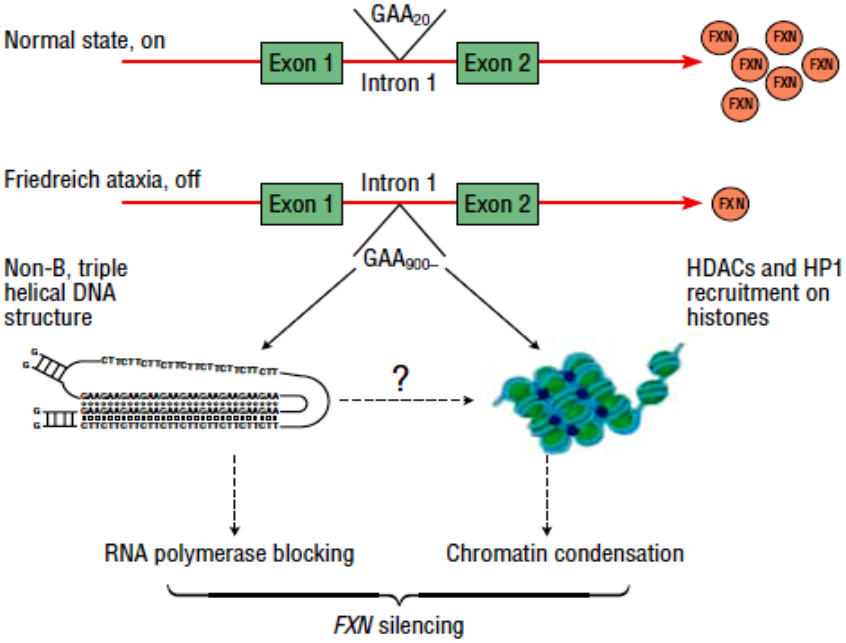
اهداف درمانی: از عوامل دمتیله کننده DNA برای افزایش سطح mRNA و پروتئین مانند 5aza یا 5-Azdeoxycytidine استفاده می‌شود (۳۰)، اما این ترکیب دو محدودیت دارد. یکی این‌که استفاده طولانی مدت آن سمی است و دوم این‌که 5aza باید در سلول‌های تقسیم شونده وارد شود تا اثرات خود را نشان دهد، بنابراین برای نورون‌ها مناسب نیست. هدف درمانی دیگر، استفاده از مهار کننده HDAC است (۳۵).

فردریش آتاکسی

یک بیماری اتوزومی مغلوب است که روی سیستم عصبی و قلبی تأثیر می‌گذارد (۵) و عامل آن، گسترش تکرارهای GAA در اولین اینترون از ژن فراتاکسین است که منجر به نقص در mRNA و پروتئین فراتاکسین (یک پروتئین وابسته به غشای داخلی میتوکندری) می‌شود (۳۷، ۳۶).

مکانیسم مولکولی بیماری فردریش آتاکسی: تعداد تکرارها در افراد طبیعی، ۲۰ عدد است، اما در افراد بیمار حدود ۶۰۰ تا ۹۰۰ تکرار وجود دارد که موجب عدم رونویسی و بیان ژن فراتاکسین می‌شود. در واقع علت اصلی

این امر، تشکیل ساختار Sticky DNA همراه با DNA سه رشته‌ای می‌باشد و این ساختار در افراد طبیعی مشاهده نمی‌شود؛ چرا که حداقل طول لازم برای تشکیل این ساختار ۶۶ تکرار است (۳۸). وجود توالی پایدار کننده در آلل طبیعی مانع تشکیل این ساختار می‌شود. ساختار Sticky DNA به عنوان مهار کننده قوی آنزیم RNAPOL عمل می‌کند. از طرف دیگر، DNA در ناحیه تکراری به صورت هتروکروماتین است که به نظر می‌رسد این ساختار توسط HDAC و پروتئین HP1 شناسایی و موجب داستیله شدن و تری‌متیله شدن DNA در این ناحیه و خاموشی فرایند رونویسی می‌شود (شکل ۵) (۴۰، ۳۹).



شکل ۵. *مکانیسم خاموشی ژن FXN توسط تکرارهای گسترش یافته GAA (۳۹)*

اساس بیوشیمیایی بیماری فردریش آتاکسی: فراتاکسین یک پروتئین متصل شونده به آهن است که در ساخت گروه هم (Heam) و خوشه‌های آهن گوگردی نقش دارد. این خوشه‌های آهن گوگردی به عنوان کوفاکتور برای کمپلکس‌های زنجیره تنفسی و آکونیتاز عمل می‌کند (۴۲، ۴۱). در غیاب فراتاکسین، سنتز دچار نقص می‌شود، همچنین به علت عدم تولید پروتئین‌های آهن- گوگردی، تولید انرژی سلول کاهش و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، کمبود فراتاکسین باعث تجمع آهن در میتوکندری می‌گردد که به نوبه خود تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد و باعث آسیب به سلول می‌شود (۴۳).

اهداف درمانی: افزایش رونویسی فراتاکسین توسط ترکیباتی از قبیل Sodiumbutyrat، Cisplatin و Aaemin (۴۵، ۴۴)، تخلیه آهن موجود در میتوکندری با استفاده از PIH (Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone)، افزایش تولید ATP برای جبران کمبود پروتئین‌های آهن- گوگردی در زنجیره تنفسی با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند Idebenone و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد (۳۰).

بیماری هانتینگتون

ژن این بیماری روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ قرار گرفته است و کد کننده پروتئین هانتینگتون می‌باشد. هانتینگتون جزء بیماری‌های حاصل از گردش توالی‌های پلی‌گلوتامینی است که در اثر گسترش تکرارهای CAC ایجاد می‌شود و مکانیسم بیماری‌زایی آن، کسب عملکرد جدید توسط پروتئین جهش یافته است و موجب تخریب نورونی و ایجاد علایم بیماری می‌شود (۴۷، ۴۶).

مکانیسم سمیت بیماری هانتینگتون: پروتئین طبیعی هانتینگتون در تکوین طبیعی نورون نقش دارد و باعث افزایش تولید BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) می‌شود. همچنین از طریق مهار تبدیل پروکاسپاز ۹ به کاسپاز ۹، فرایند آپوپتوز را مهار می‌کند؛ در حالی که پروتئین جهش یافته ساختار طبیعی خود را از دست داده، عملکرد سمی پیدا می‌کند و در اثر برش توسط پروتئازها باعث آزاد شدن قطعات سمی و ایجاد واکنش‌های نابه‌جا می‌گردد. پروتئین جهش یافته می‌تواند روی فاکتورهای رونویسی SP1، TAF و CREBBP اثر بگذارد و بیان ژن‌ها را تغییر دهد. علاوه بر این، بر گیرنده‌های سلول نیز اثرگذار است و باعث افزایش حساسیت نورون به آگونیست‌های گیرنده می‌شود و آزاد شدن انتقال دهنده‌های عصبی را نیز تغییر می‌دهد. همچنین، پروتئین جهش یافته با افزایش فعالیت کاسپازها، باعث ایجاد آپوپتوز، تأثیر روی میتوکندری، تغییر عملکرد طبیعی میتوکندری و افزایش رادیکال‌های آزاد می‌گردد (۴۹، ۴۸، ۳۰).

اهداف درمانی: افزایش بیان فاکتورهای رونویسی که با پروتئین جهش یافته واکنش می‌دهند (۵۰)، استفاده از مهار کننده HDAC (۵۳-۵۱)، استفاده از Antisense RNA برای کاهش رونویسی و بیان پروتئین جهش یافته (۵۵، ۵۴) و استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها مانند کوآنزیم Q10، کراتین و اسکوربات برای بهبود عملکرد میتوکندری (۵۶).

دیستروفی میوتونیک نوع ۱ و ۲

دیستروفی میوتونیک نوع ۱ در اثر گسترش تکرارهای CTG در 3´UTR از ژن DMPK و دیستروفی میوتونیک نوع ۲ در اثر گسترش تکرارهای CCTG در اولین اینترون از ژن ZNF9 ایجاد می‌شود (۵۷). مکانیسم بیماری‌زایی این بیماری‌ها از طریق تغییر در عملکرد RNA می‌باشد. RNA غیر طبیعی باعث تغییر در عملکرد پروتئین‌های متصل شونده به RNA از جمله MBNL (Muscleblind-like) و GBP [Green fluorescent protein (GFP)-binding protein] که در Alternative splicing نقش دارند، می‌شود (۵۸).

ساختارهای ثانویه در RNA محتوی توالی‌های تکراری: مکانیسم کسب عملکرد جدید توسط RNA به دو صورت مشاهده می‌شود؛ در حالت اول ساختار ثانویه ایجاد شده در RNA با اتصال به پروتئین MBNL و کسب یک عملکرد جدید، موجب تغییر در فرایند پردازش می‌شود (۶۰، ۵۹). در حالت دوم ساختار ثانویه ایجاد شده در mRNA توسط آنزیم Dicer برش خورده، تبدیل به یک قطعه ۲۰ nt می‌شود که پس از اتصال به RISC، یک رشته از دو رشته انتخاب شده می‌تواند باعث تخریب RNAهای هدف شود. در واقع مکانیسم عملکردی شبیه به miRNA داشته باشد (۶۱).

مکانیسم بیماری‌زایی دیستروفی میوتونیک نوع ۱ و ۲: RNA غیر طبیعی با اتصال به پروتئین CUGBP باعث افزایش فعالیت پروتئین متصل شونده به CUG (CUGBP) و کاهش فعالیت MBNL1 و در نهایت موجب تغییر در پردازش mRNAهای هدف می‌شود. از جمله این mRNAهای هدف می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- ترپونین T قلبی که از طریق تغییر در عملکرد CUGBP، موجب ایجاد ناراحتی قلبی می‌شود.

۲- گیرنده انسولین: اتصال RNA غیر طبیعی به CUGBP موجب تغییر پردازش گیرنده انسولین و مقاومت به انسولین و دیابت می‌گردد.

۳- کانال کلری: اتصال RNA غیر طبیعی به CUGBP موجب تغییر پردازش کانال کلر و ایجاد میوتونیا (انقباض غیر قابل کنترل عضلات) می‌شود (۲۶).

اهداف درمانی: استفاده از ریبوزیم‌هایی مانند Phyllactinia که باعث حذف توالی‌های گسترش یافته از انتهای 3´ mRNA ژن DMPK می‌شود (۶۲) و فلاوونوئیدها که باعث تعدیل عوامل اپی‌ژنتیک می‌شوند و اغلب در بیماری‌های حاصل از گسترش توالی‌های سه تایی مشترک می‌باشند. در استفاده از این ترکیبات اثرات سودمندی مشاهده شده است (۶۳).

بحث

بدیهی است که پدیده گسترش توالی‌های تکراری دارای مفاهیم بیولوژیکی و پزشکی وسیعی می‌باشد. مکانیسم ناپایداری تکرارها از لحاظ جزییات در موجودات مختلف و حتی در سلول‌های مختلف یک موجود متفاوت است، اما شکل‌گیری ساختارهای غیر معمول، عامل اصلی بیماری‌زایی است. این ساختارها موجب اختلال در مکانیسم‌های ژنتیکی اصلی شامل همانندسازی، ترمیم و نوترکیبی و در نهایت، باعث گسترش توالی‌های تکراری ناپایدار می‌گردد (۳۵). به طور کلی، مکانیسم بیماری‌زایی در بیماری‌های حاصل از تکرارهای ناپایدار شامل از دست دادن عملکرد پروتئین و به دست آوردن عملکرد پروتئین (به صورت افزایش عملکرد یا کسب عملکرد جدید) یا تغییر در عملکرد RNA می‌باشد (۲۶). با وجودی که بیماری‌های حاصل از گسترش توالی‌های سه‌تایی از لحاظ فنوتیپی متفاوت می‌باشند، اما مکانیسم‌های بیماری‌زایی و یافته‌های درمانی آن‌ها به خصوص در مورد بیماری‌های حاصل از گسترش پلی‌گلوتامین اغلب مشابه است. به هر حال، اطلاعات وسیعی در مورد مکانیسم بیماری‌زایی این تکرارهای ناپایدار جمع‌آوری شده است که می‌تواند در ایجاد روش‌های درمانی جدید مؤثر باشد (۳۰).

References

1. Mirkin SM. Expandable DNA repeats and human disease. *Nature* 2007; 447(7147): 932-40.
2. Mandel JL, Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S158-S165.
3. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65(5): 905-14.
4. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M, Yu S, Holman K, Baker E, et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n. *Science* 1991; 252(5013): 1711-4.
5. Mirkin SM. Molecular models for repeat expansions. *Chemtracts Biochemistry and Molecular Biology* 2004; 17: 639-62.
6. Pearson CE, Nichol EK, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005; 6(10): 729-42.
7. Potaman VN, Bissler JJ, Hashem VI, Oussatcheva EA, Lu L, Shlyakhtenko LS, et al. Unpaired structures in SCA10

(ATTCT)n.(AGAAT)n repeats. *J Mol Biol* 2003; 326(4): 1095-111.

8. Vetcher AA, Napierala M, Iyer RR, Chastain PD, Griffith JD, Wells RD. Sticky DNA, a long GAA.GAA.TTC triplex that is formed intramolecularly, in the sequence of intron 1 of the frataxin gene. *J Biol Chem* 2002; 277(42): 39217-27.
9. Sakamoto N, Larson JE, Iyer RR, Montermini L, Pandolfo M, Wells RD. GGA*TCC-interrupted triplets in long GAA*TTC repeats inhibit the formation of triplex and sticky DNA structures, alleviate transcription inhibition, and reduce genetic instabilities. *J Biol Chem* 2001; 276(29): 27178-87.
10. Cleary JD, Nichol K, Wang YH, Pearson CE. Evidence of cis-acting factors in replication-mediated trinucleotide repeat instability in primate cells. *Nat Genet* 2002; 31(1): 37-46.
11. Rindler M, Clark RM, Pollard LM, de Biase I, Bidichandani SI. Replication in mammalian cells recapitulates the locus-specific differences in somatic instability of genomic GAA triplet-repeats. *Nucleic Acids Res* 2006; 34(21): 6352-61.
12. Bhattacharyya S, Lahue RS. Saccharomyces cerevisiae Srs2 DNA helicase selectively blocks expansions of trinucleotide repeats. *Mol Cell Biol* 2004; 24(17): 7324-30.
13. Daee DL, Mertz T, Lahue RS. Postreplication repair inhibits CAG.CTG repeat expansions in Saccharomyces cerevisiae. *Mol Cell Biol* 2007; 27(1): 102-10.
14. Pelletier R, Krasilnikova MM, Samadashwily GM, Lahue R, Mirkin SM. Replication and expansion of trinucleotide repeats in yeast. *Mol Cell Biol* 2003; 23(4): 1349-57.
15. Fouché N, Özgür S, Roy D, Griffith JD. Replication fork regression in repetitive DNAs. *Nucleic Acids Res* 2006; 34(20): 6044-50.
16. Savouret C, Brisson E, Essers J, Kanaar R, Pastink A, Riele H, et al. CTG repeat instability and size variation timing in DNA repair-deficient mice. *EMBO J* 2003; 22(9): 2264-73.
17. van den Broek WJ, Nelen MR, Wansink DG, Coerwinkel MM, te Riele H, Groenen PJ, et al. Somatic expansion behaviour of the (CTG)n repeat in myotonic dystrophy knock-in mice is differentially affected by Msh3 and Msh6 mismatch-repair proteins. *Hum Mol Genet* 2002; 11(2): 191-8.
18. Owen BA, Yang Z, Lai M, Gajec M, Badger JD, Hayes JJ, et al. (CAG)(n)-hairpin DNA binds to Msh2-Msh3 and changes properties of mismatch recognition. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12(8): 663-70.
19. Savouret C, Garcia-Cordier C, Megret J, te Riele H, Junien C, Gourdon G. MSH2-dependent germinal CTG repeat expansions are produced continuously in spermatogonia from DM1 transgenic mice. *Mol Cell Biol* 2004; 24(2): 629-37.
20. Yoon S, Dubeau L, de Young M, Wexler NS, Arnheim N. Huntington disease expansion mutations in humans can occur

before meiosis is completed. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(15): 8834-8.

21. Liu Y, Zhang H, Veeraraghavan J, Bambara RA, Freudenreich CH. Saccharomyces cerevisiae flap endonuclease 1 uses flap equilibration to maintain triplet repeat stability. *Mol Cell Biol* 2004; 24(9): 4049-64.
22. van den Broek WJ, Nelen MR, van der Heijden GW, Wansink DG, Wieringa B. Fen1 does not control somatic hypermutability of the (CTG)(n)*(CAG)(n) repeat in a knock-in mouse model for DM1. *FEBS Lett* 2006; 580(22): 5208-14.
23. Napierala M, Dere R, Vetcher A, Wells RD. Structure-dependent recombination hot spot activity of GAA.TTC sequences from intron 1 of the Friedreich's ataxia gene. *J Biol Chem* 2004; 279(8): 6444-54.
24. Dere R, Wells RD. DM2 CCTG*CAGG repeats are crossover hotspots that are more prone to expansions than the DM1 CTG*CAG repeats in Escherichia coli. *J Mol Biol* 2006; 360(1): 21-36.
25. Siyanova EY, Mirkin SM. Expansion of trinucleotide repeats. *Molecular Biology* 2001; 35(2): 168-82.
26. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6(10): 743-55.
27. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(4): 358-67.
28. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2008; 16: 666-72.
29. Pop AS, Gomez-Mancilla B, Neri G, Willemsen R, Gasparini F. Fragile X syndrome: a preclinical review on metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists and drug development. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231(6): 1217-26.
30. Di Prospero NA, Fischbeck KH. Therapeutics development for triplet repeat expansion diseases. *Nat Rev Genet* 2005; 6(10): 756-65.
31. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol* 2013; 12(8): 786-98.
32. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004; 27(7): 370-7.
33. Sourial M, Cheng C, Doering LC. Progress toward therapeutic potential for AFQ056 in Fragile X syndrome. *Journal of Experimental Pharmacology* 2013; 2013(5): 45-54.
34. McBride SM, Choi CH, Wang Y, Liebelt D, Braunstein E, Ferreiro D, et al. Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a Drosophila model of fragile X syndrome. *Neuron* 2005; 45(5): 753-64.
35. Mirkin SM. DNA structures, repeat expansions and human hereditary

disorders. *Curr Opin Struct Biol* 2006; 16(3): 351-8.

36. Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich ataxia [Online]. [cited 2014 Jul 24]; Available from: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/
37. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2008; 65(10): 1296-303.
38. Sandi C, Al-Mahdawi S, Pook MA. Epigenetics in Friedreich's Ataxia: Challenges and Opportunities for Therapy. *Genetics Research International* 2013; 2013: 12.
39. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011; 303(1-2): 1-12.
40. Saveliev A, Everett C, Sharpe T, Webster Z, Festenstein R. DNA triplet repeats mediate heterochromatin-protein-1-sensitive variegated gene silencing. *Nature* 2003; 422(6934): 909-13.
41. Herman D, Jenssen K, Burnett R, Soragni E, Perlman SL, Gottesfeld JM. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. *Nat Chem Biol* 2006; 2(10): 551-8.
42. Yoon T, Cowan JA. Iron-sulfur cluster biosynthesis. Characterization of frataxin as an iron donor for assembly of [2Fe-2S] clusters in ISU-type proteins. *J Am Chem Soc* 2003; 125(20): 6078-84.
43. Yoon T, Cowan JA. Frataxin-mediated iron delivery to ferrochelatase in the final step of heme biosynthesis. *J Biol Chem* 2004; 279(25): 25943-6.
44. Voncken M, Ioannou P, Delatycki MB. Friedreich ataxia-update on pathogenesis and possible therapies. *Neurogenetics* 2004; 5(1): 1-8.
45. Sarsero JP, Li L, Wardan H, Sitte K, Williamson R, Ioannou PA. Upregulation of expression from the FRDA genomic locus for the therapy of Friedreich ataxia. *J Gene Med* 2003; 5(1): 72-81.
46. Ross C, Aylward E, Wild E, Langbehn D, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Reviews Neurology* 2014; 10: 204-16.
47. Bates G, Tabrizi S, Jones L. Huntington's disease. Oxford, UK: Oxford University Press; 2014. p. 6078-84.
48. Sanchez I, Mahlke C, Yuan J. Pivotal role of oligomerization in expanded polyglutamine neurodegenerative disorders. *Nature* 2003; 421(6921): 373-9.
49. Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H, et al. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 2004; 10(2): 148-54.
50. Beal MF, Ferrante RJ. Experimental therapeutics in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(5): 373-84.
51. Taylor JP, Taye AA, Campbell C, Kazemi-Esfarjani P, Fischbeck KH, Min KT. Aberrant histone acetylation, altered transcription, and retinal degeneration in a Drosophila model of polyglutamine disease are rescued by CREB-binding protein. *Genes Dev* 2003; 17(12): 1463-8.

52. Grewal SI, Moazed D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression. *Science* 2003; 301(5634): 798-802.

53. Gottlicher M. Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S91-S92.

54. Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martins IH, Orr HT, et al. RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med* 2004; 10(8): 816-20.

55. Harper SQ, Staber PD, He X, Eliason SL, Martins IH, Mao Q, et al. RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(16): 5820-5.

56. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57(3): 397-404.

57. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11(10): 891-905.

58. Ho TH, Charlet B, Poulos MG, Singh G, Swanson MS, Cooper TA. Muscleblind proteins regulate alternative splicing. *EMBO* J 2004; 23(15): 3103-12.

59. Kino Y, Mori D, Oma Y, Takeshita Y, Sasagawa N, Ishiura S. Muscleblind protein, MBNL1/EXP, binds specifically to CHHG repeats. *Hum Mol Genet* 2004; 13(5): 495-507.

60. Kanadia RN, Shin J, Yuan Y, Beattie SG, Wheeler TM, Thornton CA, et al. Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly(CUG) model for myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(31): 11748-53.

61. Krol J, Fiszer A, Mykowska A, Sobczak K, de Mezer M, Krzyzosiak WJ. Ribonuclease dicer cleaves triplet repeat hairpins into shorter repeats that silence specific targets. *Mol Cell* 2007; 25(4): 575-86.

62. Meola G, Sansone V. Treatment in myotonia and periodic paralysis. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160(5 Pt 2): S55-S69.

63. Furuya H, Shinnoh N, Ohyagi Y, Ikezoe K, Kikuchi H, Osoegawa M, et al. Some flavonoids and DHEA-S prevent the cis-effect of expanded CTG repeats in a stable PC12 cell transformant. *Biochem Pharmacol* 2005; 69(3): 503-16.

Expandable DNA Repeat and Human Hereditary Disorders

Shahin Ramazi, M.Sc. [1], Ali Fasihi, M.Sc. [2*], Maryam Godarziyan, M.Sc. [3], Morteza Hashemzadeh-Chaleshtori, Ph.D. [4]

1. Ph.D. Candidate of Genetics, Department of Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2. Ph.D. Candidate of Genetics, Department of Genetics, School of Biology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3. Master of Nursing, Iranian Research Center on Healthy Aging, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

4. Professor, Department of Human Genetics, School of Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

* Corresponding author; e-mail: ali.fasihi@modares.ac.ir

(Received: 21 Nov. 2014 Accepted: 10 June 2015)

Abstract

Background & Aims: Nearly 30 hereditary disorders in humans result from an increase in the number of copies of simple repeats in genomic DNA, including fragile X syndrome, myotonic dystrophy, Huntington's disease, and Friedreich's ataxia. One the most frequently occurring types of mutation is trinucleotide repeat expansion. The present study was conducted with the aim of investigating the cause and molecular mechanisms of repeat expansions DNA and their pathogenic mechanisms in diverse classes of genetic diseases.

Methods: Scientific databases were searched using the keywords expandable DNA repeat fragile X, myotonic dystrophy, Huntington's disease, and Friedreich's ataxia. After primary screening, articles which were related to the studies topic were further considered and analyzed.

Results: DNA repeats seem to be predisposed to such expansion due to their unusual structural features, which disrupt the cellular replication, repair, and recombination processes. The majority of these debilitating diseases are caused by repeat expansions in the noncoding regions of their resident genes. The pathogenic mechanism underling these disorders include loss of function in protein and gain of function in protein or ribonucleic acid (RNA).

Conclusion: Although diseases caused by trinucleotide repeat expansion vary in their phenotypes, they are somewhat similar in their pathogenic mechanism and medical findings. It is likely that progress made in this field will be beneficial to patients who have other neurological diseases.

Keywords: Expandable DNA repeat, Fragile X syndrome, Myotonic dystrophy, Huntington's disease, Friedreich's ataxia

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2016; 23(2): 234-249