Neurosteroids and the Nervous System: From Physiology to Pathology

Farideh Talebi[1, 2], Farshid Noorbakhsh[2*]

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

[2]Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **23 Jun 2015** ***Accepted*****: 6 Aug 2015**

ABSTRACT

Introduction: Discovering the enzymes involved in steroid biosynthesis in the central nervous system and the ability of neurons and glial cells to produce steroids is one of the major findings of neurobiology over the last two decades. Unlike classical steroids, these neurosteroids influence neuronal function through direct interactions with neurotransmitter receptors at the cell surface. ***Conclusion:*** Extensive studies have shown diverse physiological and pharmacological effects for these compounds. Moreover, neurosteroids have been shown to be involved in different pathological procedures, including neurodegenerative and neuro inflammatory disorders as well as neuropsychiatric diseases. Herein, we will review different aspects of neurosteroid biosynthesis and functions as well as their involvement in the pathogenesis of brain diseases.

Key words:

1. Neurotransmitter Agents
2. Central Nervous System
3. Neurons

*** *Corresponding Author:*** Farshid Noorbakhsh

E-mail: *f-noorbakhsh@tums.ac.ir*

نورواستروئیدها و سیستم عصبی: از فیزیولوژی تا پاتولوژی

فریده طالبی[۱،۲]، فرشید نوربخش[۲*]

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

[۲]گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲ تیر ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۱۵ مرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: کشف آنزیم‌های درگیر در بیوسنتز استروئید در سیستم عصبی مرکزی و توانایی نورون‌ها و سلول‌های گلیال در تولید استروئیدها یکی از یافته‌های اصلی نوروبیولوژی در طول دو دهۀ گذشته می‌باشد. برخلاف استروئیدهای کلاسیک، این نورواستروئیدها عملکرد نورون‌ها را از طریق تعاملات مستقیم با گیرنده‌های عصبی در سطح سلول تحت تأثیر قرار می‌دهند. **نتیجه‌گیری:** مطالعات گسترده، اثرات فیزیولوژیکی و فارموکولوژیکی متنوعی از این ترکیبات را نشان داده‌اند؛ علاوه‌بر این نشان داده شده است که نورواستروئیدها در فرایندهای پاتولوژیک مختلف از جمله اختلالات تحلیل برندۀ عصبی و التهاب نورونی و همچنین بیماری‌های روانپزشکی عصبی نقش دارند. در این مطالعه ما جنبه‌های مختلف بیوسنتز و عملکرد نورواستروئیدها و دخالت آن‌ها در روند بیماری‌زایی بیماری‌های مغزی را مرور خواهیم کرد.

کلید واژه‌ها:

۱. عوامل ناقلین عصبی
۲. سیستم عصبی مرکزی
۳. نورون‌ها

* **نویسنده مسئول:** فرشید نوربخش

آدرس الکترونیکی: *f-noorbakhsh@tums.ac.ir*

مقدمه

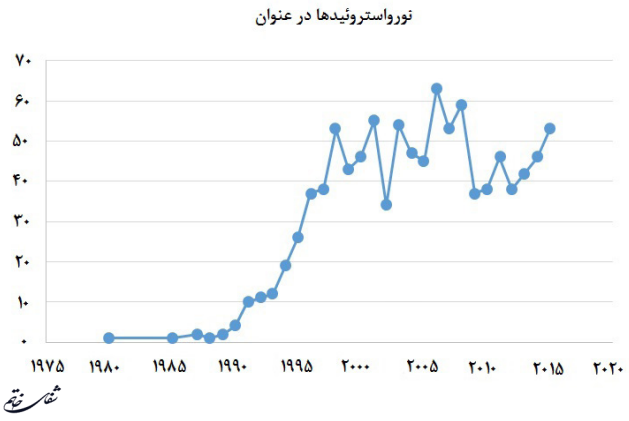
نورواستروئیدها به استروئیدهای سنتز شده در داخل سیستم اعصاب مرکزی (CNS)[1] اطلاق می‌شود که در رشد، تکامل و عملکرد فیزیولوژیک CNS نقش دارند. تا پیش از دهۀ ۹۰ میلادی دیدگاه غالب در نوروآندوکرینولوژی[2] دربارۀ میان‌کنش استروئیدها و سیستم عصبی بر این بود که استروئیدها در ارگان‌هایی مانند آدرنال و گنادها تولید شده و پس از ورود به جریان خون به علت محلول بودن در چربی با عبور از سد خونی -مغزی و سپس غشای سلول‌های عصبی اثرات خود را بر نورون‌ها و سلول‌های گلیال اعمال می‌کنند. به بیان دیگر در این دیدگاه CNS همانند بسیاری از بافت‌های دیگر هدف غیرفعال[3] استروئیدهای اگزوژن تولید شده در ترجمان‌های استروئیدوژنیک[4] به شمار می‌رفت.

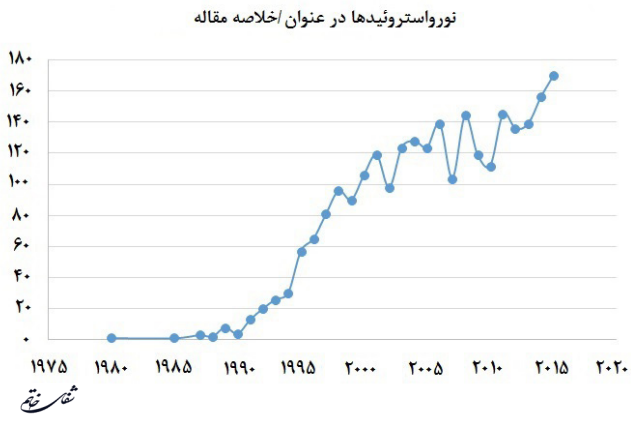
در اواخر دهۀ ۸۰ یک مطالعۀ برجسته توسط Le Coascogne و همکاران بر روی مغز موش صحرایی[5] نشان داد که برخلاف تصور رایج، برخی استروئیدها مانند پرگننولون (PREG)[6] و دی هیدروآندوسترون (DHEA)[7] در برخی نقاط مغز به طور مستقل از استروئیدهای موجود در خون محیطی تجمع می‌یابند. این پژوهشگران با استفاده از ایمونوهیستوشیمی بیان آنزیم P450SCC[8] که نخستین آنزیم دخیل در روند سنتز استروئیدها از کلسترول در آدرنال می‌باشد را در سراسر مادۀ سفید مغز و نیز در برخی اجسام سلولی در قشر مغز[9] سینگولیت[10] و انتورینال[11] و نیز در پیاز بویایی[12] در مغز موش صحرایی نشان دادند (۱).

به دنبال این پژوهش گروه دیگری از محققان با استفاده از کلسترول نشان‌دار، تبدیل این پیش‌ساز استروئیدی به PREG در میتوکندری الیگودندروسیت‌ها[13] را گزارش کردند (۲). مطالعات بعدی سنتز سایر استروئیدهای پایین دستی PREG از جمله پروژسترون (PROG)[14] و DHEA را در کشت سلول‌های گلیال نشان داد (۳). نام نورواستروئید برای اولین بار توسط فیزیولوژیست فرانسوی Étienne-Émile Bau-lieu بر این ترکیبات نهاده شد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک بر روی PREG و نیز گروهی از نورواستروئیدها که از پروژسترون مشتق می‌شدند نشان داد که این ترکیبات با تأثیر مستقیم بر گیرنده‌های GABAa[15] [16] در غلظت‌های نانومولار باعث افزایش جریان یون کلر در این گیرنده‌ها می‌شوند، اثری که متفاوت از اثرات استروئیدهای کلاسیکی که پس از عبور از غشای سلولی به گیرنده‌های داخل سیتوپلاسمی خود متصل می‌شدند به نظر می‌رسید (۴).

مطالعات الکتروفیزیولوژیک بر روی DHEA نقش آنتاگونیستی این ترکیب بر روی گیرنده‌های GABAa را نشان داد (۵). در پی این مطالعات آغازین، مطالعات ملکولار و بیوشیمیایی متعددی روی بافت سیستم اعصاب مرکزی و نیز کشت سلول‌های عصبی در سایر پستانداران از جمله انسان صورت پذیرفت که نتیجۀ آن معرفی بعد جدیدی از عملکرد CNS به‌عنوان یک ارگان استروئیدوژنیک و معرفی نورواستروئیدها به‌عنوان ترکیبات دارای نقش‌های نوروبیولوژیک متعدد و بعضاً متفاوت با استروئیدهای کلاسیک بود. نمودار ۱ روند زمانی[17] مقالات فهرست شده در PubMed که دارای واژۀ نورواستروئید در عنوان یا چکیده می‌باشند را نشان می‌دهد (نمودار ۱).

لازم به ذکر است که در مطالعات صورت گرفته در این زمینه علاوه‌بر اصطلاح نورواستروئید، اصطلاح نورواکتیواستروئید[18] نیز به کار رفته است که این اصطلاح گاه به صورت مترادف با نورواستروئید و گاه به‌عنوان استروئیدهای دارای تأثیرات نوروبیولوژیک -صرف نظر از اینکه در داخل یا خارج CNS سنتز شوند -اطلاق می‌شود.





نمودار ۱- روند زمانی مقالات فهرست شده در PubMed که دارای واژۀ نورواستروئید در عنوان یا چکیده می‌باشند (منبع: PubMed).

[1] Central nervous system
[2] Neuroendocrinology
[3] Passive target
[4] Steroidogenic
[5] Rat
[6] Pregnenolone
[7] Dehydroepiandrosterone
[8] Side chain cleavage
[9] Cortex
[10] Cingulate
[11] Enthorhinal
[12] Olfactory bulb
[13] Oligodendrocytes
[14] Progesterone
[15] Receptors
[16] gamma-Aminobutyric acid A
[17] Timeline
[18] Neuroactive steroid

در ادامهٔ این مقاله در سه بخش به مرور بیوسنتز، عملکرد فیزیولوژیک و نیز نقش نوروستروئیدها در پاتولوژی‌های CNS می‌پردازیم.

۱- بیوسنتز و انواع نوروستروئیدها

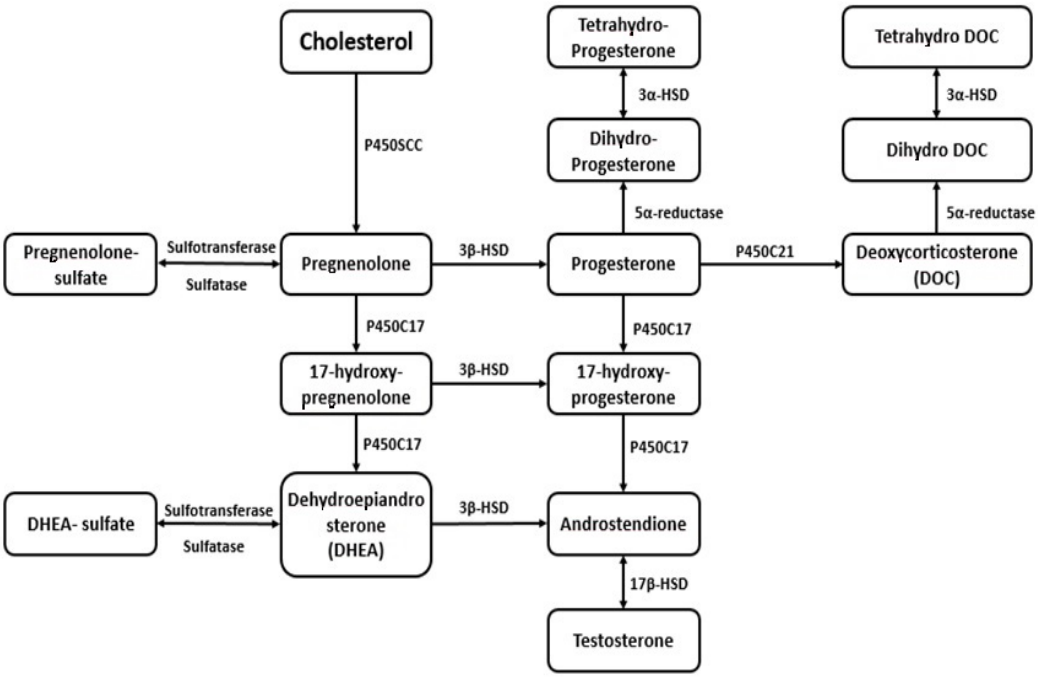
کلسترول پیش‌ساز اصلی استروئیدها در ترجمان‌های استروئیدوژنیک مانند آدرنال، گنادها و CNS می‌باشد. کلسترول سیتوپلاسمیک توسط گیرنده‌ای که به علت اتصال به بنزودیازپین‌ها (PBR)[19] نام گرفته از سیتوپلاسم به میتوکندری منتقل و پس از انتقال به داخل میتوکندری تحت تأثیر آنزیم P450SCC به PREG تبدیل می‌شود. در سیستم عصبی، PREG در داخل میتوکندری یا به طور مستقیم سولفاته شده (PREG-S)[20] و یا تحت تأثیر آنزیم‌های 17-hydroxylase، 3beta-HSD و 5-alpha reductase به ۳ نوروستروئید مهم یعنی DHEA، پروژسترون و یا DOC[21] تبدیل می‌شود.

همان‌طور که در نمودار ۲ به صورت شماتیک نمایش داده شده است این سه نوروستروئید خود پیش‌ساز نوروستروئیدهای دیگری از جمله DHEA-S[22]، DHP[23]، THP[24] یا آلوپرگننولون (ALLO)[25]، THDOC[26] و Androstendione می‌باشند. همان‌طور که در ادامه به آن اشاره خواهد شد ماشین کامل سنتز نوروستروئیدها از کلسترول در سلول‌های عصبی وجود دارد، با این حال گاهی سلول‌های عصبی با برداشت استروئیدهای اگزوژن تولید شده در آدرنال یا گنادها (همانند پروژسترون یا DHEA) از جریان خون، سنتز سایر نوروستروئیدهای پایین دستی را به انجام می‌رسانند که راهی جایگزین[27] برای تولید نوروستروئیدها (به‌جای سنتز از کلسترول) به شمار می‌رود.

بیان آنزیم‌های تولید کنندهٔ نوروستروئیدها در سلول‌های عصبی با استفاده از روش‌هایی مانند ISH[28] و ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفته است (۸). همان‌طور که در مقدمه به آن اشاره شد در یکی از اولین مطالعات گروه Le Coascogne و همکاران با استفاده از ایمونوهیستوشیمی بیان آنزیم P450SCC که اولین آنزیم دخیل در روند استروئیدوژنز می‌باشد را در مادهٔ سفید مغز موش صحرایی و نیز در برخی اجسام سلولی در قشر مغز نشان دادند (۱).

در پی این مطالعه، Mellon و همکاران نیز بیان mRNA آنزیم P450SCC و نیز 11-beta hydroxylase را در مغز موش صحرایی و در کشت مخلوط سلول‌های گلیال و سلول‌های آستروسیتی گزارش نمودند (۹) در مطالعات دیگری Kohchi و همکاران و نیز Saane و همکاران علاوه بر بیان آنزیم P450SCC، بیان آنزیم‌های 17-a-hydroxylase و 3-beta-HSD را در قشر مغز، مخچه و نخاع موش صحرایی و نیز در مادهٔ سفید CNS در مراحل مختلف تکامل جنینی و نیز در کشت سلول‌های گلیال در الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت‌ها نشان دادند (۱۱، ۱۰). به غیر از آنزیم P450SCC که به نظر می‌رسید بیان نسبتاً یکنواخت در نقاط مختلف مغز و در مراحل مختلف تکامل داشته باشد، سطح mRNA سایر آنزیم‌ها بسته به مرحلهٔ تکامل جنینی و جنس حیوان متفاوت بودند (۱۲).

مطالعات بیشتر حضور تمام آنزیم‌های سنتز کنندهٔ نوروستروئیدها را در آستروسیت‌های بیشتر نقاط CNS نشان داد و این سلول‌ها را به‌عنوان منشأ اصلی بیوسنتز نوروستروئیدها معرفی نمود.



نمودار ۲- مسیرهای بیوسنتز نوروستروئیدها (۶، ۷).

[19] Peripheral benzodiazepine receptor
[20] Pregnenolone- sulfate
[21] Deoxycorticoesterone
[22] Dehydroepiandrosterone-sulfate
[23] Dihydro-progesterone
[24] Tetrahydro-progesterone
[25] Allopregnanolone (3α5α-THP)
[26] Tetrahydro-deoxycorticosterone
[27] Alternative
[28] In situ hybridization

تولید نورواستروئیدهای نورونال نیز در برخی نورون‌ها از جمله سلول‌های پورکنژ مخچه و سلول‌های هرمی[29] قشر مغز گزارش شده است (۱۳). در مجموع با توجه به یافته‌های در سطح mRNA و پروتئین در بافت مغز و نیز کشت سلول‌های عصبی، دید غالب بر این است که هم سلول‌های گلیال و هم نورون‌ها قادر به تولید این ترکیبات می‌باشند و در این میان آستروسیت‌ها به دلیل سطح بیان بالاتر آنزیم‌ها و فراوانی بیشتر این سلول‌ها نقش غالب را در تولید این ترکیبات دارا می‌باشند.

۲- نحوهٔ عملکرد نورواستروئیدها (Mechanism of action)

استروئیدهای کلاسیک پس از عبور از غشای سلول‌ها به گیرنده‌های استروئیدی داخل سیتوپلاسمی متصل می‌شوند و در پی آن مهاجرت کمپلکس استروئید -گیرنده به داخل هستهٔ سلول صورت می‌گیرد. کمپلکس استروئید -گیرنده پس از ورود به هسته به‌عنوان یک فاکتور نسخه‌برداری[30] عمل نموده و سبب تنظیم بیان ژن‌های حساس به استروئید[31] می‌شود. برخلاف استروئیدهای کلاسیک، نورواستروئیدها عمدتاً از طریق تأثیر مستقیم بر گیرنده‌های ناقلین عصبی[32] سطح نورون‌ها و تنظیم عملکرد این گیرنده‌ها بر عملکرد نورون‌ها تأثیر می‌گذارند. این امر باعث اثرات سریع نورواستروئیدها بر عملکرد سیستم عصبی می‌شود.

گیرنده‌های GABAa و NMDA[33] دو گروه اصلی گیرنده‌های تحت تأثیر نورواستروئیدها بوده و نورواستروئیدها بر اساس نوع تأثیر بر این گیرنده‌ها در دو دستهٔ کلی نورواستروئیدهای تحریکی و مهاری قرار می‌گیرند. پژوهش بر روی ALLO، THDOC و آندروستندیول[34]، این ترکیبات را به‌عنوان تنظیم کننده‌های آلوستریک[35] مثبت گیرنده‌های GABAa معرفی نموده است. بررسی ساختار مولکولی گیرنده‌های GABAa یک جایگاه اتصال خاص نورواستروئیدها را روی این گیرنده‌ها (متمایز از جایگاه اتصال باربیتورات‌ها که خود تنظیم کنندهٔ مثبت این گیرنده‌ها می‌باشند) نشان داده است. نورواستروئیدها به‌ویژه ALLO با اتصال به این گیرنده باعث تقویت اثرات GABA و افزایش جریان یون‌های کلر از کانال GABAa شده، از این طریق اثرات مهاری بر نورون‌ها را اعمال می‌کنند.

برخلاف این نورواستروئیدها، DHEA، DHEA-S و PREG-S باعث مهار گیرنده‌های GABAa و افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA گشته و سبب تشدید فعالیت نورون‌ها می‌شوند و بدین سبب در گروه نورواستروئیدهای تحریکی قرار می‌گیرند. از نظر فارماکولوژیک اثرات نورواستروئیدهای مهاری به صورت خواب‌آور، آرامش‌بخش و ضد اضطراب نمایان می‌گردد (۱۴). همچنین این نورواستروئیدها از خود اثرات ضد صرع[36] نشان می‌دهند که ناشی از اثرات تنظیمی مثبت آن‌ها بر گیرنده‌های GABAa است. برخلاف نورواستروئیدهای مهاری، اثرات فارماکولوژیک نورواستروئیدهای تحریکی به شکل تشدید کنندهٔ اضطراب و پیش برندهٔ[37] صرع گزارش شده است (۱۴).

گزارش‌های مربوط به تأثیر نورواستروئیدها در بهبود روندهای شناختی و به موازات آن بر بقاء و تمایز سلول‌های عصبی، بعد دیگری از اهمیت نوروبیولوژیک این ترکیبات و نقش احتمالی آن‌ها در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[38] را نمایان کرد. در یکی از نخستین گزارش‌ها Roberts و همکاران نشان دادند که تزریق داخل بطنی DHEA و DHEA-S به موش‌هایی که تحت آموزش اجتنابی فعال[39] قرار گرفته بودند باعث کاهش فراموشی و بهبود حافظهٔ طولانی‌مدت در حیوانات می‌شد (۱۵).

مطالعه‌ای دیگر به وسیلهٔ Flood و همکاران نقش DHEA و DHEA-S تجویز شده به صورت داخل بطنی، زیرجلدی یا خوراکی در بهبود حافظه در مدل‌های مختلف Amnesia و نیز در موش‌های پیر را نشان دادند (۱۶، ۱۷). بررسی‌های صورت گرفته روی PREG و فرم سولفاتهٔ آن اثرات بهبود دهندهٔ حافظه برای این ترکیب را نیز نشان داده است (۱۸). به موازات مطالعات حیوانی، پژوهش روی نمونه‌های انسانی کاهش سطح DHEA-S پلاسما با افزایش سن و کاهش عملکرد شناختی را نشان داده است (۱۹). در برخی مطالعات انسانی تجویز DHEA به افراد مسن دارای سطح پایین DHEA-S پلاسما، منجر به بهبود حافظه گردیده است. هر چند برخی مطالعات دیگر اثر قابل ملاحظه‌ای را گزارش نکرده‌اند (۲۰).

دست کم بخشی از اثرات شناختی DHEA و PREG-S به تأثیر آن‌ها بر گیرنده‌های NMDA و پلاستیسیتهٔ سیناپسی[40] نسبت داده شده است (۲۱). PREG-S باعث افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA در نورون‌های هیپوکامپ موش صحرایی و مهار کاهش حافظهٔ ناشی از آنتاگونیست‌های NMDA می‌شود (۲۲، ۲۳). DHEA و DHEA-S نیز باعث تشدید پاسخ گیرنده‌های NMDA و نیز افزایش بیان این گیرنده‌ها در قشر مغز می‌شوند (۲۴، ۲۵). تأثیر DHEA-S بر گیرنده‌های NMDA نورون‌های هیپوکامپ با بهبود القای LTP[41] در این نورون‌ها همراه بوده است (۲۶).

علاوه بر تأثیرات الکتروفیزیولوژیک نقش DHEA و PREG و مشتقات سولفاتهٔ آن‌ها بر روی بقای سلول‌های عصبی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در گزارش Roberts و همکاران که در بالا به آن اشاره شد DHEA و فرم سولفاتهٔ آن DHEA-S، باعث افزایش بقاء و تمایز نورون‌ها و سلول‌های گلیال در کشت اولیهٔ تهیه شده از جنین موش گردید (۱۵). کاهش مرگ نورونال در مدل محرومیت از اکسیژن -گلوکز در کشت سلول‌های گرانولار مخچه و نیز کاهش مرگ نورونال ناشی از استوروسپورین[42] و گلوتامات در کشت نورون‌های قشری[43] برای DHEA و DHEA-S گزارش شده است (۲۷، ۲۸) نتایج در مورد تأثیر PREG و PREG-S بر مرگ سلولی متناقض بوده است. هر چند PREG در کاهش مرگ سلولی در کشت نورون‌های قشری مؤثر

[29] Pyramidal
[30] Transcription factor
[31] Steroid-responsive genes
[32] Neurotransmitter
[33] N-methyl-D-aspartate
[34] Androstendiol
[35] Allosteric
[36] Antiepileptic
[37] Proconvulsant
[38] Neurodegenerative
[39] Active avoidance training
[40] Synaptic plasticity
[41] Long-term potentiation
[42] Staurosporine
[43] Cortical

بوده است. مطالعات بر روی PREG-S گاه اثرات افزایش‌دهندهٔ مرگ سلولی ناشی از تشدید excitotoxicity مربوط به افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA را نشان داده‌اند (۳۰، ۲۹).

بهبود بقای نورون‌ها و اثرات حفاظت عصبی[44] به صورت گسترده‌تری برای نورواستروئیدهای مهاری و به‌ویژه مشتقات پروژسترون مانند ALLO گزارش شده‌اند. ALLO باعث کاهش excitotoxicity ناشی از NMDA در سلول‌های NT2[45] و کاهش مرگ سلولی، گلیوزیس و اختلالات شناختی ناشی از تروما در قشر مغز موش صحرایی می‌شود، اثری که برای پروژسترون هم گزارش شده است (۳۳-۳۱). ALLO در مدل‌های هیپوکسی و ایسکمی نیز دارای اثرات محافظتی می‌باشد (۳۵، ۳۴). علاوه بر اثرات محافظتی در سیستم عصبی مرکزی، اثرات مفید نورواستروئیدها در نوروپاتی‌های محیطی نیز گزارش شده است. در یک مطالعه توسط Afrazi و همکاران ALLO باعث کاهش نوروتوکسیسیتی ناشی از غلظت بالای گلوکز شد و تجویز In vivo این ترکیب به حیوانات دیابتیک، شدت نوروپاتی دیابتی را کاهش داد (۳۶). اثرات محافظتی PROG و ALLO در مدل‌های مختلف التهاب عصبی[46] نیز گزارش شده که در بخش سوم به آن اشاره خواهد شد (۳۷).

۳- نقش نورواستروئیدها در بیماری‌های CNS

یافته‌های فراوان در مورد نقش نورواستروئیدها در تنظیم فعالیت نورون‌ها در کنار گزارش‌های متعدد مربوط به تأثیر این ترکیبات در تنظیم بقای سلول‌های عصبی، اهمیت بالقوهٔ این مشتقات استروئیدی را در بیماری‌های CNS به پژوهشگران یادآور شد. بررسی بر روی نقش این ترکیبات در نوروپاتولوژی‌های CNS از اختلالات ایسکمیک گرفته تا مشکلات بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی و التهابی در دو دههٔ گذشته اهمیت پاتوژنیک و تراپیوتیک این ترکیبات را نمایان کرده است. در این بخش با تمرکز بر بیماری‌های تحلیل رونده و التهابی، یافته‌های مربوطه را به طور مختصر مرور خواهیم کرد.

۳-۱- مالتیپل اسکلروزیس

بیماری مالتیپل اسکلروزیس MS[47] یک بیماری التهاب دهندهٔ عصبی می‌باشد که در اثر التهاب خودایمن با واسطهٔ لنفوسیت‌های T که عمدتاً مادهٔ سفید مغز و نخاع را هدف قرار می‌دهند به وجود می‌آید. هرچند اتیوپاتوژنز بیماری به صورت کامل شناخته نشده است، دید غالب پژوهشگران بر این است که شکسته شدن مقاومت[48] نسبت به آنتی‌ژن‌های میلین در اثر عوامل محیطی و فاکتورهای ژنتیکی منجر به ایجاد یک پاسخ CD4+ T نسبت به این آنتی‌ژن‌ها در ترجمان‌های لنفاوی محیطی شده و لنفوسیت‌های خود واکنشگر[49] پس از نفوذ به[50] CNS با فعال کردن میکروگلیاها و جذب مونوسیت‌های خون محیطی منجر به روند التهاب پیشرونده‌ای می‌شوند که باعث تخریب میلین و آسیب آکسونی[51] می‌شود. نقش احتمالی نورواستروئیدها در بیماری‌های مربوط به میلین از سال‌ها پیش مورد توجه قرار گرفته بود.

در یکی از نخستین مطالعات بر روی ارتباط نورواستروئیدها و میلین، Jung-Tesas و همکاران نشان دادند که پروژسترون می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌های مربوط به پروتئین‌های میلین (MBP[52] و CNPase[53]) در کشت اولیهٔ الیگودندروسیت‌ها شود (۳۹، ۳۸). بررسی تأثیر پروژسترون و متابولیت‌های آن بر کشت ارگانوتیپیک هیپوکامپ، تأثیر مشابهی بر افزایش بیان پروتئین‌های میلین نشان داد (۴۰). در مطالعه‌ای که توسط گروه ما انجام شد اندازه‌گیری سطح نورواستروئیدها در بافت اتوپسی مغز بیماران MS نشان از کاهش قابل ملاحظهٔ میزان DHEA و ALLO در مادهٔ سفید اطراف لزیون‌ها داشت (۴۱).

با این حال سطح PREG که پیش‌ساز اصلی نورواستروئیدها به شمار می‌رود بین بیماران و افراد سالم تفاوت معنی‌داری نشان نداد. بررسی بیان آنزیم‌های دخیل در سنتز نورواستروئیدها نشان از کاهش بیان 5-alpha-reductase و 3-alpha HSD در مادهٔ سفید مغز بیماران MS در مقایسهٔ با افراد گروه کنترل داشت (۴۱). بررسی بافت CNS به دست آمده از موش‌های مبتلا به EAE[54] (یک مدل حیوانی MS)، تغییرات مشابهی را در میزان DHEA و ALLO و نیز آنزیم‌های سنتز کنندهٔ آن‌ها نشان داد. درمان موش‌های مبتلا به EAE با تزریقات داخل صفاقی ALLO باعث کاهش شدت بیماری و تخفیف آسیب نوروپاتولوژیک بیماری در موش‌ها گردید. مشابه یافته‌های مربوط به مطالعات قبلی، ALLO اثرات توکسیک TNF[55] بر روی الیگودندروسیت‌ها را کاهش داد. علاوه بر این تیمار با غلظت‌های نانومولار ALLO سطح بیان سایتوکین‌های التهابی توسط ماکروفاژهای تحریک‌شده با PMA[56] را کاهش داد (۴۱). در مطالعه‌ای دیگر درمان موش‌های مبتلا به EAE با یک آنالوگ سنتتیک ALLO به نام ganaxolone باعث کاهش شدت التهاب عصبی، از دست دادن میلین[57] و علایم بالینی بیماری در موش‌ها گردید (۴۲). مجموع این یافته‌ها نشان از نقش احتمالی نورواستروئیدهای تنظیم‌کنندهٔ مسیرهای GABAergic مانند ALLO در روند بیماری‌زایی[58] MS بوده و به نقش بالقوهٔ درمانی این ترکیب اشاره می‌کنند (۴۳).

۳-۲- بیماری آلزایمر

نقش نورواستروئیدها در بیماری‌زایی و درمان بیماری آلزایمر (AD)[59] از اواخر دههٔ ۹۰ و عمدتاً به دنبال کشف اثرات بهبود دهندهٔ حافظهٔ نورواستروئیدها مورد توجه قرار گرفته بود اما نتایج نخستین اندازه‌گیری سطح نورواستروئیدها در بافت اتوپسی مغز بیماران مبتلا به AD در سال ۲۰۰۲ توسط Weill Engerer و همکاران گزارش شد. اندازه‌گیری سطح PREG، PREG-S، DHEA، DHEA-S، PROG و ALLO در

[44] Neuroprotective
[45] NTERA2
[46] Neuroinflammation
[47] Multiple sclerosis
[48] Tolerances
[49] Autoreactive
[50] Infiltration
[51] Axonal
[52] Myelin basic protein
[53] 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase
[54] Experimental autoimmune encephalomyelitis
[55] Tumor necrosis factor
[56] Phorbol myristate acetate
[57] Demyelination
[58] Pathogenesis
[59] Alzheimer's disease

نقاط مختلف مغز توسط این پژوهشگران نشانگر کاهش سطح DHEA-S و PREG-S در استریاتوم و مخچه و نیز کاهش سطح DHEA-S در هیپوتالاموس بیماران مبتلا به AD در مقایسه با افراد گروه کنترل بود.

جالب اینکه در بیماران AD یک همبستگی منفی بین میزان پلاک‌های بتا -آمیلوئید و سطح PREG-S در استریاتوم و نیز بین میزان فسفوریلاسیون Tau و سطح DHEA-S در هیپوتالاموس مشاهده شد (۴۴). فراوانی پلاک‌های بتا -آمیلوئید و میزان فسفوریلاسیون Tau هر دو از شاخص‌های نوروپاتولوژیک AD می‌باشند. در مطالعه‌ای بر روی مایع CSF[60] بیماران مبتلا به AD کاهش سطح DHEA-S همراه با افزایش میزان DHEA گزارش شد که احتمالاً ناشی از نقص سولفاته شدن DHEA می‌باشد (۴۵). مطالعه بر روی کورتکس پره فرونتال[61] و کورتکس تمپورال[62] بیماران مبتلا به AD نیز کاهش قابل‌ملاحظهٔ ALLO را در این بیماران نشان داده است (۴۶، ۴۷).

در کنار نقش بالقوهٔ پاتوژنیک نورواستروئیدها در AD، اندازه‌گیری سطح پلاسمایی نورواستروئیدها کاهش قابل ملاحظهٔ ALLO در بیماران AD را نشان داده است که احتمال استفاده از این سطوح این ترکیب، به‌عنوان نشانگر زیستی[63] برای بیماری را مطرح نموده است (۴۸). در حال حاضر این یافته‌ها منجر به پژوهش‌های متعددی با هدف بررسی تأثیرات درمانی نورواستروئیدها بر اختلالات شناختی ناشی از AD شده است که نتایج برخی از آن‌ها امیدوارکننده بوده است. در مطالعه‌ای بر روی یک مدل حیوانی ترانسژنیک AD، Singh و همکاران تأثیر مثبت درمان با ALLO را بر روی حافظه و یادگیری موش‌ها نشان داده‌اند (۴۹). مطالعه‌ای بر روی سلول‌های نورونال PC12 نشان داده که ALLO با تخفیف استرس اکسیداتیو[64] باعث کاهش نوروتوکسیسیتی پپتید Ab25-35 روی این سلول‌ها می‌شود (۵۰).

علی‌رغم اثرات مثبت گزارش شده، تجویز طولانی‌مدت ALLO که منجر به بالا رفتن سطوح این ماده به صورت طولانی‌مدت شود با کاهش سطح حافظه و یادگیری و تسریع روند بیماری در موش‌های ترانسژنیک همراه بوده است که اهمیت تنظیم و زمان‌بندی پروتکل‌های درمانی احتمالی را نشان می‌دهد (۵۲، ۵۱) مطالعه بر روی PREG-S نیز نشان داده که درمان با این ماده می‌تواند باعث بهبود رشد نوریت‌ها و بقای نورون‌ها در یک مدل ترانسژنیک AD شود (۵۳). علاوه بر ALLO و PREG-S، اثرات محافظتی مشابهی برای DHEA-S نیز بر ضد پپتیدهای توکسیک آمیلوئید گزارش شده است (۵۴).

۳-۳- بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD)[65] از نظر نوروپاتولوژیک با مرگ گستردهٔ نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه (SN)[66] که منجر به کاهش فعالیت دوپامینرژیک هسته‌های قاعده‌ای مغز می‌شود مشخص می‌گردد. این نورون‌ها هم تحت تأثیر سیستم تحریکی گلوتامرژیک و هم تحت اثر سیستم مهاری GABA می‌باشند. بررسی میزان نورواستروئیدها نشان از تولید بالای مشتقات پروژسترون یعنی DHP و ALLO در SN دارد که احتمال اثرات تنظیمی این ترکیبات بر پیام‌رسانی[67] GABAergic در این ناحیه از مغز را مطرح می‌کند (۵۵). هرچند تاکنون مطالعه‌ای که به طور مستقیم سطح و تغییرات احتمالی نورواستروئیدها را در مغز بیماران مبتلا به PD اندازه‌گیری نموده باشد گزارش نشده است. شواهد زیادی در مورد تأثیر نورواستروئیدها و به‌ویژه مشتقات پروژسترون در این بیماری وجود دارد. در یک مطالعه، اندازه‌گیری سطح نورواستروئیدها در پلاسما و CSF بیماران مبتلا به PD نشان از کاهش قابل‌ملاحظهٔ سطح DHP و ALLO در پلاسما و CSF بیماران نسبت به افراد سالم داشته است (۵۶).

بررسی سطح mRNA کد کنندهٔ آنزیم‌های دخیل در سنتز نورواستروئیدها در هسته‌های قاعده‌ای در مغز بیماران مبتلا به PD تغییر سطح بیان برخی از این آنزیم‌ها را نشان داده است. در مطالعه‌ای که توسط Luchetti و همکاران انجام شد بررسی میزان mRNA این آنزیم‌ها در SN، هستهٔ دم‌دار[68] و پوتامن نشان از کاهش سطح 5-alpha-reductase و sulfo-transferase و بعضی زیرگروه‌های گیرندهٔ GABAa در SN و برعکس افزایش میزان 3-alpha-HSD در هستهٔ دم‌دار داشت (۵۷). مطالعات در مدل‌های حیوانی PD شواهد مستقیم‌تری از تغییرات نورواستروئیدها را در این بیماری نشان داده است. بررسی نورواستروئیدها در استریاتوم موش‌های صحرایی نشان داد موش‌هایی که 6-OHDA (یک مادهٔ توکسیک برای نورون‌های دوپامینرژیک است) دریافت کرده بودند کاهش سطح PREG و DHP در بافت استریاتوم داشتند (۵۸). از سوی دیگر در مدل MPTP[69] بیماری درمان با ALLO باعث افزایش تعداد نورون‌های دوپامینرژیک در SN و بهبود عملکرد حرکتی گردید (۵۹). مطالعات دیگری نیز اثر پیش‌برندهٔ نورون‌زایی[70] نورون‌های دوپامینرژیک را برای ALLO نشان داده‌اند (۶۰).

۳-۴- بیماری نیمان -پیک

بیماری نیمان -پیک (NP)[71] شامل گروهی از نقایص متابولیک ارثی می‌باشد که عمدتاً با تجمع مولکول‌های چربی از نوع اسفنگومیلین[72] در لیزوزوم‌ها مشخص می‌شوند و از این جهت در گروه اختلالات ذخیرهٔ لیزوزومی[73] قرار می‌گیرند. تجمع چربی داخل سلولی به آسیب بافت‌هایی مانند کبد، طحال و CNS منجر می‌شود. تجمع اسفنگومیلین در سلول‌های عصبی و آسیب نورولوژیک حاصله به صورت علایمی چون آتاکسی[74]،

[60] Cerebrospinal fluid
[61] Pre frontal cortex
[62] Temporal cortex
[63] Bio marker
[64] Oxidative stress
[65] Parkinson's disease
[66] Substantia Nigra
[67] Signaling
[68] Caudate
[69] 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
[70] Neurogenesis
[71] Niemann-Pick's disease
[72] Sphingomyelin
[73] Lysosomal storage disease
[74] Ataxia

اختلال در تکلم[۷۵]، اختلال در بلع[۷۶] و دیس تونیا[۷۷] بارز می‌شود. نوع C بیماری (NPC)[۷۸] در اثر جهش در ژن‌های NPC1 و NPC2 ایجاد می‌شود که در انتقال داخل سلولی کلسترول نقش دارند. هرچند این بیماری نسبت به سایر بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی از شیوع بسیار پایین‌تری برخوردار است با این حال به دلیل تغییرات خاص انتقال سنتز نورواستروئیدها و اثرات درمانی آن‌ها به یکی از مدل‌های مهم نوروپاتولوژی ناشی از تغییرات نورواستروئیدوژنز تبدیل شده است. در یکی از اولین مطالعات روی ارتباط احتمالی NPC با نورواستروئیدها، بررسی نورواستروئیدها در یک مدل موشی که در آن موتاسیونی در ژن NPC ایجاد شده بود طبیعی بودن روند نورواستروئیدوژنز در مغز در حین تکامل جنینی و سپس کاهش شدید آن در اوایل دورهٔ نوزادی و قبل از آغاز علایم نورولوژیک را نشان داد.

از دست رفتن نورون‌های بیان‌کنندهٔ P450SCC، 5-alpha reductase و 3-alpha-HSD در مغز موش‌های NPC با کاهش شدید سطح ALLO در مغز این حیوانات، مرگ سلول‌های پورکنژ و گرانولار مخچه، علایم نورولوژیک و مرگ همراه است. یک مطالعهٔ برجسته توسط Griffin و همکاران نشان داد که یک تزریق داخل صفاقی ALLO در دوران نوزادی باعث به تأخیر افتادن قابل ملاحظهٔ آسیب نورولوژیک و دو برابر شدن طول عمر[۷۹] حیوانات می‌گردید، یافته‌ای که نقش کلیدی نورواستروئیدها را در بقای نورونال در این بیماری نشان می‌دهد (۶۱). مطالعات متعدد دیگری نقش درمانی قابل ملاحظهٔ ALLO در مدل حیوانی NPC را تائید کرده‌اند (۶۲).

نتیجه‌گیری

کشف قابلیت تولید استروئیدها توسط CNS، توانایی این ترکیبات در تنظیم عملکرد نورون‌ها و سلول‌های گلیال و اثر این مولکول‌ها در بقاء و تمایز سلول‌های عصبی در شرایط فیزیولوژیک، رویهٔ جدیدی از شبکهٔ پیچیدهٔ میان‌کنش‌های مولکولی دخیل در تکامل و عملکرد سیستم عصبی را نمایان کرده است. در کنار اهمیت فیزیولوژیک نورواستروئیدها، نقش این مولکول‌ها در نوروپاتولوژی‌های مختلف CNS نیز در حال آشکار شدن است و برخی محققین در حال انجام کارآزمایی‌های بالینی با آنالوگ‌های نورواستروئیدی بر روی بیماری‌های CNS می‌باشند. با این حال عمدهٔ یافته‌ها در مورد نورواستروئیدها بر اساس مطالعات حیوانی بوده و هنوز تصویر مناسبی از دینامیسم تولید نورواستروئیدها در مغز انسان در مراحل مختلف تکامل در دست نیست.

در حال حاضر مطالعات high throughput روی مغز انسان با هدف تعیین نقشهٔ نوروآناتومیک بیان مولکول‌های RNA و پروتئین در حال انجام است؛ با این حال در مقایسه با مطالعات ترانسکریپتومیک[۸۰] و پروتئومیک[۸۱]، مطالعات lipidomics روی بافت مغز انسان که نقشهٔ تولید لیپیدها و استروئیدها را به دست آورند بسیار محدود بوده‌اند (۶۳). خوشبختانه تکنولوژی‌های لازم برای این نوع مطالعات در حال توسعه می‌باشند و امکان ترسیم نقشهٔ تغییرات لیپیدی و استروئیدی با دقت بالا در آیندهٔ نزدیک دور از دسترس به نظر نمی‌رسد (۶۴). قطعاً ترسیم چنین نقشه‌ای به درک کامل‌تری از جنبه‌های lipidomics بیماری‌های CNS و ایجاد رویکردهای درمانی جدید کمک شایانی خواهد نمود.

منابع

1. Le Goascogne C, Robe P, Gouézou M, Sananès N, Baulieu EE, Waterman M. Neurosteroids: cytochrome P-450scc in rat brain. Science. 1987; 237(4819): 1212-5.

2. Hu ZY, Bourreau E, Jung-Testas I, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. Proc Natl Acad Sci USA. 1987; 84(23): 8215-9.

3. Jung-Testas I, Hu ZY, Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: biosynthesis of pregnenolone and progesterone in primary cultures of rat glial cells. Endocrinology. 1989; 125(4): 2083-91.

4. Puia G, Santi MR, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM. et al. Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors. Neuron. 1990; 4(5): 759-65.

5. Majewska MD, Demirgören S, Spivak CE, London ED. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. Brain Res. 1990; 526(1): 143-6.

6. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. Nat Rev Neurosci. 2005; 6: 565-75.

7. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. Trends Endocrinol Metab. 2002; 13(1): 35-43.

8. Agís-Balboa RC, Pinna G, Zhubi A, Maloku E, Veldic M, Costa E, et al. Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103(39): 14602-7.

9. Mellon SH, Deschepper CF. Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal steroidogenic enzymes are expressed in

[75] Dysarthria
[76] Dysphagia
[77] Dystonia
[78] Niemann-Pick type C
[79] Life span
[80] Transcriptomics
[81] Proteomics

the brain. Brain Res. 1993; 629(2): 283-92.

10. Kohchi C, Ukena K, Tsutsui K. Age-and region-specific expressions of the messenger RNAs encoding for steroidogenic enzymes p450scc, P450c17 and 3beta-HSD in the postnatal rat brain. Brain Res. 1998; 801(1-2): 233-8.

11. Sanne JL, Krueger KE. Expression of cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the rat central nervous system: a study by polymerase chain reaction and in situ hybridization. J Neurochem. 1995; 65(2): 528-36.

12. Aste N, Watanabe Y, Shimada K, Saito N. Sex-and age-related variation in neurosteroidogenic enzyme mRNA levels during quail embryonic development. Brain Res. 2008; 1201: 15-22.

13. Tsutsui K, Ukena K, Usui M, Sakamoto H, Takase M. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. Neurosci Res. 2000; 36(4): 261-73.

14. Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. Prog Brain Res. 2010; 186: 113-37.

15. Roberts E, Bologa L, Flood JF, Smith GE. Effects of dehydroepiandrosterone and its sulfate on brain tissue in culture and on memory in mice. Brain Res. 1987; 406: 357-62.

16. Flood JF, Smith GE, Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice. Brain Res. 1988; 447(2): 269-78.

17. Flood JF, Roberts E. Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. Brain Res. 1988; 448(1): 178-81.

18. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Pregnenolone sulfate enhances post-training memory processes when injected in very low doses into limbic system structures: the amygdala is by far the most sensitive. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92(23): 10806-10.

19. Rudman D, Shetty KR, Mattson DE. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in nursing home men. J Am Geriatr Soc. 1990; 38(4): 421-7.

20. Vallée M, Mayo W, Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. Brain Res Brain Res Rev. 2001; 37(1-3): 301-12.

21. Smith CC, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate as a modulator of synaptic plasticity. Psychopharmacology (Berl). 2014; 231(17): 3537-56.

22. Irwin RP, Maragakis NJ, Rogawski MA, Purdy RH, Farb DH, Paul SM. Pregnenolone sulfate augments NMDA receptor mediated increases in intracellular Ca2+ in cultured rat hippocampal neurons. Neurosci Lett. 1992; 141(1): 30-4.

23. Mathis C, Paul SM, Crawley JN. The neurosteroid pregnenolone sulfate blocks NMDA antagonist-induced deficits in a passive avoidance memory task. Psychopharmacology (Berl). 1994; 116(2): 201-6.

24. Bergeron R, de-Montigny C, Debonnel G. Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. J Neurosci. 1996; 16(3): 1193-202.

25. Wen S, Dong K, Onolfo JP, Vincens M. Treatment with dehydroepiandrosterone sulfate increases NMDA receptors in hippocampus and cortex. Eur J Pharmacol. 2001; 430(2-3): 373-4.

26. Chen L, Miyamoto Y, Furuya K, Dai XN, Mori N, Sokabe M. Chronic DHEAS administration facilitates hippocampal long-term potentiation via an amplification of Src-dependent NMDA receptor signaling. Neuropharmacology. 2006; 51(3): 659-70.

27. Kaasik A, Kalda A, Jaako K, Zharkovsky A. Dehydroepiandrosterone sulphate prevents oxygen-glucose deprivation-induced injury in cerebellar granule cell culture. Neurosci. 2001; 102(2): 427-32.

28. Leskiewicz M, Jantas D, Budziszewska B, Lason W. Excitatory neurosteroids attenuate apoptotic and excitotoxic cell death in primary cortical neurons. J Physiol Pharmacol. 2008; 59(3): 457-75.

29. Weaver CE Jr, Wu FS, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate exacerbates NMDA-induced death of hippocampal neurons. Brain Res. 1998; 803(1-2): 129-36.

30. Guarneri P, Russo D, Cascio C, De Leo G, Piccoli T, Sciuto V, et al. Pregnenolone sulfate modulates NMDA

receptors, inducing and potentiating acute excitotoxicity in isolated retina. J Neurosci Res. 1998; 54(6): 787-97.

31. Lockhart EM, Warner DS, Pearlstein RD, Penning DH, Mehrabani S, Boustany RM. Allopregnanolone attenuates N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity and apoptosis in the human NT2 cell line in culture. Neurosci Lett. 2002; 328(1): 33-6.

32. Djebaili M, Guo Q, Pettus EH, Hoffman SW, Stein DG. The neurosteroids progesterone and allopregnanolone reduce cell death, gliosis, and functional deficits after traumatic brain injury in rats. J Neurotrauma. 2005; 22(1): 106-18.

33. Djebaili M, Hoffman SW, Stein DG. Allopregnanolone and progesterone decrease cell death and cognitive deficits after a contusion of the rat pre-frontal cortex. Neuroscience. 2004; 123(2): 349-59.

34. Kruse MS, Rey M, Barutta J, Coirini H. Allopregnanolone effects on astrogliosis induced by hypoxia in organotypic cultures of striatum, hippocampus, and neocortex. Brain Res. 2009; 1303: 1-7.

35. Lapchak PA. The neuroactive steroid 3-alpha-ol-5-beta-pregnan-20-one hemisuccinate, a selective NMDA receptor antagonist improves behavioral performance following spinal cord ischemia. Brain Res. 2004; 997(2): 152-8.

36. Afrazi S, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M. Neurosteroid allopregnanolone attenuates high glucose-induced apoptosis and prevents experimental diabetic neuropathic pain: in vitro and in vivo studies. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 139: 98-103.

37. Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. Trends Endocrinol Metab. 2008; 19(8): 300-7.

38. Jung-Testas I, Schumacher M, Robel P, Baulieu EE. The neurosteroid progesterone increases the expression of myelin proteins (MBP and CNPase) in rat oligodendrocytes in primary culture. Cell Mol Neurobiol. 1996; 16(3): 439-43.

39. Baulieu E, Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. Steroids. 2000; 65(10-11): 605-12.

40. Ghoumari AM, Ibanez C, El-Etr M, Leclerc P, Eychenne B, O'Malley BW, et al. Progesterone and its metabolites increase myelin basic protein expression in organotypic slice cultures of rat cerebellum. J Neurochem. 2003; 86(4): 848-59.

41. Noorbakhsh F, Ellestad KK, Maingat F, Warren KG, Han MH, Steinman L, et al. Impaired neurosteroid synthesis in multiple sclerosis. Brain. 2011; 134: 2703-21.

42. Paul AM, Branton WG, Walsh JG, Polyak MJ, Lu JQ, Baker GB, et al. GABA transport and neuroinflammation are coupled in multiple sclerosis: regulation of the GABA transporter-2 by ganaxolone. Neuroscience. 2014; 273: 24-38.

43. Noorbakhsh F, Baker GB, Power C. Allopregnanolone and neuroinflammation: a focus on multiple sclerosis. Front Cell Neurosci. 2014; 8: 134. doi: 10.3389/fncel.2014.00134.

44. Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, Liere P, Eychenne B, Pianos A, et al. Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and nondemented patients. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(11): 5138-43.

45. Kim SB, Hill M, Kwak YT, Hampl R, Jo DH, Morfin R. Neurosteroids: Cerebrospinal fluid levels for Alzheimer's disease and vascular dementia diagnostics. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(11): 5199-206.

46. Naylor JC, Kilts JD, Hulette CM, Steffens DC, Blazer DG, Ervin JF, et al. Author information Allopregnanolone levels are reduced in temporal cortex in patients with Alzheimer's disease compared to cognitively intact control subjects. Biochim Biophys Acta. 2010; 1801(8): 951-9.

47. Marx CE, Trost WT, Shampine LJ, Stevens RD, Hulette CM, Steffens DC, et al. The neurosteroid allopregnanolone is reduced in prefrontal cortex in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2006; 60(12): 1287-94.

48. Smith CD, Wekstein DR, Markesbery WR, Frye CA. 3alpha,5alpha-THP: a potential plasma neurosteroid biomarker in Alzheimer's disease and perhaps non-Alzheimer's dementia. Psychopharmacology (Berl). 2006; 186(3): 481-5.

49. Singh C, Liu L, Wang JM, Irwin RW, Yao J, Chen

S, et al. Allopregnanolone restores hippocampal-dependent learning and memory and neural progenitor survival in aging 3xTgAD and nonTg mice. Neurobiol Aging. 2012; 33(8): 1493-506.

50. Qian X, Cao H, Ma Q, Wang Q, He W, Qin P, et al. Allopregnanolone attenuates a beta 25-35-induced neurotoxicity in PC12 cells by reducing oxidative stress. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(8): 13610-5.

51. Bengtsson SK, Johansson M, Bäckström T. Long-term continuous allopregnanolone elevation causes memory decline and hippocampus shrinkage, in female wild-type B6 mice. Horm Behav. 2015; 78: 160-7.

52. Bengtsson SK, Johansson M, Bäckström T, Wang M. Chronic allopregnanolone treatment accelerates Alzheimer's disease development in AβPP(Swe) PSEN1(ΔE9) mice. J Alzheimers Dis. 2012; 31(1): 71-84

53. Xu B, Yang R, Chang F, Chen L, Xie G, Sokabe M, et al. Neurosteroid PREGS protects neurite growth and survival of newborn neurons in the hippocampal dentate gyrus of APPswe/PS1dE9 mice. Curr Alzheimer Res. 2012; 9(3): 361-72.

54. Li L, Xu B, Zhu Y, Chen L, Sokabe M, Chen L. DHEA prevents Abeta25-35-impaired survival of newborn neurons in the dentate gyrus through a modulation of PI3K-Akt-mTOR signaling. Neuropharmacology. 2010; 59(4-5): 323-33.

55. di-Michele F, Luchetti S, Bernardi G, Romeo E, Longone P. Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. Front Neuroendocrinol. 2013; 34(2): 132-42.

56. di-Michele F, Longone P, Romeo E, Lucchetti S, Brusa L, Pierantozzi M, et al. Decreased plasma and cerebrospinal fluid content of neuroactive steroids in Parkinson's disease. Neurol Sci. 2003; 24(3): 172-3.

57. Luchetti S, Bossers K, Frajese GV, Swaab DF. Neurosteroid biosynthetic pathway changes in substantia nigra and caudate nucleus in Parkinson's disease. Brain Pathol. 2010; 20(5): 945-51.

58. Melcangi RC, Caruso D, Levandis G, Abbiati F, Armentero MT, Blandini F. Modifications of neuroactive steroid levels in an experimental model of nigrostriatal degeneration: potential relevance to the pathophysiology of Parkinson's disease. J Mol Neurosci. 2012; 46(1): 177-83.

59. Adeosun SO, Hou X, Jiao Y, Zheng B, Henry S, Hill R, et al. Allopregnanolone reinstates tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons and motor performance in an MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease. PLoS One. 2012; 7(11):e50040. doi:10.1371/journal.pone. 0050040.

60. Wang JM, Irwin RW, Liu L, Chen S, Brinton RD. Regeneration in a degenerating brain: potential of allopregnanolone as a neuroregenerative agent. Curr Alzheimer Res. 2007; 4(5): 510-7.

61. Griffin LD, Gong W, Verot L, Mellon SH. Niemann-Pick type C disease involves disrupted neurosteroidogenesis and responds to allopregnanolone. Nat Med. 2004; 10(7): 704-11.

62. Liao G, Cheung S, Galeano J, Ji AX, Qin Q, Bi X. Allopregnanolone treatment delays cholesterol accumulation and reduces autophagic/lysosomal dysfunction and inflammation in Npc1-/- mouse brain. Brain Res. 2009; 1270: 140-51.

63. Naudí A, Cabré R, Jové M, Ayala V, Gonzalo H, Portero-Otín M, et al. Lipidomics of human brain aging and Alzheimer's disease pathology. Int Rev Neurobiol. 2015; 122: 133-89.

64. Wang M, Han X. Advanced shotgun lipidomics for characterization of altered lipid patterns in neurodegenerative diseases and brain injury. Methods Mol Biol. 2016; 1303: 405-22.