Parkinson Disease: from Pathophysiology to the Animal Models

Somayeh Vazifehkhah[1, 2], Fariba Karimzadeh[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[2]Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **5 Apr 2016** ***Accepted*****: 5 Aug 2016**

ABSTRACT

Introduction: Parkinson disease (PD) is a severe and progressive neurodegenerative disorder in the central nervous system. The most features of this disease are several parts-substantia nigra compacta cell-loss, and accumulation of aggregated α-synuclein in specific brain stem, spinal cord, and cortical regions. The main risk factors are age and environmental factors. Several genes have been identified for inheritance PD. Identification of these genes had been leaded to provide new solutions. Dopamine replacement therapy and commonly used drugs significantly reduce motor handicaps and had a positive effect on the quality of life improvement. Animal models are important in investigation of the mechanisms involved in the pathogenesis of PD and therapeutic strategies. ***Conclusion:*** Despite numerous models to induce PD, MPTP and 6-OHDA models have been more frequently used. In this study, the most important factors involved in the pathophysiology of PD as well as the most current animal models, are described.

Key words:

1. Parkinson Disease
2. Animals
3. Dopaminergic Neurons
4. Levodopa

Corresponding Author: Fariba Karimzadeh

E-mail: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

بیماری پارکینسون: از پاتوفیزیولوژی تا مدل‌های حیوانی

سمیه وظیفه خواه[۱،۲]، فریبا کریم زاده[*۳]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۳]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۷ فروردین ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: ۱۵ مرداد ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یک اختلال تحلیل برندهٔ عصبی پیشرونده و شدید در سیستم اعصاب مرکزی است. بارزترین ویژگی‌های این بیماری کاهش سلول در چند ناحیهٔ متراکم جسم سیاه و تجمع α-synuclein متراکم شده به‌خصوص در ساقهٔ مغز، طناب نخاعی و نواحی قشری هستند. عوامل خطرزای اصلی، سن و عوامل محیطی هستند. چندین ژن برای بیماری پارکینسون وراثتی شناسایی شده است. شناسایی این ژن‌ها منجر به ارائهٔ راهکارهای جدید شده است. روش‌های درمانی جایگزینی دوپامین و داروهای رایج مورد استفاده به طور قابل‌توجهی اختلال حرکتی را کاهش داده و اثر مثبتی بر کیفیت بهبود زندگی داشته است. مدل‌های حیوانی در بررسی مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌زایی بیماری پارکینسون و راهبردهای درمانی مهم هستند. **نتیجه‌گیری:** با وجود مدل‌های متعدد برای القاء بیماری پارکینسون، مدل‌های MPTP و 6-OHDA بارها بیشتر استفاده شده است. در این مطالعه مهم‌ترین عوامل دخیل در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون و همچنین رایج‌ترین مدل‌های حیوانی توصیف شده است.

کلید واژه‌ها:

۱. بیماری پارکینسون
۲. حیوان‌ها
۳.نورون‌های دوپامینرژیک
۴. لوودوپا

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده

آدرس الکترونیکی: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD)[1] یک اختلال مزمن پیشرونده و تخریب کنندهٔ عصبی است که در سرتاسر جهان و در تمام گروه‌های قومی و در هر دو جنس رخ می‌دهد و به‌عنوان دومین بیماری تخریب کنندهٔ عصبی رایج در بین افراد پس از بیماری آلزایمر می‌باشد. میزان شیوع این بیماری در افراد بالای ۵۰ سال حدوداً ۲ درصد گزارش شده است (۱). شروع بیماری پارکینسون می‌تواند خانوادگی یا انفرادی، اولیه یا تأخیری، با نشانه و یا بدون نشانه باشد (۲).

پارکینسونیسم یا پارکینسون ثانویه در اثر مسمومیت با منگنز، مسمومیت با مونوکسید کربن، ضربهٔ مزمن و مداوم به سر و برخی مواد مخدر تزریقی ممکن است ایجاد گردد که علایمی مشابه با پارکینسون دارد. اولین گزارشات مربوط به پارکینسونیسم به ۵۰۰۰ سال قبل از میلاد در هندوستان بر می‌گردد تا اینکه در سال ۱۸۱۷ دکتر جیمز پارکینسون اولین گزارشات مربوط به بیماری پارکینسون را ارائه داد (۳).

بیماری پارکینسون همراه با اختلالات حرکتی می‌باشد که می‌توان به سفتی عضلانی، لرزش در حال استراحت، آکینزی[2] یا مشکل در شروع حرکات، کاهش حرکات خودبه‌خودی و برادیکینزی[3] یا آهسته بودن حرکات، ضعف در حفظ تعادل، کاهش حرکات وابسته یعنی حرکات ناخودآگاه طبیعی بدن مانند تغییر حالات چهره به هنگام صحبت کردن اشاره کرد در اثر این بیماری ۵۰ تا ۷۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک ناحیهٔ متراکم جسم سیاه تخریب می‌شوند (۴).

علاوه بر نورون‌های دوپامینرژیک سایر جمعیت‌های نورونی نیز که شامل بخش‌هایی از لوکوس سرلئوس[4] (نورآدرنرژیک)، هسته‌های رافه[5] (سروتونرژیک)، هسته‌های ماینرت[6] و هستهٔ حرکتی پشتی واگ[7] (کولینرژیک)، قشر سینگولیت[8]، قشر اینتورینال[9]، پیاز بویایی[10] و گانگلیون‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک در روده نیز متأثر می‌گردند. این بیماری ناشی از یک عدم تعادل بین تحریک و مهار در عقده‌های قاعده‌ای در اثر مهار دوپامینی پوتامن می‌باشد. در نتیجه، خروجی مهاری از پوتامن به قطعهٔ خارجی گلوبوس پالیدوس افزایش یافته و منجر به کاهش خروجی مهاری از گلوبوس پالیدوس خارجی به هستهٔ زیر تالاموسی می‌گردد که این امر به نوبهٔ خود موجب افزایش خروجی تحریکی به قطعهٔ داخلی گلوبوس پالیدوس از هستهٔ زیر تالاموسی می‌گردد. افزایش تحریک گلوبوس پالیدوس داخلی باعث افزایش مهار تالاموس شده، در نتیجه خروجی تحریکی از تالاموس کاهش یافته و در اثر کاهش تحریک قشر، اختلالات حرکتی بروز می‌یابند (۵).

علایم زیستی بیماری پارکینسون

شواهد قانع کننده‌ای وجود دارد که روند بیماری عصبی پارکینسون چند سال قبل از شروع تظاهرات حرکتی آغاز می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک، تظاهرات غیر حرکتی زیادی را قبل از شروع اختلالات حرکتی نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد جسم سیاه در اوایل بیماری در امان مانده باشد، درحالی‌که سایر نقاط مغز مانند: ساقهٔ مغز، لوب بویایی، سیستم عصبی اتونوم، اجسام لوی[11] (یکسری تجمعات سیتوپلاسمی داخل نورونی که به اجسام لوی معروفاند) در حال تجمع هستند بنابراین برآوردهای قبلی در مورد پیشرفت بیماری پارکینسون که متمرکز به مادهٔ سیاه بود در حال حاضر به نظر نادرست می‌آید. مطالعات نشان می‌دهد که تظاهرات ابتدایی بیماری پارکینسون خارج از سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد و از جملهٔ این تظاهرات غیر حرکتی می‌توان به یبوست، اختلال رفتار خواب با حرکات سریع چشم[12]، اختلالات اضطرابی و بویایی، افسردگی و کم‌خونی اشاره کرد (۶، ۷).

عوامل دخیل در بیماری پارکینسون

عوامل دخیل در بیماری پارکینسون منجر به اختلال در عملکرد میتوکندریایی، استرس اکسیداتیو[13] و فعال شدن مسیرهای آپوپتوزی می‌گردند که در نهایت باعث تخریب نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردند این عوامل عبارتند از افزایش سن، عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی (۸).

افزایش سن

در افراد طبیعی با افزایش سن میزان دوپامین و تعداد گیرنده‌های آن در داخل عقده‌های قاعده‌ای به طور دایم کاهش یافته و ظاهراً این تسریع در کاهش موجب بروز بیماری پارکینسون می‌گردد (۹).

عوامل محیطی

اگرچه اکثر موارد بیماری پارکینسون ارثی نیستند اما منشاء آن‌ها به میزان زیادی نامشخص باقی مانده است. مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص کرده است که عوامل محیطی در آسیب تخریب کنندهٔ عصبی نقش

[1] Parkinson disease
[2] Akinesis
[3] Bradykinesia
[4] Locus coeruleus
[5] Raphe nucleus
[6] Meynert nucleus
[7] Dorsal motor nucleus of vagus
[8] Cingulate cortex
[9] Entorinal cortex
[10] Olfactory bulb
[11] Lewy body
[12] Rapid eye movement sleep behavior disorder
[13] Oxidative stress

مهمی ایفاء می‌کنند. ایدهٔ مشارکت عوامل محیطی از کشف سم MPTP[14] ناشی شده است که این محصول به صورت انتخابی در انسان و مدل‌های آزمایشگاهی باعث مرگ نورون‌های جسم سیاه می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از این است که قرار گرفتن در معرض آفت‌کش‌ها، فلزات، بی فنیل پرکلرات، برخی حلال‌ها، برخی مواد دیگر خطر ابتلاء به بیماری پارکینسون را افزایش می‌دهند (۱۰، ۹). عوامل محیطی آسیب‌رسان توسط سه مکانیسم: ۱- القاء تولید ROS[15] ۲- تغییر متابولیسم میتوکندریایی ۳- تغییر سیکل اکسیداسیون احیاء، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کنند (۱۰). استرس اکسیداتیو اغلب به‌عنوان یکی از علل اصلی پیشبرد انحطاط جسم سیاه معرفی می‌شود. در مطالعات متعدد آسیب‌پذیری بالای نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه به گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن به اثبات رسیده است.

استرس اکسیداتیو توسط عدم تعادل بین تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و توانایی غیر سمی کردن متابولیت‌های فعال تولید شده و ترمیم آسیب‌های ایجاد شده مشخص می‌گردد (۱۲، ۱۱). استرس اکسیداتیو اغلب به‌عنوان یکی از علل اصلی پیشبرد انحطاط جسم سیاه معرفی می‌شود. در مطالعات متعدد آسیب‌پذیری بالای نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه به گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن به اثبات رسیده است. استرس اکسیداتیو توسط عدم تعادل بین تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و توانایی غیر سمی کردن متابولیتهای فعال تولید شده و ترمیم آسیب‌های ایجاد شده مشخص می‌گردد (۱۰).

عوامل ژنتیکی

حدوداً ۵ تا ۱۰ درصد موارد بیماری پارکینسون را موارد ارثی شامل می‌گردند که در اثر جهش در یک سری ژن‌های خاص رخ می‌دهند. عمدتاً این موارد در سنین پایین‌تر از حد عادی رخ می‌دهند. عوامل اندوژن که می‌توانند باعث ایجاد بیماری شوند به دو دسته تقسیم می‌شوند، یکسری بر اساس توارث مندلی به ارث رسیده می‌شود و به صورت خانوادگی با بررسی شجرنامه مشخص می‌شود و یکسری از وراثت مندلی تبعیت نمی‌کند و بر اثر جهش‌های منفرد در افراد دیده می‌شود. در ابتلاء به بیماری پارکینسون هم ژن‌های مغلوب و هم ژن‌های غالب اثر دارند ولی نحوهٔ اثرشان با هم متفاوت است (۱۱). در ذیل به برخی ژن‌های دخیل در بیماری پارکینسون اشاره خواهد گردید.

PARK1

اولین ژن مرتبط با اشکال ارثی بیماری پارکینسون است به آن آلفا سینوکلئین[16] نیز می‌گویند و بر روی بازوی بلند کروموزوم ۴ قرار دارد، این عامل ژنتیکی با عوامل ژنتیکی متعدد دیگری که در بیماری پارکینسون دخیل‌اند مرتبط است، جهش صورت گرفته در این ژن از نوع اتوزومی غالب می‌باشد (۱۳).

آلفا سینوکلئین یکی از ژن‌های کد کنندهٔ خانوادهٔ پروتئین‌های سینوکلئین می‌باشد که شامل آلفا، بتا، گاما سینوکلئین و سینوترین[17] می‌باشد و ژن کد کنندهٔ آلفا سینوکلئین انسانی یک پروتئین ۱۴ کیلو دالتونی که شامل ۱۴۰ اسید آمینه است. این ژن یک بخش اساسی از اجسام لوی است. آلفا سینوکلئین یک پروتئین است که در تمام مغز بیان می‌گردد و در یادگیری، شکل‌پذیری[18] سیناپسی، دینامیک وزیکول‌ها و سنتز دوپامین نقش دارد. آلفا سینوکلئین به طور طبیعی یک پروتئین فاقد تاخوردگی[19] است و اشکال مونومری آن می‌توانند دچار تاخوردگی اشتباه گردند و تجمعات اولیگومری تشکیل دهند که با آسیب زایی بیماری پارکینسون مرتبطاند. جهش در آلفا سینوکلئین می‌تواند موجب کاهش شکل‌پذیری نورون‌ها، افزایش دوپامین در پایانه‌های پیش سیناپسی، ایجاد استرس اکسیداتیو و القاء آپوپتوز به علت استرس اکسیداتیو گردد (۱۴).

PARK2

دارای دو موتیف RING Finger است و جهش در آن علت حداقل ۲۰ درصد از موارد پارکینسون شایع در سنین پایین می‌باشد. جهش در این ژن به صورت اتوزومی مغلوب رخ می‌دهد، این ژن توسط جایگاه ژنی PARK2 کد گذاری می‌گردد و پروتیئنی به نام پارکین[20] را کد می‌کند که دارای فعالیت یوبیکوئیتین لیگازی[21] است و می‌تواند یوبیکوئیتین را به پروتئین‌ها متصل کند و به موجب آن، آن‌ها را جهت تجزیه توسط پروتئوزوم هدف گذاری می‌کند. به علت اینکه تجمعات پروتئینی یکی از ویژگی‌های آسیب‌رسان بیماری پارکینسون هستند بنابراین فعالیت یوبی کوئیتین لیگاز E3 می‌تواند در بیماری پارکینسون دخیل باشد به طوری که جهش در پارکین از طریق اختلال در عملکرد سیستم یوبی کوئیتین-پروتئوزوم موجب تجمع سوبستراهای سمی می‌گردد (۱۵). به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به بیماری پارکینسون که دچار جهش در ژن پارکین بودند نقایصی در فعالیت زنجیرهٔ تنفسی میتوکندریایی آن‌ها تشخیص داده شد (۱۶)، بنابراین پارکین احتمالاً باید یک نقش حیاتی و عملکردی برای میتوکندری داشته باشد (۱۸، ۱۷).

PARK3

ژن اتوزوم غالب است و جایگاه آن بر روی بازوی کوتاه

[14] 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
[15] Reactive oxygen spices
[16] α-Synuclien
[17] Synoterin
[18] Plastisity
[19] Folding
[20] Parkin
[21] Ubiqutin ligas

کروموزوم ۲ می‌باشد، جایگاه این ژن بر روی کروموزوم ۲ هنوز مشخص نگردیده است. ویژگی بالینی این افراد دقیقاً مشابه افراد مبتلا به بیماری پارکینسون انفرادی است. نکتهٔ قابل توجه در مورد این ژن این است که مانند یک تعدیل کنندهٔ تحت تأثیر سن، هم در بیماران انفرادی و هم در خانوادگی مشاهده می‌شود (۱۶).

PARK4

ژن اتوزوم غالب است و جایگاه آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ قرار دارد به صورت هاپلوتایپ است. بیماران مبتلا به PD در اثر این جهش لرزش[۲۲] ذاتی دارند و در بیماران پارکینسونیم همراه با اجسام لوی است. از آنجایی که جایگاه و نشانه‌های بالینی آن مانند PARK1 است به نظر می‌رسد آلفا سینوکلئین در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون به دنبال موتاسیون PARK4 نیز دخیل است (۱۹).

PARK5

جهش در این ژن به صورت اتوزومی غالب بروز می‌یابد، جایگاهش بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ است و به آن UCHL1[۲۳] می‌گویند. این ژن کد کنندهٔ یک آنزیم دیوبی کوئیتین[۲۴] کننده است و در اجسام لوی نیز مشاهده می‌گردد. اختلال عملکرد در این آنزیم منجر به اختلال در بازیافت یوبی‌کوئیتین در سیستم یوبی‌کوئیتین -پروتئازوم می‌گردد. بنابراین به علت اختلال در عملکرد سیستم یوبی‌کوئیتین -پروتئازوم موجب رخ دادن موارد غیر ارثی پارکینسون نیز می‌گردند (۲۰).

PARK6

دومین جهش اتوزومی مغلوب پس از پارکین است و جایگاه آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ قرار دارد جهش در این ژن حدوداً همراه ۷-۱ درصد از موارد بیماری پارکینسون می‌باشد و به این ژن PINK1[۲۵] هم می‌گویند و یک پروتئین کیناز سرین/ترئونینی را کد می‌کند که در فضای داخل غشایی و غشاهای میتوکندریایی تمرکز یافته است. مطالعات نشان داده‌اند که PINK1 و پارکین با هم مرتبط می‌باشند و PINK1 احتمالاً فعالیت یوبی کوئیتین لیگازی پارکین را به صورت مستقیم از طریق فسفریلاسیون پارکین یا به طور غیر مستقیم از طریق اعمال اثر روی سایر پروتئین‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۱).

PARK7

یک عضو از خانوادهٔ چاپرون‌های مولکولی Thij/Pfpi است، چاپرون‌های مولکولی گروهی از آنزیم‌ها هستند که در تسهیل تاخوردگی پروتئین‌ها نقش دارند، جایگاه آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ است و کمتر از یک درصد از موارد پارکینسون شایع در سنین پایین با جهش اتوزومی مغلوب در ژن DJ-1[۲۶] همراهند. مطالعات نشان داده‌اند که نقایص موجود در DJ-1 موجب افزایش حساسیت به مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو می‌گردد درحالی‌که افزایش بیان آن نقش حفاظتی دارد بنابراین احتمالاً به‌عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می‌کند (۲۲، ۲۳).

PARK8

Funayama و همکارانش، PARK8 را به‌عنوان یکی از جایگاه‌های مرتبط با بیماری پارکینسون معرفی کردند. این ژن در ناحیهٔ پیش سانترومری کروموزوم ۱۲ (12p11.2-q13.1) قرار دارد. پروتئینی که توسط جایگاه PARK8 کد می‌شود و داردارین[۲۷] یا LRRK2[۲۸] نام دارد. LRRK2 یک پروتئین بزرگ است که شامل ۲۵۲۷ اسید آمینه است و وزن مولکولی آن حدود ۲۸۵ کیلو دالتون می‌باشد. داردارین یک پروتئین چند دومینی است که جهش‌هایی که در دومین کینازی و ATPase آن رخ می‌دهند احتمالاً مرتبط با بیماری پارکینسون هستند. جهش در این ژن بیشترین علت تصادفی PD است (۲۴).

PARK9

این ژن مرتبط با بیماری مغلوب اتوزوم است و بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ قرار دارد و ارتباط نزدیکی با PARK6 دارد. این ژن در افراد مبتلا، ATP13A2 را بیان می‌کند که یک ATPase نوع ۵ لیزوزومی است و به آن سندرم Rakeb-Kufer می‌گویند. روند پیشرفت بیماری با جهش در این ژن به صورت نیمه حاد و آرام است و در ابتدای جوانی ظاهر می‌شود (۲۵).

PARK10

جهش در این ژن مرتبط با بیماری غالب اتوزوم است و بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ قرار دارد (۲۲).

PARK11

جهش در این ژن موجب پارکینسونیسم غالب اوتوزوم می‌شود و جایگاهش بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ است. PARK11 منجر به بیان پروتئین (GLGYF2)[۲۹] می‌شود. سن شروع بیماری در افراد واجد جهش در این ژن کم است و احتمالاً با پارکینسونیسم ناشی از جهش در LRRK2 ارتباط دارد (۲۲).

PARK12

تنها جایگاهی است که بر روی بازوی بلند کروموزوم X

[22] Teremor
[23] Ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1
[24] Deubiquin
[25] PTEN-induced kinase1
[26] Protein deglycase 1
[27] Dardarin
[28] Leucine rich repeat kinase 2
[29] Grb10-interacting GYFProtein2

قرار گرفته است و ژنی که این جایگاه کد می‌کند و عملکردهای احتمالی آن هنوز مشخص نشده است (۲۲).

PARK13

بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲ قرار دارد و بیان کنندهٔ پروتئین Omi/Htra2 می‌باشد. PARK13 مانند یک سرین پروتئاز میتوکندریایی عمل می‌کند (۲۲).

PARK14

بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ قرار دارد و مرتبط با بیماری اتوزوم مغلوب است و بیان کنندهٔ PLA2G8 می‌باشد. عملکردش مانند آنزیم‌های فسفولیپاز است (۲۲).

PARK15

بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ قرار گرفته است و مرتبط با بیماری اتوزوم مغلوب است، پروتئینی که تحت اثر این ژن بیان می‌شود FBXO7 و نقش آن مانند آنزیم یوبی کوتین لیگاز یا E3 است (۲۲).

PARK16

جایگاه این ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱ قرار دارد و ژن و عملکرد احتمالی آن همچنان ناشناخته است (۲۲). با توجه به اینکه در اکثر موارد افراد مبتلا به بیماری پارکینسون فاقد سابقهٔ خانوادگی هستند و به احتمال زیاد عوامل محیطی منجر به ایجاد بیماری در آن‌ها شده است با این حال نمی‌توان بیمارانی که به صورت ارثی و یا در اثر جهش‌های ژنتیکی مبتلا شده‌اند را نادیده گرفت و همواره نیاز به بررسی این ژن‌ها وجود دارد. با توجه به ژن‌هایی که تاکنون شناسایی شده است و در بالا ذکر شده بیشترین میزان گزارش مربوط به ژن PARK1 و PARK2 می‌باشد. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی بر روی آلفا سینوکلئین انجام شده است و آن را به‌عنوان یک نشانگر زیستی بیماری پارکینسون در نظر می‌گیرند (۲۶) و با هدف قرار دادن آلفا سینوکلئین به دنبال راه‌های درمانی جدید برای افراد مبتلا به بیماری پارکینسون هستند (۲۷).

از آنجایی که بیماری پارکینسون یکی از بیماری‌های تخریب کنندهٔ عصبی رایج در دنیا است و هنوز هم جزء بیماری‌های غیر قابل درمان تلقی می‌شود، راه کارهای درمانی زیادی تاکنون برای آن پیشنهاد شده است که می‌توان به تجویز داروها و جراحی‌های مختلف اشاره کرد. تجویز داروها تنها به بهبود کیفیت زندگی و افزایش ظرفیت عملکردی این بیماران کمک می‌کند. داروها می‌توانند به مدیریت مشکلات راه رفتن، حرکات و لرزش و افزایش ذخیرهٔ دوپامینی مغز کمک کنند. این داروها در افراد مبتلا به PD نیاز به تغییرات با مرور زمان دارد و میزان داروها و زمان آن‌ها نیاز به تنظیم دارد (۲۸). داروهایی که برای درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شوند شامل: لوودوپا[30] و کاربی دوپا[31] است. لوودوپا یک مادهٔ طبیعی است که در گیاهان و حیوانات یافت می‌شود و یک پیش‌ساز دوپامین است که توسط سلول‌های عصبی در مغز تبدیل به دوپامین می‌شود. افزایش سطح دوپامین در مغز بسیاری از نشانه‌های عدم توانایی را برمی‌گرداند. لوودوپا از سد خونی مغزی می‌گذرد، ولی فقط قسمت کمی به مغز می‌رسد و مقدار زیادی از دارو در محیط مصرف می‌شود. برای اثر بهتر، لوودوپا با داروی دیگری به نام کاربی دوپا (یک مهار کنندهٔ دوپامین دکربوکسیلاز محیطی است) ترکیب شده که مصرف محیطی را مهار می‌کند و لوودوپای بیشتری به مغز می‌رسد و همچنین ترکیب آن با کاربی دوپا موجب کاهش عوارض جانبی دارو می‌شود.

در اکثر افراد مبتلا به بیماری پارکینسون در ۵ سال اولیه ابتلاء این دارو به‌عنوان اولین خط درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد و به میزان ۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم/روز تجویز می‌گردد. علایم حرکتی در ابتدا در این افراد ۷۰٪-۲۰٪ بهبود می‌یابد. در طی ۲ تا ۳ هفته بعد از درمان توسط این دارو احساس خستگی کاهش می‌یابد و کندی در حرکات، سفتی و راه رفتن پیوسته در طی ۳ ماه بهبود می‌یابد. اما پاسخ لرزش در افراد مختلف متفاوت است و ممکن است بعد از گذشت چند سال بهبود پیدا کند. اختلالات گفتار، بلع و بی ثباتی در ابتدای درمان بهبود می‌یابد اما علایم محوری به طور کلی به این دارو پاسخ نمی‌دهند. عوارض جانبی زود هنگام این دارو شامل تهوع، بی اشتهایی و غش می‌باشد. به همین علت برای ایجاد تحمل به این دارو، پزشکان دوز آن را به صورت تدریجی افزایش می‌دهند. از عوارض جانبی دیگر این دارو می‌توان به لرزش برجسته اشاره کرد که در بعضی از افراد مبتلا به PD، حتی قادر به تحمل دوزهای کم هم نمی‌باشند (۲۹).

آگونیست‌های دوپامین

این داروها اثراتی شبیه به اثرات دوپامین در مغز دارند و موجب می‌شوند که سلول‌های عصبی به مقدار کافی به دوپامین موجود پاسخ دهند. این داروها برخلاف کاربی دوپا -لوودوپا ایجاد لرزش نمی‌کنند. این داروها به خصوص در افراد بالای ۵۵ سال مورد استفاده قرار می‌گیرند. عوارض جانبی آگونیست‌های دوپامین شبیه به کاربی دوپا –لوودوپا می‌باشد، اگرچه آن‌ها کمتر موجب حرکات غیر ارادی می‌شوند و بیشتر موجب هذیان، حملات خواب، اختلالات گوارشی، ادم در پا و افزایش میل جنسی می‌شوند. این گروه از داروها شامل بروموکریپتین[32]، پرگولید[33]، آپومورفین[34]، پرامی پکسول[35]،

[30] Levodopa
[31] Carbidopa
[32] Bromocriptin
[33] Pergolid
[34] Apomorphin
[35] Pramipexole

و روپیرینول[۳۶] می‌باشد. بروموکریپتین و پرگولید اکنون به دلیل ایجاد واکنش‌های التهابی در ریه‌ها یا دریچه‌های قلب کمتر از گذشته استفاده می‌شوند (۲۴).

مهارکننده منوآمین اکسیداز B

این داروها شامل سلژیلین[۳۷] و راساژلین[۳۸] است و توسط مهار فعالیت آنزیمی منو آمین اکسیداز B[۳۹] (MAO-B) آنزیمی که دوپامین را در مغز متابولیزه می‌کند عمل کرده و میزان دوپامین را در مغز بالا می‌برد. تحقیقات نشان داده است که سلژیلین ممکن است برای به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری در اوایل تشخیص بسیار مؤثر باشد و به‌عنوان عامل اصلاح کنندهٔ بیماری پیشنهاد شده است، همچنین زمانی که سلژیلین همراه با کاربی دوپا –لوودوپا استفاده شود ممکن است تأثیر آن‌ها افزایش یابد (۲۴).

مهارکننده‌های COMT

این داروها تأثیر درمان کاربی دوپا -لوودوپا را توسط مسدود کردن آنزیمی که موجب شکسته شدن دوپامین می‌شود افزایش می‌دهند. تولکاپین[۴۰] یک مهار کنندهٔ قوی COMT است که به راحتی از سد مغزی می‌گذرد، ولی به علت ارتباط با آسیب‌های کبدی و نارسایی کبدی این دارو فقط در افرادی که به دیگر درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند استفاده می‌شود (۳۰). انتاکاپین[۴۱] هم یک مهار کنندهٔ COMT است که برخی از خصوصیات تولکاپون را دارا می‌باشد با این تفاوت که موجب بروز مشکلات کبدی نمی‌شود (۲۴).

آنتی کولینرژیک‌ها

این داروها اصلی‌ترین درمان بیماری پارکینسون قبل از لوودوپا بودند. به طور کلی به کنترل لرزش در مراحل اولیهٔ بیماری کمک می‌کنند. هر چند که این گروه داروها به مقدار کمی مؤثر هستند و فواید آن‌ها به وسیلهٔ عوارض جانبی آن‌ها مانند خشکی دهان، تهوع، احتباس ادراری به خصوص در مردان با پروستات بزرگ و یبوست شدید از بین می‌رود.

آنتی کولینرژیک‌ها همچنین می‌توانند موجب مشکلات روحی، شامل از دست دادن حافظه، گیجی و هذیان شوند. تعدادی از داروهای آنتی کولینرژیک، مانند تری هگزیفینیدیل و بنزتروپین در دسترس هستند (۳۱). داروی آنتی هیستامین، دیفن هیدرامین و ضد افسردگی‌ها مانند آمی تریپتیلین خیلی شبیه به آنتی کولینرژیک‌ها عمل می‌کنند و پزشکان ممکن است از آن‌ها در بیماران مسن‌تر که تحمل آنتی کولینرژیک‌ها را ندارند استفاده کنند (۳۲).

[41] Entacapone
[42] Orexin
[43] Pallidotomy
[44] Thalamatomy
[45] Reserpin

آمانتادین

آمانتادین یکی دیگر از داروهای مورد استفاده در بیماری پارکینسون است که به خوبی تحمل می‌شود. این دارو به صورت کوتاه‌مدت در مراحل اولیهٔ بیماری پارکینسون خفیف استفاده می‌شود. آمانتادین همچنین ممکن است اضافه بر درمان کاربی دوپا -لوودوپا در افراد در مراحل انتهایی بیماری پارکینسون استفاده شود، به خصوص اگر آن‌ها مشکلات با حرکات غیر ارادی به وجود آمده به وسیلهٔ کاربی دوپا -لوو دوپا را داشته باشند (۳۴، ۳۳). علاوه بر داروهای ذکر شده، در مقالات علمی چاپ شدهٔ معتبر نیز داروهای زیادی پیشنهاد شده است که هنوز وارد مرحلهٔ بالینی نشده‌اند که می‌توان به اورکسین[۴۲] (۳۵)، یک نوروپپتید است که از هیپوتالامس و بسیاری از اندام‌های بدن ترشح می‌شود، و داروهای گیاهی آنتی اکسیدانی اشاره کرد (۳۶).

علاوه بر درمان بر پایهٔ دارو، روش‌های درمانی دیگری هم برای افراد مبتلا به بیماری پارکینسون وجود دارد که می‌توان به جراحی، تحریک قسمت‌های عمیق مغز (۳۸، ۳۷)، درمان با سلول‌های بنیادی و حتی مصرف بعضی مواد غذایی در رژیم غذایی روزانه اشاره کرد (۳۹) و از روش‌های جراحی می‌توان به پالیدوتومی[۴۳] و تالاماتومی[۴۴] اشاره کرد (۴۲-۴۰، ۳۷).

تحقیقات بر روی بیماری پارکینسون و راه‌های درمانی جدید همواره در محیط‌های آزمایشگاهی و مراکز تحقیقات در حال انجام است. در این مراکز با کمک موادی که به صورت انتخابی باعث تخریب و یا تضعیف سیستم دوپامینرژیک و یا کاتکولامینرژیک می‌شوند مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون را القاء می‌کنند. نتیجهٔ این تحقیقات کمک بزرگی به مطالعهٔ مکانیسم‌های بیماری زایی و راهبردهای درمانی در این بیماران کرده است. از این رو در این مقاله چند مدل آزمایشگاهی که برای القاء بیماری پارکینسون در این مراکز انجام می‌شود را مرور می‌کنیم.

مدل رزرپین

سابقاً گزارش شده است که استفاده عمومی از رزرپین[۴۵] باعث کاهش دوپامین در پایانه‌های عصبی می‌شود و ذخیرهٔ دوپامین را در وزیکول‌های بین سلولی کاهش می‌دهد. رزرپین همچنین باعث کاهش در کاتکول آمین‌های مغز نیز می‌شود. کاهش دوپامین و کاتکول آمین‌ها در مغز منجر به ایجاد حالت بی حرکتی در حیوانات می‌شود. همچنین نشان داده شد که استفاده از لودوپا حالت بی حرکتی ناشی از رزرپین را کاهش می‌دهد (۲۳).

[36] Ropinirole
[37] Selegiline
[38] Rasageline
[39] Monoamine oxidase B
[40] Tolcapon

برای ایجاد مدل حیوانی رزرپین، ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم در محلول اسید استیک ۱٪ حل کرده و به صورت زیر جلدی و تک دوز به حیوان تزریق می‌کنند (۴۳).

مدل مت آمفتامین

آمفتامین‌ها داروهای محرک سایکوتیک دارای خاصیت اعتیاد آوری هستند و فعالیتشان به صورت اولیه وابسته به مکانیسم رهایش دوپامین می‌باشد. آمفتامین‌ها در دوزهای بالا برای جوندگان و پریمات‌ها غیر از انسان دارای اثرات نوروتوکسیک می‌باشد. مت آمفتامین نیز مانند رزرپین منجر به تخلیهٔ دوپامین در سطح پایانهٔ نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود. مکانیسم عمل مت آمفتامین احتمالاً از طریق گیرندهٔ دوپامین و ناقلین[46] می‌باشد زیرا آنتاگونیست‌های غیر انتخابی قادرند از خاصیت سمی آن ممانعت کنند. برای ایجاد مدل حیوانی مت آمفتامین، ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم را در محلول نمکی ۰/۹٪ حل شده و در دو دوز جداگانه با فاصلهٔ ۴ تا ۶ ساعت به صورت سیستمیک و زیر جلدی تزریق می‌گردد (۲۳).

ایراد بزرگ این مدل این است که تغییرات بافتی PD، شامل تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و حضور تجمعات داخل سلولی در این مدل گزارش نشده است. بنابراین، مدل مت آمفتامین، یک مدل حساس تخلیهٔ دوپامین جسم مخطط می‌باشد. هر چند مدل مت آمفتامین به طور گسترده‌ای برای مطالعات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی، کاهش دوپامین جسم مخطط و در بهبود فهم تغییرات مغز در افراد PD استفاده می‌شود (۲۳).

مدل ۶-هیدروکسی دوپامین

۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA)[47] یک آنالوگ هیدروکسیله شده از انتقال دهندهٔ عصبی دوپامین است. این ترکیب توسط Senob در سال ۱۹۵۹ ایزوله شد. آثار بیولوژیکی آن اولین بار توسط Porter و همکارانش بررسی شد. آن‌ها نشان دادند که ۶-هیدروکسی دوپامین قادر به القاء کاهش نورآدرنالین در سیستم عصبی خودمختار و قلب است (۴۴). همچنین این سم قادر به تخریب پایانه‌های سلول‌های عصبی در سیستم سمپاتیک می‌باشد. مطالعات متعددی وجود ۶-هیدروکسی دوپامین را در مغز موش‌ها و انسان‌های مبتلا تأیید کرده است. نورون‌های دوپامینرژیک حاوی سطوح معنی‌داری از دوپامین، هیدروژن پراکسید و آهن آزاد می‌باشند که یک واکنش غیر آنزیمی بین این عناصر ممکن است منجر به شکل‌گیری ۶-هیدروکسی دوپامین می‌گردد (۴۵).

۶-هیدروکسی دوپامین آسیب به نورون‌های دوپامینرژیک جسم مخططی -جسم سیاه را از طریق تولید هیدروژن پراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل القاء می‌کند. مطالعات متعددی ایجاد استرس اکسیداتیو توسط این ترکیب را در محیط‌های زنده[48] تأیید کرده‌اند. تولید ROS ممکن است توسط دو مکانیسم مجزا القاء گردد: دآمیناسیون[49] توسط مونوآمین اکسیداز و اکسیداسیون خودبه‌خودی که احتمالاً توسط آهن از طریق واکنش فنتون شروع یا تقویت می‌گردد (۴۶). مطالعات متعددی پیشنهاد می‌کنند که ۶-هیدروکسی دوپامین توسط مکانیسم‌های متعددی عملکرد میتوکندریایی را دچار اختلال می‌کند (۴۷) و از آنجا که این ترکیب توانایی عبور از سد خونی مغزی را ندارد، بنابراین باید جهت ایجاد مدل حیوانی و اعمال اثر به صورت داخل مغزی و از طریق جراحی، استریوتکس تجویز گردد، برای این منظور می‌توان نوروتوکسین را در دوز ۶ میکروگرم در ۲ میکرولیتر محلول نمکی ۰/۹٪ حل شده و در سه ناحیهٔ متراکم جسم سیاه، هستهٔ دم دار -پوتامن و مسیر جسم سیاه -مخطط توسط سرنگ هامیلتون[50] تزریق می‌گردد (۴۸).

ایرادی که به مدل ۶-هیدروکسی دوپامین وارد می‌شود این است که این مدل قادر به تقلید همهٔ ویژگی‌های پاتولوژیکی و بالینی PD نمی‌باشد و همچنین مدل ۶-هیدروکسی دوپامین قادر به اثر گذاشتن بر سایر نواحی مغز که در PD درگیر می‌شوند مانند لوکوس سرلئوس نمی‌باشد. با وجود این محدودیت‌ها، مدل ۶-هیدروکسی دوپامین برای اثبات کارآمدی ترکیبات ضد پارکینسونی و بررسی اثر عوامل[51] مؤثر بر رشد سلول‌های عصبی و مواد ضد اکسیدانی بسیار مفید است (۴۹).

مدل MPTP

تزریق تصادفی MPTP منجر به علامت‌های فوق‌العاده مشابه با PD در انسان‌ها می‌شود. MPTP بعد از تزریق قادر به عبور از سد خونی مغزی می‌باشد و در آستروسیت‌ها میابولیزه شده و تبدیل به متابولیت فعال خود یعنی (MPP^+)[52] می‌گردد.

MPP^+ به طور انتخابی‌تر، از طریق انتقال دهنده‌های دوپامینی وارد نورون‌های دوپامینیرژیک می‌شود. اعتقاد بر این است که سمیت MPP^+ ناشی از مهار کمپلکس I میتوکندری می‌باشد که منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد (۲۳). MPTP یکی از روش‌های شایع مدل‌های حیوانی است که برای مطالعهٔ PD استفاده می‌شود و از آنجایی که قادر به عبور از سد خونی مغزی می‌باشد برای ایجاد مدل، می‌توان MPTP را به صورت سیستمیک و زیر جلدی تزریق کرد، برای این منظور ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از MPTP-HCL را در چهار روز تزریق می‌کنند (۵۰).

[46] Transporter
[47] 6-hydroxydopamine
[48] In vivo
[49] Deamination
[50] Hamilton Syringe
[51] Factor
[52] (1-methyl-4-phenylpyridinium

محدودیت‌هایی که در استفاده از مدل MPTP وجود دارد این است که در اکثر روش‌های اجرایی برای القاء PD، از این ماده به صورت حاد استفاده می‌شود که منجر به شکست روند تصاعدی طبیعی برای القاء PD می‌شود. استفادهٔ مزمن از MPTP ممکن است بر این محدودیت غلبه کند. هر چند که استفادهٔ طولانی‌مدت از MPTP منجر به بازگشت رفتارهای حرکتی در مدل‌های آزمایشگاهی می‌شود. علاوه بر این مدل MPTP نمی‌تواند به طور مستقیم درگیری اختلال میتوکندری را در PD نشان دهد. مدل MPTP فقط فعالیت کمپلکس I میتوکندری را در سلول‌هایی که ناقل دوپامین را غیر فعال می‌کنند، مهار می‌نماید. بنابراین، این مدل تنها این فرضیه که کمپلکس I نقص می‌یابد را آزمایش می‌کند (۲۳).

مدل پاراکوات

پاراکوات[53] یک علف‌کش با سمیت بالاست، به علت قیمت پایین و عملکرد سریع به طور گسترده‌ای در سرتاسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب از مسیر گوارشی و پوست جذب می‌گردد و به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند. زمانی که به صورت سیستمیک به موش تزریق می‌شود منجر به کاهش وابسته به دوز در نورون‌های دوپامینرژیکی نیگرال و استراتیوم می‌گردد و در ادامه منجر به کاهش حرکت و علایم مشابه با PD می‌شود. پاراکوات پس از عبور از سد خونی مغزی، از طریق ناقل دوپامین (DAT)[54] وارد نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردد سپس از غشاء خارجی میتوکندری توسط یک ناقل عبور کرده و در غشاء داخلی توسط کمپلکس I زنجیره تنفسی میتوکندریایی احیاء می‌گردد و سمیت خود را ایجاد می‌کند. پاراکوات همچنین می‌تواند توسط منابع دیگری مانند آستروسیت‌ها و گلیال‌ها تولید ROS را فعال کند. برای القاء مدل پارکینسونی، پاراکوات را دو بار در هفته در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی تزریق می‌کنند (۵۱).

مدل مانب

مانب[55] یا منگنز اتیلن بیس دی تیوکاربامات، یک قارچ‌کش است که قرار گرفتن در معرض آن همراه با استرس اکسیداتیو و بیماری پارکینسون می‌باشد. مانب موجب القاء استرس اکسیداتیو، کربونیلاسیون پروتئین‌ها و به علت اختلال در عملکرد پروتئازوم موجب تجمع آلفا سینوکلئین می‌گردد برای القاء مدل پارکینسونی، مانب را دو بار در هفته و در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی تزریق می‌کنند (۵۱).

مدل روتنون

روتنون[56] یک حشره‌کش مورد استفاده در کشاورزی است. مشخص شده است که آپوپتوز القاء شده از طریق روتنون همراه با بیماری پارکینسون می‌باشد. این حشره‌کش به علت ساختار چربی دوست بودنش توانایی عبور از سد خونی مغزی را دارد (۵۲). روتنون توسط مهار کمپلکس I زنجیرهٔ تنفسی میتوکندریایی باعث القاء آپوپتوز می‌گردد. روتنون منجر به ایجاد اجسام لوی و افزایش آلفا سینوکلئین می‌شود. روتنون میزان تولید ROS میتوکندریایی را افزایش می‌دهد و باعث رهایش سیتوکروم C و مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپاز می‌گردد. روتنون باعث فسفریلاسیون Bad بدون تغییر در مقدار آن می‌شود. همچنین گزارش شده است که روتنون با فعال کردن کینازها باعث راه اندازی استرس شبکهٔ آندوپلاسمی می‌گردد. همانند پاراکوات روتنون سلول‌های میکروگلیال را نیز فعال می‌کند که به‌عنوان یک منبع ثانویه جهت تولید ROS محسوب می‌گردند. برای القاء مدل پارکینسونی توسط روتنون، ابتدا آن را در روغن‌های گیاهی مانند روغن آفتاب گردان و یا روغن ذرت با غلظت ۲/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر حل کرده و به مدت ۴۵ روز به صورت زیر جلدی تزریق می‌نمایند (۵۳). با توجه به عبور روتنون از سد خونی مغزی از طریق تزریق زیرجلدی می‌توان مدل حیوانی را القاء کرد که علایم مشاهده شده بسیار شبیه به PD می‌باشد.

مدل‌های ژنتیکی

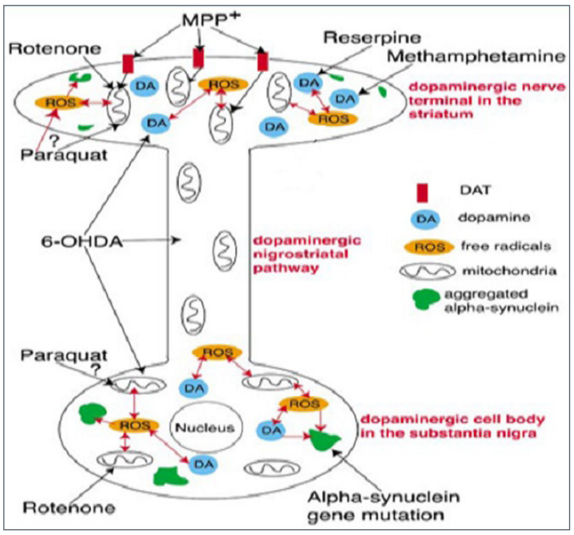
در اکثر موارد PD به صورت انفرادی است و ناشی از تأثیرات ژنتیکی نمی‌باشد. درصد کمی از بیماران دارای سابقهٔ خانوادگی‌اند که در این موارد اکثراً شروع بیماری در سن‌های پایین شایع است البته در بعضی از ژن‌هایی که قبلاً ذکر شد ممکن است با بیماری در سن‌های بالا نیز ارتباط وجود داشته باشد.

در ابتدا مدل‌های حیوانی برای بررسی پیشرفت نقش آلفا سینوکلئین در آسیب‌شناسی PD مورد بررسی قرار گرفت. در مدل‌های ژنتیکی بر روی موش‌ها و یا دروزوفیلاهای ترانسژنیک تمرکز می‌شود که در آن‌ها انواع جهش در ژن‌های دخیل در PD رخ می‌دهد. هر یک از این مدل‌های ژنی قادر است درجه‌ای از علایم PD را از خود بروز دهند هر چند که ممکن است بعضی از این حیوانات ترانسژنیک هیچ یک از علایم را هم نشان ندهند (۵۴).

مدل کشت سلول

برای ایجاد مدل‌های کشت سلول PD در محیط‌های آزمایشگاهی[57]، از خط سلولی نوروبلاستومای انسانی SH-SY5Y استفاده می‌شود. علت محبوبیت این ردهٔ سلولی در تحقیقات PD این است که این خط سلولی دارای بسیاری از خصوصیات سلول‌های عصبی دوپامینرژیک می‌باشد. برای مثال، این سلول‌ها تیروزین هیدروکسیلاز، دوپامین بتا هیدروکسیلاز و همچنین ناقل دوپامین را

[53] 1,1'-Dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride
[54] Dopamine transporter
[55] Maneb
[56] Rotenone
[57] In vitro



تصویر ۱- این تصویر مکانیسم‌های مولکولی که برای توسعهٔ مدل‌های حیوانی PD در یک نورون دوپامینرژیکی استفاده می‌شود را نشان می‌دهد. رزرپین و مت آمفتامین پایانه‌های نورون‌های دوپامینرژیک را از دوپامین تخلیه می‌کنند و منجر به ناکارآمدی جسم مختط می‌شوند. 6-OHDA مکانیسم‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو را درگیر می‌کند. MPP^+، شکل فعال MPTP، از طریق تمایلش به ناقل دوپامین به طور انتخابی بر نورون‌های دوپامینرژیک اثر می‌گذارد. سمیت MPP^+ از مهار کمپلکس I غشاء داخلی میتوکندری و القاء استرس اکسیداتیو نتیجه می‌شود. مکانیسم اثر پاراکوات نیز از طریق درگیر کردن استرس اکسیداتیو است زیرا از نظر ساختمانی شبیه به MPP^+ می‌باشد. روتنون، یک پروتئین مهارکنندهٔ کمپلکس I میتوکندری و به علت چربی دوست بودن به راحتی از غشاء سلولی عبور کرده و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌کند. جهش در ژن آلفا سینوکلئین که در یک گروه کوچکی از موارد PD خانوادگی مشاهده شده، نقش مهمی در تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش تجمعات پروتئینی بازی می‌کند (۲۸).

بیان کنند. در این روش می‌توان بعد از کشت این خط سلولی در شرایط مناسب و نگهداری درون انکوباتور که شبیه‌ساز محیط داخلی بدن موجودات زنده است توسط توکسین‌های متعدد مانند ۶ هیدروکسی دوپامین و یا MPTP، PD را القاء کرد. دوز مورد استفاده برای القاء PD توسط ۶ هیدروکسی دوپامین (۵۵) ۲۰۰-۱۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر و MPTP، ۱۰۰-۸۰ میکرومول می‌باشد (۵۶).

نتیجه‌گیری

بیماری پارکینسون یک بیماری تخریب کنندهٔ عصبی است که به واسطهٔ مشکلات متعدد حرکتی که ایجاد می‌کند شناخته شده است. نتایج به دست آمده از بررسی‌های سال‌های اخیر و همچنین شناسایی ژن‌های درگیر در این بیماری منجر به ارائهٔ راهکارهای جدید درمانی شده است. به دلیل گستردگی مسیرها و مکانیسم‌های مولکولی PD، استفادهٔ ترکیبی از مدل‌های ذکرشده در بالا می‌توانند سبب افزایش بینش ما از بیماری زایی PD شود. با این وجود در حال حاضر مدل MPTP به دلیل عبور از سد خونی مغزی و عدم نیاز به جراحی و مدل 6-OHDA به دلیل درگیر کردن سیستم استرس اکسیداتیو بیشتر از سایر مدل‌ها مورد استفادهٔ محققان قرار می‌گیرد.

منابع

1. Veldman BA, Wijn AM, Knoers N, Praamstra P, Horstink MW. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. J Clin Neurosci. 1998; 100(1): 15-26.

2. Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(1): S35-S8.

3. Schapira AH. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. Trends Pharmacol Sci. 2009; 30(1): 41-7.

4. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J Clin Epidemiol. 2002; 55(1): 25-31.

5. Barrett KE, Barman SM, Boitano S. Ganong's review of medical physiology. 23rd ed. New Yourk: McGraw Hill. 2010; p: 2010.

6. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? Archives of Neurology. 2010; 67(7): 798-801.

7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Mov Disord. 2001; 16(4): 622-30.

8. Lin T-K, Liou C-W, Chen S-D, Chuang Y-C, Tiao M-M, Wang P-W, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. Chang Gung Med J. 2009; 32(6): 589-99.

9. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. Ann Neurol. 2003; 53(3): S12-5.

10. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. Cell Death Differ. 2010; 17(7): 1115-25.

11. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood N. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. Trends Mol Med. 2006; 12(11): 521-8.

12. Franco R, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress, human disease and the "black box" of their synergism: how much have we revealed? Mutat Res. 2009; 674(1-2): 1-2.

13. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci. 2001; 2(7): 492-501.

14. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α-synuclein. Nat Rev Neurosci. 2002; 3(12): 932-42.

15. Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, Brice A, Corti O. Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin–protein ligase with monoubiquitylation capacity. Biochim Biophys Acta.. 2006; 15(13): 2059-75.

16. Levin L, Srour S, Gartner J, Kapitansky O, Qutob N, Dror S, et al. Parkin somatic mutations link melanoma and Parkinson's disease. J Genet Genomics. 2016; 43(6): 369-79.

17. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang J-W, et al. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of drosophila pink1 is rescued by parkin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(28): 10793-8.

18. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of pink1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. Neuron. 2015; 85(2): 257-73.

19. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, Barker R. The genetic basis of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73(4): 363-70.

20. Ragland M, Hutter C, Zabetian C, Edwards K. Association between the ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 gene (UCHL1) S18Y variant and Parkinson's disease: a HuGE review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2009; 170(11): 1344-57.

21. Gandhi S, Muqit M, Stanyer L, Healy D, Abou-Sleiman P, Hargreaves I, et al. Pink1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. Brain. 2006; 129(7): 1720-31.

22. Lockhart P, Lincoln S, Hulihan M, Kachergus J, Wilkes K, Bisceglio G, et al. DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function. J Med Genet. 2004; 41(3): e22. doi:10.1136/jmg.2003.011106.

23. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. Acta Neurol Scand. 2016;1-12. doi: 10.1111/ane.12616.

24. Biskup S, West AB. Zeroing in on lrrk2-linked pathogenic mechanisms in Parkinson's disease. Biochim Biophys Acta. 2009; 1792(7): 625-33.

25. Thomas B, Beal MF. Molecular insights into Parkinson's disease. F1000 Med Rep. 2011; 3:7. doi:10.3410/M3-7.

26. Gao L, Tang H, Nie K, Wang L, Zhao J, Gan R, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Neurosci. 2015; 125(9): 645-54.

27. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting α-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. Lancet Neurol. 2015; 14(8): 855-66.

28. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of Parkinson's disease. Bio Essays. 2002; 24(4): 308-18.

29. Latoo J, Mistry M, Dunne FJ. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and management. Br J Hosp Med. (17508460). 2012; 73(6): 331-4.

30. Müller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. Drugs. 2015; 75(2): 157-74.

31. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. J Neurol Neurosurgery Psychiatry. 2010; 81(2): 160-5.

32. Simola N, Pinna A, Fenu S. Pharmacological therapy of Parkinson's disease: current options and new avenues. Recent Pat CNS Drug Discov. 2010; 5(3): 221-38.

33. Onofrj M, Frazzini V, Bonanni L, Thomas A. Amantadine and antiglutamatergic drugs in the management of Parkinson's disease. Parkinson's Disease: Current and Future Therapeutics and Clinical Trials.1st ed.Cambridge University Press. 2016.

34. Silva J, Monge-Fuentes V, Gomes F, Lopes K, Anjos Ld, Campos G, et al. Pharmacological alternatives for the treatment of neurodegenerative disorders: wasp and bee venoms and their components as new neuroactive tools. Toxins. 2015; 7(8): 3179-209.

35. Esmaeili-Mahani S, Vazifekhah S, Pasban-Aliabadi H, Abbasnejad M, Sheibani V. Protective effect of orexin-A on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y human dopaminergic neuroblastoma cells. Neurochem Int. 2013; 63(8): 719-25.

36. Solesio ME, Prime TA, Logan A, Murphy MP, del Mar Arroyo-Jimenez M, Jordán J, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ reduces aspects of mitochondrial fission in the 6-OHDA cell

model of Parkinson's disease. Biochim Biophys Acta. 2013; 1832(1): 174-82.

37. Tarsy D, Vitek JL, Lozano AM. Surgical treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. Humana Press, Totowa (NJ); 2003:189–212.

38. Politis M, Lindvall O. Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease. BMC Medicine. 2012; 10(1): 1. doi: 10.1186/1741-7015-10-1

39. Aligholi H, Safahani M, Sarkaki A, Amani R. Protective effect of soy on movement disorders induced by parkinson disease in ovariectomized animal model. Shefaye Khatam. 2013; 1(3): 5-10.

40. Gross RE, Lozano AM, Lang AE, Tasker RR, Hutchison WD, Dostrovsky JO. The effects of pallidotomy on Parkinson's disease: study design and assessment techniques. Acta Neurochir. 1997; 68: 24-8.

41. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med. 2013; 369(7): 640-8.

42 Ahmadi M, Sharifi M S. Treatments of Parkinson's disease, epilepsy and obsessive compulsive disorder with deep brain stimulation. Shefaye Khatam. 2014; 2 (1) :95-100.

43. Nash JE, Hill MP, Brotchie JM. Antiparkinsonian actions of blockade of NR2B-containing NMDA receptors in the reserpine-treated rat. Exp Neurol. 1999; 155(1): 42-8.

44. Thoenen H, Tranzer J. Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmakol. 1968; 261(3): 271-88.

45. Hefti F, Melamed E, Sahakian BJ, Wurtman RJ. Circling behavior in rats with partial, unilateral nigro-striatal lesions: effect of amphetamine, apomorphine, and DOPA. Pharmacol Biochem Behav 1980; 12(2): 185-8.

46. Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou M-F, Benabid A-L, Sadoul R, et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. Prog Neurobiol. 2001; 65(2): 135-72.

47. Storch A, Kaftan A, Burkhardt K, Schwarz J. 6-Hydroxydopamine toxicity towards human SH-SY5Y dopaminergic neuroblastoma cells: independent of mitochondrial energy metabolism. J Neural Transm. 2000; 107(3): 281-93.

48. Blandini F, Armentero M-T, Martignoni E. The 6-hydroxydopamine model: news from the past. Parkinsonism Relat Disord. 2008; 14: S124-S9.

49. Jin B, Iacovitti L. Dopamine differentiation factors produce partial motor recovery in 6-hydroxydopamine lesioned rats. Neurobiol Dis. 1995; 2(1): 1-12.

50. Hantraye P, Brouillet E, Ferrante R, Palfi S, Dolan R, Matthews RT, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase prevents MPTP-induced parkinsonism in baboons. Nat Med. 1996; 2(9): 1017-21.

51. Singhal NK, Srivastava G, Patel DK, Jain SK, Singh MP. Melatonin or silymarin reduces maneb-and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in the mouse. J Pineal Res. 2011; 50(2): 97-109.

52. Alam M, Schmidt W. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. Behav Brain Res. 2002; 136(1): 317-24.

53. Klintworth H, Newhouse K, Li T, Choi W-S, Faigle R, Xia Z. Activation of c-Jun N-terminal protein kinase is a common mechanism underlying paraquat-and rotenone-induced dopaminergic cell apoptosis. Toxicol Sci.. 2007; 97(1): 149-62.

54. Dawson TM, Ko HS, Dawson VL. Genetic animal models of Parkinson's disease. Neuron. 2010; 66(5): 646-61.

55. Guo S, Bezard E, Zhao B. Protective effect of green tea polyphenols on the SH-SY5Y cells against 6-OHDA induced apoptosis through ROS–NO pathway. Free Radic Biol Med. 2005; 39(5): 682-95.

56. Sheehan JP, Palmer PE, Helm GA, Tuttle JB. MPP+ induced apoptotic cell death in SH-SY5Y neuroblastoma cells: an electron microscope study. J Neurosci Res. 1997; 48(3): 226-37.