Journal of Arak University of Medical Sciences
Volume 28, Issue 6
February& March 2026

Research Article

Identification of a Novel Nonsense Variant in ABCD1 Gene in a Patient with Adrenoleukodystrophy by Whole Exome Sequencing

Reyhaneh Khodadadi[1], Sahar Bayat[2], Samaneh Sadati[3], Milad Gholami[2*]

[1] Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran
[2] Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[3] Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

*** Corresponding author**: Milad Gholami, Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: mtu.q220@gmail.com

DOI: 10.61882/jams.28.6.459

How to Cite this Article:
Khodadadi R, Bayat S, Sadati S, Gholami M. Identification of a novel nonsense variant in ABCD1 gene in a patient with Adrenoleukodystrophy by Whole Exome Sequencing. *J Arak Uni Med Sci*. 2026;**28**(6): 459-65. DOI: 10.61882/jams.28.6.459

Received: 04.08.2025
Accepted: 30.01.2026
Keywords:
Adrenoleukodystrophy;
ABCD1;
Mutation;
Whole-exome sequencing

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Adrenoleukodystrophy, inherited in an X-linked manner, is a progressive neurodegenerative disorder. It is the most common peroxisomal disorder and results from mutations in the ABCD1 gene. The disease manifests with a wide range of symptoms that can vary depending on the age of onset. Its estimated prevalence is approximately 1 in 17,000 live births. This study aimed to analyze the genetic profile of an individual with X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD) through whole-exome sequencing.

Methods: A peripheral blood sample was obtained from a patient with clinical features consistent with adrenoleukodystrophy. Following the extraction of genomic DNA, whole-exome sequencing (WES) was conducted to identify potential genetic variants. Subsequent data analysis revealed a disease-causing mutation, which was confirmed by Sanger sequencing. The patient's mother was also tested to determine her carrier status. All ethical considerations were observed in accordance with the guidelines established by the National Committee for Ethics in Biomedical Research and the COPE standards.

Results: The study identified a hemizygous variant in the ABCD1 gene, (NM_000033.4) c.1777G>T (p.Gly593Ter), likely pathogenic, confirming the patient's diagnosis of X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD). Genetic analysis of the patient's mother revealed that she was a carrier.

Conclusions: A hemizygous variant in the ABCD1 gene was identified using whole exome sequencing. This variant can lead to X-linked Adrenoleukodystrophy.

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http"//creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) witch permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

شناسایی یک واریانت بی‌معنی جدید در ژن ABCD1 در یک بیمار مبتلا به آدرنولکودیستروفی از طریق توالی‌یابی کل اگزوم

ریحانه خدادادی[۱]، سحر بیات[۲]، سمانه ساداتی[۳]، میلاد غلامی[۲*]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

[۲] گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

[۳] گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه تولید مثل رویان، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: میلاد غلامی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: mtu.q220@gmail.com

DOI: 10.61882/jams.28.6.459

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۰

واژگان کلیدی:
آدرنولکودیستروفی؛
ژن *ABCD1*؛
جهش؛
توالی‌یابی کل اگزوم

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: آدرنولکودیستروفی، یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده است که معمولاً به صورت وابسته به کروموزوم X به ارث می‌رسد. این بیماری شایع‌ترین اختلال پراکسیزومی است و در نتیجه جهش در ژن *ABCD1* ایجاد می‌شود. تظاهرات بیماری بر اساس سن شروع ابتلا، بسیار متفاوت است. بروز تقریبی آن حدود ۱ در هر ۱۷۰۰۰ تولد زنده تخمین زده شده است. هدف از این مطالعه، بررسی ژنتیکی یک فرد مبتلا به آدرنولکودیستروفی وابسته به کروموزوم X بود.

روش کار: نمونه خون محیطی از بیماری با علائم بالینی منطبق با آدرنولکودیستروفی جمع‌آوری شد. DNA ژنومی استخراج و سپس توالی‌یابی کل اگزوم به منظور شناسایی واریانت‌های ژنتیکی احتمالی انجام شد. بعد از تحلیل داده‌ها، واریانت شناسایی شده جهت تأیید با روش سنگر مورد بررسی قرار گرفت. همچنین مادر فرد بیمار جهت وضعیت ناقل بودن مورد بررسی قرار گرفت. تمام اصول اخلاقی مطابق با دستورالعمل‌های کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و استانداردهای COPE رعایت شده‌اند.

یافته‌ها: در این مطالعه، یک واریانت بیماری‌زای همی‌زیگوت در ژن *ABCD1* با مشخصات c.1777G>T :(NM_000033.4) (p.Gly593Ter) و به صورت بی‌معنی در بیمار شناسایی شد و در نتیجه تشخیص آدرنولکودیستروفی وابسته به X (X-ALD) در وی تأیید گردید. همچنین مادر جهت واریانت شناسایی شده ناقل است.

نتیجه‌گیری: جهش همی‌زیگوت در ژن *ABCD1* با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم شناسایی شد. جهش در این ژن منجر به بروز بیماری آدرنولکودیستروفی وابسته به X می‌شود.

ارجاع: خدادادی ریحانه، بیات سحر، ساداتی سمانه، غلامی میلاد. شناسایی یک واریانت بی‌معنی جدید در ژن ABCD1 در یک بیمار مبتلا به آدرنولکودیستروفی از طریق توالی‌یابی کل اگزوم. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک* ۱۴۰۴؛ ۲۸ (۶): ۴۵۹- ۴۶۵.

مقدمه

لوکودیستروفی‌ها (Leukodystrophy) LD، گروهی از بیماری‌های عصبی نادر هستند که ماده سفید سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این بیماری در هر سنی، از نوزادی تا بزرگسالی، بروز می‌یابد. معمولاً ژنتیکی بوده و دارای الگوهای وراثتی متنوعی هستند. در این بیماری، میلین و سلول‌های الیگودندروسیت و آستروسیت به‌طور طبیعی ساخته و پردازش نشده یا به درستی رشد نمی‌یابند و از آنجا که میلین برای انتقال سریع و صحیح سیگنال‌های عصبی ضروری است، فقدان آن باعث اختلال در سیستم پیام رسانی و در نتیجه نقص در عملکرد اعصاب می‌شود (۱). هر نوع لکودیستروفی میلین را به روش متفاوت و مکان‌های متفاوت از سیستم عصبی مرکزی تحت تأثیر قرار داده و منجر به طیف وسیعی از علائم می‌شود. شایع‌ترین علائم، شامل کاهش تدریجی تولنایی‌های عملکردی مانند کاهش تعادل و تحرک، تولنایی راه رفتن یا گام برداشتن، گفتار، توانایی تغذیه، بینایی، و شنوایی است (۲).

لکودیستروفی، طیف گسترده‌ای از بیماری‌های ژنتیکی را شامل می‌شود که با تخریب میلین در سیستم عصبی مشخص می‌شوند. این اختلالات شامل بیماری کرابه، لکودیستروفی متاکروماتیک و بیماری کلناوان بوده، که به ترتیب بر اثر وقوع جهش در ژن‌های *GALC*، *ARSA* و *ASPA* ایجاد شده، و توارث اتوزومی مغلوب دارند (۳-۵).

بیماری الکساندر نیز نوع دیگری از لکودیستروفی است که به عنوان یک اختلال نادر تخریب عصبی عمدتاً آستروسیت‌ها را درگیر می‌کند. این بیماری ناشی از جهش‌های کسب عملکرد در ژن *GFAP* است و عمدتا از نوع جهش‌های جدید با الگوی توارث غالب است. اگرچه، موارد خانوادگی نیز گزارش شده است (۶). بیماری پلیزائوس مرزباچر یک لکودیستروفی وابسته به X است

که با تأخیر در رشد، حرکات غیرارادی چشم و سفتی عضلانی مشخص می‌شود. این بیماری ناشی از جهش یا تغییرات مقدار بیانی در ژن *PLP1* می‌باشد که پروتئین اصلی غلاف میلین در CNS را کد کرده و نقص در آن منجر به تولید ناقص میلین در سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۷).

در میان انواع لکودیستروفی‌ها، آدرنولوکودیستروفی وابسته به X (OMIM: #300100) یکی از مهم‌ترین و شناخته شده‌ترین انواع است. این بیماری، یک اختلال تخریب عصبی پیشرونده است و در اثر جهش در ژن عضو ۱ زیرخانواده D از حامل‌های ATP-binding cassette به اختصار (*ABCD1*) ایجاد می‌شود. این ژن بر روی بازوی بلند کروموزم (Xq28) Xقرار دارد و دارای ۱۱ اگزون است (۸). ژن *ABCD1*، کدکننده‌ی پروتئینی غشایی در پراکسی‌زوم به نام پروتئین آدرنولکودیستروفی است که در انتقال و تجزیه‌ی اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند نقش دارد (۸). نقص عملکردی در ژن *ABCD1* منجر به اختلال در واردشدن اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر به داخل پراکسی‌زوم‌ها و در نتیجه، تجمع غیرطبیعی این اسیدهای چرب در پلاسما و بافت‌های حیاتی نظیر ماده سفید مغز، طناب نخاعی، بیضه‌ها و قشر آدرنال می‌گردد (۹). با وجود آنکه پاتوفیزیولوژی دقیق آدرنولوکودیستروفی به‌طور کامل روشن نشده است، شواهد موجود بیانگر آن است که اختلال در هموستاز اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر در سلول‌های گلیال می‌تواند منجر به ناپایداری میلین و اختلال در عملکرد آکسونی شود. این پدیده به‌ویژه ناشی از نقص در فرایند بتا-اکسیداسیون داخل پراکسی‌زومی است که عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی را مختل می‌سازد. در پی این اختلالات، روند دمیلیناسیون پیشرونده آغاز شده و به‌دنبال آن، کاهش انتقال عصبی و القای پاسخ‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی مشاهده می‌شود (۱۰).

این بیماری از نظر تظاهرات بالینی طیف گسترده‌ای را در بر می‌گیرد که در سن شروع، شدت و سرعت پیشرفت علائم بسیار متنوع است. در شکل آدرنولکودیستروفی مغزی دوران کودکی CCALD (Childhood Cerebral ALD) که معمولاً در سنین ۴ تا ۱۰ سالگی بروز می‌کند، افت سریع عملکردهای شناختی و پیشرفت علائم نورولوژیک مشاهده می‌گردد. این شکل از بیماری شایع‌ترین و شدیدترین تظاهر بالینی ALD وابسته به X محسوب می‌شود. آدرنومیلونوروپاتی AMN (Adrenomyeloneuropathy) فرم دیگری از این بیماری است که غالباً در دهه سوم یا چهارم زندگی فرد تظاهر می‌یابد و درگیری عصبی به‌مراتب کمتر نسبت به نوع مغزی دوران کودکی دارد و با ضعف و اسپاستیسیته در اندام‌های تحتانی، اختلال در عملکرد اسفنکترها و نوروپاتی محیطی همراه است. شکل مغزی بزرگسالیACALD (Adult Cerebral ALD) مشابه به نوع مغزی دوران کودکی است اما در سنین بالاتر ظاهر می‌شود. سرعت پیشرفت بیماری کندتر از فرم کودکی بوده اما پیامدهای عصبی آن همچنان قابل توجه است. نارسایی آدرنال (Addison-only phenotype) که در آن بیماران ممکن است صرفاً با علائم نارسایی قشر آدرنال (بیماری آدیسون) و بدون بروز علائم عصبی واضح مراجعه نمایند. با اینکه این فرم بیماری نادر است، تشخیص زودهنگام آن از اهمیت بالینی زیادی برخوردار می‌باشد، زیرا با درمان هورمونی مناسب می‌توان از بروز علائم جدی جلوگیری کرد.

قابل ذکر است که با توجه به الگوی وراثت وابسته به کروموزوم X بیماری آدرنولوکودیستروفی، تظاهرات بالینی در زنان ناقل اغلب تا سال‌ها خاموش باقی می‌ماند اما در سنین میانسالی یا سالمندی، برخی ناقلین ممکن است علائمی مشابه فرم آدرنومیلونوروپاتی (از جمله ضعف پیشرونده در اندام‌های تحتانی) را تجربه کنند. این مشاهدات نشان‌دهنده نفوذ ناقص بیماری در ناقلین زن می‌باشد (۱۱).

طبق مطالعات جمعیتی شیوع تقریبی این بیماری ۱ در هر ۱۷۰۰۰ تولد زنده (شامل مردان و زنان) گزارش شده است. هرچندکه این بیماری در سراسر جهان مشاهده شده و محدود به منطقه یا قوم خاصی نیست (۱۲). بیماران مبتلا به آدرنولوکودیستروفی باید به‌دقت از نظر یافته‌های مغزی و پیشرفت بیماری تحت پیگیری قرار گیرند، چرا که هیچ ارتباط ژنوتیپ-فنوتیپ مشخصی وجود ندارد و روند بالینی بیماری از طریق سابقه خانوادگی قابل پیش‌بینی نیست (۱۳). جهت تشخیص بیماری افزایش سطح اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر در پلاسما خون می‌تواند یک نشانگر بیوشیمیایی کلیدی برای آدرنولوکودیستروفی باشد. البته این آزمایش برای مردان بسیار قابل اعتماد است. اما در زنان ناقل، سطح اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند ممکن است طبیعی باشد، که این موضوع تشخیص را با چالش بیشتری مواجه می‌کند (۱۴). پیش‌آگاهی آدرنولوکودیستروفی متغیر است و به نوع بیماری، زمان تشخیص، شروع درمان و شدت درگیری مغزی یا نخاعی بستگی دارد. تشخیص زودهنگام (به‌ویژه در غربالگری نوزادان) و شروع سریع درمان می‌تواند تأثیر بسیار زیادی بر پیش‌آگهی داشته باشد (۱۵). تشخیص دقیق بیماری و تشخیص افتراقی از سایر بیمارها با فنوتیپ مشابه یکی از چالش‌های مدیریت و پیشگیری از آدرنولوکودیستروفی است که صرفا با روش‌های با قدرت بالا مانند توالی یابی نسل جدید امکان‌پذیر است.

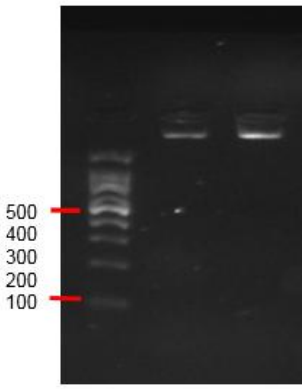
روش‌های توالی‌یابی نسل جدید، به‌ویژه توالی‌یابی کل اگزوم، طی سال‌های اخیر به‌عنوان ابزارهایی قدرتمند در تشخیص اختلالات ژنتیکی نادر شناخته شده‌اند. این فناوری‌ها با پوشش گسترده‌ای از نواحی کدکننده ژنوم، قابلیت شناسایی واریانت‌های متعددی از جمله جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌ها، و درج‌ها را دارند و در نتیجه، امکان بررسی هم‌زمان چندین ژن مرتبط با بیماری‌های پیچیده و هتروژن را فراهم می‌سازند. از آنجا که علائم این بیماری با سایر بیماری‌های عصبی هم پوشانی داشته و انواع متفاوت لکودیستروفی درمان‌ها و پیش آگهی‌های متفاوت دارند بررسی ژنتیکی افراد توصیه می‌شود. این موضوع برای بررسی ناقل بودن افراد و ارائه مشاوره ژنتیک بسیار کارآمد بوده و می‌تواند افراد در معرض خطر را شناسایی کند. لذا با توجه به طیف گسترده فنوتیپی X-ALD و ناهمگونی ژنتیکی، این مطالعه با استفاده از توالی‌یابی کل اگزوم، قصد دارد واریانت ژنتیکی مسئول این بیماری را در یک فرد مبتلا شناسایی و توصیف کند.

روش کار

نمونه گیری و استخراج DNA

پس از اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد IR.ARAKMU.REC.1404.066، از یک مرد ۵۰ ساله، با تظاهرات لکودیستروفی ۶ میلی لیتر نمونه‌ی خون محیطی اخذ و DNA با استفاده

از روشsalting-out استخراج شد (شکل ۱). سپس کیفیت نمونه DNA استخراج شده با استفاده از ژل آگارز ۱ درصد بررسی شد.



شکل ۱: تعیین کیفیت DNA استخراج شده توسط تکنیک الکتروفورز و ژل آگارز ۱ درصد ردیف اول سمت چپ، نشان دهنده مارکر وزن مولکولی ۱۰۰bp می‌باشد.

توالی‌یابی کل اگزوم:

DNA فرد مبتلا از طریق توالی‌یابی کل اگزوم با استفاده از کیت SureSelect Human All Exon و پلتفرم NovaSeq6000 بررسی شد. سپس فایل Fastq با استفاده از حذف آداپتورها و خوانش‌های با کیفیت کم کاهش ظرفیت داده شد و با نسخه ژنوم GRCh37 از سایت UCSC مورد تطابق قرار گرفت. خوانش‌های تکراری با استفاده از نرم‌افزار Picard نسخه 1.107 حذف شدند. در نهایت فایل BAM با استفاده از نرم‌افزار Samtools 0.1.18 ایجاد شد. SNP.ها و indel با استفاده از نرم‌افزار GATK Unified Genotyper خوانش شد. سپس واریانت‌ها با استفاده از نرم‌افزار ANNOVAR تفسیر و توسط ddSNP، نسخه ۱۴۲، 1000Genome، نسخه، Phase3، Clin Var 2015/05، ESP نسخه ESP6500SI-V2و پایگاه داده ایرانوم فیلتر شدند. واریانت‌هایی که فراوانی آللی آنها کمتر از ۰/۰۱ درصد بود، برای آنالیز انتخاب شدند، سپس واریانت‌های ناجور و بسیار نادر در نواحی کدکننده و اسپلایسینگ انتخاب شدند. جهت پیش بینی واریلنت‌های بیماری‌زای احتمالی از نرم‌افزارهای insilico مانند، Polyphen2، SIFT، Mutation Taster استفاده شد.

واکنش PCR و توالی‌یابی سنگر

پس از آنالیز داده‌ها، جهت تفکیک و تأیید نقطه جهش، برای اگزون شماره ۷ ژن ABCD1 پرایمر با استفاده از سایت Plus۳Primer طراحی شد (جدول ۱) و از طریق نرم‌افزار OligoAnalyzer بررسی شد. همچنین اختصاصی بودن پرایمرها با استفاده از سایت پرایمر بلاست NCBI و UCSC In- Silico PCR ارزیابی شدند.

جدول ۱: خصوصیات پرایمر اگزون شماره ۷ ژن *ABCD1*

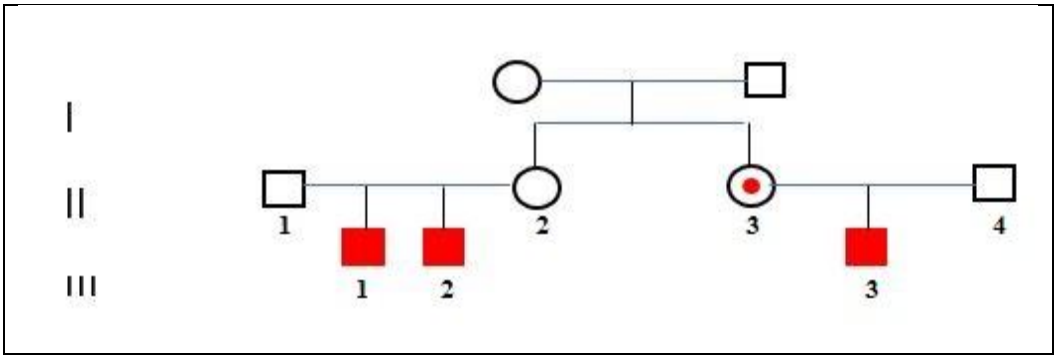
Gene	Sequence	PCR products (bp)	Annealing temperature ° C
ABCD1	Forward: GAGGACACTGAGGCACTGTC Reverse: GAGGTGCACATCCCTGCTAG	۵۸۵	۶۰

واکنش PCR با استفاده از مسترمیکس شرکت آمپلیکون دانمارک انجام شد. دمای اتصال پرایمرها از طریق روش گرادیانت مشخص شد. سپس برای هر واکنش PCR: ۲ میکرولیتر DNA، ۲۰ میکرولیتر مسترمیکس، ۲۴میکرولیتر آب، ۱میکرولیتر پرایمر ریورس و به همین مقدار پرایمر فوروارد استفاده شد. واکنش PCR توسط دستگاه ترموسایکلر طبق شرایط: ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد ۲۵ ثانیه و۷۲ درجه سانتی‌گراد ۲۵ ثانیه برای ۳۳ سیکل انجام شد. سپس محصول PCR با اندازه ۵۸۵ نوکلئوتید، جهت توالی‌یابی سنگر با استفاده از دستگاه ABI ۳۱۳۰ XL (Applied Biosystems) توالی‌یابی شد. در نهلیت فلیل توالی‌یابی با استفاده از نرم افزار Chromas مورد بررسی و بلاست قرارگرفت.

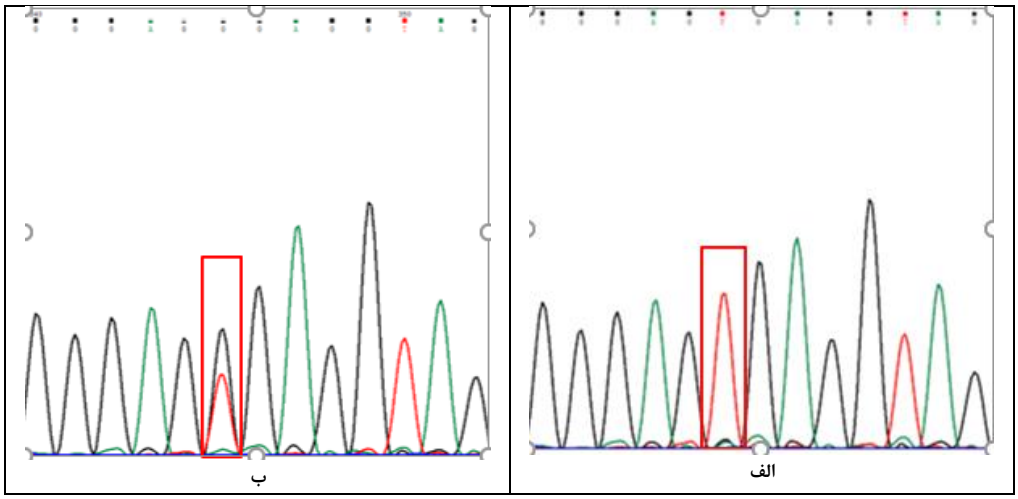
یافته‌ها

شناسایی یک واریانت جدید در ژن ABCD1

مرد ۵۰ ساله طبق شجره نامه شکل (۲)، با تظاهرات آدرنولکودیستروفی به مشاور ژنتیک پزشکی مراجعه کرده بود. در سابقه خانوادگی فرد، دو پسرخاله مبتلا به بیماری آدرنولکودیستروفی با الگوی توارث وابسته به ایکس گزارش شد. بر اساس آنالیزهای بیوانفورماتیکی یک واریانت بیماری‌زا در اگزون شماره ۷ ژن *ABCD1 با مشخصات* c.1777 G>T (Gly593Ter) به صورت بی‌معنی شناسایی شد. این واریانت در پایگاه داده ورسام و فرانکلین بررسی شد و بر اساس طبقه بندی ژرملاین احتمالاً بیماریزا گزارش گردید. همچنین بر اساس دستورالعمل ACMG واریانت مذکور به عنوان «احتمالاً بیماری‌زا» طبقه‌بندی شد.



شکل ۲. شجره‌نامه فرد مبتلا به آدرنولکودیستروفی وابسته به کروموزوم X. نسل دوم (مادر ناقل شماره ۳) و نسل سوم فرد مبتلا (شماره ۳) را نشان می‌دهد.



شکل ۳) نتایج کروماتوگرام توالی یابی سنگر: الف) جهش c.1777G>T در ژن ABCD1 به صورت همی‌زیگوت در فرد مبتلا و ب) جهش هتروزیگوت در مادر او

تأیید و تفکیک واریانت

بر اساس نتایج توالی‌یابی سنگر، جهش جدید بی‌معنی (c.1777 G>T) در اگزون شماره ۷ ژن *ABCD1* به صورت همی‌زیگوت در فرد مبتلا (شکل ۳ الف) تأیید شد. واریانت مذکور باعث ایجاد کدون خاتمه زودهنگام می‌شود. جهش شناسایی شده با استفاده از نرم‌افزارهای پیش‌بینی کننده insilico بیماریزا گزارش شد. همچنین مادر فرد مبتلا بدون علائم و هتروزیگوت (شکل۲ ب) بود. شناسایی ژن جهش یافته تشخیص بیماری آدرنولکودیستروفی وابسته به ایکس را تأیید و همراهی خود را با علائم بیماری نشان داد. طبق دانش ما این جهش قبلا در پایگاه‌های داده ژنومی گزارش نشده است.

بحث

آدرنولوکودیستروفی، یک بیماری نادر وابسته به کروموزوم X است که در نتیجه‌ی جهش در ژن *ABCD1* و نقص در فرایند اکسیداسیون اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیره درون پراکسی‌زوم‌ها رخ می‌دهد. ژن *ABCD1* مسئول کدگذاری پروتئین ABCD1 است که در غشای پراکسی‌زوم‌ها قرار دارد و به‌عنوان یکی از اعضای خانواده وابسته به ATP-binding cassette transporters شناخته می‌شود. این پروتئین با مصرف انرژی حاصل از ATP، نقش مهمی در انتقال اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیره از سیتوزول به درون پراکسی‌زوم ایفا می‌کند، فرایندی که طی آن اسیدهای چرب طی مسیر بتا-اکسیداسیون به مولکول‌های کوچکتر تبدیل می‌شوند. افزون بر نقش انتقالی، پروتئین ABCD1 دارای فعالیت آنزیمی آسیل CoA-تیواستراز نیز می‌باشد که این عملکرد آنزیمی با تجزیه VLCFA-CoA به VLCFAآزاد، فرایند ورود این ترکیبات به داخل پراکسی‌زوم‌ها را تسهیل می‌کند. بنابراین، پروتئین ABCD1 از طریق دو مکانیسم، حمل VLCFA و تجزیه پیش‌سازهای کوآنزیمی آن‌ها، نقش کلیدی در هموستاز اسیدهای چرب بلند زنجیره در سطح سلولی ایفا می‌نماید (۱۶، ۱۷). هرچند شواهد اخیر نشان دادند که این پروتئین در فرایند تنظیم عملکرد میتوکندری و نیز افزایش طول زنجیره اسیدهای چرب نیز نقش دارد. از آنجا که این مسیرها در تولید انرژی، حفظ تعادل لیپیدی و تنظیم پاسخ‌های سلولی دخیل هستند، دور از انتظار نیست که اختلال در عملکرد ABCD1 اثرات گسترده‌ای بر سلول داشته باشد. علاوه بر این، ABCD1 در تشکیل و پایداری غلاف میلین اطراف آکسون‌های نورونی، پاسخ سلولی به استرس اکسیداتیو و تنظیم فرایندهای التهابی نیز مشارکت دارد. این عملکردهای چندگانه، اهمیت ABCD1 را به‌عنوان یک عامل کلیدی در فیزیولوژی سلولی و پاتوفیزیولوژی بیماری‌های تحلیل عصبی مانند آدرنولوکودیستروفی را برجسته می‌سازد (۱۸، ۱۹). تا کنون بیش از ۱۲۰۰ واریانت برای ژن *ABCD1* در سراسر جهان گزارش شده است. طیف وسیع جهش‌ها شامل بدمعنی، بی‌معنی، جایگاه ویرایش، جهش‌های تنظیمی و جهش‌های بزرگ از این ژن گزارش شده است و در سراسر جهان پراکندگی متنوعی دارند. این موضوع لزوم تکامل پایگاه‌های داده بومی را برجسته می‌سازد (۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر، مردی ۵۰ ساله با علائم آدرنولکودیستروفی مورد توالی‌یابی کل اگزوم قرار گرفت و نتیجه آنالیز، واریانت همی‌زیگوت c.1777 G>T(Gly593Ter) را در فرد مبتلا شناسایی کرد. به‌علاوه نتیجه توالی‌یابی سنگر مادر ایشان نیز هتروزیگوت بودن را نشان داد. طبق دانش ما این واریانت برای اولین بار در جهان گزارش می‌شود. این واریانت بی‌معنی می‌تواند موجب اختلال در عملکرد پروتئین و ابتلا به بیماری می‌گردد. واریانت بی‌معنی شناسایی شده، که منجر به یک کدون توقف زودرس می‌شود، احتمالاً منجر به یک محصول پروتئینی کوتاه شده می‌شود. این می‌تواند مانع از عملکرد طبیعی پروتئین ABCD1 در غشای پراکسیزومی شود و به تجمع اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند که مشخصه X-ALD است، کمک کند. شواهد ژنتیکی و بالینی اهمیت این واریانت را در بروز فنوتیپ بیماری X-ALD نشان می‌دهد.

مطالعات متعددی در سطح ملی و بین‌المللی به بررسی این بیماری در جمعیت‌های مختلف پرداخته‌اند. برای نمونه، پژوهش گسترده‌ای که توسط Mehrpour و همکاران انجام شد، طیف بالینی متنوعی را در میان ۹۶ عضو یک شجره‌نامه در بروجرد (ایران) نشان داد. این مطالعه بر وجود زنان هموزیگوت، ناقلان هتروزیگوت و مردان همی‌زیگوت برای واریانت c.253dupدر اگزون ۱ ژن *ABCD1* تأکید داشت که منجر به جهش تغییر چارچوب و توقف زودهنگام ترجمه می‌شود (۱۹).

در مطالعه‌ای دیگر، Emamalizadeh و همکاران، ۹ مرد مبتلا از چهار خانواده ایرانی را ارزیابی کردند که همگی پدران بدون علامت داشتند، که نشان‌دهنده‌ی الگوی وراثتی وابسته به X بیماری است. چهار واریانت مختلف شامل واریانت شناخته شده (c.1978C>T) و سه واریانت جدید (c.1797dupT، c.879delC، c.1218C>G) شناسایی شدند که همگی پتانسیل بیماری‌زایی بالایی داشتند (۲۰). این یافته‌ها می‌تواند بر وجود جهش‌های بومی و خاص جمعیت در ایران دلالت داشته باشد.

از منظر جهانی، مطالعاتی مانند تحقیق Dong و همکاران در سال ۲۰۲۵ نیز نشان‌دهنده طیف گسترده جهش‌های ژن *ABCD1* بودند. محققان در بررسی ۱۷ بیمار، ۱۵ واریانت را شناسایی کردند که پنج مورد از آن‌ها برای اولین بار گزارش شد، از جمله p.Arg234Profs67* و p.Leu553Pro که نقش مخرب آن‌ها در سطح پروتئین به اثبات رسید (۲۱). حدود ۶۵ درصد واریانت‌های ژن ABCD1 را واریانت‌های بدمعنی، ۱۵ درصد واریانت‌های تغییر چارچوب و ۹ درصد واریانت بی‌معنا تشکیل می‌دهند، در حالی که جهش‌های نقطه ویرایش، حذف/درج شدگی و حذف کامل اگزون‌ها حدود ۱۱ درصد موارد را شامل می‌شوند (۲۰).

همچنین گزارش‌هایی از موارد تک‌گیر در کشورهای مختلف وجود دارد که ویژگی‌های منحصربه‌فردی را نشان دادند. گسترش چشمگیر در تنوع ژنتیکی آدرنولوکودیستروفی بر عدم وابستگی به نژاد، جغرافیا یا قومیت خاص تأکید دارد (۲۲). برای مثال، Yan و همکاران، در چین، یک فرد بیمار دارای علائم آدرنولکودیستروفی با شروع دیرهنگام و علائم نورولوژیک پیشرونده نظیر دیس آرتری، دیسفاژی و حرکات غیرارادی شناسایی کردند که حامل جهش جدید c.447T>A (p.S149R) در ژن *ABCD1* بود. قابل ذکر است، این جهش می‌تواند ساختار و عملکرد پروتئین ژن ABCD1 را تخریب کند و منجر به نقص در در تجزیه اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیره در پراکسی‌زوم‌ها شود (۲۳).

با وجود پیشرفت‌های ژنتیکی، همبستگی ژنوتیپ– فنوتیپ در آدرنولوکودیستروفی همچنان اثبات‌نشده باقی ملنده است (۹). در مطالعه‌ای توسط Dohr و همکاران، دو واریانت تغییرچهارچوب متفاوت (c.253delC)و (c.1275delA) در ژن *ABCD1* در دو خانواده جداگانه شناسایی شد که به ترتیب با فنوتیپ‌های متفاوت آدرنومیلوپاتی، شکل بزرگسالی و نارسایی آدرنال همراه بودند. حتی در موردی که کاهش بیان mRNA و حذف کامل پروتئین ABCD1 مشاهده شد، سطح اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیره در پلاسما تفاوت معناداری بین بیماران و ناقلان نشان نداد. این نتایج به‌وضوح بیانگر عدم وجود رابطه مستقیم و قطعی بین نوع جهش و شدت یا نوع علائم بالینی در آدرنولوکودیستروفی هستند (۲۴).

درمان‌های دارویی و ژن درمانی برای بیماری آدرنولکودیستروفی وابسته به X در حال توسعه هستند. در یک مطالعه Cartier و همکاران، اثربخشی ژن‌درمانی مبتنی بر لنتی‌ویروس برروی سلول‌های بنیادی خون‌ساز CD34 مثبت را در پسران بیماران مبتلا به X-ALD مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد پروتئین رمزگذاری‌شده توسط لنتی‌ویروس، فعالیت آنزیمی مؤثر و پایدار داشت (۲۵).

در مطالعه‌ی دیگری که بر روی کشت سلولی و مدل حیوانی صورت گرفت ژن‌درمانی بیماری آدرنولوکودیستروفی وابسته به X با استفاده از وکتور rAAV9 برای انتقال ژن *ABCD1* بررسی شد. نتایج نشان داد که بیان گسترده ژن در مغز، نخاع و غدد فوق کلیوی صورت گرفت. این روش توانست سطح اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر را کاهش دهد که نشانه‌ای از اصلاح یا کاهش علائم بیماری است که نشان‌دهنده پتانسیل بالای این رویکرد برای درمان فنوتیپ‌های مختلف X-ALD است (۲۶). با وجود پیشرفت‌هایی که در حوضه ژن درمانی شاهد هستیم، جهت ژن درمانی گسترده انسانی چالش‌هایی مانند تعیین دوز مناسب، ارزیابی ایمنی در طولانی مدت و پاسخ ایمنی بدن باید حل شوند.

در این میان، نقش توالی‌یابی نسل جدید، به‌ویژه توالی‌یابی کل اگزوم (WES)، در شناسایی جهش‌های نادر و نوظهور، بسیار حائز اهمیت است. این روش علاوه بر شناسایی واریانت‌های نقطه‌ای در نواحی کدکننده ژنوم، قادر است جهش‌های ناحیه مرزی اینترون‌ها و جایگاه‌های پیرایش را نیز تشخیص دهد. از آنجا که بیماری آدرنولوکودیستروفی ممکن است با سایر لکودیستروفی‌ها اشتباه گرفته شود، این روش در تشخیص افتراقی دقیق و ارائه مشاوره ژنتیکی مؤثر نقشی حیاتی دارد.

با توجه به اینکه مطالعه حاضر تنها یک مورد مبتلا به آدرنولکودیستروفی را مورد بررسی قرار داده است، نتایج حاصل محدود به تحلیل‌های مربوط به این فرد بوده و نمی‌تواند نمایانگر کامل شیوع و تنوع جهش‌های ژن *ABCD1* در جمعیت ایرانی باشد. بنابراین، برای درک بهتر شیوع وارانت و الگوهای بالینی بیماری در ایران، انجام مطالعات گسترده‌تر شامل نمونه‌های بیشتری از بیماران با تشخیص لکودیستروفی در شهرهای متفاوت ضروری است. این امر می‌تواند به شناسایی واریانت‌های منطقه‌ای خاص، سنجش فراوانی جهش‌ها و همچنین به گسترش راه‌های بهینه تشخیص، پیشگیری و درمان در سطح ملی منجر شود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، یک بیمار مبتلا به اختلال آدرنولکودیستروفی وابسته به Xبا استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم مورد بررسی قرار گرفت. جهش همی‌زیگوت شناسایی شده در اگزون شماره ۷ ژن *ABCD1* با مشخصات: chrX: 153740716 (NM_000033.4): c.1777 G>T (Gly593Ter) تشخیص قطعی بیماری را تأیید کرد و با علائم بالینی بیمار تطابق داشت. با توجه به هتروژن بودن و فقدان همبستگی قطعی بین ژنوتیپ و فنوتیپ در این بیماری، پایش و ارزیابی مستمر وضعیت نورولوژیکی بیماران جهت شناسایی و مدیریت به موقع پیشرفت بیماری توصیه می‌شود. همچنین، تحقیقات گسترده‌تر در جمعیت‌های مختلف برای شناخت بهتر طیف جهش‌های ژنی و الگوهای بالینی این بیماری در ایران ضروری است.

تشکر و قدردانی

از فرد مبتلا و خانواده او که در این مطالعه شرکت کردند کمال تشکر را داریم. همچنین، نویسندگان مقاله از حمایت‌های معنوی دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می‌کنند.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در پژوهش و آماده سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

1. Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, van der Knaap MS, van Hove J, Pizzino A, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephelopathies. Mol Genet Metab. 2015;114(4):501-15. **pmid**: 25655951 **doi:** 10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Leukodystrophy. National Institutes of Health. Available from: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/leukodystrophy
3. Bradbury AM, Bongarzone ER, Sands MS. Krabbe disease: New hope for an old disease. Neurosci Lett. 2021:752:135841. **pmid**: 33766733 **doi**: 10.1016/j.neulet.2021.135841.
4. Messina M, Gissen P. Atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. Drugs Today (Barc). 1998;59(2):63–70. **pmid**: 36811406 **doi:** 10.1358/dot.2023.59.2.3461911.
5. Wei H, Moffett JR, Amanat M, Fatemi A, Tsukamoto T, Namboodiri AM, et al. S. (2022). The pathogenesis of, and pharmacological treatment for, Canavan disease. Drug Discov Today. 2022;27(9):2467-83. **pmid**: 35636725 **doi:** 10.1016/j.drudis.2022.05.019
6. Pajares MA, Hernández-Gerez E, Pekny M, Pérez-Sala D. Alexander disease: the road ahead. Neural Regen Res. 2023;18(10):2156-60. **pmid**: 37056123 **doi:** 10.4103/1673-5374.369097
7. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
8. Volmrich AM, Cuénant LM, Forghani I, Hsieh SL, Shapiro LT. ABCD1 gene mutations: mechanisms and management of adrenomyeloneuropathy. Appl Clin Genet. 2022; 15:111-23. **pmid**: 35983253 **doi**: 10.2147/TACG.S359479
9. Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2023:14:1309053. **pmid**: 38034003 **doi:** 10.3389/fendo.2023.1309053
10. Jia Y, Zhang Y, Lei J, Wang W, Lei J, Yang Z, et al. Structure insights of the human peroxisomal ABC transporter ALDP. Elife. 2022:11:e75039. **pmid**: 36374178 **doi:** 10.7554/eLife.75039
11. Sevin C, Hatteb S, Clément A, Bignami F, Chillotti L, Bugnard F, et al. Childhood cerebral adrenoleukodystrophy (CCALD) in France: epidemiology, natural history, and burden of disease - A population-based study. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):238. **pmid**: 37563635 **doi:** 10.1186/s13023-023-02843-x
12. Olgac A, Kasapkara ÇS, Derinkuyu B, Yüksel D, Çetinkaya S, Aksoy A, et al. Retrospective evaluation of patients with X-linked adrenoleukodystrophy with a wide range of clinical presentations: a single center experience. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021;34(9):1169-79. **pmid**: 34162029 **doi**: 10.1515/jpem-2021-0032
13. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. Ann Neurol. 1999;45(1):100-10. **pmid**: 9894883 **doi:** 10.1002/1531-8249(199901)45:1<100::aid-art16>3.0.co;2-u.
14. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. Eur J Pediatr. 170(8):1049-54. **pmid**: 21279382 **doi:** 10.1007/s00431-011-1401-1.
15. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. Biochimie. 2014;98(100):135–42. **pmid**: 24316281 **doi:** 10.1016/j.biochi.2013.11.023
16. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. Appl Clin Genet. 2015;8:109–21. **pmid**: 25999754 **doi:** 10.2147/TACG.S49590
17. Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet. 2008;17(12):1762-73. **pmid**: 18344354 **doi**: 10.1093/hmg/ddn085
18. Ofman R, Dijkstra IM, van Roermund CW, Burger N, Turkenburg M, van Cruchten A, et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. EMBO Mol Med. 2010;2(3):90-7. **pmid**: 20166112 **doi:** 10.1002/emmm.201000061
19. Mehrpour M, Gohari F, Dizaji MZ, Ahani A, Malicdan MCV, Behnam B. An ABCD1 Mutation (c.253dupC) Caused Diverse Phenotypes of Adrenoleukodystrophy in an Iranian Consanguineous Pedigree. J Mol Genet Med. 2016;10(2):222. **pmid**: 27489563 **doi:** 10.4172/1747-0862.1000222
20. Emamalizadeh B, Daneshmandpour Y, Tafakhori A, Ranji-Burachaloo S, Shafiee S, Ghods E, et al. Novel ABCD1 gene mutations in Iranian pedigrees with X-linked adrenoleukodystrophy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(11):1207-15. **pmid**: 31665121 **doi:** 10.1515/jpem-2019-0244.
21. Dong SW, Xiao LM, Sun YH, Li GH, Xie YX, Wang MW, et al. Novel ABCD1 Variants in X-Linked Adrenoleukodystrophy. Clin Genet. 2025;108(4):450-6. **pmid**: 40210590 **doi**: 10.1111/cge.14752.
22. Engelen M, Kemp S, De Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:51. **pmid**: 22889154 **doi**: 10.1186/1750-1172-7-51
23. Yan F, Wang W, Ying H, Li H, Chen J, Xu C. S149R, a novel mutation in theABCD1gene causing X-linked adrenoleukodystrophy. Oncotarget. 2017;8(50):87529–38. **pmid**: 29152099 **doi**: 10.18632/oncotarget.20974
24. Dohr KA, Tokic S, Gastager-Ehgartner M, Stojakovic T, Dumic M, Plecko B, et al. Two Single Nucleotide Deletions in the ABCD1 Gene Causing Distinct Phenotypes of X-Linked Adrenoleukodystrophy. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5957. **pmid**: 36983033 **doi**: 10.3390/ijms24065957
25. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, Vidaud M, et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy. Science. 2009;326(5954):818-23. **pmid**: 19892975 **doi:** 10.1126/science.1171242
26. Gong Y, Mu D, Prabhakar S, Moser A, Musolino P, Ren J, et al. Adenoassociated virus Serotype 9-Mediated gene therapy for X-Linked adrenoleukodystrophy. Mol Ther. 2015;23(5):824-34. **pmid**: 25592337 **doi**: 10.1038/mt.2015.6