Biomarkers in Traumatic Brain Injury

Hoorie Sadat Sabet[1], Fereshte Sadat Sabet[2], Karim Shojaei[3], Faezeh Yaghoubi[4], Maryam Jafarian[5*]

[1]Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
[2]Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[3]Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[4]Shafa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[5]Brain and Spinal Cord Lesions Research Center, Neuroscience Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **28 Dec 2022** ***Revised:*** **6 Feb 2023** ***Accepted:*** **15 Feb 2023**

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this review is to update the significance of existing biomarkers as well as new biomarkers that are emerging and can be clinically implemented in the near future. Due to the heterogeneity in the occurrence and diagnosis of TBI, in the last two decades, studies related to the acquisition of biomarkers for this major health challenge in the world have increased exponentially. Detection of various biomarkers, such as the molecules in cerebrospinal fluid and blood, as well as imaging approaches, have been widely evaluated. ***Conclusion:*** In several studies, these biomarkers are used to measure the severity of brain damage, identify patients at higher risk for adverse outcomes, and predict the duration of recovery. Despite the significant progress in this field, each of the existing biomarkers has its own limitations, so many studies on new biomarkers such as microRNA, extracellular vesicles and neurometabolites are being conducted. As a result, updating the new findings of these biomarkers has great biological and clinical importance.

Keywords:

1. Biomarkers
2. Brain
3. Wounds and Injuries

***Corresponding Author:** Maryam Jafarian

Email: *mjafarian@sina.tums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

نشانگرهای زیستی در ضربات مغزی

حوریه سادات ثابت[۱]، فرشته سادات ثابت[۲]، کریم شجاعی[۳]، فائزه یعقوبی[۴]، مریم جعفریان[۵*]

[۱]گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۲]گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۳]گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۵]مرکز تحقیقات ضایعات مغز و نخاعی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۷ دی ۱۴۰۱ **اصلاحیه:** ۱۷ بهمن ۱۴۰۱ **پذیرش:** ۲۶ بهمن ۱۴۰۱

چـــــکیده

مقدمه: هدف این مطالعه مروری، به‌روزرسانی اهمیت بیومارکرهای موجود وهمچنین نشانگرهای زیستی جدیدی است که در حال ظهور هستند و می‌توانند در آینده نزدیک به صورت بالینی مورد استفاده قرار بگیرند. در دو دهۀ اخیر با توجه به ناهمگانی در بروز و تشخیص ضربات مغزی، مطالعات مربوط به دستیابی به نشانگرهای زیستی برای غلبه بر این چالش بزرگ سلامت در جهان به طور تصاعدی افزایش یافته است. تشخیص بیومارکرهای مختلف، مانند مولکول‌های موجود در مایع مغزی نخاعی و خون، و همچنین روش‌های تصویربرداری، به طور گسترده مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. ***نتیجه‌گیری:*** در مطالعات متعددی، این نشانگرهای زیستی برای اندازه‌گیری شدت آسیب مغزی، شناسایی بیماران در معرض خطر بالاتر، پیامدهای نامطلوب پس از آسیب و پیش‌بینی مدت زمان بهبودی مورد استفاده قرار گرفتند. علیرغم پیشرفت قابل توجه در این زمینه، هر یک از نشانگرهای زیستی موجود محدودیت‌های خاص خود را دارند، بنابراین مطالعات زیادی بر روی نشانگرهای زیستی جدید مانند microRNA، وزیکول‌های خارج سلولی و نورومتابولیت‌ها در حال انجام است. در نتیجه، به‌روزرسانی یافته‌های جدید این بیومارکرها اهمیت بیولوژیکی و بالینی زیادی دارد.

واژه‌های کلیدی:
۱-نشانگرهای‌زیستی
۲-مغز
۳-زخم‌ها و جراحات

***نویسنده مسئول:** مریم جعفریان

پست الکترونیک: *mjafarian@sina.tums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

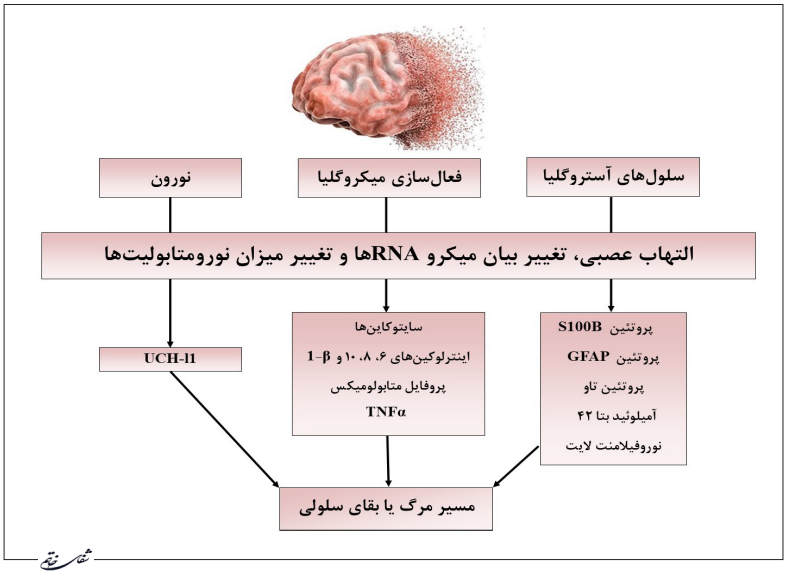
مقدمه

آسیب تروماتیک مغزی (TBI)[1] یکی از دلایل مهم مرگ‌ومیر در سراسر جهان، به ویژه در کشورهای توسعه‌یافته است، اما سیستم‌های طبقه‌بندی بالینی موجود برای این ضایعه، به ویژه در موارد TBI خفیف (mTBI[2])، کاربرد محدودی در زمینه تشخیص، پیش‌آگهی و جنبه‌های تحقیقاتی بیماری دارند (۵-۱)، در نتیجه در انواع مختلف TBI بسته به منطقه آسیب، از جمله آسیب منتشر آکسونی[3] (DAI) و آسیب منتشر عروق ریز مغزی[4]، مسیرهای بیوشیمیایی متفاوتی تحریک شده و منجر به تولید نشانگرهای زیستی خونی خاص و قابل اندازه‌گیری می‌شوند (۶-۵). این نشانگرها ممکن است در افراد مختلف متفاوت و یا در اندوفنوتیپ[5]های TBI، هم‌پوشانی داشته باشند (۱۰-۶). بنابراین، علاقه قابل توجهی به شناسایی نشانگرهای زیستی مبتنی بر خون وجود دارد که می‌توانند به‌طور دقیق TBI را نسبت به شدت آسیب طبقه‌بندی کنند، و در نتیجه می توانند، پیامدهای نامطلوب را پیش‌بینی کنند، و به‌طور دقیق بیمارانی را که کاندیدای مناسبی برای درمان(های) هدفمند یا مشارکت در کارآزمایی‌های بالینی هستند، شناسایی کنند (۱۰). در دو دهۀ گذشته تعداد مطالعات نشانگرهای زیستی خونی مربوط به TBI افزایش تصاعدی داشته (۲)؛ اما تعداد کمی از نشانگرهای خونی که از نظر بالینی معنی‌دار هستند، در دسترس پزشکان این حوزه هستند. برخی از بن‌بست‌های تحقیقاتی گذشته به‌دلیل ناهمگونی قابل توجهی است که در مواجهه با TBI، از جمله شدت آسیب، محل(های) آناتومیک آسیب دیده، اندوفنوتیپ(های) پاتوفیزیولوژیک ناشی از آن، و بیماری‌های عصبی و غیرعصبی بیمار قبل از قرار گرفتن در معرض آسیب مغزی وجود دارد. در این مقاله مروری، مهم‌ترین نشانگرهای زیستی TBI و چالش‌هایی که در استفاده بالینی از آن‌ها وجود دارد، معرفی می‌گردد.

۱- نشانگرهای زیستی پروتئینی برای آسیب تروماتیک مغزی

بسیاری از نشانگرهای خونی که معمولا برای TBI مورد مطالعه قرار می‌گیرند، نشانگرهای پروتئومی مانند سایتوکاین[6] التهابی و کموکاین[7]ها (مانند IL-6[8]، IL-8، IL-10، IL-1β، CCL2[9]، TNF-α[10]) و نشانگرهای آسیب عروق مغزی و اختلال در سدخونی مغزی (به‌عنوان مثال: MMP[11]، پروتئین‌های TJ، فیبرینوژن[12]، فاکتور فون ویلبراند[13]) هستند که درجات مختلفی از پیش‌آگهی و کاربرد تشخیصی دارند (تصویر ۱). نشانگرهای پروتئومی در برابر تخریب پروتئولیتیک توسط پروتئازها (مانند کالپین‌ها[14]، کاسپازها[15]، کاتپسین‌ها[16]، متالوپروتئینازهای ماتریکس) که در داخل و خارج سلول یا در جریان خون وجود دارند، آسیب‌پذیر هستند. این نشانگرها اغلب نیمه‌عمر کوتاهی دارند و نیاز است نمونه خون در دوره حاد پس از آسیب در یک مقیاس زمانی از چند ساعت تا چند روز جمع‌آوری شوند. بررسی سطوح حاد S100B یا ترکیبی از GFAP[17] و UCH-L1[18] اطلاعات بالینی

تصویر ۱- تصویر شماتیک از نحوه تولید هر کدام از نشانگرهای زیستی و منبع تولید آن‌ها. بر اساس میزان و شدت آسیب و تولید هر کدام از آنها می‌توانند در نهایت تعیین کننده مرگ سلولی نورون‌ها و سلول‌های گلیال و یا ترمیم دوباره بافت و بقای سلول شود.



[1] Traumatic brain injury
[2] Mild traumatic brain injury
[3] Difuse axonal injury
[4] Diffuse cerebral microvascular injury
[5] Endophenotypes
[6] Cytokine
[7] Chemokine
[8] Interleukin-6
[9] Chemokine (C-C motif) ligand 2
[10] Tumor necrosis factor apha
[11] Matrix metalloproteinases
[12] Fibrinogen
[13] Von Willebrand factor
[14] Calpains
[15] Caspases
[16] Cathepsins
[17] Glial fibrillary acidic protein
[18] Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

ارزشمندی در مورد نیاز به سی‌تی‌اسکن در هنگام مراجعه افراد مجروح به بخش اورژانس ارائه می‌دهند و در نتیجه هزینه‌های پزشکی و قرار گرفتن در معرض اشعه کاهش می‌یابد. علاوه براین، مشخص شده است که به ویژه پس از TBI متوسط یا شدید، نشانگرهای خاصی (مانند NfL و GFAP) به طور مزمن از CNS به جریان خون آزاد می‌شوند و سطوح بالای این نشانگرها تا ماه‌ها و سال‌ها پس از آسیب قابل تشخیص است (۹). در ادامه این نشانگرهایی که اخیرا بیشتر مورد توجه و مطالعه محققان این حوزه است، با جزئیات بیشتری معرفی می‌گردند (جدول ۱).

جدول ۱- میکروRNAهای دخیل در بیماری‌زایی اسکیزوفرنی

نشانگر زیستی	پاتوفیزیولوژی مربوطه	ناحیهٔ CNS	منابع خارج مغزی	نیمهٔ عمر در جریان خون	استفاده بالینی
MMP-9	اختلال BBB	نورون‌ها	سلول‌های شوان ماکروفاژها فیبروبلاست‌ها سلول‌های T	ناشناخته	خیر
فیبرینوژن	التهاب	نورون‌ها میکروگلیا	ماکروفاژها	چند دقیقه (۱)	خیر
فاکتور فون‌ویلبراند	اختلال BBB	سلول‌های اندوتلیال مغزی	سلول‌های اندوتلیال محیطی مگاکاریوسیت‌ها	بیش از ۲۴ ساعت (۲)	خیر
پروتئین S100B	آستروسیتوز	الیگودندروسیت‌های آستروسیت	سلول‌های شوان سلول‌های گانگلیون آدیپوسیت میوفیبرهای اسکلتی	۹۰ دقیقه (۳)	بله - برای رد نیاز به سی تی اسکن
پروتئین تاو	اختلال آکسونی	نورون‌ها	سلول‌های ماهیچه صاف جزایر پانکراس	۱۰ ساعت (۴)	خیر
IL-1β	التهاب	میکروگلیا آستروسیت‌ها الیگودندروسیت‌ها نورون‌ها	مونوسیت‌ها ماکروفاژها	۲-۱ ساعت (۵)	خیر
CCL2	التهاب	میکروگلیا آستروسیت‌ها سلول‌های اندوتلیال مغزی	ماکروفاژها فیبروبلاست‌ها سلول‌های اندوتلیال محیطی	ناشناخته	خیر
GFAP	آستروسیتوز	آستروسیت‌ها	استئوسیت‌ها سلول‌های لایدیگ کندروسیت‌ها	۲-۱ روز (۶)	بله - برای رد نیاز به سی تی اسکن
UCH-L1	آسیب نورونی	نورون‌ها	تخمک‌ها اسپرماتوگونی	۱۲-۸ ساعت (۶)	بله - برای رد نیاز به سی تی اسکن
NfL	اختلال آکسونی	نورون‌ها	اعصاب محیطی	ناشناخته	خیر
&αII-Spectrin SBDPs	اختلال آکسونی و مکانیسم‌های مرگ سلولی	نورون‌ها	سلول‌های قرمز خون کاردیومیوسیت‌ها	ناشناخته	خیر

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

۱-۱- پروتئین S100B

پروتئین S100B متعلق به خانواده پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم، مس و روی بوده و یک پروتئین همودایمر ۲۱ کیلودالتونی است که عمدتا در سیستم اعصاب مرکزی[19] توسط آستروسیت[20]ها و همچنین توسط منابع خارج مغزی مانند سلول‌های چربی[21]، سلول‌های شوان[22] و میوفیبرهای اسکلتی[23] بیان می‌شود (۱۱). عملکرد اولیه درون سلولی S100B، تنظیم هموستاز کلسیم و فعالیت آنزیم از طریق اتصال پیش‌ماده وابسته به کلسیم است. به نظر می‌رسد اثرات خارج سلولی S100B به غلظت آن بستگی دارد؛ به این ترتیب که در غلظت‌های پایین اثر نوروتروفیک[24] داشته (به‌عنوان مثال تعدیل تقویت طولانی‌مدت و افزایش انعطاف‌پذیری عصبی) و در غلظت‌های بالاتر نوروتوکسیک[25] است. برای مثال آستروسیت‌های فعال در پاسخ به استرس، بیش از حد S100B را بیان می‌کنند که به دنبال آن، S100B در سطوح نانومولاری به فضای خارج سلولی آزاد می‌شود و می‌تواند به‌عنوان یک الگوی مولکولی مرتبط با آسیب عمل کند (۱۱). سپس S100B خارج سلولی، گیرنده عصبی را برای محصولات نهایی گلیکیشن پیشرفته[26] (RAGE) فعال می‌کند، که منجر به ایجاد آبشار پیچیده‌ای از رویدادهای درون سلولی، از جمله تولید ROS[27]، التهاب عصبی و آپوپتوز[28] می‌شود. افزایش این پروتئین در طیف گسترده‌ای از شرایط پاتولوژیک، از ملانوما[29] تا خفگی پری‌ناتال[30]، دخیل است (۱۱).

افزایش غیرطبیعی S100B در خون، به‌عنوان یک نشانگر آسیب مغزی با شدت TBI و پیش‌آگهی آن همراه است (۱۲). علاوه بر این، می‌توان از مقدار S100B به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده قوی برای تشخیص ناهنجاری‌های نورورادیولوژیک استفاده کرد (۱۳). به همین دلیل، براساس دستورالعمل‌های حوزه اسکاندیناوی برای مدیریت آسیب تروماتیک مغزی، سطح سرمی S100B را طی ۶ ساعت پس از تروما ارزیابی می‌کنند. به این ترتیب، اگر مقدار S100B در بیماران دچار TBI خفیف، کمتر از ۰٫۱ میکروگرم در لیتر باشد، احتمالا نیازی به سی تی اسکن و مداخلاتی مانند جراحی مغز و اعصاب نیست (۱۴). با این حال، به‌دنبال مولتی تروما نیز، در اثر فعالیت زیاد بدنی و بدون آسیب به سر، میزان S100B به طور حادی افزایش می‌یابد (۱۷-۱۵). از طرف دیگر، S100B سریعا در کلیه تجزیه شده و از گردش خون حذف می‌شود. بنابراین، به دلیل عدم اختصاصیت S100B در منابع مغزی و همچنین نیمه عمر کوتاه آن (تقریبا ۹۰ دقیقه)، نمی‌توان از آن به عنوان نشانگر زیستی در کاربردهای بالینی استفاده کرد (۱۸).

همچنین S100B به‌عنوان نشانگر زیستی خونی، در ضربات تکان مغزی[31] بازیکنان فوتبال آمریکایی مورد بررسی قرار گرفته و دیده شده است که بسته به شدت ضربه، سطح در گردش S100B به طور مداوم افزایش می‌یابد (۲۱-۱۹). با این حال، در مدل آزمایشگاهی ضربه تکان مغزی حتی ۱۰ ضربه کنترل شده، یک محرک کافی برای افزایش S100B نبود و سطح این نشانگر در پلاسما، نسبت به گروه کنترل افزایش نیافت (۲۱). همچنین تا زمانی که TBI به صورت بالینی تشخیص داده نشده، فعالیت بدنی عامل مخلی برای استفاده از سطح محیطی S100B به منظور تعیین میزان آسیب ضربه به سر است (۲۳-۲۲). بنابراین برای تفسیر نتایج مربوط به سطح این نشانگر زیستی و ارتباط آن با آسیب تروماتیک مغزی، باید موارد فوق را در نظر داشت.

۱-۲ پروتئین کلاسترین

کلاسترین یک گلیکوپروتئین بسیار حفاظت‌شده است که در مغز و همچنین در بافت‌های محیطی در گونه‌های مختلف از جمله جوندگان و انسان بیان می‌شود (۲۴). همچنین نوعی فاکتور محلول تنظیم‌کننده آبشار است و نقش مهمی به‌عنوان یک چاپرون[32] (۲۵) و در تنظیم آپوپتوز سلولی (۲۵-۲۵) ایفا می‌کند. بیان کلاسترین در مغز سالم کم است؛ اما سطوح آن در هر دو مدل آزمایشگاهی و انسانی مبتلا به اختلالات عصبی یا رشد عصبی، و همچنین پس از ایسکمی و هیپوکسی مغزی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۲۹، ۲۸). نتایج حاصل از چند پژوهش نشان داده‌اند که می‌توان از سطح کلاسترین در گردش و در مایع مغزی نخاعی به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش‌آگهی یا در مراحل تشخیصی بیماری‌های عصبی مانند بیماری آلزایمر (AD)، اختلال شناختی خفیف، مولتیپل اسکلروزیس[33]، سکته مغزی حاد، و صرع استفاده کرد (۳۲-۲۹). گروهی از محققان در سال ۲۰۱۹ میزان افزایش بیان پروتئین کلاسترین را در مغز موش‌های صحرایی مدل TBI با روش FPI[34] بررسی کردند و نشان داده‌اند که ضربات مغزی منجر به افزایش سطح کلاسترین در پلاسما می‌شود؛ بنابراین از این پروتئین می‌توان به‌عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی برای پیش‌آگهی میزان شدت آسیب تروماتیک مغزی استفاده کرد (۳۳). در این پژوهش مشخص شد که بیان پروتئین کلاسترین از ۱ هفته تا ۱۲ ماه پس از TBI افزایش می‌یابد، اما زمان اوج بیان در قشر اطراف ضایعه، شکنج دندانه‌ای[35] و تالاموس متفاوت است. همچنین کلاسترین و مارکرهای گلیال و نورونی در سلول‌های متفاوتی بیان می‌شوند. علاوه بر این، نتیجه دیگری از این مقاله نشان داد که

[19] Central nervous system (CNS)
[20] Astrocytes
[21] Adipocytes
[22] Schwann cells
[23] Skeletal myofibers
[24] Neurotrophic
[25] Neurotoxic
[26] Advanced glycation end-products
[27] Reactive oxygen species
[28] Apoptosis
[29] Melanoma
[30] Perinatal asphyxia
[31] Subconcussive head impacts
[32] Chaperone
[33] Multiple sclerosis
[34] Lateral fuid-percussion injury
[35] Dentate gyrus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

افزایش سطح کلاسترین در مایع مغزی- نخاعی بعد از TBI با کاهش سطح پلاسمایی آن در بازه زمانی کمتر از ۶ ساعت بعد از آسیب مغزی مرتبط است. اما بعد از ۶ ساعت افزایش سطح کلاسترین در پلاسما همراستا با افزایش آن در مغز می باشد (۳۴). در واقع آسیب تروماتیک مغزی بیان کلاسترین را القا می‌کند که ماندگاری طولانی‌مدتی دارد و به طور موقت در نواحی مختلف آسیب‌دیده مغز تنظیم می‌شود. نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی ایمنی با آنتی‌بادی‌های اولیه مونوکلونال و پلی‌کلونال ایجاد شده علیه کلاسترین نشان داد که یک واکنش‌پذیری نقطه‌ای محدود به نواحی اطراف آسیب مغزی وجود دارد. هیچ رنگ‌پذیری مثبتی در جهات دیگر مغز (دور از آسیب) موش‌های صحرایی مبتلا به TBI و در گروه کنترل و شم مشاهده نشد. این داده‌ها مشاهدات قبلی را در مدل‌های جوندگان و TBI انسانی تایید می‌کنند. مطابق با یافته‌های این گروه محققان، در پژوهش دیگری که بیان پروتئین کلاسترین را در مدل TBI موش صحرایی بررسی کرده بودند، گزارش شد که پروتئین مذکور در روز ۴ تا ۲ هفته بعد از آسیب افزایش پیدا می‌کند؛ در حالی که پروتئین کلاسترین در قشر طرف مقابل (دور از ناحیه آسیب) و در گروه کنترل مشاهده نشد (۳۴). در پژوهش دیگری، ایواتا و همکارانش دریافتند که در مدل FPI در موش‌های صحرایی نر SD، بیان کلاسترین در قشر ناحیه آسیب از ۲ روز تا ۲ هفته بعد از TBI و در همان ناحیه آسیب در تالاموس از ۱ ماه تا ۶ ماه بعد از آسیب افزایش پیدا می‌کند (۳۵). آنالیزهای وسترن بلات در موش‌های نر TBI مدل آسیب مغزی کانونی CCI[36] نشان داد که بیان کلاسترین در بافت مغز آسیب‌دیده ۶ ساعت پس از آسیب افزایش می‌یابد و این افزایش مقدار تا ۵ روز بعد ادامه داشت (۳۶). همچنین تروکس و همکارانش، چند ناحیه قشری و زیرقشری را در انسان‌هایی که به دلیل آسیب تروماتیک مغزی مرده بودند، بررسی کردند و دریافتند که میزان بیان کلاسترین در ماده سفید افزایش یافته است (۳۷). بیان غیرطبیعی کلاسترین در انسان تا ۱۰ ماه بعد از آسیب نیز ماندگار است. در مطالعه سال ۲۰۱۹، محققان بیان کلاسترین را در هیپوکامپ نیز مشاهده کردند. این داده‌ها نشان می‌دهد که بیان کلاسترین توسط انواع مختلف نیروهای ضربه القا می‌شود. علاوه بر این، بیان کلاسترین ناشی از TBI در انسان را می توان در مدل‌های TBI جوندگان مشاهده کرد.

۳-۱- پروتئین تاو کامل (t-tau) و تاو فسفریله‌شده (p-tau)

یکی از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی آسیب تروماتیک مغزی، سطح پروتئین t-tau و p-tau است. پروتئین تاو با بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند آلزایمر و زوال عقل مرتبط است (۳۸) و در شرایط غیرپاتولوژیک پروتئین تاو آرایش سلولی نورون‌ها، آکسون‌ها و خارهای دندریتیک را از طریق تثبیت میکروتوبول با اتصال به زیرواحدهای آلفا- و بتا- توبولین، حفظ می‌کند (۳۹). اما در شرایط تائوپاتی[37] (تخریب پروتئین تاو) مانند آلزایمر، خوشه‌ها و درهم‌رفتگی‌های این پروتئین، به دلیل تغییر در تعادل بین فعالیت پروتئین کیناز و فسفاتاز، بیش از حد فسفریله شده و در اثر تجمع تاو در سیناپس‌ها، عملکرد و یکپارچگی نورون‌ها مختل می‌شود (۴۰). در واقع همانطور که در بیماری آلزایمر و سایر تائوپاتی‌ها مشاهده می‌شود، هایپرفسفریلاسیون تاو باعث تجمع غیرطبیعی آن می‌گردد. به‌طور مشابه، درهم‌رفتگی‌های تاو در مغز بیماران مبتلا به انسفالوپاتی مزمن ناشی از ضربه[38] (CTE) هم مشاهده شده است (۴۱). CTE عارضه‌ای است که بعد از آسیب‌های خفیف تروماتیک مغزی القا شده و منجر به انحطاط فیبر آکسونی و ماده سفید می‌شود (۴۲). به دنبال آسیب آکسون، پروتئین تاو به مایع مغزی-نخاعی و خون آزاد شده (۴۳) و همچنین در برخی موارد مزمن پس از TBI شدید، اشکال فسفریله تاو در پلاسما شناسایی می‌شود (۴۶-۴۴). البته کمتر از سطح تاو در گردش به‌عنوان نشانگر زیستی آسیب تروماتیک مغزی استفاده می‌کنند؛ زیرا این پروتئین نه تنها از منابع سیستم عصبی مرکزی، بلکه به میزان کمتری در بافت‌های محیطی مانند ماهیچه، کلیه و ریه بیان می‌شود (۴۷). پس به‌طور خلاصه، در آسیب تروماتیک مغزی، پروتئین تاو به دلیل فشار (استرس) مکانیکی، شکاف پروتئولیک توسط کالپین‌ها و کاسپازها و فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به کلسیم از میکروتوبول‌ها جدا می‌شود که افزایش فسفریلاسیون تاو را به همراه دارد (۴۹، ۴۸).

در سنجش t-tau غلظت زیست سیال این پروتئین با طیف وسیعی از تغییرات پس از ترجمه، از جمله فسفریلاسیون، اندازه‌گیری می‌شود. برعکس، در سنجش p-tau از آنتی‌بادی‌های خاصی برای ارزیابی غلظت تاو فسفریله شده و موقعیت دقیق فسفریلاسیون مانند اسیدآمینه ترئونین ۱۸۱ استفاده می‌کنند. پس برای استفاده از تاو به‌عنوان نشانگر آسیب مغزی، باید اشکال متفاوت سنجش میزان این پروتئین را در نظر داشت. محققان در اولین مطالعات درباره محتوای اگزوزوم برای بررسی تغییرات تاو مرتبط با TBI، از آماده‌سازی کل اگزوزوم‌ها استفاده کردند (۵۰). آماده‌سازی کل اگزوزوم‌ها از نمونه‌های پلاسمایی بازیکنان سابق لیگ ملی فوتبال که علائمی را مطابق با تشخیص احتمالی CTE نشان دادند، (تشخیص قطعی CTE پس از مرگ تایید می‌شود) به دست آمد. شرکت‌کنندگان برای تعیین اینکه آیا معیارهای تشخیصی CTE را قبل از شرکت در پژوهش دارند، ارزیابی شدند (۵۰). در افرادی که تجربه TBI مکرر خفیف داشتند، سطح t-tau در محتوای اگزوزوم در مقایسه با گروه کنترل هم‌سن در ورزش‌های بدون ضربه افزایش یافته بود (N=78 افراد مبتلا به TBI، N=16

[36] Controlled cortical impact
[37] Tauopathy
[38] Chronic traumatic encephalopathy

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

کنترل). براساس برآورد پژوهشگران، حساسیت سطح تاو اگزوزوم ۸۲ درصد و اختصاصیت این نشانگر زیستی برای پیش‌بینی TBI، ۱۰۰ درصد بود که ۱۰۰ درصد ارزش اخباری مثبت اما ارزش اخباری منفی محدودی (۵۳ درصد) داشت. اگزوزوم تاو با عملکرد عصب روانشناختی همبستگی منفی داشت که نشان‌دهنده ارتباط با پیامدهای عملکردی است. لازم به ذکر است که سطوح پلاسمایی تاو به‌طور قابل توجهی در گروه TBI افزایش پیدا نکرد که نشان می‌دهد بررسی سطح پلاسمایی این پروتئین، بدون آنالیز اگزوزوم می‌تواند منجر به توصیف اشتباهی درباره سطح غیرطبیعی تاو شود. به همین ترتیب، در یک مطالعه طولی روی بیماران مبتلا به TBI خفیف، کلارک و همکارانش دریافتند که سطح پلاسمایی t-tau در بیماران با TBI خفیف نسبت به گروه کنترل فقط در نقطه زمانی حاد (قبل از ۲۴ ساعت) با AUC/۰۷۰=۰ افزایش یافته و هیچ تفاوتی بین ۷۲ ساعت، ۲ هفته، ۳ ماه یا ۱۲ ماه بعد از آسیب وجود نداشت (۵۱). گیل و همکارانش میزان t-tau کمتری را در ورزشکاران دچار ضربه مغزی مرتبط با ورزش، در ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از ضربه در مقایسه با هم‌تیمی‌هایی که آسیب ندیده بودند، تشخیص دادند؛ با این حال، ورزشکاران با زمان ریکاوری طولانی تر (≤۱۰ روز) سطوح t-tau بالاتری نسبت به افراد با زمان ریکاوری کوتاه‌تر (۶، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از آسیب) داشتند. به نظر می‌رسد دوره زمانی افزایش سطح تاو به سیر حاد و مزمن بیماری بستگی دارد. به این ترتیب که تاو کل اگزوزوم‌ها در بیماران TBI متوسط تا شدید فورا افزایش یافته و در عرض ۶ روز پس از آسیب حدود ۵ برابر کاهش می‌یابد. این مسئله منجر به کاربرد بیشتر تاو به‌عنوان نشانگر آسیب حاد شده است (۵۲). بنابراین برای استفاده بالینی از نشانگر تاو باید این موارد را در نظر داشت: اولا، سطح سرمی t-tau، ۶ روز پس از آسیب کاهش می‌یابد و دوما، ممکن است سطح t-tau در ورزشکاران گروه کنترل (بدون ضربه مغزی) افزایش یافته باشد که به اثرات تداخلی فعالیت بدنی و ضربه‌های تکان مغزی مرتبط است (۵۲). به طور کلی تحقیقات نشان می‌دهد با وجود اینکه t-tau یکی از نشانگرهای زیستی رایج مورد مطالعه در تحقیقات TBI است، سطح p-tau در گردش و همچنین نسبت p-tau/t-tau ممکن است اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی بهتری را ارائه دهند و تضمینی برای ادامه تحقیقات در این حوزه باشند.

علاوه‌براین، براساس نتایج برخی از مطالعات دیگر، سطح t-tau و فسفریله در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون و کل اگزوزوم‌های بیماران TBI، حتی سال‌ها بعد از آسیب بالاست (۵۵-۵۳). این یافته‌ها نشان می‌دهد که بازه زمانی مشخصی باید در هنگام اندازه‌گیری تجمع تاو در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون در نظر گرفته شود. برای مثال در پژوهشی، هیچ تغییری در سطح پروتئین t-tau یا فسفریله در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون یا آستروسیت[39] طی ۳ تا ۶ ماه پس از آسیب در افراد مبتلا به TBI خفیف دیده نشد؛ اگرچه سایر نشانگرهای آسیب آکسونی و از دست رفتن سیناپسی، TBI را تایید می‌کرد (۵۶). علاوه بر این، در یک مطالعه مقایسه‌ای بین جانبازان مبتلا به mTBI مزمن، تفاوت معنی‌داری برای سطح تاو در کل اگزوزوم‌ها مشاهده نشد و این در حالی است که کار قبلی همین گروه پژوهشگران نشان داده سطوح بالاتر تاو با mTBIهای تکراری مرتبط است (۵۷). روی هم رفته، داده‌ها نشان می‌دهد که افزایش تاو ممکن است به دنبال هر دو دوره حاد و مزمن باشد (۵۸).

۴-۱- آمیلوئید بتا ۴۲ (Aβ۴۲)

آمیلوئید بتا ۴۲ (Aβ42)[40] نیز نشانگر رایجی برای آسیب تروماتیک مغزی است. Aβ۴۲ محصولی از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید است که به طور معمول در غشای سیناپسی نورون‌ها قرار دارد (۵۹). پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید شکافته می‌شود که در نتیجه آن، ایزوفرم‌های Aβ مانند Aβ42 تجمع یافته و پلاک‌هایی در مغز تشکیل می‌شوند. اعتقاد بر این است که این پلاک‌های Aβ، در سمیت عصبی و پیشرفت آلزایمر نقش دارند. طی TBI هم ممکن است Aβ در جسم سلولی و آکسون نورون‌ها تجمع یافته و از این طریق، به آسیب طولانی مدت عصبی کمک کند. علاوه بر این، صدمات شدید به سر خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش می‌دهد که این شواهد، اهمیت نقش Aβ در TBI را دوچندان می کند (۶۰).

مشابه با تاو، نتایج مطالعات متعدد نشان داده‌اند که Aβ42 در اگزوزوم‌های جدا شده از بیماران با هر طبقه‌بندی بالینی TBI (خفیف، متوسط، شدید و مکرر) که از چند روز تا چندین سال پس از آسیب اولیه را شامل می‌شود، افزایش می‌یابد (۶۱، ۵۶، ۵۵). افزایش Aβ42 در هر دو نمونه اگزوزوم مشتق‌شده از نورون و آستروسیت در افراد مبتلا به TBI شناسایی شده است (۶۲، ۵۶، ۵۵). البته دو مطالعه وجود دارد که محققان تفاوت معنی‌داری در سطح Aβ42 در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون و دیگری با بررسی کل اگزوزوم‌ها بین گروه‌های مختلف مشاهده نکردند (۶۳، ۵۷). در مورد پژوهش گودس و همکارانش، احتمالا به‌دلیل بررسی کل اگزوزوم‌ها (و نه اگزوزوم‌های اختصاصی CNS) می‌توان عدم تشخیص درست را توجیه کرد (تعداد افراد گروه کنترل: ۲۸، بیماران TBI: ۷۱ و گروه TBI + PTSD: ۴۵). از طرف دیگر پلتز و همکارانش، از اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون استفاده کرده و حجم نمونه نسبتا بزرگی در مقایسه با سایر مطالعات با نتایج مثبت داشتند و بنابراین عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار را نمی‌توان به نوع اگزوزوم و یا اندازه نمونه نسبت داد (۶۰ نفر گروه کنترل و ۹۵ نفر برای گروه TBI). اما میانگین سن شرکت‌کنندگان در گروه‌های مورد

[39] Astrocyte
[40] Amyloid beta 42

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

پژوهش پلتز و همکارانش، ۷۶-۸۲ سال بود. در صورتی که تقریبا در همه مطالعاتی که افزایش قابل توجهی از Aβ42 را گزارش می‌کنند، شرکت‌کنندگان میانگین سنی ۱۹ تا ۳۰ سال دارند (۶۲، ۵۶، ۵۵). این تفاوت در سن می‌تواند دلیل عدم تشخیص سطوح بالای Aβ42 در جانبازان با mTBI مزمن توسط این گروه محققان باشد، زیرا سطوح Aβ42 در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از مغز می‌تواند با افزایش سن تغییر کند (۶۳).

این یافته‌ها پتانسیل استفاده از سطوح t-tau، تاو فسفریله و Aβ42 در کل اگزوزوم‌ها را به عنوان نشانگرهای زیستی TBI نشان می‌دهند، اما کاربرد دقیق این نشانگرها، به منبع بافتی اگزوزوم‌ها و محدوده سنی بیماران بستگی دارد. علاوه‌براین، مطالعات طولی برای درک اینکه آیا با افزایش اولیه این نشانگرها می‌توان آسیب‌شناسی عصبی بعدی و یا دوره علائم مزمن را پیش‌بینی کرد یا خیر، و همچنین درک اینکه چه زمانی این نشانگرها در سیر TBI قابل تشخیص هستند، مفید خواهد بود. در نهایت، لازم به ذکر است با وجود اینکه در پژوهش‌های مختلف، تفاوت‌های معنی‌داری بین گروه‌های کنترل و سالم شناسایی شده، اما تاکنون توانایی این نشانگرها برای ارائه تشخیص اختصاصی به دلیل حجم نمونه نسبتا کوچک و ماهیت پس‌رویدادی اغلب طرح‌های اینچنینی، ثابت نشده است.

۵-۱- سایتوکاین‌ها

علاوه بر ارزیابی پتانسیل اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون‌ها به‌عنوان نشانگر زیستی TBI، اخیرا مطالعاتی برای ارزیابی پتانسیل پروتئین‌های استخراج‌شده از اگزوزوم‌های مشتق از آستروسیت‌ها (ADEs)[41] و دیگر منابع گلیال[42] به‌عنوان نشانگر صورت گرفته است (۶۶-۶۴). یکی از نشانه‌های پاتولوژیک بارز TBI، التهاب عصبی است. در ابتدا، سلول‌های التهابی محیطی و سیستم عصبی مرکزی به TBI پاسخ می‌دهند تا مقداری محافظت عصبی فراهم کنند (۶۷). با این حال، واسطه‌های التهابی در آسیب تاخیری CNS هم دخیل بوده و بر بهبودی عصبی تاثیر می‌گذارند (۶۸). واسطه پاسخ التهابی آستروسیت‌ها، انتشار سایتوکاین‌های التهابی در محیط خارج سلولی است و بنابراین ممکن است بتوان از محتوای ADE برای شناسایی التهاب CNS استفاده کرد (۶۹).

سایتوکاین‌ها، از جمله اینترلوکین‌ها، توسط سلول‌های ایمنی و همچنین سایر تعدیل‌کننده‌های ایمنی برای هماهنگی پاسخ ایمنی به آسیب بافتی یا عفونت آزاد می‌شوند (تصویر ۱). آستروسیت‌ها چندین گیرنده سایتوکاین را بیان کرده و همچنین سایتوکاین‌ها را در پاسخ به آسیب سلولی تولید و آزاد می‌کنند (۷۰). بیان بیش از حد یا اختلال در تنظیم و تولید آن‌ها، منجر به التهاب عصبی مزمن و حاد و در مورد TBI، آسیب‌های ثانویه پس از آسیب‌های اولیه می‌شود (۷۱-۷۳). سایتوکاین‌های التهابی اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNFα) و همچنین سایتوکاین ضدالتهابی اینترلوکین-۱۰ (IL-10) در اگزوزوم‌های بیماران TBI اندازه‌گیری شده‌اند. افزایش این سایتوکاین‌ها در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون و آستروسیت، نشان‌دهنده افزایش غیرطبیعی التهاب عصبی و بروز احتمالی آسیب‌های ثانویه در نتیجه TBI است.

IL-6 در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نورون[43] (NDE) و در کل اگزوزوم‌های بیماران مبتلا به اشکال خفیف، متوسط و شدید TBI افزایش می‌یابد (۶۳، ۵۵). افزایش IL-6 در دوره زمانی تحت حاد و مزمن مشاهده می‌شود که ممکن است نشان‌دهنده التهاب طولانی‌مدت در پاسخ به آسیب اولیه باشد. داده‌های مربوط به سطوح حاد IL-6 در NDE (از ساعت‌ها تا ۱ روز پس از آسیب) در دسترس نیست. بنابراین مشخص نیست چه مدت طول می‌کشد تا IL-6 در محتوای اگزوزوم ظاهر شود. همچنین، سطح TNFα پیش التهابی در کل اگزوزوم‌های جانبازان نظامی که از TBI مزمن رنج می‌بردند، به طور قابل توجهی افزایش یافت (۶۳). با این حال، محققان این سه مطالعه، نتوانستند این یافته‌ها را هنگام بررسی سطح کل اگزوزوم‌ها در جمعیت‌های جانباز مشابه مبتلا به TBI مزمن خفیف یا متوسط، تکرار کنند (۶۲، ۵۷، ۴۹). در مقابل، با وجود اینکه گیل و همکارانش، افزایش سطح سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 را در NDE بیماران گزارش دادند، پلتز و همکارانش به نتیجه مشابهی دست نیافتند (۶۳-۶۲).

این اختلاف می‌تواند به دلیل تفاوت در روش‌های مورد استفاده در هر مطالعه باشد؛ گوئدز و همکارانش سطح سایتوکاین‌های کل اگزوزوم‌ها را بررسی کردند ولی گروه تحقیقاتی گیل و پلتز فقط اگزوزوم‌های مشتق از نورون را مورد بررسی قرار دادند. این تفاوت‌ها بین منبع بافتی اگزوزوم‌ها ممکن است توضیح دهد که چرا یافته‌های محققان مختلف با هم متفاوت است. علاوه بر این، با وجود اینکه در هر سه پژوهش گروه بیماران مورد مطالعه، جانبازان مبتلا به TBI مزمن بودند، گروه گوئدز و گیل شرکت‌کنندگانی با میانگین سنی ۳۰ سال را مورد مطالعه قرار دادند ولی در آزمایش پلتز و همکاران گروه‌های بیمار با میانگین سنی اواخر دهه ۷۰ و اوایل دهه ۸۰ میلادی بررسی شدند.

[41] Exosomes derived from astrocytes
[42] Glial
[43] Neuron-derived exosomes

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

بنابراین، زمان پس از آسیب و سن بیمار می‌تواند برخی از تفاوت‌های مشاهده شده را توضیح دهد، زیرا نشانگرهای اگزوزومی نسبت به زمان حساس هستند. در نهایت، به نظر می‌رسد روش جداسازی اگزوزوم هم (با استفاده از اولتراسانتریفیوژ یا Exoquick) بر پروفایل‌های سایتوکاینی از اگزوزوم‌ها تاثیر بگذارد. این مسئله نشان می‌دهد حتی روش‌های جداسازی اولیه اگزوزوم می‌توانند موجب سوگیری محتوای اگزوزوم شوند و یا بر مراحل کمی‌سازی محتوای پروتئین تاثیر بگذارند (۷۴). همچنین ممکن است سایر مراحل اعتبارسنجی نیز برای اطمینان از اینکه میزان سایتوکاین اندازه‌گیری‌شده از اگزوزوم مشتق‌شده از CNS است، موردنیاز باشد، زیرا این نشانگرهای موجود در NDEها، توسط سلول‌های ایمنی هم بیان می‌شوند. تحقیقات بیشتری باید برای استانداردسازی و تایید پروفایل‌های سایتوکاین در جمعیت‌های TBI صورت گیرد و احتمالا نتیجه این پژوهش‌ها پیشرفت مهمی در تعیین نشانگرهای قابل دسترس التهابی خاص CNS پس از آسیب مغزی محسوب شود. همچنین، شناسایی التهاب CNS برای مداخلات دارویی با هدف تنظیم ایمنی ارزشمند است.

۶-۱- پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیال (GFAP) گلیال

فیبریلاری اسید پروتئین (GFAP) یک پروتئین ساختاری در آستروسیت‌هاست و معمولا از تشخیص آن در سرم خون یا مایع مغزی نخاعی به‌عنوان شاخص آسیب گلیال استفاده می‌شود (۷۵). به همین دلیل، محققان در مطالعاتی که آسیب‌های نخاعی، آسیب تروماتیک مغزی، سکته مغزی، آلزایمر و بیماری پارکینسون را بررسی می‌کنند، معمولا GFAP را به‌عنوان یک نشانگر زیستی تخریب عصبی و آسیب حاد آستروسیتی درنظر می‌گیرند. افزایش قابل توجهی در سطوح GFAP اگزوزومی بیماران TBI گزارش شده است (۷۶). سطح GFAP بلافاصله پس از TBI متوسط تا شدید به بالاترین سطح خود می‌رسد. اما سطح این پروتئین در ۴۸ ساعت اولیه پس از آسیب کاهش یافته و این کاهش، تا ۵ روز بعد ادامه می‌یابد (۷۶). این یافته‌ها از آماده‌سازی اگزوزوم‌های کامل یا یوزیکول‌های خارج سلولی به‌دست آمده است. با این وجود، از آن جایی که GFAP فقط در سیتوپلاسم آستروسیت‌ها بیان می‌شود، می‌توان اینطور فرض کرد که این سیگنال‌های افزایشی و کاهشی از ADE هاست (۷۷). لازم به ذکر است که اگرچه سطح GFAP بلافاصله پس از آسیب کاهش می‌یابد، اما افزایش ناگهانی GFAP اختلالات شناختی طولانی‌مدتی در جانبازان مبتلا به TBI را به‌دنبال داشت (۶۳). با این حال، اینکه بتوان از GFAP به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای TBI خفیف یا مکرر استفاده کرد هنوز مشخص نیست. هیدرولاز کربوکسی ترمینال یوبی‌کوئیتین L1 (UCH-L1)[44] در سیتوپلاسم نورون‌ها وجود دارد و برای حفظ سلامت آکسون و نورون ضروری است (۷۸). برای پیش‌بینی نتیجه بهبودی بیماران TBI، می‌توان تغییرات سطح UCH-L1 در سرم خون را (که با مقیاس پیامد گلاسکو[45] اندازه‌گیری شده) بررسی کرد. همچنین سطح UCH-LI در NDEها طی ۷ روز بعد از TBI خفیف، و نه مزمن، بالاتر است (۵۵). در پژوهشی روی بیماران TBI متوسط تا شدید، نشان داده شد که سطح UCH-L1 در کل اگزوزوم‌ها ظرف ۲۴ ساعت پس از آسیب کاهش می‌یابد (۵۳). در واقع میانگین سطح UCH-L1 در کل اگزوزوم‌ها، در روز آسیب در مقایسه با سطوح مشاهده شده در روز پنجم بعد از آسیب، ۸ برابر بیشتر بود که کاهش قابل توجهی را در این پروتئین نشان می‌دهد. لازم به ذکر است که در این مطالعه گروه کنترل وجود ندارد و بنابراین اطلاعاتی درباره اینکه آیا این نتایج، تغییرات قابل‌توجهی را از واریانس در کنترل‌های سالم منعکس می‌کنند یا خیر، در دست نیست. در نتیجه، با اینکه شواهدی مبنی بر افزایش UCH-LI در اگزوزوم‌ها بلافاصله پس از آسیب وجود دارد، اما تغییرات زمانی، ارتباط با شدت و تعداد صدمات ناشناخته است.

بررسی همزمان این دو نشانگر زیستی GFAP و UCH-L1 دید جامعی از پیامدهای نوروبیولوژی (زیست-عصبی) پس از TBI ارائه می‌دهند؛ چرا که GFAP در طول آستروگلیوز[46] افزایش می‌یابد و منجر به هیپرتروفی فرایندهای آستروسیتی[47] و فنوتیپ واکنشی آستروسیت[48] می‌شود. همچنین UCH-L1 به دلیل نقشی که در یوبی‌کوئیتیناسیون دارد، در پاسخ به آسیب سلولی افزایش می‌یابد. سطح سرمی GFAP و UCH-L1 به ترتیب در ۲۰ و ۸ ساعت پس از TBI خفیف تا متوسط به اوج خود می رسد و بالاتر از سطح مشاهده شده در بیماران آسیب دیده غیر TBI است (۷۹). سطوح سرمی حاد UCH-L1 و GFAP نیز با شدت آسیب همبستگی دارد (۸۰). حساسیت و دقت این ارتباط به قدری است که می‌توان گروه‌های TBI و کنترل سالم (AUC=۰/۹۴) و همچنین موارد آسیب تروماتیک مغزی CT+ و CT- [49]را از یکدیگر تمییز داد (AUC=۰/۸۸) (۸۱). به این ترتیب، برای تشخیص TBI خفیف تا متوسط می‌توان به جای سی تی اسکن از سطح سرمی این نشانگرها استفاده کرد و هزینه‌های پزشکی و قرار گرفتن در معرض امواج سی تی را کاهش داد (۸۲). نسبت به S100B با نیمه عمر حدود ۹۰ دقیقه، نیمه عمر طولانی‌تر این پروتئین‌ها در جریان خون (UCH-L1: ۱۲ ساعت؛ GFAP

[44] Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1
[45] Glasgow Outcome Scale
[46] Astrogliosis
[47] Hypertrophy of astrocytic processes
[48] Reactive astrocyte phenotype
[49] Omputerized tomography

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

: ۱-۲ روز) کاربرد بالینی آن‌ها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای آسیب مغزی افزایش می‌دهد (۸۱، ۸۰). تست دوگانه این نشانگرها با استفاده از نمونه‌های سرم جمع‌آوری‌شده طی ۱۲ ساعت پس از آسیب می‌تواند به طور قابل اعتمادی عدم وجود ناهنجاری‌های عصبی رادیولوژیک داخل جمجمه را در سی‌تی اسکن با ارزش اخباری منفی ۹۹٫۶ درصد پیش‌بینی کند (۸۲).

۷-۱- نوروفیلامنت لایت (NfL)

نوروفیلامنت‌ها پروتئین‌های رشته‌ای میانی هستند که در آکسون‌های میلین‌دار بلند به وفور بیان می‌شوند و همراه با میکروتوبول‌ها، اسکلت سلولی آکسونی را تشکیل می‌دهند. نوروفیلامنت لایت (حدود ۷۰ کیلودالتون) همراه با سایر زیرواحدهای نوروفیلامنت، باعث ثبات آکسون می‌شوند، هدایت عصبی را بهینه و انتقال آکسونی سدوطرفه را تسهیل می‌کنند (۸۳). طی TBI، و آسیب به آکسولما[50] (غشای پلاسمایی آکسون) و اسکلت سلولی منجر به آزادسازی و پروتئولیز NfL با کالپین[51] در فضای خارج سلولی می‌شود. افزایش سطح NFL در مایع مغزی نخاعی (CSF) با زوال عقل، آلزایمر، مولتیپل اسکلروزیس یا ام اس، سکته مغزی، پارکینسون، هانتینگتون و TBI مرتبط است (۸۴، ۸۵). محققان در پژوهشی مشاهده کردند که NfL سرمی در بیماران با TBI شدید در مقایسه با افراد سالم افزایش یافت و این افزایش تا ۱۲ روز بعد از آسیب هم ادامه پیدا کرد (۸۶). همچنین سطوح بالاتر NfL در طول دوره حاد و نیمه حاد با پیامدهای بدتری از نظر نمرات مقیاس گلاسکو ۱۲ ماهه و نرخ مرگ‌ومیر همراه بود. در کل طیف TBI، سطح سرمی NfL با شدت آسیب در هر دو نقطه زمانی حاد و مزمن مرتبط است. در نتیجه با استفاده از سطوح NfL می‌توان بیماران دچار TBI را از گروه کنترل تا ۶ ماه بعد از آسیب و حتی بیماران دچار TBI خفیف، متوسط و شدید را ۳۰ روز پس از آسیب از یکدیگر تشخیص داد (۸۶). علاوه بر این، سطوح بالای NfL با کاهش قابل توجه حجم ماده خاکستری و سفید و تغییراتی در یکپارچگی ماده سفید مرتبط بود (۸۶). همچنین نشان داده شده است که NfL نشانگر زیستی حساسی برای ضربه‌های سر مکرر و تکان مغزی در محیط آزمایشگاهی و میدانی است (۸۷-۸۹). NfL به دلیل اختصاصی بودن آن در آکسون سلول‌های عصبی و ارتباط قوی آن با شدت و پیامدهای TBI، یکی از نشانگرهای زیستی امیدوارکننده‌تر برای آسیب تروماتیک مغزی است. با این حال، مشخص نیست که آیا برای اندازه‌گیری‌های NFL بعد از قرارگرفتن در معرض TBI و تخریب عصبی، کدام یک از منابع، اعم از انواع خاص اگزوزوم (توتال، در مقابل NDE یا ADE) و یا اندازه‌گیری‌های پلاسما حساسیت بیشتری دارند.

۸-۱- آکواپورین- ۴

آکواپورین-۴ (AQP4)[52] یک پروتئین کانال آبی است که در پاهای انتهایی آستروسیت‌ها یافت می‌شود و احتمالا در فرآیندهای التهابی عصبی و تولید ادم نقش دارد (۹۰). در اثر TBI خفیف و شدید، سطح AQP4 در NDE و همچنین کل اگزوزوم‌ها افزایش می‌یابد (۷۶). گوتزل و همکارانش دریافتند که سطوح AQP4 درNDE بیماران TBI مزمن و خفیف حاد در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۵۵). با وجود اینکه این افزایش در تمام نقاط زمانی اندازه‌گیری‌شده قابل توجه بود، به نظر می‌رسد که بین ۱ هفته و ۳ تا ۱۲ ماه پس از آسیب سطح این پروتئین اندکی کاهش می‌یابد. نکلودوف و همکارانش (۷۶) هنگام بررسی انواع وزیکول‌های خارج سلولی، سطوح بالایی از AQP4 را در بیماران شدید TBI طی ۳ روز اول پس از آسیب مشاهده کردند. اما در نمونه‌ای از بیماران مزمن TBI، تفاوت معنی‌داری برای AQP4 در NDEها شناسایی نشد (۵۵)؛ که نشان می‌دهد ممکن است AQP4 فقط پس از آسیب نسبتا حاد قابل تشخیص باشد.

۹-۱- پروتئازهای درگردش

بررسی نشانگرهای پروتئومیک و محصولات حاصل از تجزیه آن‌ها (BDPs)[53] که با جرم مولکولی برحسب کیلودالتون مشخص می‌شود، منجر به شناسایی پروتئازهای خاصی شده که به دنبال TBI فعال می‌شوند. درواقع، یک زمینه مطالعه گسترده به بررسی پروتئازها و جفت‌های پروتئاز-سوبسترا اختصاص داده شده است که «تخریب‌گرایی[54]» نامیده می‌شود. پروتئازها تحت شرایط فیزیولوژیک، فعال و برای فرایندهایی مانند انعطاف‌پذیری عصبی وعملکرد مداوم سلول‌ها[55] ضروری هستند؛ اما آبشار رویدادهای شیمیایی-عصبی و متابولیک عصبی که بعد از TBI رخ می‌دهند، باعث فعال شدن کنترل‌نشده پروتئاز می‌شوند (۹۱). به‌عنوان مثال، دپلاریزاسیون غشا و آزادسازی بیش از حد گلوتامات، خروج یون‌های پتاسیم و ورود و تجمع یون‌های کلسیم منجر به فعال شدن بیش از حد گروهی از پروتئازهای وابسته به کلسیم به نام کالپین[56] می‌شود. کالپین ۱ می‌تواند اسپکترین αII[57]، تاو و GFAP را بشکند و در نتیجه، به‌ترتیب محصولات ۱۵۰ و ۱۴۵ کیلودالتونی حاصل از تجزیه اسپکترین، محصول ۴۲ کیلودالتونی حاصل از تجزیه تاو و محصول ۴۸ کیلودالتونی حاصل از تجزیه GFAP تولید شود (۹۱). این محصولات پس از تجزیه خاص،

[50] Axolemma
[51] Calpain
[52] Aquaporin-4
[53] Breakdown products
[54] Degradomics
[55] Cell turnover
[56] Calpains
[57] αII-spectrin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

می‌توانند شواهدی از مسیرهای بیوشیمیایی ایجاد شده پس از آسیب ارائه دهند. درواقع، بررسی تخریب‌گرایی TBI یا اثرات پروتئولیتیک نشانگرهای پروتئومی ممکن است رویکردهای درمانی را به سمت مبارزه با اثرات مضر بیش‌فعال‌سازی پروتئازها سوق دهد (۹۲).

۱۰-۱- اتوآنتی‌بادی‌ها

به‌دنبال آسیب مغزی، پروتئین‌های آزادشده توسط سلول‌ها که وارد جریان خون محیطی می‌شوند، می‌توانند باعث ایجاد خودایمنی یا تولید اتوآنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین‌ها شوند که به عنوان آنتی‌ژن شناسایی می‌شوند. در مواردی که سد خونی-مغزی آسیب می‌بینند، این اتوآنتی بادی‌ها می‌توانند وارد CNS شده و نوروپاتوژن[58] شوند. در نتیجه اتوآنتی بادی‌ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی مبتنی بر خون برای آسیب مغزی عمل کنند؛ اگرچه شواهد کمی درباره کاربرد بالینی این نشانگرها وجود دارد. در سال ۲۰۱۴، ژانگ و همکارانش نشان دادند که در بیماران با TBI شدید، اتوآنتی بادی‌های GFAP و GFAP-GFAP-BDPs در دوره تحت حاد پس از آسیب افزایش می‌یابد (۹۳). این گروه از محققان تاکید می‌کنند از آن جایی که ایجاد خودایمنی چندین روز طول می‌کشد، از نمونه‌هایی که بلافاصله از بیماران پس از TBI جمع‌آوری می‌شود، برای تعیین سطح پایه اتوآنتی‌بادی‌های در گردش استفاده شده و سپس با نمونه‌های جمع‌آوری‌شده چند روز بعد مقایسه شود. علاوه بر این، براساس مقیاس گسترش‌یافته گلاسکو در ۶ ماه پس از آسیب، سطوح سرمی اتوآنتی‌بادی‌ها برای BDP ۳۸ کیلودالتونی GFAP، در بیمارانی که عوارض طولانی‌مدت بدتری داشتند، به طور قابل‌توجهی بالاتر بود (۹۳).

علاوه بر این، در پژوهش مشابهی توسط محققین TRACK-TBI[59] گزارش شده است: در ۲۴ ساعت پس از آسیب، سطح پلاسمایی اتوآنتی‌بادی برای GFAP و GFAP-BDPs در بیماران مبتلا به TBI شدید بدون سابقه TBI قبلی، با افراد سالم تفاوتی نداشت (۹۴). اما در بیماران مبتلا به TBI شدید با سابقه TBI قبلی (با یا بدون از دست دادن هوشیاری) سطح اتوآنتی بادی به طور قابل توجهی نسبت به بیماران TBI حاد بدون TBI قبلی افزایش یافته بود؛ که نشان می‌دهد سابقه قبلی TBI می‌تواند منجر به خودایمنی مزمن شود (۹۴). به همین ترتیب، سطوح پلاسمایی اتوآنتی بادی‌ها برای GFAP و GFAP-BDPs در بیماران دچار TBI مزمن بستری‌شده در توانبخشی، در مقایسه با افراد سالم به طور قابل‌توجهی افزایش یافته بود (۹۴). تحقیقات بیشتری برای توصیف پاسخ وابسته به شدت خودایمنی نسبت به TBI مورد نیاز است. با این حال، شواهد تا به امروز نشان می‌دهد که اتوآنتی بادی ها ممکن است دریچه منحصر به فردی درباره تغییرات ایمنی بدن پس از آسیب مغزی ایجاد کنند.

۲- نشانگرهای نوظهور برای آسیب تروماتیک مغزی

۲-۱- وزیکول‌های خارج سلولی (EVs)

وزیکول‌های خارج سلولی یا EVs اندامک‌های متصل به غشاء هستند که از اکثر سلول‌ها تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک آزاد می‌شوند و آن‌ها را با نام‌های فراوانی از جمله اگزوزوم، میکروویزیکول و میکروذرات می‌شناسند . با توجه به غلظت و اندازه پروتئین‌های سطحی متصل به غشاء و محتویات مختلف، تصور می‌شود که وزیکول‌های خارج سلولی پیام‌هایی را از سلول‌ها حمل کرده و آن‌ها را به گروه ایده‌آلی از نشانگرهای خونی آسیب مغزی تبدیل می‌کنند.

۲-۱-۱- تشکیل و نوروبیولوژی وزیکول‌های خارج سلولی

وزیکول‌های خارج سلولی در نتیجه دو مکانیسم اصلی تشکیل می‌شوند: جوانه زدن مستقیم از غشای پلاسمایی سلول یا از داخل اجسام چند وزیکولی داخل سلولی بوجود می آیند. این وزیکول‌ها به هر طریقی که ساخته شوند، حاوی آرایه پروتئین‌های ساختاری، لیپیدها و RNAها هستند، اما محتوای آن‌ها بر اساس منشاء سلولی و شرایط فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک سلول متفاوت است. بنابراین، EVها می‌توانند به عنوان شاخص‌های وضعیت سلامت سلول مبدا عمل کنند (۹۵). وزیکول‌های خارج سلولی ارتباط سلول به سلول و پاکسازی زباله‌های سلولی را از طریق انتقال محتوا و پروتئین‌های سطحی به سلول‌های مجاور تسهیل می‌کنند. انتخاب سلول هدف به پروتئین‌های سطحی مانند مولکول‌های چسبنده، اینتگرین[60]ها، تتراسپانین[61]ها و سایر پروتئین‌های متصل به غشاء بستگی دارد (۹۶, ۹۷). آزاد شدن وزیکول از سلول‌های مبدا، مانند سلول‌های عصبی و سلول‌های گلیال، به‌صورت مداوم و پیوسته صورت می‌گیرد. با این حال، شاخص‌های آسیب سلولی، مانند تغییرات در هموستاز یونی و حضور انتقال‌دهنده‌های عصبی و سایتوکاین‌های التهابی، می‌توانند باعث افزایش تشکیل و انتشار EV شوند (۹۷). EVها می‌توانند با عبور از سدخونی مغزی یا از طریق سیستم پاکسازی گلیمفاتیک[62] به جریان خون برسند و به عنوان بدل‌های محیطی فرآیندهای پاتولوژیک رخ داده در مغز عمل کنند (۹۸، ۹۷).

[58] Neuropathogenic
[59] Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury
[60] Integrins
[61] Tetraspanins
[62] Glymphatic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

به‌عنوان مثال، اگر غشای یک وزیکول خارج سلولی حاوی EAAT[63]1 (یا GLAST1) یا EAAT2 [64](یا GLT-1) باشد، این EV از یک آستروسیت منشاء می‌گیرد؛ چرا که این محتویات غشایی، پروتئین‌های ناقل مخصوص آستروسیت بوده و برای حذف گلوتامات از شکاف سیناپسی به‌منظور جلوگیری از سمیت تحریک‌پذیری حیاتی هستند. همچنین، وجود مولکول چسبنده سلولی L1 (L1CAM یا CD171) یا پروتئین ۲۵ مرتبط با سیناپتوزوم (SNAP25) نشان می‌دهد که وزیکول از نورون‌ها مشتق شده و منشا وزیکول حاوی گلیکوپروتئین الیگودندروسیت- میلین (OMG) هم الیگودندروسیت است (۹۹). در واقع پروتئین‌های غشایی خاص، سلول منبع EVs را نشان می‌دهد؛ در حالی که محتوای میکرو RNA درون وزیکول نشان‌دهنده هدف بالقوه EVs است. به‌عنوان مثال، میکرو RNAهای بسته‌بندی شده در وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند فنوتیپ و فیزیولوژی سلول گیرنده، از جمله فرآیندهای تکثیر، تمایز و بقا را تغییر دهند. در پژوهشی نشان داده شده در موش‌هایی که در معرض TBI مکرر قرار گرفته‌اند، سطح miR-124– 3p به طور قابل توجهی در وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از میکروگلیا افزایش می‌یابد. هنگامی که این وزیکول‌ها با نورون‌های آسیب دیده در اثر خراش کشت داده شدند، miR-124– 3p پیام‌رسانی mTOR را سرکوب کرد که منجر به مهار التهاب عصبی شد. این مهار، نقش وزیکول را در پشتیبانی از سیگنال‌دهی پاراکرین بعد از TBI نشان می‌دهد (۱۰۰). در واقع، کاربردهای درمانی وزیکول‌های خارج سلولی یک حوزه تحقیقاتی در حال رشد است و مطالعات پیش‌بالینی متعددی از این فرضیه حمایت می‌کنند که EVهای تولید شده توسط سلول‌های خارج جمجمه ممکن است التهاب عصبی و انعطاف‌پذیری عصبی را تعدیل کنند. برای مثال، زمانی که موش‌های مبتلا به TBI اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های مزانشیمی غنی‌شده با میکرو RNA را دریافت کردند، فعال‌سازی آستروسیت و میکروگلیا سرکوب شد و یادگیری فضایی و عملکردهای حسی حرکتی در مقایسه با گروه کنترل بهبود یافت (۱۰۱، ۱۰۲). با این حال، سرنوشت وزیکول‌های در گردش مشتق شده از مغز هنوز مشخص نیست که آیا بر سلول‌های محیطی تاثیر می‌گذارند یا صرفا برای پاکسازی مواد زائد از سیستم عصبی مرکزی طراحی شده‌اند. با این وجود، EVهای حامل پیام‌های سلولی، پتانسیل مفیدی در تشخیص بالینی و پیش آگهی TBI دارند.

۲-۱-۲- کاربرد بالینی وزیکول‌های خارج سلولی به عنوان نشانگر آسیب تروماتیک مغزی

مقایسه ویژگی‌های EV (به‌عنوان مثال غلظت، اندازه، پروتئین‌های سطحی و محتویات داخل وزیکول) در بیماران با شدت‌های مختلف TBI می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را در مورد پاتوفیزیولوژی حاد و مزمن ارائه دهد. اخیرا محققان بیان EVهای حاوی t-tau، GFAP، UCH-L1،و NfL را در دوره زمانی حاد بررسی کرده و آن‌ها را با سطوح در گردش همان نشانگرهای پروتئومی در بیماران مبتلا به TBI متوسط تا شدید مقایسه کرده‌اند. نتیجه اینکه ارتباط قوی و محکمی بین وزیکول و سطوح درگردش برای GFAP و NfL مشاهده شد؛ اما قدرت این ارتباط و همبستگی در طول زمان برای t-tau و UCH-L1 کاهش یافت. همچنین بیان حاد مارکرهای EV در مقایسه با آسیب‌های کانونی (GFAP، NfL)، به آسیب منتشره حساس بود و بنابراین کاربرد پیش‌آگهی فوق‌العاده‌ای برای مرگ‌ومیر اولیه (UCH-L1، با حساسیت و اختصاصیت ۱۰۰ درصد) داشت (۵۳). وقتی سطوح درون وزیکولی GFAP و NfL در یک سال پس از آسیب مورد بررسی قرار گرفت، بیماران مبتلا به TBI متوسط و شدید غلظت‌های بالاتری از GFAP را نسبت به افراد سالم نشان دادند (به ترتیب AUC=۰/۸۵۸/ و۰/۸۷۶)؛ اما سطوح GFAP درون وزیکولی بین بیماران مبتلا به TBI خفیف و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۱۰۳). علاوه بر این، سطوح بالاتر GFAP و NfL درون وزیکولی، به‌طور قابل‌توجهی با مقیاس پایین‌تر گلاسکو و نمرات گسترده (یعنی نتایج بدتر) مرتبط بود؛ که نشان می‌دهد محتویات وزیکول خارج سلولی هنوز هم می‌تواند به‌عنوان پیش‌آگهی ارزشمندی در مقاطع زمانی مزمن پس از آسیب مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، مکانیسم‌های دقیق افزایش بیان این نشانگرها در سیستم عصبی مرکزی، بسته‌بندی آن‌ها در وزیکول و سپس انتقالشان به جریان خون ناشناخته باقی مانده است.کاربرد بالینی وزیکول‌های خارج سلولی در گردش به تحقیقات مربوط به ضربه مغزی گسترش می‌یابد، که برای اولین بار در گزارش موردی دو بیمار ضربه مغزی در سال ۲۰۱۶ مورد توجه قرار گرفت. این مطالعه یافته جدیدی را گزارش کرد که سطوح پلاسمایی وزیکول‌های مشتق از نورون و آستروسیت، که حاوی SNAP25، NfL، tau و GFAP بودند، پس از ضربه مغزی بالا رفتند (۱۰۴). علاوه بر این، دوره زمانی افزایش وزیکول خارج سلولی، منعکس کننده مسیر بهبود علائم بود. به طور مشابه، سطوح اگزوزومی مشتق از نورون UCH-L1، آمیلوئید بتا ۴۲ (Aβ42)، t-tau، p-tau Thr181 و سیتوکین پیش التهابی IL-6 به‌طور قابل توجهی در ورزشکاران با ضربه مغزی حاد مرتبط با ورزش، نسبت به افراد سالم بدون سابقه

[63] Excitatory amino acid transporter 1
[64] Excitatory amino acid transporter 2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

TBI افزایش یافته و سطوح اگزوزومی t-tau، Aβ42، p-tau-Thr181، p-tau-Ser396، و IL-6 نیز در گروهی از افراد با سابقه دو یا چند ضربه مغزی نسبت به افراد سالم بیشتر شده بود (۵۵). به همین ترتیب، سطوح خارج پلاسمایی t-tau، Aβ42 و IL-10 در پرسنل نظامی با سابقه خفیف در مقایسه با همتایان خود که سابقه این نوع آسیب را نداشتند، به طور قابل توجهی بالاتر بود (۶۲). درمجموع ، این یافته‌ها نشان می‌دهد که EV و محتوای آن‌ها می توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی معنی‌داری برای آسیب مغزی حتی سال‌ها پس از TBI عمل کنند. با اینکه تحقیقات بیشتری در مورد نقش بیولوژیکی و ارزش بالینی EV درگردش پس از TBI ضروری است، مطالعات پتانسیل بی‌نظیر وزیکول‌های خارج سلولی را نشان می‌دهد. علاوه براین، EVهای اصلاح‌شده به‌عنوان سیستم‌های حامل عوامل دارویی مورد بررسی قرار می‌گیرند (۳۴)؛ چرا که EVها می‌توانند از BBB عبور کنند. بنابراین، تحقیقات درباره استفاده از پتانسیل درمانی وزیکول‌های خارج سلولی همچنان ادامه دارد.

۲-۲- متابولومیکس

متابولومیکس یا مطالعه علمی فرایندهای شیمیایی متابولیت، یک زمینه امیدوار کننده در تحقیقات نشانگرهای آسیب مغزی است؛ چرا که بحران نورومتابولیک[65] مشخصه‌ای از ضربه مغزی است (۱۰۵). در اثر استرس مکانیکی، نورون‌ها در معرض یک سری آبشارهای یونی و حوادث سمیت تحریکی[66] قرار می‌گیرند. فعالیت پمپ‌های نورونی Na2+/K+-ATPase به‌منظور بازگرداندن هموستاز یونی سلول افزایش می‌یابد. اما تامین ATP پس از افزایش گلیکولیز و متعاقب آن تجمع لاکتات، -که در دوره پس از آسیب، در اثرکاهش جریان خون مغزی و کاهش دسترس بودن اکسیژن و گلوکز تشدید می‌شود-، به سرعت کاهش می‌یابد (۱۰۶). سپس با توجه به این عدم تطابق بین عرضه و تقاضای متابولیک، نورون‌ها وارد یک حالت هیپومتابولیک می‌شوند. برخلاف نشانگرهای زیستی پروتئومیک معمول، محققان می‌توانند با توجه به سطح درگردش متابولیت‌ها (N-استیل‌آسپارتات[67] (NAA) ، میواینوزیتول[68]، گلیسروفسفولیپیدها[69] و کولین[70]) نورومتابولیسم‌ها یا متابولیسم‌های عصبی را به دنبال TBI بررسی کنند.

۲-۲-۱- عصب‌شناسی (نوروبیولوژی) متابولیت‌ها

فعالیت متابولیک در CNS با تولید انرژی، تقریبا از همه فرآیندهای سلولی فعال و تولید پیش‌سازها برای انتقال عصبی پشتیبانی می‌کند. چندین مسیر متابولیک وجود دارد که در پارانشیم مغز رخ می‌دهد؛ از جمله گلیکولیز، چرخه کربس[71]، مسیر پنتوز- فسفات، فسفریلاسیون اکسیداتیو، متابولیسم اسیدآمینه، بیوسنتز کلسترول و استروئیدوژنز[72] و گلیکوژنز[73] و گلیکوژنولیز[74]. این فرآیندها به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم به اکسیژن‌رسانی مغزی، تامین گلوکز از شریان‌های مغزی، هموستاز یونی و عملکرد میتوکندری متکی هستند؛ یعنی دقیقا مواردی که ممکن است بعد از TBI تغییر کنند (۱۰۶).NAA ، میواینوزیتول، گلیسروفسفولیپیدها و کولین برخی از متابولیت‌های رایج مورد مطالعه در زمینه TBI هستند. NAA اسیدآمینه‌ای است که در نورون‌ها سنتز شده و در الیگودندروسیت‌ها برای تشکیل میلین هیدرولیز می‌شود. کاربرد آن به‌عنوان یک نشانگر زیستی متابولیک برای آسیب مغزی به این دلیل است که با با طیف سنجی رزونانس مغناطیسی[75] (MRS) نشان داده شده میزان سنتز NAA به‌طور مستقیم با متابولیسم گلوکز در هر دو مدل جوندگان و انسان مرتبط است (۱۰۷). محققان در یک مطالعه مروری از یافته‌های MRS در بیماران مبتلا به ضربه مغزی (در اثر ورزش) گزارش دادند که در ۹ مورد از ۱۱ پژوهش کاهش NAA تشخیص داده شده است (۱۰۸)؛ و این دقیقا مشابه یافته‌هایی است که در مدل‌های حیوانی TBI دیده شده است.

میواینوزیتول یک متابولیت قند-الکل است که در سلول‌های گلیال، به ویژه آستروسیت‌ها وجود دارد و در متابولیسم فسفولیپیدهای غشایی و تنظیم اسمزی شرکت می‌کند (۱۰۹). غلظت میواینوزیتول بسته به تعدد سلول‌های گلیال و تقاضای بیوشیمیایی در مناطق مختلف مغز متفاوت است. به‌طور کلی، به دنبال آستروگلیوز غلظت میواینوزیتول افزایش یافته اما این متابولیت، بعد از افزایش فعالیت تنظیم اسمزی به دلیل ورم مغز کاهش می‌یابد. غلظت میواینوزیتول به‌دنبال آسیب مغزی کانونی به قشر حسی- حرکتی[76] با MRS در شرایط درون- تنی ارزیابی شد. غلظت این متابولیت، نسبت به قبل از آسیب در روزهای ۱ و ۳ کاهش یافته اما در روزهای ۷ و ۱۴ افزایش یافته است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پس از یک دوره حاد ورم مغزی، فعالیت آستروسیت شدت می‌یابد (۱۱۰). به‌طور مشابه، نتایج یک مطالعه از TBI کودکان نشان داد که غلظت میواینوزیتول یک هفته پس از آسیب در قشر لوب پس‌سری[77] نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافته است و بیماران دچار ضایعه بیشتر سطح میواینوزیتول بالاتری نسبت به دیگران داشتند (۱۱۱).تحت شرایط فیزیولوژیکی، کل محتوای کولین با سطح فسفولیپیدهای متصل به غشاء ارتباط دارد؛ چرا که فسفولیپیدهای اسفنگومیلین و فسفاتیدیل کولین مدام سنتز و تجزیه شده و هر دو از کولین و ترکیبات حاوی کولین (مانند

[71] Krebs Cycle
[72] Steroidogenesis
[73] Glycogenesis
[74] Glycogenolysis
[75] Magnetic resonance spectroscopy
[76] Sensorimotor cortex
[77] Occipital cortex

[65] Neurometabolic crisis
[66] Excitotoxic
[67] N-acetylaspartate
[68] Myo-inositol
[69] Glycerophospholipids
[70] Choline

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

فسفوکولین و گلیسروفسفوکولین) متابولیزه می‌شوند. در شرایط پاتولوژیک، به دلیل کاتابولیز فسفولیپیدهای میلین، میزان کولین افزایش می‌یابد (۱۰۹).

۲-۲-۲- کاربرد بالینی متابولیت‌های درگردش به‌عنوان نشانگر زیستی آسیب تروماتیک مغزی

استفاده از دانش متابولومیکس در مدیریت TBI کاربردهای بالینی بالقوه‌ای دارد. تشخیص متابولیسم عصبی تغییر یافته یا مختل شده می‌تواند خطر آسیب ثانویه را قبل از دستیابی به بهبودی کامل کاهش دهد، زیرا هیپومتابولیسم می‌تواند هفته‌ها یا ماه‌ها پس از آسیب، و گاهی اوقات حتی پس از برطرف شدن علائم، ادامه یابد و بنابراین لازم است اقدامات درمانی قبل از به تاخیر افتادن بازگشت متابولیسم به فعالیت عادی، انجام شود (۱۱۲). در واقع متابولومیکس مبتنی بر خون روش کم تهاجمی و راحتی برای بررسی وضعیت متابولیک تغییریافته در مغز آسیب دیده است.

به‌طور کلی، محققان در بررسی‌های متابولومیک مبتنی بر خون TBI، سطوح متابولیت‌های در گردش را در مقایسه با افراد سالم گزارش می‌کنند. با این حال، مشخصات این تغییرات بسته به فاصله زمانی از آسیب تا جمع‌آوری نمونه خون، متابولیت(های) موردنظر و شدت آسیب متفاوت است. نمونه‌های پلاسمایی گرفته شده از بازیکنان جوان هاکی روی یخ، با و بدون ضربه مغزی حاد و سنجش متابولیت‌ها با استفاده از LC-MS/MS [78] نشان داد که ۱۰ جزء از ۹ متابولیت هرکدام می‌تواند بیش از ۸۰ درصد از واریانس بین گروهی را توضیح دهد (۱۱۳). در این پژوهش، پنل کوچک‌تری از ۱۷ متابولیت با دقت تشخیصی عالی (AUC=۰/۹۱) تهیه شد که ۱۲ مورد از متابولیت‌های منتخب، گلیسروفسفولیپیدها و به ویژه فسفاتیدیل کولین‌ها بودند (۱۱۳). جهت تغییر سطح ۶ متابولیت (افزایش یا کاهش) در گروه‌های TBI متفاوت بود. محققان حدس می‌زنند که این تفاوت، منعکس کننده تغییراتی در تقاضاها و فرآیندهای متابولیک پس از آسیب است. بررسی تغییرات در گلیسروفسفولیپیدهای پلاسما طی ۷۲ ساعت پس از ضربه مغزی در بازیکنان مرد نوجوان هاکی روی یخ نشان داد که ۲۶ گلیسروفسفولیپید از ۷۱ گلیسروفسفولیپید مورد بررسی به‌طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل (ورزشکاران همسن، هم‌جنس و آسیب ندیده) کاهش یافته و تفاوت معنی‌داری برای مابقی گلیسروفسفولیپیدها بین دو گروه دیده نشد (۱۱۴). فرض محققان این است که این یافته‌ها، که داده‌های MRS آن‌ها را از همان گروه تایید می‌کند (۱۱۲)، نشان می‌دهد که کاهش کولین و فسفاتیدیل‌کولین‌ها می‌تواند نشان‌دهنده کند شدن غشای سلولی و ترن آور میلین پس از TBI باشد (۱۱۴).

۳-۲- میکرو RNAهای مرتبط با TBI

میکرو RNAها دسته‌ای از RNAهای کوچک تک رشته‌ای (۲۱-۲۳ نوکلئوتیدی) هستند که پروتئینی را کد نمی‌کنند، اما هر میکرو RNA می‌تواند ترجمه صدها RNA پیام رسان (mRNA) را تنظیم کند. بنابراین، میکرو RNAها طیفی از فرآیندهای بیولوژیکی و پاتولوژیک مانند چرخه سلولی، متابولیسم سلولی، آپوپتوز و پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌کنند (۱۱۵). برای کسب اطلاعات دقیق‌تر برای زمان بیان، منشا سلولی و هم‌پوشانی عملکردی میکرو RNAها بررسی و پژوهش بیشتری نیاز است؛ با این وجود دانشمندان علوم پایه و بالینی از میکرو RNAهای درگردش به‌عنوان اهداف تشخیصی و درمانی TBI یاد می‌کنند. به‌عنوان مثال، از ترکیب سطوح پلاسمایی miR-92a، -16 و -765 با حساسیت ۱۰۰ درصد می‌توان برای تشخیص بیماران TBI شدید استفاده کرد. پس از خلاصه‌ای از سیر تکاملی و عملکرد میکرو RNA نقش این مولکول‌ها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی TBI بررسی می‌کنیم.

۱-۳-۲-مروری بر سیر تکاملی و عملکرد میکرو RNAها

میکرو RNAها تحت یک فرآیند هرس قرار می‌گیرند تا به microRNAهای بالغ تبدیل شوند. این فرایند از تولید رونوشت طولانی اولیه به نام pri-miRNA توسط RNA پلیمراز II شروع می‌شود (۱۱۵). Pri-miRNAها از هزاران نوکلئوتید ساخته شده‌اند که در هسته به پیش‌سازهای ۶۰ تا ۹۰ نوکلئوتیدی (به شکل حلقه سنجاق‌سری یا pre-miRNA (hairpin-loop تقسیم می‌شوند. سپس pre-miRNA به سیتوپلاسم منتقل شده و توسط دایسر[79]، یک اندونوکلئاز ریبونوکلئاز III، به میکروRNA دو رشته‌ای شکافته می‌شود. میکروRNA دو رشته‌ای باز شده و یکی از رشته‌ها در پروتئینی از خانواده پروتئین‌های آرگونات[80] بارگذاری می‌شود. در نتیجه، کمپلکس خاموش‌کننده القاشده با میکرو RNA (miRISC) تشکیل می‌شود که در بسیاری از موارد، با ناحیه ترجمه نشده ۳′ (UTR) mRNA هدف برای سرکوب بیان پروتئین تعامل دارد (۱۱۵).

میکرو RNAها نقش مهمی در رشد مغز در زمینه هرس و تشکیل سیناپسی، فرایند ساخته شدن سلول عصبی[81]، تمایز و بلوغ دارند. برعکس، بیان غیرطبیعی میکرو RNAها با بیماری‌های عصبی و TBI مرتبط است. چنین تغییراتی در بیان میکرو RNA، این پتانسیل را دارد که به‌عنوان نشانگرهای بالینی قوی برای TBI

[78] Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry
[79] Dicer
[80] Argonaute protein
[81] Neurogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

عمل کند. برخی از امیدوارکننده‌ترین miRNAها، به‌عنوان نشانگر زیستی TBI، در ادامه توضیح داده شده، اما اکثر آن‌ها در مدل‌های پیش- بالینی، و هنوز نه در اگزوزوم‌های انسانی مرتبط با TBI، شناسایی شده‌اند.

۲-۳-۲- miRNA-۱۲۴-۳p

miR-124-3p رایج‌ترین miRNA اگزوزومی مرتبط با TBI است که به‌طور قابل توجهی در بیماری آلزایمر و در گلیوما[82] کاهش می‌یابد و نشان‌دهنده نقش این میکرو RNA در تخریب عصبی و بیماری‌های مربوط به سیستم اعصاب مرکزی است (۱۱۷-۱۱۵). سطوح اگزوزوم مشتق از آستروسیت حاوی miR-124-3p در مدل‌های موشی TBI مکرر حاد و تحت حاد (مدل CCI) در ۳ و ۱۴ روز پس از آسیب افزایش می‌یابد (۱۱۸). اما سطح miR-124-3p پس از روز چهاردهم کاهش یافته و تا ۴۲ روز پس از آسیب به‌طور قابل‌توجهی کمتر بیان می‌شود. در یک مدل پیش‌بالینی TBI، نشانگر miR 124-3p در موش‌ها از ۳ تا ۲۱ روز پس از آسیب مکرر CCI افزایش یافت (۱۰۰). این یافته وابستگی زمانی الگوی بیان را نشان می‌دهد؛ که ممکن است به‌طور بالقوه در تظاهرات متفاوت علائم TBI نقش داشته باشد. در موش‌های صحرایی، miR-124-3p جدا شده از کل اگزوزوم‌ها، ۲۴ ساعت پس از آسیب پرتاب وزنه[83] افزایش می‌یابد (۱۱۹).

۲-۳-۳- miRNA-۱۴۶

در مطالعات متعدد TBI و اگزوزوم نشان داده شده که miR-146 به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. قبلا ثابت شده که این میکرو RNA با بیماری‌های التهابی و مسیرهای پیام‌رسانی هم مرتبط است. همچنین سطح اگزوزوم‌های کل miRNA-146a-5p، ۷ روز پس از TBI القا شده با CCI در موش‌ها به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۲۰). نتایج مطالعات متعدد نشان می‌دهد که miRNA-146 می‌تواند در تنظیم التهاب عصبی بعد از TBI نقش داشته باشد. البته هنوز مشخص نیست که آیا سطح miRNA-146 به‌طور مزمن پس از آسیب افزایش می‌یابد یا فقط برای یک دوره زمانی حاد. افزایش سطح اگزوزوم miR-146 ممکن است پتانسل درمانی داشته و پیامدهای بالینی را بهبود ببخشد؛ زیرا این میکرو RNA ممکن است به مهار التهاب در مغز کمک کند. با این حال، برای کاربرد وسیع‌تر miRNA-146 مطالعات بیشتری روی بیماران انسانی مورد نیاز است.

۲-۳-۴- miRNA-30d

miR-30d بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را افزایش می‌دهد و نشانگر التهاب شدید است (۱۲۱). افزایش سطح miR-30d در اگزوزوم‌های مشتق از مغز می‌تواند به طور بالقوه نشان‌دهنده افزایش سطح التهاب عصبی پس از TBI باشد. در پژوهشی مشاهده شد که در آستروسیت‌های انسانی ۲۴ ساعت پس از آسیب با تیمار IL-6 سطح بیان miR-30d افزایش می‌یابد (۱۲۲). این یافته مهر تاییدی بر نتایج قبلی است که نشان می‌دهد سطح miR-30d در سرم خون بیماران مبتلا به TBI خفیف، متوسط و شدید در عرض ۴۸ ساعت پس از آسیب افزایش می‌یابد (۱۲۳). در مجموع، احتمالا به‌دنبال TBI، بیان miR-30d در آستروسیت‌های انسانی افزایش می‌یابد. افزایش بیان این میکرو RNA، منجر به فعال شدن آبشارهای سیگنالینگ عصبی- التهابی از طریق تنظیم سایتوکاین‌ها شده که همین امر، بیشتر به شدت آسیب کمک می‌کند (۳۹). همچنین، در پژوهشی دیده شده که یک miRNA مرتبط به نام miR-30e-3p، ۷ روز پس از آسیب CCI در موش‌ها کمتر بیان می‌شود (۱۲۰). با وجود اینکه این نوع میکرو RNAها در همان خانواده miRNA-30 هستند، ممکن است نقش متفاوتی در التهاب عصبی یا پاسخ به آسیب داشته باشند. البته این مطالعه در جوندگان در یک مقیاس زمانی تحت حاد انجام شده؛ بنابراین مشخص نیست که آیا افزایش بیان، محدود به نقاط زمانی حاد است یا خیر و به آزمایشات بیشتری درباره نقش این خانواده میکرو RNA به‌عنوان نشانگر زیستی TBI نیاز است.

نتیجه‌گیری

مطالعات مرتبط با نشانگرهای زیستی به سرعت در حال تکامل بوده و یافته‌های جدید هر روز در حال اختصاصی شدن و حساسیت بیشتر در جهت تشخیص به موقع ضربه‌های خفیف تا متوسط و پیشگیری از پیامدهای تشخیص‌های دیررس و همچنین پیش‌بینی عوارض بلند مدت در افراد دچار ضایعه است. در واقع می‌توان گفت نشانگرهای زیستی مشتق از مغز، مشتق از خون و نشانگرهای زیستی نوظهور همگی می‌توانند شواهدی بر پاسخ‌های مولکولی و سلولی ارائه دهند و به‌عنوان ارزیابی عینی برای اثربخشی درمان عمل کنند. در نتیجه همان طور که روش‌های تشخیص بیومارکرهای خونی و مغزی تکامل می‌یابند، می‌توانیم به گسترش درک خود از TBI فراتر از گزارش کلامی و ذهنی، بلکه با هدف استفاده از نشانگرهای زیستی در عملکردهای بالینی معمول برای تشخیص TBI و بهبود مدیریت افراد دچار ضایعه استفاده کنیم.

[82] Glioma
[83] Weight drop injury

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

منابع

1. Gan ZS, Stein SC, Swanson R, Guan S, Garcia L, Mehta D, et al. Blood biomarkers for traumatic brain injury: a quantitative assessment of diagnostic and prognostic accuracy. Frontiers in neurology. 2019;10:446. 1-45.

2. Wang KK, Munoz Pareja JC, Mondello S, Diaz-Arrastia R, Wellington C, Kenney K, et al. Blood-based traumatic brain injury biomarkers–Clinical utilities and regulatory pathways in the United States, Europe and Canada. Expert review of molecular diagnostics. 2021;21(12):1303-21.

3. Edalatfar M, Piri SM, Mehrabinejad M-M, Mousavi M-S, Meknatkhah S, Fattahi M-R, et al. Biofluid biomarkers in traumatic brain injury: a systematic scoping review. Neurocritical care. 2021:1-14.

4. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-based protein biomarkers for the management of traumatic brain injuries in adults presenting to emergency departments with mild brain injury: a living systematic review and meta-analysis. Journal of neurotrauma. 2021;38(8):1086-106.

5. Shahim P, Politis A, van der Merwe A, Moore B, Chou Y-Y, Pham DL, et al. Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury. Neurology. 2020;95(6):e610-e22.

6. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. Experimental neurology. 2013;35(8): 43-246.

7. Sandsmark DK, Bashir A, Wellington CL, Diaz-Arrastia R. Cerebral microvascular injury: a potentially treatable endophenotype of traumatic brain injury-induced neurodegeneration. Neuron. 2019;103(3):367-79.

8. Huibregtse ME, Bazarian JJ, Shultz SR, Kawata K. The biological significance and clinical utility of emerging blood biomarkers for traumatic brain injury. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021;130:433-47.

9. McDonald SJ, O'Brien WT, Symons GF, Chen Z, Bain J, Major BP, et al. Prolonged elevation of serum neurofilament light after concussion in male Australian football players. Biomarker research. 2021;9(1):1-9.

10. Xu LB, Yue JK, Korley F, Puccio AM, Yuh EL, Sun X, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a prognostic biomarker of six-month disability after traumatic brain injury: results from the TRACK-TBI study. Journal of neurotrauma. 2021;38(7):918-27.

11. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. Journal of neurochemistry. 2019;148(2):168-87.

12. Ingebrigtsen T, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. Neurosurgery. 1999;45(3):468.

13. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. Journal of neurotrauma. 2004;21(11):1553-61.

14. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, Committee SN. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. BMC medicine. 2013;11:1-14.

15. Hasselblatt M, Mooren F, Von Ahsen N, Keyvani K, Fromme A, Schwarze-Eicker K, et al. Serum S100β increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. Neurology. 2004;62(9):1634-6.

16. Rogatzki MJ, Keuler SA, Harris AE, Ringgenberg SW, Breckenridge RE, White JL, et al. Response of protein S100B to playing American football, lifting weights, and treadmill running. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2018;28(12):2505-14.

17. Anderson RE, Hansson L-O, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. Neurosurgery. 2001;48(6):1255-60.

18. Townend W, Dibble C, Abid K, Vail A, Sherwood R, Lecky F. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. Journal of neurotrauma. 2006;23(2):149-55.

19. Kawata K, Rubin LH, Takahagi M, Lee JH, Sim T, Szwanki V, et al. Subconcussive impact-dependent increase in plasma S100β levels in collegiate football players. Journal of neurotrauma. 2017;34(14):2254-60.

20. Marchi N, Bazarian JJ, Puvenna V, Janigro M, Ghosh C, Zhong J, et al. Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players. PloS one. 2013;8(3):e56805.

21. Stålnacke B-M, Tegner Y, Sojka P. Playing soccer increases serum concentrations of the biochemical markers of brain damage S-100B and neuron-specific enolase in elite players: a pilot study. Brain Injury. 2004;18(9):899-909.

22. Huibregtse ME, Nowak MK, Kim JE, Kalbfell RM, Koppineni A, Ejima K, et al. Does acute soccer heading cause an increase in plasma S100B? A randomized controlled trial. Plos one. 2020;15(10):e0239507.

23. Straume-Næsheim TM, Andersen TE, Jochum M,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

Dvorak J, Bahr R. Minor head trauma in soccer and serum levels of S100B. Neurosurgery. 2008;62(6):1297-306.

24. Humphreys DT, Carver JA, Easterbrook-Smith SB, Wilson MR. Clusterin has chaperone-like activity similar to that of small heat shock proteins. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(11):6875-81.

25. Wilson MR, Easterbrook-Smith SB. Clusterin is a secreted mammalian chaperone. Trends in biochemical sciences. 2000;25(3):95-8.

26. Kim N, Yoo JC, Han JY, Hwang EM, Kim YS, Jeong EY, et al. Human nuclear clusterin mediates apoptosis by interacting with Bcl-XL through C-terminal coiled coil domain. Journal of cellular physiology. 2012;227(3):1157-67.

27. Trougakos IP, Lourda M, Antonelou MH, Kletsas D, Gorgoulis VG, Papassideri IS, et al. Intracellular clusterin inhibits mitochondrial apoptosis by suppressing p53-activating stress signals and stabilizing the cytosolic Ku70-Bax protein complex. Clinical cancer research. 2009;15(1):48-59.

28. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. The international journal of biochemistry & cell biology. 1995;27(7):633-45.

29. Foster EM, Dangla-Valls A, Lovestone S, Ribe EM, Buckley NJ. Clusterin in Alzheimer's disease: mechanisms, genetics, and lessons from other pathologies. Frontiers in neuroscience. 2019;13:164.

30. Song H, Zhou H, Qu Z, Hou J, Chen W, Cai W, et al. From analysis of ischemic mouse brain proteome to identification of human serum clusterin as a potential biomarker for severity of acute ischemic stroke. Translational stroke research. 2019;10:546-56.

31. Yu W, Chen D, Wang Z, Zhou C, Luo J, Xu Y, et al. Time-dependent decrease of clusterin as a potential cerebrospinal fluid biomarker for drug-resistant epilepsy. Journal of Molecular Neuroscience. 2014;54:1-9.

32. Weinstein G, Beiser AS, Preis SR, Courchesne P, Chouraki V, Levy D, et al. Plasma clusterin levels and risk of dementia, Alzheimer's disease, and stroke. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2016;3:103-9.

33. Das Gupta S, Lipponen A, Paldanius KM, Puhakka N, Pitkänen A. Dynamics of clusterin protein expression in the brain and plasma following experimental traumatic brain injury. Scientific reports. 2019;9(1):202-8.

34. Bellander B-M, von Holst H, Fredman P, Svensson M. Activation of the complement cascade and increase of clusterin in the brain following a cortical contusion in the adult rat. Journal of neurosurgery. 1996;85(3):468-75.

35. Iwata A, Browne KD, Chen XH, Yuguchi T, Smith DH. Traumatic brain injury induces biphasic upregulation of ApoE and ApoJ protein in rats. Journal of neuroscience research. 2005;82 (1):103-14.

36. Huang Z, Cheng C, Jiang L, Yu Z, Cao F, Zhong J, et al. Intraventricular apolipoprotein ApoJ infusion acts protectively in Traumatic Brain Injury. Journal of neurochemistry. 2016;136(5):1017-25.

37. Troakes C, Smyth R, Noor F, Maekawa S, Killick R, King A, et al. Clusterin expression is upregulated following acute head injury and localizes to astrocytes in old head injury. Neuropathology. 2017;37(1):12-24.

38. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. Current Alzheimer Research. 2010;7(8):656-64.

39. Castellani RJ, Perry G. Tau biology, tauopathy, traumatic brain injury, and diagnostic challenges. Journal of Alzheimer's Disease. 2019;67(2):447-67.

40. Tai H-C, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, Frosch MP, Spires-Jones TL, Hyman BT. The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system. The American journal of pathology. 2012;181(4):1426-35.

41. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, Ashton NJ, Smolek T, Novak M, et al. Propagation of tau pathology: integrating insights from postmortem and in vivo studies. Biological psychiatry. 2020;87(9):808-18.

42. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, Stern RA, Daneshvar DH, Alvarez VE, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain. 2013;136(1):43-64.

43. Lin Y-S, Lee W-J, Wang S-J, Fuh J-L. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease. Scientific reports. 2018;8(1):17368.

44. Tsitsopoulos PP, Marklund N. Amyloid-β peptides and tau protein as biomarkers in cerebrospinal and interstitial fluid following traumatic brain injury: a review of experimental and clinical studies. Frontiers in neurology. 2013;4:79.

45. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2009;68(7):709-35.

46. Rubenstein R, Chang B, Davies P, Wagner AK, Robertson CS, Wang KK. A novel, ultrasensitive assay for tau: potential for assessing traumatic brain injury in tissues and biofluids. Journal of neurotrauma. 2015;32(5):342-52.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

47. Gu Y, Oyama F, Ihara Y. τ is widely expressed in rat tissues. Journal of neurochemistry. 1996;67(3):1235-44.

48. Rubenstein R, Chang B, Yue JK, Chiu A, Winkler EA, Puccio AM, et al. Comparing plasma phospho tau, total tau, and phospho tau–total tau ratio as acute and chronic traumatic brain injury biomarkers. JAMA neurology. 2017;74(9):1063-72.

49. Stern RA, Tripodis Y, Baugh CM, Fritts NG, Martin BM, Chaisson C, et al. Preliminary study of plasma exosomal tau as a potential biomarker for chronic traumatic encephalopathy. Journal of alzheimer's disease. 2016;51(4):1099-109.

50. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, Mez J, Budson AE, Au R, et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. Alzheimer's research & therapy. 2014;6(5):1-17.

51. Clarke GJB, Skandsen T, Zetterberg H, Einarsen CE, Feyling C, Follestad T, et al. One-year prospective study of plasma biomarkers from CNS in patients with mild traumatic brain injury. Frontiers in Neurology. 2021;12:643743.

52. Gill J, Merchant-Borna K, Jeromin A, Livingston W, Bazarian J. Acute plasma tau relates to prolonged return to play after concussion. Neurology. 2017;88(6):595-602.

53. Mondello S, Guedes VA, Lai C, Czeiter E, Amrein K, Kobeissy F, et al. Circulating brain injury exosomal proteins following moderate-to-severe traumatic brain injury: temporal profile, outcome prediction and therapy implications. Cells. 2020;9(4):977.

54. Kenney K, Qu B-X, Lai C, Devoto C, Motamedi V, Walker WC, et al. Higher exosomal phosphorylated tau and total tau among veterans with combat-related repetitive chronic mild traumatic brain injury. Brain injury. 2018;32(10):1276-84.

55. Goetzl EJ, Elahi FM, Mustapic M, Kapogiannis D, Pryhoda M, Gilmore A, et al. Altered levels of plasma neuron-derived exosomes and their cargo proteins characterize acute and chronic mild traumatic brain injury. The FASEB Journal. 2019;33(4):5082.

56. Winston CN, Romero HK, Ellisman M, Nauss S, Julovich DA, Conger T, et al. Assessing neuronal and astrocyte derived exosomes from individuals with mild traumatic brain injury for markers of neurodegeneration and cytotoxic activity. Frontiers in neuroscience. 2019;13:1005.

57. Guedes VA, Lai C, Devoto C, Edwards KA, Mithani S, Sass D, et al. Extracellular vesicle proteins and micrornas are linked to chronic post-traumatic stress disorder symptoms in service members and veterans with mild traumatic brain injury. Frontiers in Pharmacology. 2021;12:745348.

58. Beard K, Meaney DF, Issadore D. Clinical applications of extracellular vesicles in the diagnosis and treatment of traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. 2020;37(19):2045-56.

59. Yan Y, Xu T-H, Melcher K, Xu HE. Defining the minimum substrate and charge recognition model of gamma-secretase. Acta Pharmacologica Sinica. 2017;38(10):1412-24.

60. Schofield P, Tang M, Marder K, Bell K, Dooneief G, Chun M, et al. Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1997;62(2):119-24.

61. Williams C, Wood RL, Howe H. Alexithymia is associated with aggressive tendencies following traumatic brain injury. Brain injury. 2019;33(1):69-77.

62. Gill J, Mustapic M, Diaz-Arrastia R, Lange R, Gulyani S, Diehl T, et al. Higher exosomal tau, amyloid-beta 42 and IL-10 are associated with mild TBIs and chronic symptoms in military personnel. Brain injury. 2018;32(11):1359-66.

63. Peltz CB, Kenney K, Gill J, Diaz-Arrastia R, Gardner RC, Yaffe K. Blood biomarkers of traumatic brain injury and cognitive impairment in older veterans. Neurology. 2020;95(9):e1126-e33.

64. Goetzl EJ, Mustapic M, Kapogiannis D, Eitan E, Lobach IV, Goetzl L, et al. Cargo proteins of plasma astrocyte-derived exosomes in Alzheimer's disease. The FASEB Journal. 2016;30(11):3853.

65. Goetzl EJ, Schwartz JB, Abner EL, Jicha GA, Kapogiannis D. High complement levels in astrocyte-derived exosomes of Alzheimer disease. Annals of neurology. 2018;83(3):544-52.

66. Winston CN, Goetzl EJ, Schwartz JB, Elahi FM, Rissman RA. Complement protein levels in plasma astrocyte-derived exosomes are abnormal in conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2019;11:61-6.

67. Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. British journal of pharmacology. 2016;173(4):692-702.

68. Lucas S, Rothwell N, Gibson R. The role of inflammation in CNS disease and injury. Br J Pharmacol. 2006;147(Suppl 1):S232-40.

69. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. Immunity. 2017;46(6):957-67.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

70. Codeluppi S, Fernandez-Zafra T, Sandor K, Kjell J, Liu Q, Abrams M, et al. Interleukin-6 secretion by astrocytes is dynamically regulated by PI3K-mTOR-calcium signaling. PLoS One. 2014;9(3):e92649.

71. Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. Frontiers in neurology. 2017;8:244.

72. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2014;6(10):a016295.

73. Feuerstein G, Liu T, Barone F. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha. Cerebrovascular and brain metabolism reviews. 1994;6(4):341-60.

74. Jung HH, Kim J-Y, Lim JE, Im Y-H. Cytokine profiling in serum-derived exosomes isolated by different methods. Scientific reports. 2020; 1(1): 1-11.

75. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. Trends in neurosciences. 2015;38(6):364-74.

76. Nekludov M, Bellander B-M, Gryth D, Wallen H, Mobarrez F. Brain-derived microparticles in patients with severe isolated TBI. Brain injury. 2017;31(13-14):1856-62.

77. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015;347(6220):1260419.

78. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. Biochemical Journal. 2016;473(16):2453-62.

79. Papa L, Slobounov SM, Breiter HC, Walter A, Bream T, Seidenberg P, et al. Elevations in microRNA biomarkers in serum are associated with measures of concussion, neurocognitive function, and subconcussive trauma over a single national collegiate athletic association division I season in collegiate football players. Journal of neurotrauma. 2019;36(8):1343-51.

80. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. EBioMedicine. 2020;56.

81. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. Journal of neurotrauma. 2014;31(1):19-25.

82. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. The Lancet Neurology. 2018;17(9):782-9.

83. Yuan A, Rao MV, Nixon RA. Neurofilaments at a glance. Journal of cell science. 2012;125(14):3257-63.

84. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nature Reviews Neurology. 2018;14(10):577-89.

85. Xiao X, Wu Z-C, Chou K-C. A multi-label classifier for predicting the subcellular localization of gram-negative bacterial proteins with both single and multiple sites. PloS one. 2011;6 (6):e20592.

86. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. Scientific reports. 2016;6(1):36791.

87. Oliver JM, Jones MT, Kirk KM, Gable DA, Repshas JT, Johnson TA, et al. Serum neurofilament light in American football athletes over the course of a season. Journal of neurotrauma. 2016;33(19):1784-9.

88. Shahim P, Zetterberg H, Tegner Y, Blennow K. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports. Neurology. 2017;88(19):1788-94.

89. Wirsching A, Chen Z, Bevilacqua ZW, Huibregtse ME, Kawata K. Association of acute increase in plasma neurofilament light with repetitive subconcussive head impacts: a pilot randomized control trial. Journal of neurotrauma. 2019;36(4):548-53.

90. Fukuda AM, Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. Journal of neuroinflammation. 2012;9(1):1-9.

91. Abou-El-Hassan H, Sukhon F, Assaf EJ, Bahmad H, Abou-Abbass H, Jourdi H, et al. Degradomics in neurotrauma: profiling traumatic brain injury. Neuroproteomics: Methods and Protocols. 2017:65-99.

92. Cagmat EB, Guingab-Cagmat JD, Vakulenko AV, Hayes RL, Anagli J. Potential use of calpain inhibitors as brain injury therapy. 2015.

93. Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, Newsom KJ, Yang Z, Yang B, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. PloS one. 2014;9(3):e92698.

94. Wang K, Yang Z, Yue JK, Zhang Z, Winkler EA, Puccio A, et al. Plasma Anti-Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Autoantibody Levels During the Acute and Chronic Phases of Traumatic Brain Injury-A

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

TRACK-TBI Pilot Study. Journal of neurotrauma. 2015.

95. Yang Y, Ye Y, Su X, He J, Bai W, He X. MSCs-derived exosomes and neuroinflammation, neurogenesis and therapy of traumatic brain injury. Frontiers in cellular neuroscience. 2017;11:55.

96. Guedes VA, Devoto C, Leete J, Sass D, Acott JD, Mithani S, et al. Extracellular vesicle proteins and microRNAs as biomarkers for traumatic brain injury. Frontiers in Neurology. 2020;11:663.

97. Gurunathan S, Kang M-H, Jeyaraj M, Qasim M, Kim J-H. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. Cells. 2019;8(4):307.

98. Shah R, Patel T, Freedman JE. Circulating extracellular vesicles in human disease. New England Journal of Medicine. 2018;379(10):958-66.

99. Ohmichi T, Mitsuhashi M, Tatebe H, Kasai T, El-Agnaf OMA, Tokuda T. Quantification of brain-derived extracellular vesicles in plasma as a biomarker to diagnose Parkinson's and related diseases. Parkinsonism & related disorders. 2019;61:82-7.

100. Huang S, Ge X, Yu J, Han Z, Yin Z, Li Y, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons. The FASEB Journal. 2018;32(1):512-28.

101. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Katakowski M, Xin H, Mahmood A, et al. Effect of exosomes derived from multipluripotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. Journal of neurosurgery. 2015;122(4):856-67.

102. Zhang Y, Chopp M, Zhang ZG, Katakowski M, Xin H, Qu C, et al. Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury. Neurochemistry international. 2017;111:69-81.

103. Flynn S, Leete J, Shahim P, Pattinson C, Guedes VA, Lai C, et al. Extracellular vesicle concentrations of glial fibrillary acidic protein and neurofilament light measured 1 year after traumatic brain injury. Scientific Reports. 2021;11(1):3896.

104. Kawata K, Mitsuhashi M, Aldret R. A preliminary report on brain-derived extracellular vesicle as novel blood biomarkers for sport-related concussions. Frontiers in neurology. 2018;9:239.

105. Giza CC, Hovda DAJN. The new neurometabolic cascade of concussion. 2014;75(suppl_4):S24-S33.

106. Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion. Neurosurgery. 2014;75(0 4):S24.-s33.

107. Baslow MH. N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. Neurochemical research. 2003;28:941-53.

108. Gardner A, Iverson GL, Stanwell P. A systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy findings in sport-related concussion. Journal of neurotrauma. 2014;31(1):1-18.

109. Bittšanský M, Výbohová D, Dobrota D. Proton magnetic resonance spectroscopy and its diagnostically important metabolites in the brain. General physiology and biophysics. 2012;31(1):101-12.

110. Harris JL, Yeh H-W, Choi I-Y, Lee P, Berman NE, Swerdlow RH, et al. Altered neurochemical profile after traumatic brain injury: 1H-MRS biomarkers of pathological mechanisms. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012;32(12):2122-34.

111. Ashwal S, Holshouser B, Tong K, Serna T, Osterdock R, Gross M, et al. Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. Pediatric research. 2004;56(4):630-8.

112. Manning KY, Schranz A, Bartha R, Dekaban GA, Barreira C, Brown A, et al. Multiparametric MRI changes persist beyond recovery in concussed adolescent hockey players. Neurology. 2017;89(21):2157-66.

113. Daley M, Dekaban G, Bartha R, Brown A, Stewart TC, Doherty T, et al. Metabolomics profiling of concussion in adolescent male hockey players: a novel diagnostic method. Metabolomics. 2016;12:1-9.

114. Miller MR, Robinson M, Bartha R, Charyk Stewart T, Fischer L, Dekaban GA, et al. Concussion acutely decreases plasma glycerophospholipids in adolescent male athletes. Journal of Neurotrauma. 2021;38(12):1608-14.

115. Hu D, Zhang Y. Circular RNA HIPK3 promotes glioma progression by binding to miR-124-3p. Gene. 2019;690:81-9.

116. Zhou Y, Deng J, Chu X, Zhao Y, Guo Y. Role of post-transcriptional control of calpain by miR-124-3p in the development of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2019; 67(2): 571-81.

117. Redell JB, Moore AN, Ward III NH, Hergenroeder GW, Dash PK. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. Journal of neurotrauma. 2010;27(12):2147-56.

118. Ge X, Guo M, Hu T, Li W, Huang S, Yin Z, et al.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]

Increased microglial exosomal miR-124-3p alleviates neurodegeneration and improves cognitive outcome after rmTBI. Molecular Therapy. 2020;28(2):503-22.

119. Wang P, Ma H, Zhang Y, Zeng R, Yu J, Liu R, et al. Plasma exosome-derived microRNAs as novel biomarkers of traumatic brain injury in rats. International journal of medical sciences. 2020;17(4):437.

120. Harrison EB, Hochfelder CG, Lamberty BG, Meays BM, Morsey BM, Kelso ML, et al. Traumatic brain injury increases levels of miR-21 in extracellular vesicles: implications for neuroinflammation. FEBS open bio. 2016;6(8):835-46.

121. Lanzino M, Maris P, Sirianni R, Barone I, Casaburi I, Chimento A, et al. DAX-1, as an androgen-target gene, inhibits aromatase expression: a novel mechanism blocking estrogen-dependent breast cancer cell proliferation. Cell death & disease. 2013;4(7):e724-e.

122. Gayen M, Bhomia M, Balakathiresan N, Knollmann-Ritschel B. Exosomal microRNAs released by activated astrocytes as potential neuroinflammatory biomarkers. International journal of molecular sciences. 2020;21(7):2312.

123. Bhomia M, Balakathiresan NS, Wang KK, Papa L, Maheshwari RK. A panel of serum MiRNA biomarkers for the diagnosis of severe to mild traumatic brain injury in humans. Scientific reports. 2016;6(1):1-12.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.133]