Oxidative Stress and its Different Roles in Neurodegenerative Diseases

Sadegh Rajabi[1, 2], Shokoofeh Noori[2], Fatemeh Zal[3], Ali Jahanbazi Jahan-Abad[1, 2*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Reproductive Biology Department, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **2 Apr 2016** ***Accepted*****: 28 Sep 2016**

ABSTRACT

Introduction: The incidence and prevalence of neurodegenerative diseases increase with life expectancy. Brain, for physiological and biochemical reasons, has a high sensitivity to oxidative stress. Therefore, maintaining the redox homeostasis is essential for brain cells. In addition, brain antioxidant levels are limited compared to other tissues. In this article, different mechanisms involved in the production of endogenous and exogenous reactive oxygen species and the role of oxidative stress in neurodegenerative diseases were discussed. Redox imbalance occurs when antioxidant capacity doesn't overcome free radicals, which can lead to tissue damage, cell death or disease onset. This article also reviews various molecular and signaling mechanisms involved in oxidative stress management in neurodegenerative diseases.

Conclusion: Although the induction and role of oxidative stress in neurodegenerative disease have been approved, its role in pathogenesis of some of the neurodegenerative diseases needs to be further investigated. It is possible that with antioxidant therapy, we could modulate oxidative status and prevent or treat these diseases.

Key words:

1. Neurodegenerative Diseases
2. Reactive Oxygen Species
3. Antioxidants

Corresponding Author: Ali Jahanbazi Jahan-Abad

E-mail: *a.jahanbazi65@yahoo.com*

doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.73

استرس اکسیداتیو و نقش‌های مختلف آن در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی

صادق رجبی[۱،۲]، شکوفه نوری[۲]، فاطمه زال[۳]، علی جهانبازی جهان آباد[۱،۲*]

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

[۲]گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

[۳]گروه بیولوژی تولید مثل، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴ فروردین ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: ۷ مهر ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بروز و شیوع بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی با امید به زندگی افزایش می‌یابد. مغز به جهت دلایل فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی حساسیت بالایی به استرس اکسیداتیو دارد. بنابراین حفظ هومئوستاز وضعیت اکسیداسیون -احیاء برای سلول‌های مغز ضروری است. به‌علاوه سطوح آنتی اکسیدان مغز در مقایسه با سایر بافت‌ها محدود است. در این مقاله مکانیسم‌های مختلف درگیر در تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن اندوژن و اگزوژن و نقش استرس اکسیداتیو در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مورد بحث قرار گرفت. عدم تعادل وضعیت اکسیداسیون -احیاء زمانی رخ می‌دهد که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بر رادیکال‌های آزاد غلبه نکند که می‌تواند منجر به آسیب بافت، مرگ سلول یا شروع بیماری شود. این مقاله همچنین مکانیسم‌های پیام‌رسانی و مولکولی مختلف درگیر در مدیریت استرس اکسیداتیو در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی را مرور می‌کند. **نتیجه‌گیری:** اگرچه القاء و نقش استرس اکسیداتیو در بیماری تحلیل برندهٔ عصبی تأیید شده است، نقش آن در بیماریزایی برخی از بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی نیاز به بررسی بیشتری دارد. با درمان آنتی اکسیدانی این امکان وجود دارد که بتوانیم شرایط اکسیداتیو را تنظیم نموده و این بیماری‌ها را پیشگیری یا درمان نماییم.

کلید واژه‌ها:

۱. بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی
۲. گونه‌های فعال اکسیژن
۳. آنتی‌اکسیدان‌ها

* **نویسنده مسئول:** علی جهانبازی جهان آباد

آدرس الکترونیکی: *a.jahanbazi65@yahoo.com*

مقدمه

با افزایش امید به زندگی، میزان شیوع بیمارهای تحلیل برندهٔ عصبی[1] هم افزایش می‌یابد. بیمارهای مرتبط با افزایش سن در همهٔ کشورهای صنعتی در حال تبدیل شدن به اپیدمی است. بیماری آلزایمر تقریباً ۴/۵ میلیون آمریکایی را درگیر کرده و تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۵۰ به ۱۱ تا ۱۶ میلیون خواهد رسید. در ایالات متحده، حدود یک میلیون نفر مبتلا به بیماری پارکینسون هستند و تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۴۰ این میزان چهار برابر خواهد شد (۱). بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی علایم مختلفی را با خود به همراه دارند که بر بخش‌های مختلفی از مغز اثر گذاشته و دلایل مختلفی هم دارند که هنوز هم به طور کامل شناخته نشده است. مواردی که در این بیماری‌ها اتفاق می‌افتد شامل: تغییر عملکرد میتوکندری، آسیب به واسطهٔ استرس اکسیداتیو[2]، وجود تجمع غیر طبیعی پروتئین‌ها و پروتئازوم‌ها، تغییر متابولیسم آهن و تغییر و از کنترل خارج شدن فرایند التهاب و سمّیت همراه با تهییج[3] (وساطت مرگ نورون‌ها توسط برخی آمینواسیدهای تحریکی در مغز) می‌باشد. همهٔ این عوامل سبب ایجاد یک چرخهٔ معیوب و شروع مرگ سلول خواهد شد. حذف پروتئین‌های اکسیده توسط پروتئازوم‌ها صورت می‌گیرد. با این حال، مهار پروتئازوم‌ها توسط تغییر در وضعیت اکسیداسیون -احیاء سلول، منجر به تجمع پروتئین‌های غیر طبیعی و تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS)[4] می‌شود. عوامل تولید کنندهٔ گونه‌های واکنشگر اکسیژن می‌توانند موجب آسیب به میتوکندری، افزایش میزان Ca^{++}، مهار عملکرد پروتئازوم‌ها و در نهایت به راه افتادن تخریب نورون شوند (۲). به دلایل فیزیولوژیک، عقیده بر این است که سیستم عصبی مرکزی (CNS)[5] حساسیت بسیار زیادی به استرس اکسیداتیو دارد. اولین دلیل، مصرف بالای اکسیژن توسط مغز است، مغز انسان تنها درصد کوچکی از وزن کل بدن را تشکیل می‌دهد با این حال، ۲۰٪ مصرف پایهٔ اکسیژن را مغز انجام می‌دهد. گونه‌های واکنشگر اکسیژن‌های اصلی که در تخریب نورون‌ها نقش دارند سوپر اکسید (O^{-}_{2})، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)[6] و رادیکال بسیار فعال هیدروکسیل (HO) هستند. (۳).

دلیل دوم، تولید نیتریک اکسید (NO)[7] به‌عنوان یک گونهٔ فعال نیتروژن (RNS)[8] است. این رادیکال آزاد گازی، یک پیامبر بیولوژیک با قدرت انتشار بالاست که نقش مهمی در فیزیولوژی سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کند. (۴). نیتریک اکسید پس از تولید به‌سرعت با سوپر اکسید واکنش داده و رادیکال‌های قوی پراکسی نیتریت ($ONOO^{-}$)[9] و هیدروکسیل را تولید می‌کند. گونه‌های واکنشگر اکسیژن و RNS در مجموع موجب ایجاد استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی خواهند شد. دلیل سوم را می‌توان در این نکته جستجو نمود که سیستم عصبی مرکزی مخزنی است از لیپیدهای غیر اشباع که شدیداً نسبت به پراکسیداسیون و تغییرات اکسیداتیو آسیب پذیرند. پیوندهای دوگانهٔ موجود در اسیدهای چرب غیر اشباع نقاط بسیار حساسی برای حملهٔ رادیکال‌های آزادی هستند که آبشار واکنش‌های زنجیره‌ای آسیب به اسیدهای چرب غیر اشباع مجاور خود را به راه می‌اندازند (۵). دلیل چهارم کافی نبودن سیستم‌های دفاع آنتی اکسیدانی مغز است. بافت مغز نسبت به دیگر بافت‌ها فعالیت آنتی اکسیدانی پایینی دارد، برای مثال فعالیت آنتی اکسیدانی مغز ۱۰٪ کبد است (۶). از دست رفتن تعادل اکسیداسیون -احیاء در ارگانیسم‌ها (در اثر افزایش اکسیدان‌ها یا کمبود سیستم آنتی اکسیدانی) با عنوان استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود که در این صورت میزان گونه‌های واکنشگر اکسیژن بسیار بالا خواهد بود. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های دژنراتیو از قبیل بیماری‌های خود ایمنی، سرطان، بیماری‌های قلبی و دیابت بازی می‌کند، اما نقشی بسیار ویژه در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی از جمله آلزایمر (۷)، پارکینسون (۸)، هانتینگتون (۹)، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (۱۰)، مالتیپل اسکلروز (ALS)[10] (۱۱) و سایر فرایندهای مربوط به پیری پاتولوژی (۱۲) بازی می‌کند.

تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن به صورت اگزوژن

فعالیت بسیاری از عوامل ضد نئوپلازی از قبیل آدریامایسین، بلئومایسین، دانوروبیسین و آنتی‌بیوتیک‌های دیگر، به گروه‌های کوینوئید یا فلزات اتصالی وابسته است. برخی اثرات این داروها به توانایی آنان در احیاء اکسیژن به سوپر اکسید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن نسبت داده می‌شود (۱۳). منابع محیطی این گونه‌ها شامل نور ماوراء بنفش، تابش یونیزه کننده و آلاینده‌های محیطی از قبیل پاراکوات می‌باشد که طی واکنش‌هایی می‌توانند پراکسیدها و اوزون تولید نماید. این مواد واکنشگر نیز به نوبهٔ خود ایجاد رادیکال قدرتمند سوپر اکسید نمایند. همچنین ترکیباتی از قبیل کینون‌ها، نیترو آروماتیک‌ها و غیره نیز می‌توانند به رادیکال‌هایی از قبیل آلکان‌های پلی هالوژنه، فنول‌ها و آمینوفنول‌های رادیکالی تبدیل یا به مواد شیمیایی تبدیل شوند که طی واکنش‌های فنتون با آزاد کردن آهن و مس موجب تولید گونهٔ واکنشگر رادیکال هیدروکسی شوند (۱۴).

[1] Neurodegenerative
[2] Oxidative stress
[3] Excitotoxicity
[4] Reactive oxygen species
[5] Central nervous system
[6] Hydrogen peroxide
[7] Nitric oxide
[8] Reactive nitrogen species
[9] Peroxynitrite
[10] Amyotrophic lateral sclerosis

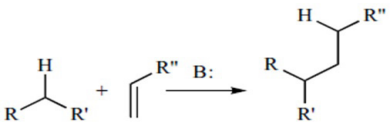
منبع بسیار مهم گونه‌های فعال، آلاینده‌های محیطی هستند (۱۶، ۱۵)، زیرا نشان داده شده است که یک محیط پر از اکسیدان (مانند شهرهایی که ما در آن‌ها زندگی می‌کنیم) با ایجاد بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مزمن همراه است. اوزون، مثال خوبی در این رابطه بوده و نشان داده شده که اوزون می‌تواند آسیبی جدی به سلامتی انسان وارد نموده و فاکتوری تعیین کننده در پیشرفت بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی باشد (۱۸، ۱۷).

تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن به صورت اندوژن

برخی از آنزیم‌ها طی چرخهٔ کاتالیتیک خود رادیکال‌های آزاد تولید می‌کنند از این قبیل آنزیم‌ها می‌توان به گزانتین اکسیداز، آلدئید اکسیداز، تریپتوفان دی اکسیژناز و غیره اشاره نمود (۱۹). منبع دیگر رادیکال‌های آزاد، کمپلکس‌های I و III زنجیرهٔ تنفسی هستند. عقیده بر این است که در کمپلکس I، مراکز آهن -سولفور و در کمپلکس III، سمی کینون و سیتوکروم b کاندیدهای احتمالی تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن باشند (۲۲-۲۰). یکی دیگر از منابع میتوکندریایی گونه‌های واکنشگر اکسیژن، آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO)[11] می‌باشد. این آنزیم به غشای خارجی میتوکندری متصل و اکسیداسیون ناقلین عصبی[12] نوراپی نفرین، دوپامین و سروتونین را کاتالیز می‌کند که در حین فعالیت خود، رادیکال‌های آزاد نیز تولید می‌کند. ایزو آنزیم MAO-B، اکسیداسیون ۱-متیل ۴-فنیل ۱ و ۲ و ۳ و ۶-تترا هیدروپیریدین (MPTP)[13] به MPP^+ را کاتالیز می‌کند که این ترکیب هم به نوبهٔ خود کمپلکس I را مهار و تغییرات بیوشیمیایی، بالینی و نوروپاتولوژی متعددی را آغاز می‌کند (۲۳). افزایش میزان یون کلسیم درون سلولی که در برخی بیماری‌ها از قبیل آلزایمر رخ می‌دهد، با مختل نمودن زنجیرهٔ تنفسی و فعال نمودن آنزیم‌هایی از قبیل نیتریک اکسید سنتاز (iNOS)[14] نورونی و گزانتین اکسیداز (با به راه انداختن آبشار آراشیدونیک اسید) موجب افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و RNS می‌شود (۲۴). سیتوکروم‌های P450 و b5 نیز که در اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع و زنوبیوتیک‌ها نقش دارند می‌توانند منابع دیگر تولید رادیکال‌های اکسیژن باشند (۲۱). پراکسی زوم‌ها نیز با داشتن آنزیم‌هایی از قبیل D-آمینواسید اکسیداز، اورات اکسیداز، کاتالاز و دیگر اکسیدازها می‌توانند منبع تولید رادیکال‌های آزاد باشد (۲۵).

آپوپتوز نورون‌ها به واسطهٔ استرس اکسیداتیو

غلبهٔ استرس اکسیداتیو در محیط اطراف نورون‌ها موجب اکسیداسیون مولکول‌های متعددی از جمله: لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شده و از همین طریق سبب تولید برخی محصولات جانبی از قبیل پراکسیدها، الکل‌ها، آلدئیدها، کتون‌ها و کلسترول اکسیدها می‌شود. همهٔ این‌ها سبب فلج کردن سیستم‌های دفاعی در درون بافت‌ها می‌شود (۲۶). سیستئین، لیزین و هیستیدین، اسیدهای آمینهٔ بسیار حساس و هدف برخی محصولات ناشی از استرس اکسیداتیو هستند. آکرولئین (لیپید تغییر یافته توسط استرس اکسیداتیو) و مبادله کنندهٔ سدیم هیدروژن (NHE)[15]، از طریق واکنشی به نام افزایش میشل[16] با این سه اسید آمینه اتصالات عرضی برقرار می‌کنند (۲۷).



Where B is the Base e.g. NaOH, KOH etc.

آکرولئین[17] سبب مهار برداشت گلوتامات و گلوکز می‌شود درحالی‌که، NHE حامل‌های یون‌ها را در نورون‌ها مهار نموده و مسیرهای c-jun[18] و MAPK[19] را فعال کرده و از این طریق موجب ایجاد آپوپتوز خواهد شد (۲۸). بسیاری از مشکلات سلامت و بقای نورون‌ها به دلیل به هم خوردن تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی به واسطهٔ کلسیم است که در اثر القای گونه‌های واکنشگر اکسیژن در بافت عصبی رخ می‌دهد. افزایش یون کلسیم درون سلولی به واسطهٔ گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب ایجاد اثری به نام سمّیت همراه با تهییج می‌شود که منجر به فعال شدن گیرنده‌های گلوتامات و ایجاد آپوپتوز در بیماری‌هایی از قبیل هانتینگتون، آلزایمر، پارکینسون و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک خواهد شد (۳۰، ۲۹).

آلزایمر

بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برندهٔ عصبی پیشرونده است. عقیده بر این است که شروع مشکلات پاتولوژیک این بیماری زمانی است که پروتئینی به نام پروتئین پیش‌ساز آلزایمر (APP)[20] توسط آنزیم‌های بتا و گاما سکرتاز تحت پردازش و برش قرار گرفته و منجر به ایجاد قطعات پپتیدی بتا آمیلوئید خارج سلولی می‌شود که اثرات سمی آن شناخته شده است. برخی مطالعات نشان می‌دهد که بیان بیش از حد APP موجب تولید قطعات بیشتر بتا آمیلوئید می‌شود (۳۱). تجمع قطعات پپتیدی مذکور منجر به شکل‌گیری ساختاری به نام پلاک‌های آمیلوئیدی

[11] Monoamine oxidase
[12] Neurotransmitters
[13] 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
[14] Nitric oxide synthase, inducible
[15] Sodium–hydrogen exchanger
[16] Michael addition
[17] Acrolein
[18] Jun proto-oncogene
[19] Mitogen-activated protein kinases
[20] Amyloid precursor protein

می‌شود. گفته می‌شود که این قطعات موجب هیپر فسفریلاسیون پروتئینی به نام tau می‌شوند. پروتئین tau، یک پروتئین درون نورون‌هاست که در سازمان‌دهی میکروتوبول‌ها و شکل‌دهی سلول نقش دارد. با فسفریله شدن، پروتئین tau از میکروتوبول‌ها جدا شده و درون سلول تجمع می‌یابد و دستجات نوروفیبریلاری حاصل از این تجمع، همراه با پلاک‌های بتا آمیلوئید موجود در خارج نورون‌ها سبب ایجاد اختلالات حرکتی و شناختی و در نهایت مرگ نورون‌ها می‌شود (۳۲). مطالعات متعددی نشان می‌دهند که ایجاد پلاک‌های بتا آمیلوئید موجب القای استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی می‌شود. مطالعهٔ بیماران دچار آلزایمر نشان می‌دهد که نشانگرهای استرس اکسیداتیو در خون این بیماران نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری دارد. این نشانگرها شامل مالون دی آلدئید (MDA)[21]، پروتئین‌های کربونیله و آلبومین اکسیده می‌باشد (۳۳). Sultana و همکارانش نشان دادند 4-HNE[22] به‌عنوان یکی از محصولات استرس اکسیداتیو موجب تغییر پروتئین‌ها از جمله آنزیم انولاز مسیر گلیکولیز می‌شود که در هر سه مرحلهٔ بیماری آلزایمر به اشکال کربونیله، نیتراته و متصل به 4-HNE یافت می‌شود (۳۴). فعالیت بیش از حد پلی (ADP-ریبوز) پلیمراز-۱ (PARP-1)[23] در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی نقش پاتولوژیک دارد. PARP-1 در ترمیم DNA و آپوپتوز نقش داشته و دیده شده که این آنزیم در اثر استرس اکسیداتیو فعال می‌شود. Turnuc و همکارانش، به هیپوکامپ موش‌های صحرایی مورد مطالعهٔ خود پپتید بتا آمیلوئید تزریق نمودند. سپس با تزریق نیکوتینامید، به‌عنوان مهار کنندهٔ PARP-1، نشان دادند که نیکوتینامید میزان MDA، پروتئین‌های کربونیله و تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن در سیناپتوزوم‌ها را کاهش می‌دهد. بنابراین احتمالاً نیکوتینامید استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط تزریق پپتید بتا آمیلوئید و متعاقب آن فعال شدن PARP-1 را کاهش داده و توانایی مهار آپوپتوز نورون‌ها را خواهد داشت. با این حال، استفاده از دوزهای بسیار بالای نیکوتینامید حتی سبب افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن نیز خواهد شد (۳۵).

مطالعات دیگری نیز وجود دارند که شواهد دیده شده در این مطالعه را تأیید می‌کنند. گفته می‌شود آسیب شدید به DNA در اثر استرس اکسیداتیو موجب فعالیت شدید PARP-1 و در نتیجه مصرف سریع NAD^+ می‌شود. تحت چنین شرایطی، مسیرهای متابولیکی وابسته به NAD^+ از قبیل گلیکولیز و زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری مهار شده و از این طریق تولید ATP مهار شده و در نهایت منجر به مرگ سلولی نکروزی می‌شود (۳۶).

فعال شدن مدوام PARP-1 می‌تواند موجب تغییرات پس ترجمه‌ای برخی پروتئین‌های زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری شده و در این زنجیره اختلال ایجاد کند (۳۷). محققان ژاپنی در سال ۲۰۱۵ با کار بر روی موش‌های ترانس ژنیک مدل آلزایمر (APdE9) و با اندازه‌گیری فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در هوموژنات بافت مغز موش‌های ترانس ژنیک و موش‌های کنترل سالم با سن یکسان و نیز استفاده از روش‌های خاص تصویربرداری نشان دادند که در موش‌های ترانس ژنیک، استرس اکسیداتیو القاء شده در بخش‌هایی از مغز به‌ویژه در هیپوکامپ قابل تشخیص است (۳۸). مطالعات نشان می‌دهند که مصرف خوراکی آلفا توکوفرول موجب کاهش اختلال حافظه در موش‌های ترانس ژنیک APPswe/PS1dE9 می‌شود. استفاده از این آنتی اکسیدان حتی موجب کاهش استرس اکسیداتیو و سطح الیگومر بتا آمیلوئید در مغز موش‌های مورد مطالعه، مهار تولید iNOS، واسطه‌های التهابی از قبیل اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱ بتا و مهار فعال شدن میکروگلیاها با مهار مسیر پیام‌رسانی NF-kB[24] می‌باشد. بنابراین پژوهش اخیر نشان می‌دهد که نقش استرس اکسیداتیو و واکنش‌های التهابی در پیشرفت بیماری و اختلال حافظهٔ مربوط به آن بسیار مهم است (۳۹).

مطالعهٔ دیگری که توسط Hritcu و همکارانش بر روی مدل بیماری آلزایمر انجام گرفت، نشان داد که در مقایسه با موش‌های صحرایی کنترل، فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز و سطح گلوتاتیون احیاء کاهش و میزان MDA افزایش یافته است (۴۰). ترمیم آسیب اکسیداتیو به DNA، به‌ویژه ترمیم برش بازی (BER)[25] اغلب ارتباط نزدیکی با پاتولوژی بیماری آلزایمر دارد. بر همین اساس، Forestier و همکارانش به بررسی وضعیت ترمیم برش نوکلئوتیدی (NER)[26] در ردهٔ سلولی شبه آلزایمر پرداختند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که در حضور پپتید بتا آمیلوئید، میزان بیان فاکتورهای دخیل در NER افزایش یافته و حتی ظرفیت NER نیز به دنبال استرس اکسیداتیو افزایش قابل توجهی نشان می‌دهد. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که دو ژن کلیدی در این روش ترمیمی، پروتئین اتصالی به DNA آسیب دیده -۲ (DDB2)[27] و پروتئین گروه C مکمل گزرودرما پیگمنتوزوم (XPC)[28]، افزایش بیان نشان داده و جالب‌تر اینکه محصولات پروتئینی این دو ژن در القای آپوپتوز نقش دارند. این مشاهدات علت آپوپتوز نورون‌ها در بیماران آلزایمری را توضیح می‌دهد (۴۱).

[21] Malondialdehyde
[22] 4-Hydroxynonenal
[23] Poly [ADP-ribose] polymerase 1
[24] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
[25] Base excision repair
[26] Nucleotide excision repair
[27] DNA binding protein 2
[28] Xeroderma pigmentosum, complementation group C
[29] Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2

فاکتور هسته‌ای مشتق از اریتروئید -۲ (Nrf2)[29]، فاکتور رونویسی تنظیم کنندهٔ پاسخ آنتی اکسیدانی است که در نورون‌ها می‌تواند اثرات محافظتی داشته باشد. شکل فسفریلهٔ Nrf2 در تنظیم بیان طیف وسیعی از ژن‌های محافظتی از قبیل سوپر اکسید دیسموتاز -۱ (SOD1)[30] نقش دارد. استرس اکسیداتیو می‌تواند با ایجاد استرس شبکهٔ آندوپلاسمی و کاهش سطح Nrf2 نقش مهمی در بیماریزایی[31] آلزایمر بازی کند (۴۳، ۴۲). مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد دچار اختلال شناختی خفیف انجام گرفته نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو و Nrf2 فسفریله در آن‌ها به‌شدت افزایش یافته است (۴۴). گزارش‌های متعددی نشان می‌دهد که میتوکندری جزء محل‌های عمدهٔ تجمع پپتید بتا آمیلوئید (βA42)[32] و توکسیستی ایجاد شده توسط آن است. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ بر روی تجمع این پپتید در میتوکندری نورون‌های هیپوکامپ موش‌هایی که مدت طولانی در معرض اوزون قرار گرفته بودند نشان داد که بین روزهای ۶۰ تا ۹۰ در معرض اوزون قرار گرفتن، پپتید مذکور تجمع معنی‌داری داشته و همچنین بیان presenilin 2 (پردازش و تولید پپتید بتا آمیلوئید ۴۲) افزایش یافته است. این درحالی است که بیان ADAM 10[33] (پردازش و تولید پپتید بتا آمیلوئید ۴۲) و میزان پپتید بتا آمیلوئید ۴۰ شدیداً کاهش یافته است. بنابراین مطالعهٔ مذکور نشان می‌دهد که قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض آلاینده‌هایی مانند اوزون می‌تواند موجب تجمع پپتید سمی مرتبط با آلزایمر شده و بیماریزایی بیماری نقش داشته باشد (۴۵). بنابر نتایج حاصل از مطالعات مذکور می‌توان گفت که بیماریزایی آلزایمر با القای استرس اکسیداتیو در بافت عصبی گره خورده است و تعدیل این وضعیت می‌تواند به نفع بهبود بیماری باشد.

پارکینسون

پارکینسون یک بیماری سیستم عصبی است که در اثر از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در مادهٔ سیاه ایجاد شده و دارای علایمی همچون رعشه در زمان استراحت، علایم روانی و اختلالات وضعیتی و حرکتی می‌باشد. با ایجاد اختلال در بخش‌هایی از مغز، اجسام لویی شروع به تجمع در محل از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک می‌کنند. ارتباط بین پارکینسون و اجسام لویی هنوز نامشخص است، به طوری که معلوم نشده که آیا آن‌ها محصولات جانبی پاتولوژی این بیماری هستند یا اینکه نقش اصلی و کلیدی در آن بازی می‌کنند. یکی از اشکال خانوادگی بیماری پارکینسون ناشی از جهش در ژن PARK2[34] می‌باشد که کد کنندهٔ پروتئینی به نام پارکین[35] است. این پروتئین یکی از اجزاء کمپلکس یوبی کوئیتین E3 لیگاز است که در مسیر پروتئازوم نقش دارد (۴۶). عقیده بر این است که عامل تغییرات این ژن، استرس اکسیداتیو می‌باشد. برخی مطالعات نشان می‌دهند که مصرف زیاد متامفتامین با القای استرس اکسیداتیو موجب تولید پراکسیدهای لیپیدی و ۴ -هیدروکسی نوننال می‌شود و موجب افزایش خطر ابتلاء به پارکینسون می‌شود. محصول افزایشی حاصل از اتصال ۴ -هیدروکسی نوننال به پارکین منجر به آسیب به این پروتئین، تجزیهٔ آن توسط سیستم پروتئازوم و کمبود آن در مغز می‌شود (۴۷). کمبود این پروتئین به واسطهٔ استرس اکسیداتیو، موجب آسیب به میتوکندری و در نتیجه تحلیل عصبی[36] می‌شود. گفته می‌شود علت این امر، کاهش یوبی کوئیتیناسیون فاکتور سرکوبگر رونویسی به نام PARIS می‌باشد که در نتیجه میزان این فاکتور بالا رفته و موجب کاهش بیان مولکول تنظیم کنندهٔ اصلی عملکرد میتوکندری به نام PGC-1α[37] می‌شود. با نقص در مسیر پیام‌رسانی این مولکول مهم، میتوکندری دچار نقص عملکرد شده و منجر به تحلیل عصبی در نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۴۸). مهار کننده‌های آپوپتوز (IAPs)[38]، گروهی از پروتئین‌های بسیار مهم در تنظیم بقای سلول از طریق اتصال به کاسپازها هستند. XIAP[39] یکی از این پروتئین‌هاست و نشان داده شده که در مدل حیوانی و بیماران دچار پارکینسون، S -نیتروزیله شده است. این عمل می‌تواند موجب مهار عملکرد ضد کاسپاز ۳ و ضد آپوپتوزی این پروتئین و تسریع تخریب نورون شود (۴۹). مکانیسم دیگری که برای تخریب نورون‌های دوپامینرژیک بیان شده نشان می‌دهد که استرس‌های اکسیداتیو و نیتراتیو می‌توانند موجب S -نیتروزیله شدن فاکتور رونویسی MEF2C[40] شده و همین امر می‌تواند سبب مهار رونویسی ژن‌هایی از قبیل PGC-1α شود. با مهار بیان این پروتئین، میتوکندری نورون‌های دوپامینرژیک دچار نقص شده و سلول به سمت آپوپتوز پیش می‌رود (۵۰). BPPV[41] نوعی سرگیجه است که در برخی بیماران دچار گیجی دیده می‌شود. گفته می‌شود هیستون داستیلاز سیرتوئین ۱ نقش مهمی در افزایش بقاء و محافظت نورون‌ها در برابر تخریب دارد. به همین دلیل، در مطالعه‌ای که سال ۲۰۱۵ انجام شد، بیان این ژن در نمونه‌های خون بیماران BPPV و مدل سلولی پارکینسون (PC-12) تحت تیمار با ۶ -هیدروکسی دوپامین جهت بررسی مکانیسم تخریبی در پارکینسون و BPPV مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس

[30] Superoxide dismutase 1
[31] Pathogenicity
[32] Beta amyloid 1-42
[33] A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10
[34] Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase
[35] Parkin
[36] Neurodegeneration
[37] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
[38] Inhibitors of apoptosis proteins
[39] X-linked IAP
[40] Myocyte enhancer factor 2c
[41] Benign paroximal positional vertigo

نتایج این مطالعه، استرس اکسیداتیو علاوه بر اینکه در نمونه‌های خون بیماران BPPV افزایش یافته است، می‌تواند موجب مهار عملکرد سیرتوئین ۱ و مرگ سلول در اثر ۶ -هیدروکسی دوپامین شود. بنابراین به نظر می‌رسد BPPV به طور مستقل می‌تواند با افزایش خطر پارکینسون مرتبط باشد (۵۱). امروزه نیاز مبرمی جهت تشریح دقیق و روشن زمینهٔ پاتوژنیک پارکینسون جهت درمان و یا حداقل کند نمودن سرعت پیشرفت تخریب نورون‌ها در بیماری پارکینسون حس می‌شود. بر همین اساس محققان بلژیکی مطالعات مختلفی را بررسی نموده‌اند تا به این سؤال پاسخ دهند. آن‌ها در بررسی‌های خود بر روابط بسیار پیچیده و مکمل بین استرس اکسیداتیو و تخریب نورون‌ها و ارتباط احتمالی استرس اکسیداتیو و ژن‌های مرتبط با پارکینسون تمرکز نموده‌اند تا شاید بتوانند نشانگرهای زیستی برای بررسی وقایع پاتوژنیک در این بیماری معرفی کنند. طبق گزارش‌های آنان، به مطالعاتی اشاره می‌کنند که به بررسی نقش مهم برخی ژن‌های مرتبط با پارکینسون از قبیل پارکین، PINK1[42]، DJ-1 و SNCA در مسیر پاتوژنیک استرس اکسیداتیو و حفاظت در برابر استرس اکسیداتیو اشاره نموده و بدین ترتیب نشان می‌دهند که استرس اکسیداتیو مسیر پاتوژنیک مهمی در این بیماری است (۵۲). شواهد دیگر نیز این گزارش‌ها را تأیید می‌کنند. متابولیسم دوپامین در مغز به خودی خود منجر به استرس اکسیداتیو شده و از این طریق موجب تغییراتی در ماکرو مولکول‌های درون سلولی می‌شود که عملکرد طبیعی آن‌ها برای بقای سلول لازم است. اختلال در عملکرد و افزایش متعاقب گونه‌های واکنشگر اکسیژن نیز سبب به راه افتادن یکسری حوادثی می‌شود که در نهایت منجر به مرگ سلول خواهد شد. علاوه بر این، فعال شدن میکروگلیاها با تولید نیتریک اکسید و سوپر اکسید هنگام پاسخ‌های التهاب نورون‌ها همراه بوده و این وضعیت با آزاد شدن مولکول‌هایی از قبیل آلفا سینوکلین، نوروملانین و ماتریکس متالوپروتئیناز -۳ از نورون‌های دوپامینرژیک آسیب دیده بدتر خواهد شد. با این حال، روش‌هایی نیز برای کاهش استرس اکسیداتیو و درمان از این طریق پیشنهاد می‌شود. به طور مثال، NAD(P)H کینون ردوکتاز و سایر آنزیم‌های آنتی اکسیدانی که بیان ژن آن‌ها تحت تنظیم فاکتور رونویسی Nrf2 است، می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی مورد استفاده قرار گیرند (۵۳).

هانتینگتون

هانتینگتون نوعی بیماری اتوزومی غالب ارثی است که از تکرار سه تایی نوکلئوتیدهای CAG در ژن هانتینگتین (Htt)[43] ناشی می‌شود. ترجمهٔ mRNA این ژن موجب بیان پروتئین جهش یافتهٔ هانتینگتین (mHtt)[44] می‌شود که دارای یکسری اسید آمینهٔ گلوتامین تکراری است. اگرچه نقش دقیق پروتئین هانتینگتین مشخص نشده است، اما اعمال مرتبط با این پروتئین برای حفظ سلامت نورون‌ها و بقای آن‌ها ضروری است (۵۴). تحت شرایط طبیعی، چپرونها تاخوردگی پروتئین‌های غیر طبیعی هانتینگتین جهش یافته را به فرم صحیح آن بر می‌گردانند و بقیه تحت تجزیه با پروتئازوم قرار می‌گیرند. حال اگر سیستم پروتئازوم و یا اتوفاژی دارای نقص باشد، پروتئین غیر طبیعی درون سلول تجمع یافته و می‌توانند در پیام‌رسانی کلسیم و عملکرد میتوکندری در اعمال سلول تداخل ایجاد نمایند (۵۵). به هم خوردن تنظیم هومئوستاز آهن مغز، استرس اکسیداتیو و تخریب نورون‌ها از ویژگی‌های جدایی ناپذیر بیماری هانتینگتون هستند. مکمل‌های آهن در دوران کودکی و بزرگسالی به طور معمول مصرف می‌شود. استفاده از مکمل آهن در موش‌های نوزاد مدل هانتینگتون موجب اختلال فعالیت حرکتی، افزایش سطح لاکتات و گلوتاتیون اکسیده و مستعد شدن ابتلاء به بیماری هانتینگتون می‌شود. این در حالی است که هیچ یک از این موارد در موش‌های نوع وحشی تحت تیمار با مکمل آهن ایجاد نشده است (۵۶).

در مغز موش‌ها و بیماران دچار هانتینگتون، AMPK-a1 به طور غیر طبیعی فعال می‌شود. دیده شده که افزایش استرس اکسیداتیو ایجاد شده به دلیل هانتینگتین جهش یافته موجب فعال شدن AMPK-a1 و در نتیجه سبب نوروتوکسیسیتی در ردهٔ سلولی نیایی استریاتال و استریاتوم موش‌های ترانس ژنیک مدل هانتینگتون (R6/2) می‌شود. بر همین اساس، گفته می‌شود که تنظیم فیدبک مثبت بین افزایش استرس اکسیداتیو و فعال شدن AMPK-a1 در پیشرفت بیماری هانتینگتون نقش دارد (۵۷).

مطالعه‌ای که Ribeiro و همکارانش بر روی نقش انسولین و IGF-1 در سلول‌های استریاتال موش‌های ترانس ژن هانتینگتون بر تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن توسط میتوکندری و آنتی‌اکسیدان‌های مربوطه و مسیرهای پیام‌رسانی مؤثر بر عملکرد میتوکندری انجام داده‌اند نشان می‌دهد که انسولین و IGF-1 می‌توانند موجب کاهش ایجاد آپوپتوز شده و با فعال نمودن مسیر پیام‌رسانی PI-3K/Akt، در فرایندی که مستقل از فاکتور رونویسی Nrf2 عمل می‌کند و نیز با افزایش سطح میتوکندریایی Akt و زیر واحد IV زنجیرهٔ تنفسی موجب بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن توسط میتوکندری شوند (۵۸، ۴۲). سیرتوئین‌ها[45]، خانوادهٔ حفظ شده‌ای از لیزین داستیلازهای وابسته به NAD^+ کلاس III هستند و گفته می‌شود که طول عمر را تنظیم می‌کنند و در پستانداران، این خانواده شامل هفت عضو

[42] PTEN-induced putative kinase 1
[43] Huntingtin gene
[44] Mutant huntingtin gene
[45] SIRT

(SIRT1-7) می‌باشد. مطالعات متعددی که در مدل‌های حیوانی انجام گرفته نشان می‌دهد که سیرتوئین ۱ هم مدل‌های حیوانی و هم سلول‌ها را از سمّیت حاصل از mHtt محافظت می‌نماید، با این حال نتایج مطالعات اخیر در این زمینه بسیار بحث انگیز و متفاوت است. در واقع، با توجه به مسیرهای مختلف فعالسازی SIRT، هم فعال شدن و هم مهار یک SIRT خاص می‌تواند اثرات محافظتی برای نورون داشته باشد (۵۹).

مکانیسم‌های مولکولی مختلفی برای بیماری هانتینگتون پیشنهاد شده است که شامل: ۱- تغییر مدارات نورونی که منجر به ناهنجاری‌های شناختی و مولکولی در این بیماری می‌شوند و بیان برخی ژن‌های کلیدی در هومئوستاز کلسیم، تمایز نورونی و تولید ناقلین[46] در این بیماری کاهش می‌یابد. ۲- اختلال در میتوکندری و متابولیسم انرژی؛ اعتقاد بر این است که mHtt با اتصال به غشای خارجی میتوکندری موجب اختلال در کمپلکس‌های I و II می‌شود و از این طریق با تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن سبب مختل نمودن تولید ATP می‌شود. به‌علاوه، هانتینگتین جهش یافته موجب اختلال در استقرار میتوکندری‌ها در مکان‌های مورد نیاز درون آکسون می‌شوند و حتی با ایجاد اختلال در (PGC-1α)[47] بیان برخی ژن‌های تنظیم کنندهٔ بیوژنز میتوکندری را با اشکال مواجه می‌کند. ۳- اختلال در تنظیم رونویسی؛ هانتینگتین جهش یافته از طریق بر همکنش با ماشین رونویسی هم بر دسترسی به پروموتر و هم بر فراخوانی RNA پلیمراز II تأثیر می‌گذارد. هانتینگتین جهش یافته فعالیت هیستون استیل ترانسفرازها را نیز مختل نموده و سبب هیپواستیلاسیون هیستون و افزایش شکل‌گیری هتروکروماتین می‌شود. ۴- اختلال در هومئوستاز پروتئین؛ گفته می‌شود که HSP90، کمپلکس حلقه‌ای TCP-1[48] (TriC)، HSP70[49] و خانوادهٔ چپرونی DNAJ در مغز موش‌های دچار هانتینگتون کاهش معنی‌داری یافته است. ۵- اختلال مسیرهای تجزیهٔ پروتئین در اثر تجمع زنجیره‌های پلی کوئیتین در مغز بیماران دچار هانتینگتون که احتمالاً به دلیل به هم خوردن تعادل سیستم یوبی-پروتئازوم ناشی از اختلال شبکهٔ پروتئوستازی توسط هانتینگتین جهش یافته باشد. ۶- اختلال فعالسازی پاسخ‌های استرسی؛ این مسئله با کاهش اتصال پروتئین فاکتور شوک حرارتی ۱- (HSF1)[50] به پروموتر ژن‌های چپرون به دنبال استرس بوده و حتی نشان دهندهٔ تغییرات وسیع ژنومی در اتصال HSF1 به DNA می‌باشد. به‌علاوه، فعالیت فاکتور استرس متابولیک (DAF-16/FOXO3a) نیز به دلیل به هم خوردن تنظیم سیرتوئین ۱ دچار اختلال می‌شود (۶۰).

[49] 70 kilodalton heat shock proteins
[50] Heat shock transcription factor 1
[51] Advanced oxidation protein products

مالتیپل اسکلروز

مالتیپل اسکلروز یک بیماری خودایمن التهابی مزمن می‌باشد که در آن آنتی‌بادی‌های خودی به سیستم عصبی مرکزی حمله می‌کنند. در اثر این حمله، نورون‌ها دمیلینه می‌شوند. با از بین رفتن میلین، ضایعات و پلاک‌هایی در همان محل ایجاد شده و پیام‌های نورونی در گره‌های رانویه مختل می‌شود، در نتیجه بیمار دچار علایمی از قبیل کاهش هماهنگی در بخش‌های مختلف بدن و بینایی و سخن گفتن است.

با دمیلینه شدن نورون‌ها، به دلیل از بین رفتن پوشش خارجی آن‌ها، نسبت به حملهٔ گونه‌های واکنشگر اکسیژن و یا RNS آسیب پذیر می‌شوند. بررسی ارتباط بین استرس اکسیداتیو، آسیب به میتوکندری و پیشرفت بیماری در مغز بیماران دچار مالتیپل اسکلروز وجود فسفولیپیدهای اکسیده، MDA و میزان بالای DNA اکسیده در مراکز دارای ضایعهٔ فعال، غیرفعال و با وسعت کم را در بیماران نشان می‌دهد (۶۱).

مقایسهٔ برخی نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو بین بیماران دچار مالتیپل اسکلروز و افراد سالم، نشان دهندهٔ وجود استرس اکسیداتیو در این بیماری می‌باشد. Livia Pasquali و همکارانش با اندازه‌گیری محصولات اکسیداسیون پروتئین پیشرفته (AOPP)[51]، توانایی احیاء کنندگی فریک پلاسمایی و سطح گروه تیول در پلاسمای خون افراد دچار مالتیپل اسکلروز و گروه کنترل سالم، نشان دادند که AOPP پلاسمای افراد بیمار به طور قابل توجهی بیشتر از افراد طبیعی می‌باشد، درحالی‌که فریک پلاسمایی و سطح تیول در بیماران نسبت به افراد سالم کمتر است. بنابراین نتیجه گرفتند که میزان AOPP، فریک پلاسمایی و گروه‌های تیول نشان از آسیب اکسیداتیو و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی در افراد بیمار است (۶۲). پاسخ‌های التهابی، مسیری تخریبی در بیماری مالتیپل اسکلروز است. انفجار اکسیداتیو مربوط به التهاب در میکروگلیاها و ماکروفاژهای فعال شده نقش مهمی در دمیلیناسیون و آسیب بافتی به واسطهٔ رادیکال آزاد در بیماریزایی این بیماری بازی می‌کند. محیط التهابی در ضایعات دمیلینه منجر به تولید رادیکال‌های اکسیژن و نیتروژن و سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود که در نهایت موجب پیشرفت بیماری خواهد شد. بنابراین، استرس اکسیداتیو و التهاب سبب تداوم چرخهٔ خود و آسیب بیشتر می‌شوند (۶۳).

با توجه به اینکه نقش آسیب اکسیداتیو در بیماریزایی مالتیپل اسکلروز مشخص شده است، نمی‌توان از نقش احتمالی سیرتوئین‌های میتوکندریایی (SIRT3, SIRT4,

[46] Transmitters
[47] PPAR-γco-activator-1α
[48] T-complex protein 1

SIRT5) در احساس و پاسخ به استرس اکسیداتیو در بیماری‌های دمیلینه کننده از قبیل مالتیپل اسکلروز چشم‌پوشی کرد. مطالعات محققان انگلیسی نشان می‌دهد که سیرتوئین ۳ در مغز بزرگسالان بیان می‌شود، این در حالی است که مشاهدات بیشتر آن‌ها نشان داد که بیان سیرتوئین ۳ در مغز بیماران مالتیپل اسکلروز کاهش یافته است. بر همین اساس آن‌ها نتیجه گرفتند که تعدیل فعالیت سیرتوئین ۳ ممکن است در بهبود بیماری تحلیل برندهٔ عصبی مؤثر بوده و مطالعات بعدی می‌تواند این نکته را تأیید کند (۶۴). ملاتونین نقش مهمی در تعدیل مسیرهای مختلف درگیر در استرس اکسیداتیو دارد. برخی تحقیقات نشان می‌دهد که ملاتونین به طور معنی‌داری می‌تواند موجب افزایش سطح بیان و حتی فعالیت سیرتوئین ۱ و آنزیم کاتالاز در بیماران دچار مالتیپل اسکلروز و همچنین افراد کنترل سالم شود. با این حال، تیمار با ملاتونین موجب افزایش بیان و فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز تنها در افراد بیمار می‌شود. جالب توجه است که ارتباط فعالیت سیرتوئین ۱ با آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مذکور پیش از مصرف ملاتونین مشاهده نمی‌شود اما پس از تیمار با ملاتونین، این ارتباط به روشنی قابل مشاهده است. گفته می‌شود سیرتوئین ۱ از طریق فعالیت داستیلازی خود بر روی فاکتور رونویسی سرچنگالی O3 (FOXO3)[52] بیان ژن‌های آنزیم‌های مذکور را افزایش می‌دهد (۶۵).

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، بیماری نورولوژیک مرتبط با سن است که با تخریب پیشروندهٔ سلول‌های شاخ قدامی نخاع و نورون‌های حرکتی قشری مشخص می‌شود. روند بیماری بسیار پیشرونده بوده و حدود ۵۰٪ بیماران در سه سال اول ابتلاء به بیماری می‌میرند. بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروفیک اغلب به صورت تک‌گیر رخ می‌دهد و نوع خانوادگی این بیماری تنها ۱۰-۵٪ موارد ابتلاء به آن را نشان می‌دهد. مطالعات انجام گرفته بر روی خانواده‌های مختلف منجر به تشخیص چهار ژن مختلف و هشت لوکوس بالقوه مسئول نوع خانوادگی این بیماری شده است (۶۶). با اینکه تا به حال دلیل اصلی این بیماری مشخص نشده اما، اولین ژنی که در ارتباط با این بیماری به‌عنوان ژن جهش یافته کشف شد، آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز Cu,Zn بود. کشف این ژن جهش یافته منجر به مطرح شدن مکانیزم‌های متعددی برای این بیماری شد که شامل اگزیتوتوکسیسیتی، استرس اکسیداتیو، استرس شبکهٔ آندوپلاسمی، اختلال میتوکندری، اختلال انتقال آکسونی، گسترش ساختارهای شبه پریونی و توکسیسیتهٔ خود مختار غیر سلولی نوروگلیا می‌باشند (۶۷). از خصوصیات بارز نوع خانوادگی بیماری، تجمع پروتئین با تاخوردگی نامناسب (سوپر اکسید دیسموتاز جهش یافته یا (mSOD1)[53] و نهایتاً ایجاد انکلوزیون بادی درون نورون‌ها و مرگ آن‌ها می‌باشد. یکی از چپرون‌های دخیل در تاخوردگی پروتئین‌ها آنزیم PDI می‌باشد که دیده شده در بیماران دچار اسکلروز جانبی آمیوتروفیک به صورت S -نیتروزیله است و همین امر موجب مهار این آنزیم و در نتیجه افزایش میزان تجمع mSOD1 می‌شود. در ضمن گفته می‌شود که S -نیتروزیله شدن آنزیم مذکور نه تنها در فرم‌های خانوادگی این بیماری بلکه در فرم‌های تک‌گیر نیز دیده می‌شود (۶۸). شواهد نشان می‌دهند که نشانگرهای استرس اکسیداتیو در نخاع و مایع مغزی -نخاعی بیماران دچار اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و جهش در آنزیم SOD1 منجر به ۲۰٪ موارد خانوادگی این بیماری می‌شود. با این حال، مکانیسم دقیقی که از طریق آن جهش در SOD1 موجب تخریب نورون حرکتی می‌شود شناخته نشده و شروع کنندهٔ استرس اکسیداتیو در موارد غیر از جهش SOD1 هنوز نامعلوم است. اگرچه استفاده از برخی آنتی‌اکسیدان‌ها اثرات بالقوه مفیدی در مدل‌های حیوانی نشان داده است اما آزمایش‌های بالینی درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها ناامید کننده بوده است (۶۹).

مطالعات آزمایشگاهی و کالبد شناسی در اسکلروز جانبی آمیوتروفیک نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در تخریب نورون حرکتی و اختلال آستروسیت بازی می‌کند. نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو در مایع مغزی -نخاعی، پلاسما، ادرار بیماران دچار اسکلروز جانبی آمیوتروفیک افزایش یافته و بیانگر این مسئله است که استرس اکسیداتیو غیر طبیعی خارج از سیستم عصبی مرکزی ایجاد شده است. با پیشرفت بیماری، کمبود مواد غذایی، کاشکسی، استرس روانی و اختلال تنفسی، استرس اکسیداتیو هم وخیم‌تر می‌شود. شواهد آزمایشگاهی، پاتولوژیک و اپیدمیولوژیک به روشنی از این فرضیه حمایت می‌کنند که استرس اکسیداتیو نقش مرکزی در فرایند پاتوژنیک (به‌ویژه در افرادی که استعداد ژنتیکی دارند) بازی می‌کند (۷۰).

فریدریک آتاکسیا

این بیماری معمول‌ترین فرم آتاکسی‌ها بوده و مشخصات آن شامل تحلیل عصبی، کاردیومیوپاتی و دیابت می‌باشد. گفته می‌شود علت این بیماری نقص در ژن میتوکندریایی فراتاکسین[54] می‌باشد که در نتیجهٔ افزایش تعداد سه نوکلئوتید GAA در اینترون ژن مذکور است. برای توضیح پاتوفیزیولوژی این بیماری فرضیات

[52] Forkhead box O3
[53] Mutated form of Cu,Zn-superoxide dismutase
[54] Frataxin

متعددی وجود دارد که در این میان، می‌توان به نقش استرس اکسیداتیو اشاره نمود. دیده شده که در این بیماری به دلیل نبود فراتاکسین، آنزیم میتوکندریایی آکونیتاز در اثر استرس اکسیداتیو غیرفعال می‌شود. این مورد معمولاً در طی فرایند پیری رخ می‌دهد (۷۱). به‌علاوه، کاهش تولید فراتاکسین موجب تجمع آهن در میتوکندری، اختلال آنزیم‌های میتوکندریایی دارای Fe-S و افزایش تولید رادیکال آزاد به واسطهٔ واکنش فنتون می‌شود. گزارش‌های اخیر، این فرضیه را به چالش کشیده و پیشنهاد کرده‌اند که نقش استرس اکسیداتیو در این بیماری جزئی بوده و بدین ترتیب سودمندی راهبردهای[55] درمان آنتی اکسیدانی را زیر سؤال برده‌اند. بر همین اساس، Armstrong و همکارانش طبق بررسی‌های خود پیشنهاد می‌کنند که این تناقض آشکار نتیجهٔ شیمی ناهمگون گونه‌های واکنشگر اکسیژن، ساختارهای سلولی اصلی درگیر و پاسخ‌های کلی سلولی به گونه‌های واکنشگر اکسیژن است. آن‌ها در نهایت با مطالعات خود نتیجه گرفتند که استرس اکسیداتیو فاکتور تعیین کنندهٔ اصلی در پاتولوژی فریدریک آتاکسی است. بنابراین اظهار داشتند که درمان‌های آنتی اکسیدانی می‌توانند جزو راهبردهای درمانی اصلی در نظر گرفته شوند (۷۲).

Rosella و همکارانش نشان دادند که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی از قبیل اسیدهای چرب با چندین پیوند دوگانه دوتریومی (dPUFA)[56] که سلول را در مقابل آسیب ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی محافظت می‌کند و القاء کننده‌های مسیر آنتی اکسیدانی Nrf2 در سلول‌های فیبروبلاست مدل‌های موشی این بیماری به طور معنی‌داری سبب کاهش حساسیت این سلول‌ها به استرس اکسیداتیو می‌شود که این می‌تواند منجر به کاهش عدم تعادل انرژی در میتوکندری و مرگ سلولی خواهد شد (۷۳). گانگلیون ریشهٔ پشتی محل اولیهٔ تحلیل عصبی در این بیماری است. مطالعات نشان داده که بیان بسیاری از ژن‌های مربوط به آنتی‌اکسیدان‌ها از قبیل پراکسی ردوکسین‌ها، گلوتاردوکسین‌ها و گلوتاتیون S –ترانسفراز و Nrf2 در گانگلیون ریشهٔ پشتی در موش‌های مدل این بیماری به طور چشمگیری کاهش یافته بود. بنابراین نتایج، فرض محققان بر این است که کاهش و یا کمبود فراتاکسین مکانیسمی است که موجب کاهش بیان Nrf2 و در شرایط in-vivo و در نتیجه حساسیت بافت‌های هدف به استرس اکسیداتیو و در نهایت شروع تحلیل عصبی خواهد شد (۷۴).

آتاکسیا تلانژکتازیا

آتاکسیا تلانژکتازیا (AT)[57] یکی از اختلالات ناپایداری ژنومی ارثی مغلوب است که تظاهرات بالینی آن شامل تحلیل عصبی، نقص سیستم ایمنی، حساسیت به تابش یونیزه کننده، ناپایداری ژنتیکی و مستعد شدن به سرطان می‌باشد. گفته می‌شود ژنی که در این بیماری تحت تأثیر قرار می‌گیرد ATM[58] (جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا) است که پروتئین کینازی را کد می‌کند که نقش مهمی در پیام‌رسانی و ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DNA پس از تابش یونیزه کننده بازی می‌کند. عقیده بر این است که در پس زمینهٔ این بیماری استرس اکسیداتیو نقش داشته و در بافت‌هایی مانند مخچه که پاتولوژی بیماری را نشان می‌دهند، فعال شدن مزمن مسیرهای پاسخ استرسی دیده شده است. بسیاری از جنبه‌های فنوتیپ مربوط به این بیماری را می‌توان به یک پاسخ ناقص به آسیب DNA نسبت داد. استرس اکسیداتیو ممکن است مستقیماً نتیجهٔ تجمع آسیب در DNA بافت‌های تحت تأثیر باشد. ژن جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا هم ممکن است نقشی مضاعف در احساس یا تعدیل هومئوستاز حالت اکسیداسیون-احیاء داشته باشد (۷۵).

گفته می‌شود جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا، اختلال سلول اندوتلیالی القاء شده توسط استرس اکسیداتیو و پیری نابالغ این سلول‌ها را تنظیم می‌کند. استرس اکسیداتیو از طریق فعالسازی یا فسفریلاسیون جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا توسط مسیر Akt/p53/p21، پیری را در سلول‌های اندوتلیال القاء می‌کند. این کار در سلول‌هایی که ژن جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا در آن‌ها ناک اوت شده دیده نمی‌شود (۷۶). با تحریک گیرندهٔ لنفوسیت‌های T، سلول‌های T فاقد جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا و سلول‌های T طبیعی که جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا در آن‌ها مهار شده است به جای تکثیر به سمت آپوپتوز می‌روند. گفته می‌شود که طی فعال شدن گیرنده برای شروع تکثیر لنفوسیت‌های T، با برداشتن و از بین رفتن گونه‌های واکنشگر اکسیژن، آپوپتوز مهار خواهد شد. بنابراین، نظر بر این است که جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا با تنظیم پاسخ به گونه‌های واکنشگر اکسیژن تولید شده به دنبال فعال شدن لنفوسیت‌های T، نقش مهمی را در تکثیر این لنفوسیت‌ها بازی می‌کند. در نتیجه، ناتوانی سلول‌های T فاقد جهش یافتهٔ آتاکسیا تلانژکتازیا در کنترل پاسخ به گونه‌های واکنشگر اکسیژن‌ها، اساس مولکولی نقص ایمنی مربوط به بیماران دچار آتاکسیا تلانژکتازیا است (۷۷).

با این حال، برخی مطالعات نشان می‌دهند که استرس اکسیداتیو نمی‌تواند نقش خیلی مهمی در این بیماری داشته باشد. به طوری که daSilva و همکارانش با مطالعاتی که بر روی ۱۴ بیمار AT و ۱۴ کنترل سالم

[55] Strategies
[56] Polyunsaturated fatty acids
[57] Ataxia telangiectasia
[58] Ataxia telangiectasia mutated

انجـام دادنـد، نشـان دادنـد کـه بـا وجـود سـوء تغذیـه و وزن بسـیار کـم، غلظـت MDA، رتینـول، بتـا کاروتـن و روی موجـود در نمونـهٔ سـرم و اریتروسـیت افـراد بیمـار مشـابه افـراد سـالم بـوده و تفـاوت معنـی‌داری را نشـان نمی‌دهنـد (۷۸) Paolo Degan و همکارانـش نیـز بـا بررسـی برخـی نشـانگرهای اسـترس اکسـیداتیو در خـون افـراد بیمـار در مقایسـه بـا افـراد سـالم، اظهـار داشـتند کـه هیچ‌گونـه افزایـش معنـی‌داری در ایـن نشـانگرهای زیسـتی در افـراد بیمـار در مقایسـه بـا افـراد سـالم دیـده نشـد و پیشـنهاد کردنـد کـه کاهـش سـطح گلوتاتیـون اکسـیده (GSSG) و متیـل گلـی اکسـال (MGIx)[59] در افـراد بیمـار نشـان دهنـدهٔ یـک پاسـخ تطابـق بـه وضعیـت پراکسـیدانی در ارگان‌هـای هـدف مربـوط بـه ایـن بیمـاری اسـت (۷۹).

نتیجه‌گیری

مطالعـات فراوانـی نشـان می‌دهنـد کـه اسـترس اکسـیداتیو نقـش مرکـزی و تعییـن کننـده‌ای در بیماریزایـی بیماری‌هـای تحلیـل برنـدهٔ عصبـی بـازی می‌کنـد. بـا ایـن حـال، برخـی مطالعـات نیـز ایـن مسـئله را رد نمـوده و مؤثـر بـودن اسـترس اکسـیداتیو را در ایـن بیماری‌هـا زیـر سـؤال می‌برنـد (۷۴). بـا وجـود اینکـه در ایـن مقالـه سـعی بـر ایـن بـود کـه بـه طـور مختصـر بـه مکانیزم‌هـای مولکولـی درگیـر در بیماریزایـی بیماری‌هـای تحلیـل برنـدهٔ عصبـی کـه بـا اسـترس اکسـیداتیو مرتبـط هسـتند اشـاره شـود، امـا هنـوز نمی‌تـوان بـه طـور دقیـق در مـورد نقـش ایـن مولکول‌هـا و مسـیرهای پیام‌رسـانی در اسـترس اکسـیداتیو القایـی در ایـن بیماری‌هـا سـخن گفـت؛ بـه طـور مثـال، مطالعـات انجـام گرفتـه در برخـی از بیماری‌هـای تحلیـل برنـدهٔ عصبـی نشـان می‌دهـد کـه برخـی سـیرتوئین‌ها هـم مدل‌هـای حیوانـی و هـم سـلول‌ها را از برخـی مولکول‌هـای سـمی حفاظـت می‌کننـد، بـا ایـن حـال نتایـج مطالعـات اخیـر در ایـن زمینـه بسـیار بحـث انگیـز و متفـاوت اسـت و گفتـه می‌شـود کـه در اثـر بـه راه افتـادن مسـیرهای متفـاوت فعالسـازی سـیرتوئین‌ها، هـم فعـال شـدن و هـم مهـار یـک پروتئیـن سـیرتوئین خـاص می‌توانـد اثـرات محافظتـی بـرای نـورون داشـته باشـد (۵۹). در نهایـت، بـا وجـود اینکـه هنـوز در مـورد نقـش مؤثـر اسـترس اکسـیداتیو در برخـی از بیماری‌هـای تحلیـل برنـدهٔ عصبـی بحـث وجـود دارد، امـا می‌تـوان در کنـار انجـام مطالعـات بیشـتر در مـورد نقـش اسـترس اکسـیداتیو در بیماریزایـی ایـن بیماری‌هـا، از درمان‌هـای آنتـی اکسـیدانی به‌عنـوان تعدیـل کننـده در ایـن بیماری‌هـا اسـتفاده نمـود.

منابع

1. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. Annu Rev Genet. 2005; 39: 359.

2. Rivas -Arancibia S, Gallegos-Ríos C, Briseño DF, Rodríguez-Martínez E, Ferreira-Garcidueñas E, Navarro L, et al. Oxidative stress and neurodegenerative disease: INTECH. 2011; 14(1): 32-8.

3. Melo A, Monteiro L, Lima RM, de Oliveira DM, de Cerqueira MD, El-Bachá RS. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2011; 2011: 1-14.

4. Yun H-Y, Dawson VL, Dawson TM. Neurobiology of nitric oxide. Crit Rev Neurobiol. 1996; 10(3-4): 291-316.

5. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. Neurobiol Aging. 2002; 23(5): 655-64.

6. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. Ann Neurol. 1992; 32(S1): S22-S7.

7. Pan X-d, Zhu Y-g, Lin N, Zhang J, Ye Q-y, Huang H-p, et al. Microglial phagocytosis induced by fibrillar β-amyloid is attenuated by oligomeric β-amyloid: implications for Alzheimer's disease. Molecular Neurodegeneration. 2011; 6(1): 1-18.

8. Sevcsik E, Trexler AJ, Dunn JM, Rhoades E. Allostery in a disordered protein: oxidative modifications to α-synuclein act distally to regulate membrane binding. J Am Chem Soc. 2011; 133(18): 7152-8.

9. Lee J, Kosaras B, Del Signore SJ, Cormier K, McKee A, Ratan RR, et al. Modulation of lipid peroxidation and mitochondrial function improves neuropathology in Huntington's disease mice. Acta Neuropathol. 2011; 121(4): 487-98.

10. Zhao W, Varghese M, Yemul S, Pan Y, Cheng A, Marano P, et al. Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1Î±) improves motor performance and survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Mol Neurodegener. 2011; 6(1): 1-8.

11. Witherick J, Wilkins A, Scolding N, Kemp K. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. Autoimmune diseases. 2010; 2011: doi: 10.4061/2011/164608.

12. Floyd RA, Towner RA, He T, Hensley K, Maples

[59] Methyl glyoxylate

KR. Translational research involving oxidative stress and diseases of aging. Free Radic Biol Med. 2011; 51(5): 931-41.

13. Doroshow J, Hochstein P. Redox cycling and the mechanism of action of antibiotics in neoplastic diseases. Pathology of oxygen: Academic Press. New York: 1982. p. 245-59.

14. Krumova K, Cosa G. Overview of Reactive Oxygen Species. 2016; 1(1): 1-21.

15. Jahanbazi Jahan-Abad, Ali, Parastoo Morteza-zadeh, Sajad Sahab Negah, Ali Gorji. Curcumin attenuates harmful effects of arsenic on neural stem/progenitor cells. AJP. .2017: 1-11.

16. Searing DA, Rabinovitch N. Environmental pollution and lung effects in children. Curr Opin Pediatr. 2011; 23(3): 314-8.

17. Zawia NH, Lahiri DK, Cardozo-Pelaez F. Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. Free Radic Biol Med. 2009; 46(9): 1241-9.

18. Creţu D-I, Sovrea A, Ignat R, Filip A, Bidian C, Creţu A. Morpho-pathological and physiological changes of the brain and liver after ozone exposure. Curr Opin Pediatr. 2010; 51(4): 701-6.

19. Massey V, Schopfer L, Nishino T. Differences in protein structure of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase revealed by reconstitution with flavin active site probes. Free Radical Bio Med. 1989; 264(18): 10567-73.

20. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. The Journal of physiology. 2003; 552(2): 335-44.

21. Al Ghouleh I, Khoo NK, Knaus UG, Griendling KK, Touyz RM, Thannickal VJ, et al. Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease: new concepts in reactive oxygen species signaling. Free Radic Biol Med. 2011; 51(7): 1271-88.

22. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. Free Radic Biol Med. 2016. doi: 10.1016/j.

23. Araki T, Kumagai T, Tanaka K, Matsubara M, Kato H, Itoyama Y, et al. Neuroprotective effect of riluzole in MPTP-treated mice. Brain Research. 2001; 918(1): 176-81.

24. Jiang Z, Hu Z, Zeng L, Lu W, Zhang H, Li T, et al. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? Free Radic Biol Med. 2011; 50(8): 907-17.

25. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. The Am J Med. 1994; 97(3): S5-S13.

26. Ferrari CKB. Free radicals, lipid peroxidation and antioxidants in apoptosis: implications in cancer, cardiovascular and neurological diseases. Biologia Bratislava. 2000; 55(6): 581-90.

27. Ian H. Enols and enolates- the michael additions. University of Calgary. http://en.wikipedia.org/wiki/Michael_addition#cite_note-0 . 2008.

28. Keller JN, Pang Z, Geddes JW, Begley JG, Germeyer A, Waeg G, et al. Impairment of glucose and glutamate transport and induction of mitochondrial oxidative stress and dysfunction in synaptosomes by amyloid β-peptide: Role of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. J Neurochem. 1997; 69(1): 273-84.

29. Ermak G, Davies KJ. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. Mol Immunol. 2002; 38(10): 713-21.

30. Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms. NeuroMolecular Med. 2003; 3(2): 65-94.

31. Halima SB, Mishra S, Raja KMP, Willem M, Baici A, Simons K, et al. Specific inhibition of β-secretase processing of the Alzheimer disease amyloid precursor protein. Cell Rep. 2016; 14(9): 2127-41.

32. Ahmadi J, Jahanbazi Jahan Abad A, Barahimi A, Atashi A. Introduction of Long Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Central Nervous System Disorders. Neurosci J Shefaye Khatam. 2015 :98-112.

33. Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, Lamprecht M, Schroecksnadel K, Leblhuber F, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Free Radical Res. 2008; 42(7): 633-8.

34. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. Free Radic Biol Med. 2013; 62: 157-69.

35. Turunc Bayrakdar E, Uyanikgil Y, Kanit L, Koylu E, Yalcin A. Nicotinamide treatment reduces the levels of oxidative stress, apoptosis, and PARP-1 activity in Aβ (1–42)-induced rat model of Alzheimer's disease. Free

Radical Res. 2014; 48(2): 146-58.

36. Chiarugi A. Intrinsic mechanisms of poly (ADP-ribose) neurotoxicity: three hypotheses. Neurotoxicology. 2005; 26(5): 847-55.

37. Strosznajder JB, Czapski GA, Adamczyk A, Strosznajder RP. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 in amyloid beta toxicity and Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2012; 46(1): 78-84.

38. Matsumura A, Emoto MC, Suzuki S, Iwahara N, Hisahara S, Kawamata J, et al. Evaluation of oxidative stress in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by in vivo electron paramagnetic resonance imaging. Free Radic Biol Med. 2015; 85: 165-73.

39. Wang S-w, Yang S-g, Liu W, Zhang Y-x, Xu P-x, Wang T, et al. Alpha-tocopherol quinine ameliorates spatial memory deficits by reducing beta-amyloid oligomers, neuroinflammation and oxidative stress in transgenic mice with Alzheimer's disease. Behav Brain Res. 2016; 296: 109-17.

40. Hritcu L, Stefan M, Brandsch R, Mihasan M. Enhanced behavioral response by decreasing brain oxidative stress to 6-hydroxy-l-nicotine in Alzheimer's disease rat model. Neurosci Lett. 2015; 591: 41-7.

41. Forestier A, Douki T, De Rosa V, Béal D, Rachidi W. Combination of Aβ secretion and oxidative stress in an alzheimer-like cell line leads to the over-expression of the nucleotide excision repair proteins ddb2 and XPC. Int J Mol Sci. 2015; 16(8): 17422-44.

42. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease. Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 85-94.

43. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Alzheimer's disease: The effect of nrf2 signaling pathway on cell death caused by oxidative stress. Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 145-56.

44. Mota SI, Costa RO, Ferreira IL, Santana I, Caldeira GL, Padovano C, et al. Oxidative stress involving changes in Nrf2 and ER stress in early stages of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(7): 1428-41.

45. Hernández-Zimbrón L, Rivas-Arancibia S. Oxidative stress caused by ozone exposure induces β-amyloid 1–42 overproduction and mitochondrial accumulation by activating the amyloidogenic pathway. Neuroscience. 2015; 304: 340-8.

46. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. Hum Mol Genet. 2007; 16(2): R183-94.

47. Moszczynska A, Yamamoto BK. Methamphetamine oxidatively damages parkin and decreases the activity of 26S proteasome in vivo. J Neurochem. 2011; 116(6): 1005-17.

48. Siddiqui A, Rane A, Rajagopalan S, Chinta SJ, Andersen JK. Detrimental effects of oxidative losses in parkin activity in a model of sporadic Parkinson's disease are attenuated by restoration of PGC1alpha. Neurobiol Dis. 2016; 93: 115-20.

49. Tsang AH, Lee Y-I, Ko HS, Savitt JM, Pletnikova O, Troncoso JC, et al. S-nitrosylation of XIAP compromises neuronal survival in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(12): 4900-5.

50. Ryan SD, Dolatabadi N, Chan SF, Zhang X, Akhtar MW, Parker J, et al. Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1α transcription. Cell. 2013; 155(6): 1351-64.

51. Tsai K-L, Cheng Y-Y, Leu H-B, Lee Y-Y, Chen T-J, Liu D-H, et al. Investigating the role of sirt1-modulated oxidative stress in relation to benign paroxysmal positional vertigo and Parkinson's disease. N Neurobiol Aging. 2015; 36(9): 2607-16.

52. Varçin M, Bentea E, Michotte Y, Sarre S. Oxidative stress in genetic mouse models of Parkinson's disease. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012. doi: 10.1155/2012/624925.

53. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. Exp Neurobiol. 2013; 22(1): 11-7.

54. Keum JW, Shin A, Gillis T, Mysore JS, Elneel KA, Lucente D, et al. The HTT CAG-expansion mutation determines age at death but not disease duration in huntington disease. Am J Hum Genet. 2016; 98(2): 287-98.

55. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. Physiol Rev. 2010; 90(3): 905-81.

56. Berggren KL, Chen J, Fox J, Miller J, Dodds L, Dugas B, et al. Neonatal iron supplementation potentiates oxidative stress, energetic dysfunction and neurodegeneration in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. Redox Biol. 2015; 4: 363-74.

57. Ju T-C, Chen H-M, Chen Y-C, Chang C-P, Chang C, Chern Y. AMPK-α1 functions downstream of oxidative stress to mediate neuronal atrophy in Huntington's disease. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842(9): 1668-80.

58. Ribeiro M, Rosenstock TR, Oliveira AM, Oliveira CR, Rego AC. Insulin and IGF-1 improve mitochondrial function in a PI-3K/Akt-dependent manner and reduce mitochondrial generation of reactive oxygen species in Huntington's disease knock-in striatal cells. Free Rad Biol Med. 2014; 74: 129-44.

59. Naia L, Rego AC. Sirtuins: double players in Huntington's disease. Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(10): 2183-94.

60. Labbadia J, Morimoto RI. Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts. Trends Biochem Sci. 2013; 38(8): 378-85.

61. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. Brain. 2011; 134(7): 1914-24.

62. Pasquali L, Pecori C, Lucchesi C, LoGerfo A, Iudice A, Siciliano G, et al. Plasmatic oxidative stress biomarkers in multiple sclerosis: relation with clinical and demographic characteristics. Clin biochem. 2015; 48(1): 19-23.

63. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero OK, Ramírez-Anguiano AC, Flores-Alvarado LJ, Ramírez-Ramírez V, et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. Clin Dev Immunol. 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/708659.

64. Rice C, Sun M, Kemp K, Gray E, Wilkins A, Scolding N. Mitochondrial sirtuins–a new therapeutic target for repair and protection in multiple sclerosis. EUR J Neurosci. 2012; 35(12): 1887-93.

65. Emamgholipour S, Hossein-nezhad A, Sahraian MA, Askarisadr F, Ansari M. Evidence for possible role of melatonin in reducing oxidative stress in multiple sclerosis through its effect on SIRT1 and antioxidant enzymes. Life Sci. 2016; 145: 34-41.

66. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet. 2011; 377(9769): 942-55.

67. Hayashi Y, Homma K, Ichijo H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. Adv Biol Regul. 2016; 60: 95-104.

68. Jeon GS, Nakamura T, Lee J-S, Choi W-J, Ahn S-W, Lee K-W, et al. Potential effect of S-nitrosylated protein disulfide isomerase on mutant SOD1 aggregation and neuronal cell death in amyotrophic lateral sclerosis. Mol Neurobiol. 2014; 49(2): 796-807.

69. Barber SC, Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. Free Radic Biol Med. 2010; 48(5): 629-41.

70. D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Free Radic Biol Med. 2013; 65: 509-27.

71. Llorens JV, Navarro JA, Martínez-Sebastián MJ, Baylies MK, Schneuwly S, Botella JA, et al. Causative role of oxidative stress in a Drosophila model of Friedreich ataxia. FASEB J. 2007; 21(2): 333-44.

72. Armstrong JS, Khdour O, Hecht SM. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? a radical question. FASEB J. 2010; 24(7): 2152-63.

73. Abeti R, Uzun E, Renganathan I, Honda T, Pook MA, Giunti P. Targeting lipid peroxidation and mitochondrial imbalance in Friedreich's ataxia. Pharmacol Res. 2015; 99: 344-50.

74. Shan Y, Schoenfeld RA, Hayashi G, Napoli E, Akiyama T, Iodi Carstens M, et al. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model. Antioxid Redox Signal. 2013; 19(13): 1481-93.

75. Watters DJ. Oxidative stress in ataxia telangiectasia. Redox Rep. 2003; 8(1): 23-9.

76. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R. Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence. J Biol Chem. 2010; 285(38): 29662-70.

77. Bagley J, Singh G, Iacomini J. Regulation of oxidative stress responses by ataxia-telangiectasia mutated is required for T cell proliferation. J Immunol. 2007; 178(8): 4757-63.

78. Da Silva R, dos Santos-Valente E, Scomparini FB, Sarni RS, Costa-Carvalho B. The relationship between nutritional status, vitamin A and zinc levels and oxidative stress in patients with ataxia-telangiectasia. Allergol Immunopathol (Madr). 2014; 42(4): 329-35.

79. Degan P, d'Ischia M, Pallardó FV, Zatterale A, Brusco A, Calzone R, et al. Glutathione levels in blood from ataxia telangiectasia patients suggest in vivo adaptive mechanisms to oxidative stress. Clin Biochem. 2007; 40(9): 666-70.