

علوم اعصاب، حال و آینده

فصلنامه شماره ۶

سال دوم - بهار ۱۴۰۳

برخی از عناوین این شماره:

تومورهای مغزی بدخیم گلیوبلاستوما

یک نگاه کلی، محور میکروبیوتا-روده-مغز

دمانس عروقی یا اختلال شناختی عروقی چیست؟

اختلال خواب و اختلال روان، دو روی یک سکه

نورون زایی:
سفری به درازای عمر از دوره جنینی تا بزرگسالی

پیش

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از اساتید و دانشجویانی که در گردآوری و تدوین مطالب این شماره از نشریه علوم اعصاب، حال و آینده نقش داشته‌اند، قدردانی می‌نماییم.

- دکتر فریبا خداقلی
- دکتر ساره اسدی
- دکتر پگاه جواد پور
- دکتر حمید غلامی پور بدیع
- دکتر مریم السادات موسوی
- دکتر آبتین فولادی
- اردشیر نبی‌زاده
- حمیده اسدی‌نژاد
- سارا حسین پور
- شکوبا سالاروندیان
- مسعود کریمی‌فر
- زهرا عالی داعی
- غزل حاتمی
- ندا امیدیان
- پرویز نادری پور
- مهسا فرید حبیبی
- ناهید سراحیان

تومورهای مغزی بدخیم گلیوبلاستوما

بخش دوم

با توجه به پژوهش‌های روزافزون و دستاوردهای امیدبخش جهانی در زمینه درمان، افزایش طول عمر و کیفیت زندگی افراد مبتلا به انواع سرطان‌ها از جمله تومورهای مغزی و همچنین پژوهش‌هایی که در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی توسط دانشجویان در زمینه سبب‌شناسی و درمان تومور مغزی بدخیم گلیوبلاستوما (GBM) در حال انجام است، در فصلنامه علوم اعصاب، حال و آینده بخش ویژه‌ای را به این بیماری اختصاص داده‌ایم. در شماره قبلی فصلنامه درباره منشأ، ویژگی‌های بافتی و علائم بالینی افراد مبتلا به GBM صحبت کردیم و در شماره حاضر به درمان‌هایی خواهیم پرداخت که در حال حاضر برای این بیماران ارائه می‌شود.



درمان گلیوبلاستوما (GBM^[۱])

با وجود تلاش‌ها و تحقیقات گسترده، درمان GBM^[۱] یکی از چالش برانگیزترین درمان‌ها در شاخه انکولوژی (سرطان شناسی) پزشکی است. طیف وسیعی از درمانهای مختلف، با موفقیت بسیار محدود در طول دهه گذشته، مورد بررسی قرار گرفته است. مانع اصلی در درمان GBM به ناحیه درگیر در مغز و ماهیت پیچیده و ناهمگن آن مرتبط است. پیشرفت در رویکردهای جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی کمکی، می تواند به بقای بهتر و بهبود کیفیت زندگی بیماران GBM منجر شود. رویکرد مراقبتی برای بیماران مبتلا به گلیومای درجه بالا، تنها شامل مدیریت درمانی و درمان ضد توموری این بیماری نیست، بلکه ارائه مراقبت‌های حمایتی مؤثر به بیماران را نیز شامل می‌شود و مستلزم مدیریت علائم و نشانه‌های مختلف بیماری از جمله: ادم مغزی، تشنج، اختلالات دستگاه گوارش، پوکی استخوان، ترومبوآمبولی وریدی، اختلالات شناختی و اختلالات خلقی است. تسکین علائم عصبی بیماری با تجویز کورتیکواستروئیدها انجام می

همچنین این داروها با عوارض جانبی زیادی نیز همراه هستند (تموزولوماید تنها شیمی درمانی استاندارد برای بیماران مبتلا به GBM است). تجویز خوراکی TMZ، به عنوان درمان کمکی یا همراه با پرتودرمانی، مراقبت استاندارد برای بیماران مبتلا به GBM به حساب می آید.

مکانیسم اصلی مسئول سمیت سلولی TMZ متیله کردن DNA در موقعیت N7 و O6 روی گوانین است که منجر به مختل شدن سیستم ترمیم DNA، بلوک چرخه سلولی در G2-M و آغاز آپوپتوز می شود. با این حال، گزارش شده است که سطوح بالای فعالیت متیل گوانین متیل ترانسفراز (MGMT) در سلول های تومور با پاسخ ضعیف به تموزولوماید مرتبط است. MGMT یک پروتئین مهم ترمیم DNA است که از سلول های تومور در برابر عوامل شیمی درمانی آلکیل کننده محافظت می کند؛ بنابراین اگرچه TMZ اندکی بقای بیماران را افزایش می دهد، اما مسئول ایجاد عوارض جانبی زیادی است.

کارآزمایی های بالینی نشان داده اند که ویفرهای BCNU (در این شیوه با حل شدن ژل ویفر، داروهای شیمی درمانی به آرامی در بافت مغز آزاد می شوند) مزایای قابل توجهی برای بقا نشان داده اند، اما همچنان با عوارض جانبی غیرقابل تحملی همراه هستند. کربوپلاتین، اگزالی پلاتین، اتوپوزید و ایرینوتکان داروهای خط دوم برای بیماران هستند که به داروهای ذکر شده در بالا پاسخ نمی دهند. پروکاربازین و وینکریستین ممکن است همراه با CCNU به عنوان داروهای خط اول قبل از غالبیت TMZ مورد استفاده قرار گیرند. سایر روش های شیمی درمانی برای GBM شامل عوامل ضد رگ زایی مانند آنتی بادی های مونوکلونال ضد VEGF (Bevacizumab)، آنتی بادی های ضد FGF، آنتی بادی های مونوکلونال که EGFR را هدف قرار می دهند و مهارکننده های تیروزین کیناز (Erlotinib و Gefitinib) می باشند.

منبع:

Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., & Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 18(1), 3.

با این حال گلیوبلاستوما یک تومور موضعی بسیار تهاجمی است که نمی توان آن را به طور کامل با جراحی درمان کرد. معمولاً عود در ۸۰٪ بیماران در ۲-۳ سانی متر از حاشیه ضایعه اصلی تومور رخ می دهد. در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده اند، میزان برداشتن با جراحی ارزش پیش آگهی بیشتری دارد. تومورهایی که در ناحیه هایی مانند ساقه مغز یا عقده های قاعده ای قرار دارند، قابل مداخله با جراحی نیستند و این بیماران معمولاً پیش آگهی بدتری دارند.

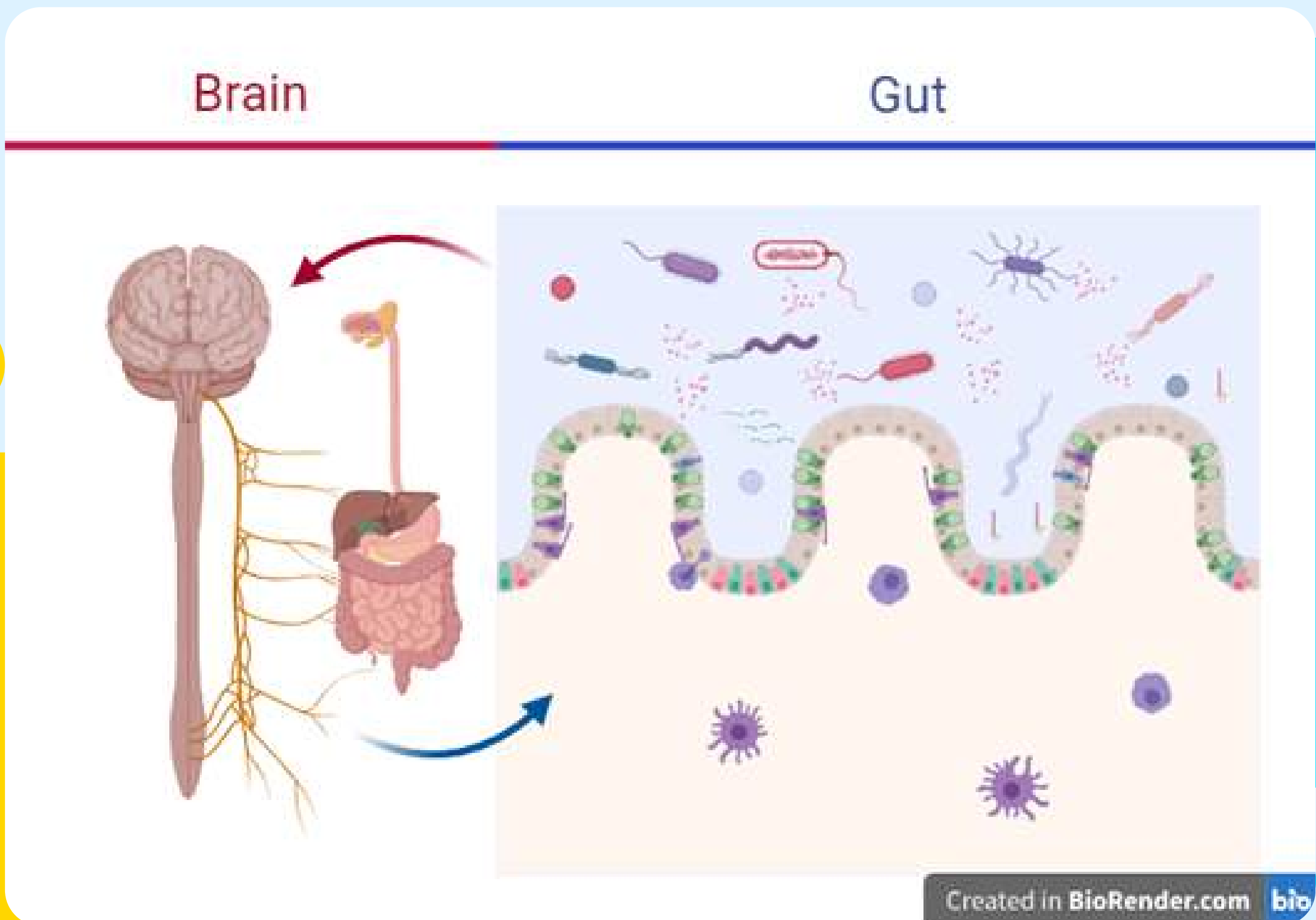
پرتو درمانی

جراحی تومور را می توان با پرتودرمانی برای از بین بردن سلول های توموری باقی مانده ادامه داد. امید به زندگی بیماران مبتلا به گلیومای با درجه بالا در بیمارانی که پرتودرمانی دریافت کرده اند بالاتر است. همچنین براکی تراپی (نوعی رادیوتراپی به وسیله کاشت یا قرار دادن رادیوایزوتوپ پرتوزا در ناحیه نزدیک تومور است) و رادیوجراحی (استریوتاکتیک) نوع

یک نگاه کلی، محور میکروبیوتا-روده-مغز بخش اول

سخن گردآورنده:

درک رابطه پیچیده بین روده و میکروبیوتای روده در روشن کردن پیچیدگی‌های سلامت و بیماری انسان از اهمیت بالایی برخوردار است. میکروبیوتای روده (متشکل از جامعه متنوعی از میکروارگانیسم‌های ساکن در دستگاه گوارش) نقش اصلی را در حفظ تعادل فیزیولوژیکی و تعدیل فرآیندهای متابولیکی، ایمنولوژیک و عصبی مختلف ایفا می‌کند. هدف این نوشتار -که به شرط حیات ادامه‌دار خواهد بود- برجسته کردن اهمیت درک این رابطه دو طرفه بین میکروبیوتا و میزبان و پیامدهای آن برای بهزیستی و سلامت انسان است. بنابراین بر آنم در شماره‌های آتی این فصلنامه به نقش کلیدی محور «میکروبیوتا-روده-مغز» در بیماری‌ها و اختلالات مختلف مرتبط با مغز پردازم و با کاوش در آخرین تحقیقات و بینش‌ها، این هدف را دنبال خواهم کرد که به خوانندگان درک جامعی از چگونگی تأثیر این محور بر اختلالاتی مانند اضطراب، افسردگی، بیماری آلزایمر، تومورهای مغزی و غیره ارائه دهم.



شاید در وهله نخست ارتباط مغز و میکروبیوتای روده عجیب به نظر برسد اما پنج دسته از شواهد تجربی از وجود این ارتباط حمایت می‌کنند:

۱- هپاتیک انسفالوپاتی با دیسبیوسیس مرتبط بوده و با هدف قرار دادن میکروبیوتای روده توسط آنتی بیوتیک‌ها درمان می‌شود.

۲- مطالعات بر روی حیوانات رشد یافته عاری از میکروب [۲] نشان می‌دهد که عملکرد مغز در غیاب میکروبیوتا دستخوش تغییر می‌شود.

۳- سطوح پایین عفونت‌ها بدون اینکه سیستم ایمنی را فعال کند می‌تواند تغییرات رفتاری در حیوانات به وجود آورد.

۴- سویه‌های اختصاصی باکتری‌های اگزوژن می‌توانند در مدل‌های حیوانی و حتی انسان منجر به بروز تغییرات رفتاری شوند.

</

از سوی دیگر التهاب با افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن [۱] در نفوذپذیری سد روده‌ای اختلال ایجاد می‌کند که می‌تواند متابولیت‌های پیش التهابی نظیر لیپوپلی ساکارید (که بصورت روتین توسط باکتریهای روده تولید می‌شوند) را در مجاورت سلول‌های ایمنی سیستمیک قرار داده و باعث بروز التهاب بیشتری شود. باکتری‌های غیر پاتوژن روده با استقرار در این اندام علاوه بر جلوگیری از استقرار باکتری‌های پاتوژن خارجی، با باکتری‌های پاتوژن درون روده نیز وارد رقابت شده و رشد و گسترش آنها را محدود می‌کنند.

از طرفی نقش تعامل سیستم ایمنی و میکروبیوتا در تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های مختلف به‌عنوان عوامل پیش‌التهابی و ضدالتهابی در شرایط سلامت و بیماری از موضوعات داغ تحقیقات اخیر بوده است. با توجه به موارد یادشده و نقش کلیدی التهاب و بخصوص التهاب عصبی، و فعالیت سیستم ایمنی در بیماری‌های مختلف مغزی ازجمله بیماریهای

منابع:

1. Li X, Cheng W, Shang H, Wei H, Deng C. The Interplay between Androgen and Gut Microbiota: Is There a Microbiota-Gut-Testis Axis. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif). 2022;29(6):1674-84.
2. Schroeder, B. O., & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine*, 22(10), 1079-1089.
3. Gebrayel, P., Nicco, C., Al Khodor, S., Bilinski, J., Caselli, E., Comelli, E. M.,... & Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of translational medicine*, 20(1), 111.
4. Yang, J., Pu, J., Lu, S., Bai, X., Wu, Y., Jin, D., ... & Xu, J. (2020). Species-level analysis of human gut microbiota with metataxonomics. *Frontiers in Microbiology*, 11, 548276.
5. Alok, A., Singh, I. D., Singh, S., Kishore, M., Jha, P. C., & Iqbal, M. A. (2017). Probiotics: A new era of biotherapy. <

دمانس عروقی یا اختلال شناختی عروقی چیست؟ (علل ایجاد کننده و نشانه‌های ابتلا)

ضخیم‌شدگی دیواره عروقی و کاهش قطر مجرای عروقی رخ می‌دهد. این اختلالات در مجموع، انتقال آب و املاح را در امتداد عروق مغزی مختل کرده و به طور بالقوه تجمع بینابینی و دور عروقی سموم و پروتئین‌هایی چون آمیلوئید- β را تسهیل می‌کند. چنین تجمعی می‌تواند به دژنراسیون عصبی ثانویه و همچنین از بین رفتن سلول‌های ماهیچه صاف عروق منجر شود و همچنین ممکن است زمینه‌ساز یک چرخه خودتقویت‌کننده شده که در آن اختلال عصبی و عروقی یکدیگر را مدام تشدید می‌کنند. تصور می‌شود که این مسیر تعاملی بالقوه نقش مهمی در شکل‌گیری بیماری آلزایمر دارد. علاوه بر این نشان داده شده است که شکست سد خونی مغزی سبب فعال‌شدن گیرنده‌های آنژیوتانسین در سطح ماکروفاژهای دور عروقی



این مطلب قابل توجه است که مکان و اندازه آسیب‌های ایجاد شده بر احتمال مرتبط بودن آنها با اختلال شناختی تأثیر می‌گذارد. به‌طور کلی، انفارکتوس‌های متعدد در نواحی قشری مغز بیشتر با زوال عقل همراه هستند. اگرچه زوال عقل می‌تواند ناشی از انفارکتوس‌های متعدد باشد (که اصطلاح قدیمی آن زوال عقل چندانفارکتی بود)، اما انفارکتوس‌های منفرد هم در نواحی خاصی از مغز مانند تالاموس، نواحی قشری لوب‌های پاریتال و تمپورال و زانوی کپسول داخلی می‌تواند فرآیندهای شناختی را تحت تأثیر قرار دهد.

علاوه بر این

ساختار و عملکرد ریزعروق مغزی و سد خونی-مغزی در سیستم عصبی مرکزی

در بدن پستانداران، سد و موانع بیولوژیکی متعددی خون در گردش را از مایع بینابینی که بافت‌ها را احاطه کرده است، جدا می‌کنند. در این میان سد خونی-مغزی (BBB) که یک ساختار پویا و تخصص‌یافته از ریزعروق سیستم عصبی مرکزی است، یکی از انتخابی‌ترین و کنترل‌شده‌ترین این موانع می‌باشد که منعکس‌کننده نقش‌های حیاتی مغز در شناخت، تنظیم متابولیسم و هماهنگی عملکرد اندام‌های محیطی است. درواقع از آنجایی که انتقال این اطلاعات به کنترل دقیق پیام‌های الکتریکی و شیمیایی بین نورون‌ها بستگی دارد، نیازمندی مغز به یک ریزمحیط عصبی دقیق و متعادل کاملاً قابل انتظار است. در این راستا وجود سد خونی-مغزی در تنظیم ورود و خروج یون‌ها، اکسیژن و مواد مغذی بین خون و بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی (CNS) و محافظت از بافت عصبی از طریق ایجاد محدودیت در ورود سموم و عوامل بیماری‌زا، ضروری است. این کارکردهای ویژه ناشی از ساختار تخصص‌یافته‌ی آن و به طور دقیق‌تر ساختار ریزعروق مغزی می

سه نوع سلولی که در ساختار مویرگ‌ها حائز اهمیت هستند: سلول‌های اندوتلیال [1](ECs)، پری‌سیت‌ها و پاهای انتهایی آستروسیت‌ها هستند. فعل و انفعالات حیاتی بین این سلول‌ها برای شکل‌گیری مکانیسم‌های مولکولی درگیر در عملکرد BBB قابل توجه و مهم است. در این زمینه اندوتلیوم به دلیل طیف گسترده‌ای از عملکردهای حیاتی خود در تمام جنبه‌های هومئوستاز عروقی و فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی مانند التهاب یا ترومبوز نقش اساسی‌تری دارد. سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپیتلیال سنگ‌فرشی ساده‌ای هستند که از مزودرم به وجود می‌آیند و یک لایه واحد را تشکیل می‌دهند که مجرای مویرگی را احاطه می‌کند. این سلول‌ها معمولاً مسطح هستند و ضخامت آنها در مویرگ‌ها کمتر از ۱/۰ میکرومتر است. این دسته از سلول‌ها با تعداد زیاد میتوکندری‌هایشان شناخته می‌شوند که می‌توانند [۲]ATP تولید کنند و برای حفظ گرادیان‌های یونی در سراسر اندوتلیوم ضروری هستند. فضاها بین سل

بیمارانی که دچار سکته‌ی مغزی ایسکمیک متعاقب ابتلا به این عفونت شده بودند، مشاهده شد.

در حالت کلی درکنار مزایای فراوانی که وجود سد خونی-مغزی دارد، به‌طور سنتی به عنوان مانعی برای درمان بیماریهای CNS در نظر گرفته می‌شود. در واقع، یک BBB دست نخورده مانع اصلی برای انتقال داروها به پارانشیم CNS است. گزارش شده تقریباً 98 درصد از داروهای مولکولی کوچک و همه داروهای عصبی از دسته مولکول‌های بزرگ معمولاً از مغز حذف می‌شوند. بنابراین درک عملکرد BBB می‌تواند منجر به اتخاذ رویکردهای درمانی جدید برای آن دسته از بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی گردد که ویژگی‌های دینامیکی سلول‌های اندوتلیال مغز را هدف قرار می‌دهد.

منابع:

- 1) Abbott, N. J. (20

شناخت رمز و رازهای مغز: نگاهی به زندگی پنهان ذهن

نویسنده: ماریانو سیگمان

گسترده‌ی مطالب این کتاب و در عین حال موجز بودن، آن را نه تنها به کتابی آموزنده بلکه تحول آفرین تبدیل کرده است. سیگمان شما را مجبور می‌کند تا عقایدتان را در مورد چگونگی فکر کردن، احساس کردن و تصمیم گیری، بازنگری کنید. او با شاهد گرفتن تحقیقات مختلف خودشیفتگی، غرور و اعتماد به نفس ما را به چالش کشیده و با قدرتی مثال زدنی واقعیت را به رخ خواننده می‌کشد؛ وضعیتی که «راس هریس» [۲] آن را «سیلی واقعیت» می‌نامد.

در ادامه قصد دارم به دلایلی اشاره کنم که به واسطه آنها علاقه‌مندان به علوم اعصاب این کتاب را ارزشمند خواهند یافت: بنیان علمی



