Neurotransmitters Play as a Key Role in Adult Neurogenesis

Vahid Hajali[1, 2], Hamid Reza Moradi[3], Sajad Sahab Negah[2, 4*]

[1]Quchan Higher Health Education Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2]Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3]Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary, University of Tehran, Tehran, Iran
[4]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **17 Dec 2017** ***Revised:*** **11 Apr 2018** ***Accepted:*** **26 May 2018**

ABSTRACT

Introduction: New neurons are constantly created in specific areas of the adult brain and functionally integrated into neuronal networks. Neural stem cells exist in specific microenvironments in the brain called the stem cell niches. It has been shown that neurotransmitters provide vital components of the niche signals and modulate several aspects of neurogenesis. It has been demonstrated that changes in neurotransmitter signaling may influence adult neurogenesis. Further works are required to clarify how neurotransmitter signaling pathways control neurogenesis. ***Conclusion:*** In this review, we discuss how neurotransmitter signaling regulates the development of new functional neurons. We also review the potential roles of neurotransmitters for cell therapy.

Key words:

1. Neurogenesis
2. Neurotransmitter Agents
3. Cell- and Tissue-Based Therapy

***Corresponding Author:** Sajad Sahab Negah

E-mail: *sahabnegahs@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

نوروترانسمیترها نقشی کلیدی در نورون‌زایی بالغین ایفاء می‌کنند

وحید حاج علی[۱،۲]، حمید رضا مرادی[۳]، سجاد سحاب نگاه[۲،۴*]

[۱]مجتمع آموزش عالی سلامت قوچان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲]گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳]گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۶ آذر ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۲۲ فروردین ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۵ خرداد ۱۳۹۷

چـــــکیده

مقدمه: نورون‌های جدید به صورت دائم در مناطق خاصی از مغز بزرگسالان تولید می‌شوند و به صورت عملکردی به شبکه‌های نورونی متصل می‌شوند. سلول‌های بنیادی عصبی در محیط‌های اختصاصی در مغز کنام سلول‌های بنیادی نامیده می‌شوند. نشان داده شده است که نوروترانسمیترها اجزای حیاتی سیگنال‌های کنام را فراهم می‌کنند و از چند جنبهٔ مختلف نورون‌زایی را تحریک می‌کنند. ثابت شده است که تغییر در سیگنال‌های نوروترانسمیتر ممکن است بر روی نورون‌زایی بزرگسالان تأثیر بگذارد. برای مشخص کردن اینکه چگونه مسیرهای پیام‌دهی نوروترانسمیترها، نورون‌زایی را کنترل می‌کنند، کارهای بیشتری لازم است. ***نتیجه‌گیری:*** در این مقالهٔ مروری ما در مورد اینکه چگونه پیام‌دهی نوروترانسمیتر تکامل نورون‌های جدید کاربردی را تنظیم می‌کند، بحث می‌کنیم. ما همچنین نقش بالقوهٔ نوروترانسمیترها برای سلول درمانی را بررسی می‌کنیم.

کلید واژه‌ها:
۱. نورون‌زایی
۲. عوامل نوروترانسمیتر
۳. درمان بر پایهٔ سلول و بافت

* **نویسنده مسئول: سجاد سحاب نگاه**
آدرس الکترونیکی: *sahabnegahs@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

مقدمه

"در مراکز عصبی بالغین مسیرهای عصبی ثابت و تغییر ناپذیرند. هر چیزی می‌میرد و باز تولید نخواهد شد" (۱). این ادعا پایه و اساس یک عقیدهٔ متعصب علمی[1] را تشکیل داده بود که نورون‌زایی[2] در مغز انسان بالغ رخ نمی‌دهد. این عقیده به مدت هفتاد سال مخالفی نداشت. نتیجه چنین باوری این بود که هیچ امیدی برای بهبود بیماران مبتلا به آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] قابل تصور نخواهد بود. ولی بر اساس مطالعات جدید در زمینهٔ نورون‌زایی در مغز بالغ این پارادیگم در دههٔ گذشته به طور قابل توجهی تغییر کرده است. شواهد بسیار اولیه از نورون‌زایی پس از تولد[4] به حدود سال‌های ۱۸۹۰ بر می‌گردد اما Joseph Altman در سال ۱۹۶۲ اولین فردی بود که تولید سلول‌های تازه را در مغز جوندگان کشف کرد و سپس این یافته توسط Michel Caplan تأیید شد (۲، ۳). زمانی که Fernando Nottebohm نشان داد قناری‌ها هر ساله در فصل جفتگیری قادر هستند آوازهای جدید یاد بگیرند در حالی که نورون‌های تازهٔ زیادی در این فصل در هیپوکامپ آن‌ها شکل می‌گیرد، پدیدهٔ نورون‌زایی در مغز بالغ از مرحلهٔ تردید به یقین تبدیل شد (۴). اکنون مطالعات زیادی شکل‌گیری مداوم نورون‌های جدید را در مغز گونه‌های مختلف از جمله پریمات‌ها و انسان اثبات کرده‌اند (۵). از طرفی هم بیان شده است نورون‌زایی هیپوکامپ در بزرگسالان به میزان قابل توجهی در مقایسه با کودکان کاهش می‌یابد. به طوری که تعداد پیش‌سازهای تکثیری و نورون‌های جوان در شکنج دندانه‌دار در طول سال اول زندگی به‌شدت کاهش می‌یابد و تنها تعداد کمی از نورون‌های جوان جدا شده در ۷ و ۱۳ سالگی مشاهده می‌شوند. در بزرگسالان مبتلا به صرع و بزرگسالان سالم، نورون‌های جوان در شکنج دندانه‌دار شناسایی نشدند (۶). در همین راستا، مطالعات نشان داده‌اند که آسیب‌های تروماتیک و ایسکیمیک به مغز باعث تحریک نورون‌زایی می‌شود که این باعث افزایش امید برای بهبود عملکرد بیماران با آسیب‌های CNS شده است (۷). در مطالعه‌ای نشان داده شد که استفاده از عصارهٔ بافتی مغزی آسیب دیده پس از ضربه می‌تواند باعث تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی شود (۸).

شناسایی مکانیسم‌های تنظیم‌کننده و پیش‌برندهٔ نورون‌زایی در مغز بالغ در شرایط پایه و آسیب‌های مغزی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است چرا که این اطلاعات می‌تواند در پیشرفت راهبردهای درمانی برای جایگزین کردن سلول‌های آسیب‌دیده در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ مغزی و همچنین آسیب‌های مغزی نقش بسزایی ایفاء کند. عوامل[5] متعددی از جمله عوامل رشد[6] (۹، ۱۰)، فعالیت نورونی آندروژن (۱۱)، محیط غنی[7] (۱۲) و خواب (۱۳) می‌توانند بر قابلیت مغز بالغ برای تولید سلول‌های جدید تأثیر بگذارند. این مطالعه به بررسی پدیدهٔ نورون‌زایی در مغز بالغ، عوامل مؤثر بر تنظیم آن، روش‌های بررسی آن و همچنین بر اهمیت عملکردی این پدیده در شرایط پایه و آسیب مغزی می‌پردازد.

کنام‌های نورون‌زایی

نورون‌زایی در مغز پستانداران بالغ در تمام طول حیات آن‌ها ادامه یافته و تاکنون ثابت شده است که نواحی خاصی حاوی سلول‌های بنیادی می‌باشند که می‌توان به ناحیهٔ تحت بطنی بطن‌های جانبی (SVZ)[8]، ناحیهٔ تحت گرانولار (SGZ)[9] شکنج دندانه‌دار در هیپوکامپ، ناحیهٔ تحت کالوزال (SCZ)[10] که بین جسم پینه‌ای و نواحی CA1 و CA2 هیپوکامپ قرار دارد (۱۴) و همچنین ناحیهٔ میانی -پایه‌ای هیپوتالاموس در مجاورت با دیوارهٔ بطن سوم اشاره نمود (۱۵). نورون‌هایی که در ناحیهٔ SVZ موجود بالغ تولید می‌شوند در یک مسیر قدامی طولانی مهاجرت کرده (RMS)[11] و به نورون‌های گرانوله و پری‌گلومرولار در پیاز بویایی تبدیل می‌شوند. نورون‌هایی که در ناحیهٔ SGZ متولد می‌شوند به لایهٔ سلولی گرانولی شکنج دندانه‌دار مهاجرت کرده و به سلول‌های گرانولی دندانه‌ای تبدیل می‌شوند (تصویر ۱)-(۱۶). اخیراً نشان داده شده است که نورون‌زایی در ناحیهٔ هیپوتالاموس می‌تواند بر روند پیری تأثیر داشته باشد به طوری که کاهش سلول‌های بنیادی با تسریع پیری و افزایش آن باعث تأخیر در پیری خواهد شد (۱۵).

ناحیهٔ سلول‌های بنیادی عصبی (NSC)[12] به‌عنوان کنام[13] نوروژنیک مطرح است که حاوی عوامل لازم برای تمایز و تلفیق نورون‌های تازه متولد شده می‌باشد. در کنام ناحیهٔ SGZ آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و سایر انواع نورون‌ها قرار دارند. آستروسیت‌ها باعث پیشبرد تمایز دودمان‌های هیپوکامپ و تلفیق نورون‌های تازه متولد شده در این ناحیه می‌شوند (۱۷). لذا آستروسیت‌های هیپوکامپ ممکن است نقش مهمی در نورون‌زایی این ناحیه داشته باشند. سلول‌های اجدادی SVZ در مجاورت لایهٔ اپاندیم بطن‌های جانبی واقع هستند. سلول‌های اپاندیم پروتئین Noggin را بیان می‌کنند که این پروتئین باعث پیشبرد نورون‌زایی در این ناحیه می‌شود (۱۸). همچنین فیبرهای دوپامینرژیک در مجاورت

[1] Scientific dogma
[2] Neurogenesis
[3] Central nervous system
[4] Postnatal
[5] Factors
[6] Growth factors
[7] Environmental enrichment
[8] Sub ventricular zone
[9] Sub granular zone
[10] Subcallosal zone
[11] Rostral migratory stream
[12] Neural stem cells
[13] Niches

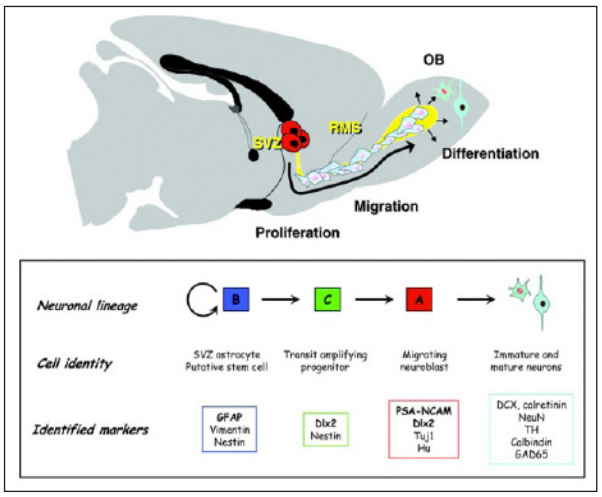
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

سلول‌های پیش‌ساز SVZ واقع هستند که پیام‌دهی[14] این نورون‌ها می‌توانند تکثیر سلول‌ها را در این ناحیه از طریق گیرنده‌های D2 پیش ببرد (۲۰، ۱۹). از آنجایی که سلول‌های تکثیرپذیر و سلول‌های پیش‌ساز نورونی در کنام‌های نورن‌زایی مجاورت شدیدی با عروق خونی دارند لذا عوامل مشتق از عروق خونی نیز ممکن است نقش مستقیمی بر دودمان‌های عصبی بالغ داشته باشد (۲۱). انفوزیون عامل رشد مشتق از اندوتلیوم عروق (VEGF)[15] باعث تسهیل تکثیر سلولی در کنام سلول‌های بنیادی شده است در صورتی که آنتاگونیست گیرندهٔ آن باعث توقف تکثیر سلولی شده است (۲۲). در کل هر گونه مولکول قابل انتشار که به وسیلهٔ سلول‌های موضعی تولید شود می‌تواند بر سلول‌های پیش‌ساز نورونی این نواحی تأثیرگذار باشد. سلول‌های همسایه نیز می‌توانند از طریق ارتباط مستقیم سلول به سلول، مدارهای نورونی و یا سیناپس بر این فرایند تأثیر بگذارند. لذا نورون‌زایی در بالغین تحت تأثیر یک سیستم تنظیمی پیچیده قرار دارد که به صورت خلاصه می‌توان به آن‌ها اشاره کرد (۱۶).

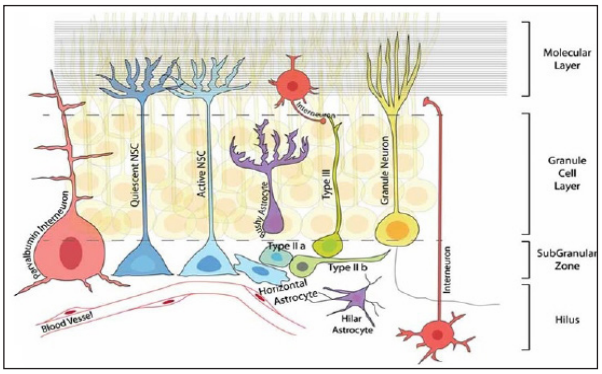
سلول‌های عصبی ریشه‌ای و اجدادی بالغ

این سلول‌ها در CNS بالغین می‌توانند خود به خود تجدید شده و به انواع سلول‌های عصبی شامل نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها متمایز شوند. دو نوع دودمان نورونی بر اساس ریخت‌شناسی ویژه و بیان نشانگر[16] مولکولی منحصر بفرد در SGZ قابل شناسایی می‌باشد. نوع یک زوائد شعاعی دارند که در کل عرض لایه سلول‌های گرانوله گسترش یافته و در لایهٔ مولکولی داخلی منشعب می‌شوند. سلول‌های مشتق شده از این ناحیه نشانگرهای نستین[17] (نشانگر سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز عصبی) و پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال[18] (نشانگر سلول‌های آستروسیتی) را بیان می‌کنند (۲۳). نوع دو زوائد کوتاهی داشته و GFAP را بیان نمی‌کنند و ممکن است از سلول‌های نوع یک منشاء بگیرند (۲۴)-(تصویر ۲). ناحیهٔ SVZ به لحاظ آناتومیکی بعد از لایهٔ اپاندیم که یک لایهٔ سلولی نازک در اطراف بطن‌های جانبی مغز است، قرار گرفته است. عقیده بر این است که سلول‌های اپاندیم به‌عنوان سلول‌های ریشه‌ای عصبی بالغ برای نورون‌زایی در این ناحیه مطرح باشند. سه نوع سلول پیش‌ساز در SVZ شامل: سلول‌های GFAP مثبت نوع B، سلول‌های تقویت کنندهٔ انتقالی C و نوع A نوروبلاست‌های مهاجر شناسائی شده‌اند. مطالعات بر روی موش‌های بالغ نشان داده است که نورون‌های تازه متولد شده، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها از سلول‌هایی منشاء می‌گیرند که نشانگرهای مولکولی از قبیل Nestin، GFAP، GLAST و

[17] Nestin
[18] GFAP (glial fibrillary acidic protein)
[19] Environmental enrichment



تصویر ۱- نورون‌زایی در ناحیهٔ تحت بطنی.
تصویر بالا: نمای ساژیتال از مغز یک جونده می‌باشد که نورون‌زایی در ناحیهٔ تحت بطنی را نشان می‌دهد. سلول‌های تکثیر یافته در ناحیهٔ تحت بطنی در طول مسیر قدامی مهاجرت می‌کنند و به ناحیهٔ پیاز بویایی می‌رسند و در آنجا تمایز می‌یابند. تصویر پایین: اجداد سلول‌های درگیر در نورون‌زایی و نوع آن‌ها و همچنین نشانگرهای تشخیصی آن‌ها را نشان می‌دهد (۲۶).



تصویر ۲- نورون‌زایی در ناحیهٔ تحت دانه‌ای شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ.
در این تصویر اجزای سلولی کنام شکنج دندانه‌دار نشان داده شده است. سلول‌های اجدادی نورون‌زا شامل سلول‌های بنیادی عصبی ساکن و فعال (آستروسیت‌های عرضی)، سلول‌های پیش‌ساز بینابینی (IIa type ،IIb type)، نوروبلاست‌ها (III type) و نورون‌های گرانولار می‌باشد. سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش‌ساز بینابینی در ناحیهٔ SGZ قرار دارند در حالی که نوروبلاست‌ها و نورون‌ها در لایهٔ سلولی گرانولار یافت می‌شوند. چند نوع از اینترنورون‌ها (قرمز) و آستروسیت‌ها (ارغوانی) در نواحی مختلف شکنج دندانه‌دار قرار دارند که با نورون‌های گرانولار برای کنام هیپوکامپ بالغ ضروری هستند. عروق خونی در سرتاسر شکنج دندانه‌دار همراه با زوائد آکسونی در لایهٔ مولکولار (خطوط افقی) در تنظیم مراحل مختلف نورون‌زایی در بالغین دخالت می‌کنند (۲۷). سلول‌های بنیادی عصبی فعال (Active NSCs)، سلول‌های بنیادی عصبی خاموش (Quiescent NSCs)، آستروسیت‌های عرضی (Horizontal astrocytes).

SOX2 را بیان می‌کنند (۲۵).

تنظیم نورون‌زایی در مغز بالغ سالم

وسعت نورون‌زایی در مغز محدود بوده ولی در شرایط مختلف و تحت تأثیر مداخلات گوناگون از قبیل صرع، دستکاری‌های محیط، ورزش، استرس، خواب و تزریق داروهای مختلف افزایش می‌یابد (۲۸). به‌عنوان مثال غنی‌سازی محیط[19] می‌تواند باعث تسهیل بقاء نوروهای تازه متولد شده در هیپوکامپ شود. چنین

[14] Signaling
[15] Vascular endothelial growth factor
[16] Marker

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

افزایش و بهبودی در نورون‌زایی با بهبود عملکردهای شناختی حیوان مثل حافظه و یادگیری همراه بوده است (۲۹). مشخص شده است که نورون‌زایی در کنام‌های نورون‌زایی با افزایش سن کاهش می‌یابد. از طرفی ورزش اختیاری باعث افزایش و بهبود نورون‌زایی در حیوانات پیر می‌شود (۳۰). لذا به نظر می‌رسد که نورون‌زایی در مغز بالغ یک پدیدهٔ ثابت و محدود نبوده و به واسطهٔ مکانیسم‌های سلولی -مولکولی متنوعی در اثر شرایط و محرک‌های مختلف تنظیم می‌شود. نوروترانسمیترها به موادی شیمیایی در مغز اطلاق می‌شود که در فضای سیناپسی آزاد می‌شوند و فعالیت فیزیولوژیک سلول‌های پس‌سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در برخی موارد نوروترانسمیترها می‌توانند علاوه بر تنظیم فعالیت پتانسیلی غشا سلول[20] بر پروتئین جی تأثیر بگذارند و متعاقب آن باعث تحریک و یا مهار بسیاری از سیگنال‌های سلولی مانند تکثیر شود. در ادامه تأثیر نوروترانسمیترها بر نورون‌زایی بحث خواهد شد.

تأثیر نوروترانسمیترها بر نورون‌زایی

سروتونین

شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ غنی از گیرنده‌های 5-HT1A[21] بوده و ورودی‌های زیادی از ساقهٔ مغز دریافت می‌کند. آکسون‌های سروتونرژیک از هسته‌های رافهٔ خلفی به لایهٔ مولکولی و از هسته‌های رافهٔ میانی به هیلوکس ختم می‌شوند (۳۰). تزریق نورون‌های رافهٔ جنینی موجب افزایش نورون‌زایی در شکنج دندانه‌دار شده است و پیشنهاد این است که سروتونین دارای اثرات تحریک‌کننده روی نورون‌زایی در شکنج دندانه‌ای است (۳۱). نشان داده است که تجویز مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRI)[22] برای درمان افسردگی و همچنین آگونیست گیرنده‌های سروتونین، نورون‌زایی را در هیپوکامپ بالغین تحریک می‌کند (۳۲). تقریباً تمام داروهای ضد افسردگی که از طریق افزایش نوروترانسمیترهای سروتونرژیک عمل می‌کنند، تولید سلول‌های گرانولهٔ هیپوکامپ را تحریک می‌کنند (۳۳). از طرفی مهار سنتز سروتونین یا آسیب به نورون‌های سروتونرژیک به وسیلهٔ پاراکلروفنیل آلانین با کاهش در تعداد سلول‌های تازه متولد شده در ناحیهٔ نوروژنیک هیپوکامپ همراه بوده است. سروتونین همچنین می‌تواند بقاء نورون‌ها را در مغز بالغ افزایش دهد. به طوری که آگونیست‌های آن و داروهای SSRI هر دو قادر به محافظت از نورون‌ها در برابر آسیب‌های ایسکیمیک و اکسایتوتوکسیک در مدل‌های حیوانی بوده‌اند (۳۲) (جدول ۱).

[25] Physostigmine
[26] Denervation
[27] Neurotoxin N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzyl-amine (DSP-4)
[28] Fibroblast growth factor

استیل کولین

با آسیب به نواحی مختلف مغز نشان داده شده است که نوروترانسمیترهای کلیدی مثل استیل کولین و نوراپی‌نفرین در تکثیر و بقاء نورون‌های تازه متولد شده ضروری هستند (۳۴). ناحیهٔ سپتوم میانی[23] منبع اصلی ورودی‌های کولینرژیک به شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ بوده و نقش مهمی در فرایندهای حافظه دارا می‌باشد و درمان طولانی‌مدت با نیکوتین آگونیست گیرندهٔ استیل کولین یونوتروپیک نشان داده است که موجب کاهش تکثیر نورونی در شکنج دندانه‌ای می‌شود. فیبرهای بیان کنندهٔ استیل کولین ترانسفراز در شکنج دندانه‌ای مجاورت نزدیک با سلول‌های اجدادی مشاهده شده است، در حالی که چنین فیبرهایی در SVZ مشاهده نشده است (۳۱). آسیب به مدارهای کولینرژیک ناحیه فوربرین[24] به وسیلهٔ تزریق 192-IGg-Saporin باعث کاهش نورون‌زایی در شکنج دندانه‌ای به همراه نقصان در حافظهٔ فضایی شده است (۳۴). در حالی که تزریق سیستمیک فیزوستیگمین[25]، نورون‌زایی را در این ناحیه بهبود بخشیده است (۳۵). لذا این مطالعات نشان می‌دهند که عملکرد ناقص سیستم کولینرژیک با کاهشی که در تولید نورون‌های تازه در هیپوکامپ ایجاد می‌کند باعث اختلال در یادگیری و حافظه می‌شود (جدول ۱).

نورآدرنالین

زوائد نورآدرنرژیک منشاء گرفته از هستهٔ لوکوس سرولئوس (مربوط به پل مغزی) در شکنج دندانه‌ای قرار دارند (۳۱). تخریب عصبی[26] نورآدرنرژیک به وسیلهٔ نوروتوکسین DSP-4[27] باعث کاهش تکثیر در دودمان‌های هیپوکامپ شده است اما بر تمایز و بقاء آن‌ها اثری نداشته است. محققان پیشنهاد می‌کنند که این اثر می‌تواند یا نتیجهٔ مستقیم فقدان ورودی‌های نورآدرنرژیک به گیرنده‌های α_1 آن‌ها باشد و یا در اثر فقدان عوامل رشد مثل FGF-2[28] باشد که به وسیلهٔ نورون‌های نورآدرنرژیک تولید می‌شوند (۳۶)-(جدول ۱). تخریب نورون‌های نورآدرنرژیک منجر به کاهش تکثیر سلول‌های اجدادی در SGZ می‌شود در حالی که چنین آسیبی تغییر خاصی را در ناحیهٔ SVZ به دنبال نخواهد داشت (۳۱). این مطالعات نشان دهندهٔ پاسخ‌های متفاوت سلول‌های اجدادی به پیام‌دهی نورآدرنرژیک وابسته به موقعیت آن‌ها در مغز است. اما اینکه این پاسخ‌های متفاوت نشأت گرفته از تفاوت ذاتی بین سلول‌های اجدادی در SGZ با SVZ باشد یا اینکه محیط در پاسخ‌دهی به این سیگنال‌های آدرنژیک دخالت دارد

[20] Action potentials
[21] 5-hydroxytryptamine
[22] Selective serotonin reuptake inhibitor
[23] Medial septum
[24] Forebrain

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

هنوز مشخص نشده است (۳۱). همچنین پیشنهاد شده است که همگرایی فیبرهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک تعیین کنندهٔ SVZ و همگرایی زوائد نورآدرنرژیک و سروتونرژیک ممکن است SGZ را تعیین کند (۳۷). برای بررسی این فرضیه‌ها، مطالعات بیشتری لازم است.

دوپامین

نوروترانسمیتر دوپامین با تنظیم تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی به تکوین مغز پستانداران کمک می‌کند. دوپامین و گیرنده‌های دوپامین از اوایل دورهٔ جنینی پدیدار شده و با فعالیت بر نورون‌زایی در تکامل مغز نقش کلیدی را ایفاء می‌کند (۳۸). در جوندگان و پریمات‌ها نشان داده شده است که آوران‌های دوپامینرژیک از بخش متراکم جسم سیاه مغز منشاء گرفته و به ناحیهٔ SVZ خاتمه می‌یابند (۳۳). سطح بالایی از بیان گیرندهٔ D3 دوپامین در ناحیهٔ SVZ مغز بالغ مشاهده شده است (۳۸). همچنین، در مطالعه‌ای تجربی نشان داده شده است که کاهش دوپامین موجب کاهش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی در دو ناحیهٔ SVZ و SGZ می‌شود (۲۰). اگرچه اثر دوپامین روی تکثیر سلول‌های اجدادی عصبی به خوبی به اثبات رسیده است اما فعالیت آن بر روی سلول‌های بنیادی عصبی هنوز ناشناخته مانده است (۳۸)-(جدول ۱).

گاما آمینوبوتریک اسید

سلول‌های گرانولار هیپوکامپ ورودی‌های تحریکی گابائرژیک زیادی از اینترنورون‌های شکنج دندانه‌ای دریافت می‌کنند که مشخص شده است باعث افزایش تمایز وابسته به فعالیت سلول‌های دودمان در محیط کشت می‌شود. گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)[29] همچنین باعث بهبود انسجام سیناپسی در نورون‌های تازه متولد شده در مغز بالغین می‌شود. آزاد شدن GABA از اینترنورون‌های گابائرژیک هیپوکامپ به وسیلهٔ سایر نوروترانسمیترها مثل سروتونین و کانابینوئیدها تنظیم می‌شود (جدول ۱). لذا این نوروترانسمیترها هم در تنظیم نورون‌زایی بالغین نقش دارند (۳۹). در واقع، GABA نوروترانسمیتر مهارکننده در سیستم عصبی مرکزی بالغ است و خصوصاً توسط اینترنورون‌ها، و نیز توسط آستروسیت‌ها آزاد می‌شود. GABA با یک اثر دپلاریزاسیون در سلول‌های پیش‌ساز و نورون‌های نابالغ عصبی در طول تکامل و یا نورون‌زایی بالغین شناخته می‌شود. در حالی که فعالیت نورون‌زایی، نقش در مهاجرت این نورون‌ها و حتی دندریت‌سازی توسط GABA در هر دو نواحی شکنج دندانه‌ای و SVZ شناخته شده است اما نحوهٔ آزادسازی آن در این دو ناحیه متفاوت از هم گزارش شده است. کمبود GABA موجب کاهش تمایز و ایجاد سلول‌های عصبی جوان در مغز بالغ می‌شود (۳۳، ۳۷).

گلوتامات

گیرنده‌های NMDA[30] گلوتامات نقش مهمی در تنظیم نورون‌زایی هیپوکامپ بالغ دارند (جدول ۱). فعالیت این گیرنده‌ها در شکنج دندانه‌ای موش بالغ سریعاً تکثیر سلولی را کاهش داده در صورتی که بلوک این گیرنده‌ها به سرعت باعث بهبود تکثیر سلول‌های پیش‌ساز شده است (۴۰). نقش گلوتامات در نورون‌زایی بالغین عمدتاً در هیپوکامپ بررسی شده است. ورودی گلوتامانرژیک به شکنج دندانه‌ای از سه منبع اصلی است: (۱) سلول‌های گرانولهٔ دندانه‌ای؛ (۲) سلول‌های عصبی در لایهٔ دوم قشر انتورینال که از طریق مسیر پرفورانت به لایهٔ مولکولی میانی و بیرونی شکنج دندانه‌ای می‌آیند (۳) و سلول‌های خزه نافی طرف مقابل که به لایهٔ مولکولی داخلی ارائه می‌شوند (۳۳).

تزریق حاد آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA، MK-801 و

جدول ۱- انواع نوروترانسمیترهای مهم سیستم عصبی.

نوروترانسمیترها	گیرنده	مشاهدات	مداخله	گونهٔ مورد مطالعه	منابع
سروتونین	گیرنده‌های HT-5	مهار تکثیر در SGZ	آنتاگونیست سروتونین	موش صحرایی	۳۱
		افزایش تکثیر در SGZ و SVZ	آگونیست سروتونین	موش سوری	۴۷
استیل کولین	گیرنده‌های نیکوتینی؛ موسکارینی M5 ،M4 ،M3 ،M2 ،M1	مانع تکثیر در SGZ	تخریب نورون‌های کولینرژیک	موش صحرایی	۴۳
		تنظیم تکثیر در SGZ و SVZ	داروهای کولینرژیک	موش صحرایی	۴۴
نورآدرنالین	گیرنده‌های β3، β2، β1، α2	مانع تکثیر در SGZ	از بین بردن زوائد نورآدرنرژیک	موش صحرایی	۴۵
		افزایش تکثیر در SGZ	فعال‌سازی دارویی گیرنده‌های β3-آدرنرژیک	موش سوری	۴۶
دوپامین	گیرنده‌های D1، D2، D3، D4، D5	فعال کردن سلول‌های پیش‌ساز	از بین بردن نورون‌های دوپامینی مغز میانی با درمان با هالوپریدول	دوزیستان (سمندر)	۴۷
		مانع تکثیر	تخریب نورون‌های دوپامینی مغز میانی	موش سوری	۴۸
		عدم تکثیر در میوش‌ها اما افزایش تکثیر در جربیل‌ها	درمان آنتاگونیست گیرنده D2L	موش سوری و صحرایی و موش جربیل	۴۹، ۵۰
		مانع تکثیر می‌شود. افزایش تکثیر	تخریب ورودی‌های دوپامینرژیک درمان آگونیست گیرندهٔ کوتاه‌مدت	موش صحرایی	۳۱
گاما آمینوبوتیریک اسید	گیرنده‌های GABA$_A$، GABA$_B$، GABA$_C$	مهار تکثیر در SGZ	فعال کردن گیرندهٔ GABA$_A$	موش سوری	۵۱
		مهار تکثیر در SVZ	فعال کردن گیرندهٔ GABA$_A$	موش سوری	۳۱
گلوتامات	mGluR1 ،NMDA ،AMPA mGluR4 ،mGluR3 ،mGluR2 mGluR7، mGluR6، mGluR5 mGluR8 و کینات	افزایش تکثیر در SGZ در شرایط آسیب	آگونیست گیرندهٔ NMDA	موش سوری	۳۱
نوروپپتید	گیرنده‌های Y1، Y2، Y3، Y4، Y5	تکثیر در SGZ و SVZ	بیان نشانگر بنیادی لولیس X با تأثیر بر سلول‌های چندتوان نستین	موش سوری	۵۲

[29] Gamma-aminobutyric acid
[30] N-Methyl-D-aspartate receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

CGP37849، تولید نورون‌ها را افزایش داده و باعث افزایش سرتاسری تراکم نورون‌ها در لایهٔ سلول‌های گرانول می‌شود. با این حال به نظر نمی‌رسد که هیچ‌گونه بیان عملکرد مهمی از گیرنده های NMDA در سلول‌های دودمان شکنج دندانه‌ای بالغین وجود داشته باشد چرا که این اثر ممکن است به واسطهٔ ورودی‌های گابائرژیک به سلول‌های دودمانی هیپوکامپ اعمال شود به طوری که رهایش GABA از اینترنورون‌های هیپوکامپ نیازمند فعالیت گیرنده‌های NMDA است و می‌تواند به وسیلهٔ تزریق آنتاگونیست آن یعنی MK-801 در محیط In vitro بلوک شود (۵۳). گیرنده‌های گلوتامات در SVZ روی سلول‌های شبه گلیالی شعاعی و یا روی سلول‌های تقویت کنندهٔ گذرا در شرایط in vivo گزارش نشده است. گیرنده‌های گلوتامات در SVZ روی سلول‌های نوروبلاست مشاهده شده است (۳۳). نحوهٔ مکانسیم‌های فعالیت نوروترانسمیتر گلوتامات به خوبی بررسی نشده است. مطالعات بیشتری به‌منظور تعیین نقش گلوتامات در تکثیر سلولی و نورون‌زایی لازم است.

کانابینوئیدها

کانابینوئیدها یک ردهٔ منحصر به فرد از ترکیبات شیمیایی هستند که شامل کانابینوئیدهای گیاهی (اجزای فعال کانابیس ساتیوا)، کانابینوئیدهای اندوژن و لیگاندهای کانابینوئید مصنوعی هستند و این ترکیبات به طور فزاینده‌ای برای نقش آن‌ها در فرایندهای تکامل عصبی شناخته شده هستند. تاکنون دو نوع گیرندهٔ کانابینوئیدی با نام‌های CB1 و CB2 شناسایی شده‌اند. گیرندهٔ CB1 در سیستم عصبی مرکزی به‌خصوص در هیپوکامپ وجود دارد. نقش محوری سیستم کانابینوئیدی در نورون‌زایی در بطن‌های جانبی و هیپوکامپ بالغین شناخته شده است (۵۴). اخیراً نشان داده شده است که سلول‌های دودمان هیپوکامپ جنینی و بالغ هر دو نسبت به گیرنده‌های CB1 کانابینوئید فعال بوده و لذا پیشنهاد می‌شود که کانابینوئیدها نیز در تنظیم نورون‌زایی دخالت دارند. در واقع تجویز مزمن HU210 که یک کانابینوئید سنتتیک است باعث افزایش نورون‌زایی در شکنج دندانه‌ای موش‌های بالغ شده است. این افزایش در نورون‌زایی با اثرات شبه ضد افسردگی و ضد اضطرابی همراه بوده است چرا که عملکرد موش‌ها در تست Novelty-suppressed feeding test و تست شنای اجباری[31] بهبود یافته است (۵۵). این یافته‌ها با سایر مطالعات که نشان داده‌اند موش‌هایی که دچار کمبود گیرندهٔ CB1 بوده و نورون‌زایی در آن‌ها کاهش یافته است سازگار می‌باشد.

کورتیکواستروئیدها

نورون‌زایی هیپوکامپ تحت تأثیر تنظیم استروئیدها، از جمله کورتیکواستروئیدها و استروئیدهای جنسی گزارش شده است. کورتیکواستروئیدها، مانند گلوکوکورتیکوئیدها که به طور طبیعی در طی واکنش استرس‌زا آزاد می‌شوند، نورون‌زایی در هیپوکامپ را کاهش می‌دهند (۵۶). مطالعات بر روی موش‌ها نشان داده‌اند که تکثیر نورونی در اثر تجویز کورتیکوسترون و دگزامتازون مهار شده در صورتی که آدرنالکتومی به طور قابل توجهی باعث افزایش نورون‌زایی می‌شود (۵۸، ۵۷). به نظر می‌رسد که هورمون‌های آدرنال مسئول اثرات تضعیفی و مخرب شرایط پر استرس بر نورون‌زایی در شکنج دندانه‌ای باشند. از آنجا که سلول‌های دودمان شکنج دندانه‌ای تعداد کمی از گیرنده‌های استروئیدهای آدرنال را بیان می‌کنند (۵۹). این هورمون‌ها می‌توانند تکثیر سلولی را به طور غیرمستقیم و از طریق افزایش ترشح گلوتامات در شکنج دندانه‌ای کاهش دهند. البته این افزایش در سطح گلوتامات در محدودهٔ فیزیولوژیک و پائین‌تر از سطوح نوروتوکسیک می‌باشد. محیط غنی باعث کاهش استرس حیوان شده و لذا سطح کورتیکواسترون و آدرنوکورتیکوتروپین سرم را کاهش می‌دهد (۶۰). بنابراین به نظر می‌رسد که محیط غنی می‌تواند نقش خود را بر افزایش نورون‌زایی علاوه بر تأثیر مستقیم از طریق عوامل رشد، به طور غیرمستقیم نیز به واسطهٔ کاهش اثرات تضعیف کنندهٔ هورمون‌های آدرنال بر نورون‌زایی اعمال می‌کند.

نوروپپتیدها

نوروترانسمیترهای غیرکلاسیک از قبیل نوروپپتید Y نیز تنظیم‌کننده‌های قوی نورون‌زا در بالغین هستند (۳۳). نوروپپتید Y به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی به خصوص در هیپوکامپ بیان می‌شود (۶۱). در هیپوکامپ، نوروپپتید Y توسط اینترنورون‌های گابائرژیک که در ناف و شکنج دندانه‌ای مستقر هستند بیان می‌شود (۳۳). گزارش شده است که نوروپپتید Y عامل تکثیر دهندهٔ سلول‌های پیش‌ساز نستین مثبت و نوروبلاست‌های بیان‌کننده توبولین β در شرایط in vitro هستند و اثر تکثیری آن توسط گیرنده‌های Y1 تنظیم می‌شود (۶۱). بیان نوروپپتید Y در هیپوکامپ پس از تشنج لیمبیک افزایش یافته است و تجویز نوروپپتید Y تشنج را در موش‌هایی که با تجویز کاینیک اسید دچار کمبود نوروپپتید Y بودند را کاهش داده است (۶۰). مطالعات مختلف (در شرایط in vitro و in vivo) اثرات کنترل تکثیر سلولی توسط نوروپپتید Yرا به طور مثبتی در هیپوکامپ و SVZ نشان داده‌اند (۳۳).

گالانین یکی دیگر از نوروپپتیدهاست که عمدتاً توسط پایانه‌های عصبی از سپتوم و هستهٔ لوکوس سرولئوس به هیپوکامپ می‌رسند (۶۲). گزارش شده است که گالانین به شیوه‌ای وابسته به دوز دارای اثرات تروفیک و تکثیری و افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ است.

[31] Forced swim test

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

گالانین به مراتب اثرات تکثیری قوی‌تری از نوروپپتید Y دارد و احتمالاً نقش مهمی در کنترل بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی هیپوکامپ در طول دورهٔ پس از تولد و بزرگسالی را داراست (۶۳). همچنین بر نقش گالانین به‌عنوان یک تنظیم کنندهٔ عملکردی و حمایتی از سلول‌های بنیادی عصبی و اهمیت گالانین در پدیدهٔ نوروپلاستیسیتی و ترمیم مغز تأکید شده است (۶۲).

اهمیت عملکردی نورون‌زایی

به نظر می‌رسد که نتیجهٔ اصلی نورون‌زایی در مغز بالغ جایگزین کردن نورون‌هایی است که مرتباً در نواحی خاصی از مغز می‌میرند. سلول‌های گرانولهٔ به طور مداوم می‌میرند و سلول‌های پیش‌ساز احتمالاً با سرعتی متناسب با سرعت مرگ سلول‌های بالغ تکثیر یافته و جایگزین آن‌ها می‌شوند تا در نهایت تعداد سلول‌های موجود ثابت حفظ شود. به طور مشابه سلول‌های تازه تکثیر یافتهٔ ناحیهٔ SVZ نیز احتمالاً جایگزین نورون‌های مردهٔ پیاز بویایی می‌شوند. به عبارتی سلول‌های پیش‌ساز موجود به‌عنوان یک منبع ذخیرهٔ اضطراری هستند که می‌توانند در مواقع آسیب نورونی القاء شده و جایگزین نورون‌های مرده شوند (۶۴). توانایی نورون‌های تازه متولد شده برای شرکت در فرایندهای عصبی فعال در مطالعات In vivo ثابت شده است. این سلول‌ها در پیاز بویایی موش و همستر طلایی در اثر مواجهه با بو فعال شده‌اند. همچنین موش‌های بالغی که مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز عصبی پیاز بویایی در آن‌ها مهار شده در تمایز بین بوها دچار مشکل شده‌اند (۶۵). مشخص شده است که حداقل نیمی از نورون‌های تازه متولد شده در همان ماه اول و قبل از آنکه بتوانند مانند نورون‌های بالغ رفتار کنند از بین می‌روند (۶۴). علاوه بر تفاوت‌های ریخت‌شناسی نورون‌های تازه متولد شده با نورون‌های بالغ، آن‌ها همچنین از لحاظ الکتروفیزیولوژی هم با نورون‌های بالغ متفاوت هستند به گونه‌ای که القاء LTP[32] در آن‌ها آسان‌تر از نورون‌های بالغ بوده است (۶۶). ویژگی متمایز این نورون‌ها از نظر الکتروفیزیولوژی می‌توانند نشان‌دهندهٔ این باشد که علی‌رغم تعداد کم، این نورون‌ها می‌توانند نقش مهمی در مداربندی‌های عصبی هیپوکامپ داشته باشند. بر همین اساس مطالعات زیادی نقش مهم نورون‌های تازه متولد شده را در یادگیری و حافظه اثبات کرده‌اند (۶۸، ۶۷).

نورون‌زایی مغز بالغ و بیماری‌های مرتبط با تغییرات نوروترانسمیتری

بسیاری از بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی و داروهای مورد استفاده در درمان آن‌ها بر نورون‌زایی مغز بالغ تأثیرات شناخته شده‌ای دارند (۶۹). لذا در این قسمت به نورون‌زایی در شرایط پاتولوژیک مغزی در مطالعات انسانی و حیوانی اشاره می‌شود.

صرع

حملات صرعی باعث افزایش تحریک سیناپس‌ها و افزایش ترشح نوروترانسمیتر گلوتامات و در نتیجه تحریک طولانی‌مدت غشاء سلول پس‌سیناپسی می‌شود و منجر به مرگ سلول‌ها می‌شود (۷۰). در مقابل، حملات صرع تکثیر سلولی را در هر دو ناحیهٔ SVZ و SGZ برای جبران سلول‌های از دست رفته افزایش می‌دهد اما از آنجایی که صرع باعث نواقص شناختی می‌شود اغلب مطالعات بر ناحیهٔ SGZ تمرکز دارند (۷۱). تکثیر سلولی در ناحیهٔ SGZ حدود پنج ساعت بعد از حملهٔ صرع افزایش یافته و با گذشت زمان به حد پایه و یا پایین‌تر باز می‌گردد. صرع باعث تکثیر سلول‌های پیش‌ساز و نوروبلاست‌ها شده اما باعث شکل‌دهی غیرمعمول در نورون‌های تازه متولد شده نیز می‌گردد (۷۱). نورون‌های جوان القاء شده توسط صرع علی‌رغم ارتباطات غیرطبیعی به مدارهای نورونی هیپوکامپ ملحق می‌شوند. جالب اینکه داروهای ضد صرع مثل والپروئیک اسید قادر به مهار نورون‌زایی ناشی از صرع و همچنین جلوگیری از نواقص شناختی ناشی از صرع در موش‌های آزمایشگاهی بوده است (۱۴). در سال ۲۰۰۴ برای اولین بار از سلول‌های بنیادی ناحیهٔ SVZ جنین ۱۵ هفته‌ای انسان برای درمان موش‌های صحرایی صرعی مدل پیلوکارمین (به طریق داخل وریدی) استفاده کردند. نتایج به دست آمدهٔ این تحقیق، نمایانگر کاهش تعداد حملات در موش‌های صحرایی و تمایز این سلول‌ها به سلول‌های بالغی بود که نوروترانسمیتر گابا ترشح می‌کردند (۷۲). داده‌های حاصل از صرع لوب گیجگاهی[33] در مدل‌های جوندگان نشان می‌دهد که تشنج‌های طولانی‌مدت به‌شدت موجب افزایش نورون‌زایی سلول‌های گرانوله دندانه‌ای بالغین می‌شوند، اما پیامدهای عملکردی نورون‌زایی تغییر یافته در لوب گیجگاهی به صورت ضعیف درک شده است. با این حال شواهد جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که نورون‌زایی تغییر یافته به صورت چند ناهنجاری به خوبی شناخته شده در لوب گیجگاهی در شرایط آزمایشگاهی و احتمالاً در انسان نمود پیدا می‌کند. این ناهنجاری‌ها شامل جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای، پراکندگی لایهٔ سلول‌های گرانولهٔ دندانه‌ای و ظهور سلول‌های گرانولهٔ دندانه‌ای در موقعیت‌های نابجا یا با دندریت‌های پایهٔ هیلار غیرطبیعی گزارش شده‌اند (۷۳).

سکتهٔ مغزی

سال‌هاست که مطالعات بالینی سعی کرده‌اند از سلول‌های دیگر به‌عنوان یک ابزار در درمان و بازسازی

[32] Long-term potentiation
[33] Temporal lobe

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

مغز استفاده کنند. از زمان کشف نورون‌زایی بالغین و شناسایی سلول‌های بنیادی عصبی در آن‌ها در اواخر دهۀ ۹۰، یک زمینۀ تحقیقاتی امیدوارکننده برای راه‌اندازی و تحریک این سیستم خود -ترمیم[34] برای جایگزینی نورون‌ها پس از آسیب مغزی پدید آمد (۷۶-۷۴). به‌عنوان مثال، نشان داده شده است که مغز بالغین توانایی تولید تعداد زیادی نورون جدید در پاسخ به سکتۀ مغزی[35] را دارند (۷۷). نورون‌زایی هم در هیپوکامپ و هم در SVZ در مدل‌های حیوانی ایسکمی فوکال و گلوبال تقویت شده است (۷۸). نورون‌های جوان بعد از حملات ایسکمی قادر به مهاجرت به محل آسیب بوده که توسط عروق خونی هدایت می‌شوند. به‌کارگیری نورون‌های تازه متولد شده در محل آسیب مغزی ممکن است در بیماران مبتلا به حملات مغزی رخ دهد. اما جزییات این احتمال به خوبی مشخص نیست. ظرفیت تولید نورون‌های جدید در مغز بالغین و تا حدی توانایی بهبودی مغز بالغ آسیب‌دیده با ایسکمی نشان‌دهندۀ ارتباط احتمالی بین نورون‌زایی در بالغین و بهبود سکتۀ مغزی است (۷۷). در واقع، مطالعات بسیاری افزایش تکثیر سلولی در SVZ جوندگان پس از آسیب‌های ایسکمی را نشان داده‌اند (۷۹) و شواهد مربوط به نورون‌زایی ناشی از سکتۀ مغزی در مغز انسان نیز گزارش شده است (۸۰). شناختن مکانیسم‌های مولکولی که نورون‌زایی را در سکتۀ مغزی تنظیم می‌کنند، می‌تواند به سایر بیماری‌های عصبی گسترش یابد. در واقع، علی‌رغم وقایع مختلف تحریک‌کننده، مرگ سلول‌های عصبی و پاسخ ایمنی یک ویژگی مشترک در تمام بیماری‌های تخریب‌کنندۀ عصبی[36] است (۷۷). مکانیسم‌هایی که منجر به تکثیر، مهاجرت، تمایز، ادغام و بقای نورون‌ها و پیش‌سازهای عصبی جدید می‌شوند، ارزیابی شده‌اند. نقش ساختار عروقی، کنام‌های تخصصی در SVZ، آستروسیت‌ها و رگ‌زایی[37] در طی پاسخ نورون‌زایی پس از سکتۀ مغزی مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از عواملی که بر روی پاسخ نورون‌زایی تأثیر می‌گذارند نشان داده شده است (۷۸، ۷۷). مطالعات اندکی ارتباط بین فعالیت گلوتاماترژیک و نورون‌زایی را داخل قشر ایسکمیک نشان داده‌اند. همچنین، به دلیل اینکه گلوتامات نقش ماشه را در آبشار اگزیتوتوکسیتی[38] دارد تنظیم سطح گلوتامات پس از سکتۀ مغزی یک نگرانی عمده است (۸۱). با این حال، هنوز درک درست وروشنی از نقش پاسخ نورون‌زایی پس از سکتۀ مغزی در ترمیم مغز به خوبی وجود ندارد.

بیماری‌های تخریب‌کنندۀ مغزی

برخی مطالعات پاسخ مثبت برای جبران عملکرد مناسب از دست رفتۀ نورونی در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر را گزارش داده‌اند. اما در کل، نتایج متناقضی دربارۀ نورون‌زایی در مدل‌های آلزایمر وجود دارد (۸۲، ۳۱). اظهار شده است که تکثیر سلولی هیپوکامپ در موش‌های با جهش در پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید افزایش می‌یابد، به طوری که احتمالاً منجر به نارسایی نوروترانسمیترها می‌شود (۳۱). از طرفی هم گزارش شده که اغلب مدل‌های حیوانی که در پروتئین اجدادی آمیلوئید (APP)[39] آن‌ها جهش ایجاد شده کاهش میزان نورون‌زایی را نشان می‌دهند ولی موش‌های ترانس ژن با جهش‌های مختلف در ژن پروتئین پره‌سنیلین هم کاهش و هم افزایش در نورون‌زایی نشان داده‌اند (۸۲). عامل مهمی که می‌تواند بر روی نتایج متناقض نورون‌زایی در بیماری آلزایمر مؤثر باشد عامل سن می‌باشد به طوری که گزارش شده است که تجدیدپذیری نورون‌های از دست رفته در افراد مسن مبتلا به آلزایمر بسیار محدودتر است (۸۳). تأثیر پروتئین پره‌سنیلین دست نخورده و پروتئین APP محلول هر دو بر میزان نورون‌زایی ثابت شده است اما پیام‌دهی مختل شده APP و پره‌سنیلین که در آلزایمر مشاهده می‌شود تنها ممکن است به طور نسبی بر میزان نورون‌زایی بالغ تأثیرگذار باشد (۸۲). تکثیر سلولی در ناحیۀ SGZ بیماران آلزایمر پس از مرگ افزایش، در نواحی SGZ و SVZ بیماران پارکینسون کاهش و در ناحیۀ SVZ بیماران هانتیگتون افزایش نشان داده است (۸۴). در واقع، بیان بیش از حد سایتوکین‌های التهابی در بیماری‌هایی از قبیل افسردگی و بیماری‌های تخریب‌کنندۀ عصبی از قبیل بیماری آلزایمر و پارکینسون نشان داده شده است (۸۵). تغییر در میزان نورون‌زایی در بیماری‌های تخریب‌کنندۀ مغزی احتمالاً ناشی از مرگ انتخابی نورون‌های خاص و التهاب در مغز بیمار است. بنابراین احتمال سهیم بودن نورون‌زایی در پاتولوژی این بیماری‌ها نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

التهاب و سایر پاسخ‌های ایمنی

تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر سیستم‌های پیام‌دهی سلولی را تعریف کرده‌اند که ارتباط بین سلول‌های اندوتلیال عروق و نوروبلاست‌ها در کنام‌های نورونی و نقش سایر سلول‌ها در این کنام، از جمله سلول‌های التهابی را نشان می‌دهند (۸۶). نقش احتمالی سیستم ایمنی در سال‌های اخیر در تولید پیش‌سازهای عصبی بررسی شده است. خصوصاً برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که نقش سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان دارای ظرفیت تولید پیش‌سازهای عصبی کاملاً نادیده گرفته شده است. سلول‌های مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان دارای عوامل درمانی بالقوه برای بیماری‌های تخریب‌کنندۀ عصبی یا سکتۀ مغزی هستند. همچنین، در دسترس بودن آسان و سرعت

[34] Self-repair system
[35] Stroke
[36] Neurodegenerative diseases
[37] Angiogenesis
[38] Excitotoxicity
[39] Amyloid precursor protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

تقسیم و انتقال سریع به مغز و نهایتاً تمایز به نورون‌ها و سلول‌های گلیال از ویژگی‌های آن‌ها می‌باشد. یک ویژگی دیگر مهم این سلول‌ها توانایی عبور از سد خونی -مغزی گزارش شده است که در التهاب یا جراحات مغزی انجام می‌گیرد (۸۷). اگرچه التهاب به خودی خود یک بیماری سیستم اعصاب مرکزی محسوب نمی‌شود ولی آسیب‌های مغزی، بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ مغزی و رادیوتراپی‌ها غالباً با درجاتی از التهاب همراه هستند که منجر به نواقص شناختی نیز می‌شوند. التهاب ناشی از اندوتوکسین باعث کاهش نورون‌زایی شده و داروهای ضد التهاب آن را به حد طبیعی باز گردانده‌اند (۸۶). مطالعات زیادی با استفاده از ابزارهای ژنتیک اثرات سیستم ایمنی از جمله پیام‌دهی سایتوکین‌ها، سیستم کمپلمانت و غیره را بر تنظیم نورون‌زایی مورد مطالعه قرار داده و پیشنهاد می‌کنند که نورون‌زایی می‌تواند توسط مکانیسم‌های مختلف سیستم ایمنی تنظیم شود (۸۸). گزارش شده است که سیستم ایمنی به دلیل داشتن تنوعی از کموکاین‌ها، سایتوکین‌ها و سلول‌های ایمنی شناخته شده می‌تواند فعالیت و تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی در کنام‌های نورون‌زای مغز بالغ پستانداران را تنظیم کند (۸۷). به‌عنوان مثال، اینترلوکین-β1 تکثیر و تمایز سلولی سلول‌های بنیادی عصبی شکنج دندانه‌دار موش بالغ را کاهش می‌دهد. در حالی که اینترلوکین-α1 نورون‌زایی را افزایش داده است (۸۵). همچنین، اینترلوکین-β1 تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی شکنج دندانه‌دار موش بالغ به نورون‌های سروتونرژیک را کاهش داده است (۸۹). در سال‌های اخیر، نقش تنظیم‌کننده (فعال و یا مهارکننده) انواع مختلف سایتوکین‌ها و کموکاین‌های ترشحی از گلبول‌های سفید در پاسخ ایمنی به التهاب مغزی (سیستم مغزی -ایمنی) و در ارتباط با نورون‌زایی در شرایط in vitro یا in vivo کاملاً مطالعه شده است.

نتیجه‌گیری

نورون‌زایی در دو ناحیه از مغز یعنی نواحی SGZ و SVZ مغز رخ می‌دهد. نورون‌زایی در مغز بالغ یک پدیدهٔ ثابت و محدود نیست و به واسطهٔ مکانیسم‌های سلولی مولکولی متنوعی در اثر شرایط و محرک‌های مختلف تنظیم می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که نورون‌زایی در مغز بالغین به‌شدت تحت تأثیر عوامل تنظیم‌کننده و پیام‌دهی نوروترانسمیترها قرار دارد. تغییر در پیام‌دهی نوروترانسمیترها موجب تأثیر بر روی نورون‌زایی مغز بالغ می‌شود. مواد مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل این پدیده‌ها اغلب داروهایی است که به افراد مبتلا به اختلالات عصبی از جمله بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ عصبی مانند صرع، سکتهٔ مغزی و غیره تجویز می شود. کمبود و یا بیان بیش از حد نوروترانسمیترها در مغز بالغ در بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ مغزی هر یک به طور جداگانه موجب تأثیر بر روی میزان نورون‌زایی دارند. وجود نوروترانسمیترها در درک چگونگی سازمان یافتن سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز به ما کمک می‌کند و اینکه در طی شرایط فیزیولوژیکی طبیعی و در اختلالات مغزی تا چه حد نوروترانسمیترها نورون‌زایی مغز بالغین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به‌منظور درک بهتر مسیرهای پیام‌دهی نوروترانسمیترها و تنظیم‌کننده‌های عصبی بر روی نورون‌زایی و چگونگی تشکیل ارتباط متقاطع و تماسی نورون‌های تازه متولد شده با یکدیگر و با سلول‌های پشتیبان و داربست بافتی در مغز بالغ به مطالعات و تحقیقات بیشتری نیاز می‌باشد.

منابع

1. Cajal y, Santiago R. Cajal's degeneration and regeneration of the nervous system. New York: History of Neuroscience. 1991; p. 60-71.

2. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? Science. 1962; 135(3509): 1127-8.

3. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. Science. 1977; 197(4308): 1092-4.

4. Nottebohm F. A brain for all seasons: cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain. Science. 1981; 214(4527): 1368-70.

5. Marucci G. Commentary on human adult neurogenesis across the ages: an immunohistochemical study. Neuropathol Appl Neurobiol. 2017; 43(5): 450-1.

6. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Nature. 2018; 555(7696): 377-81.

7. Ernst C, Christie BR. Temporally specific proliferation events are induced in the hippocampus following acute focal injury. J Neurosci Res. 2006; 83(3): 349-61.

8. Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S, Kazemi H, Modarres Mousavi M, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 49-56.

9. Gustafsson E, Lindvall O, Kokaia Z. Intraventricular infusion of TrkB-Fc fusion protein promotes ischemia-induced neurogenesis in adult rat dentate gyrus. Stroke. 2003; 34(11): 2710-5.

10. Yoshimura S, Takagi Y, Harada J, Teramoto T,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

Thomas SS, Waeber C, et al. FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. Proc Natl Acad Sci. 2001; 98(10): 5874-9.

11. Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. N-Methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke. Eur J Neurosci. 2001; 14(1): 10-8.

12. Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Environmental enrichment and neurogenesis: from mice to humans. Curr Opin Behav Sci. 2015; 4: 56-62.

13. Kent BA, Mistlberger RE. Sleep and hippocampal neurogenesis: implications for Alzheimer's disease. Front Neuroendocrinol. 2017. 45:35-52.

14. Sahab Negah S, Khooei A, Samini F, Gorji A. Laminin-derived Ile-Lys-Val-Ala-Val: a promising bioactive peptide in neural tissue engineering in traumatic brain injury. Cell Tissue Res. 2018; 3371(2): 223-36.

15. Zhang Y, Kim MS, Jia B, Yan J, Zuniga-Hertz JP, Han C, et al. Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. Nature. 2017; 548(7665): 52-7.

16. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell. 2008; 132(4): 645-60.

17. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. Nature. 2002; 417(6884): 39-44.

18. Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. Neuron. 2000; 28(3): 713-26.

19. Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. Nat Neurosci. 2004; 7(7): 726-35.

20. Sahab Negah S, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H, Safahani M, Mostafa S, et al. The role of dopamine receptors during brain development. Shefaye Khatam. 2014; 2(3):65-76.

21. Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. Neuron. 2004; 41(5): 683-6.

22. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. Nat Genet. 2004; 36(8): 827-35.

23. Khaksar Z, Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S. Effects of a self-assembling peptide nanofiber containing laminin motif on survival and proliferation of embryonic rat neural stem cells. Shefaye Khatam. 2016; 4(2): 55-64.

24. Suh H, Consiglio A, Ray J, Sawai T, D'Amour KA, Gage FH. In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cells in the adult hippocampus. Cell Stem Cell. 2007; 1(5): 515-28.

25. Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. Cell. 1999; 97(6): 703-16.

26. Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. Physiol Rev. 2005; 85(2): 523-69.

27. Urban N, Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. Front Cell Neurosci. 2014; 8: 396. doi: 10.3389/fncel.2014.00396.

28. Ihunwo AO, Tembo LH, Dzamalala C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. Neural Regen Res. 2016; 11(12): 1869-83.

29. Yang T-T, Lo C-P, Tsai P-S, Wu S-Y, Wang T-F, Chen Y-W, et al. Aging and exercise affect hippocampal neurogenesis via different mechanisms. PloS One. 2015; 10(7): e0132152.

30. Azmitia EC, Gannon PJ, Kheck NM, Whitaker-Azmitia PM. Cellular localization of the 5-HT1A receptor in primate brain neurons and glial cells. Neuropsychopharmacology. 1996; 14(1): 35-46.

31. Berg DA, Belnoue L, Song H, Simon A. Neurotransmitter-mediated control of neurogenesis in the adult vertebrate brain. Development. 2013; 140: 2548-61.

32. Alenina N, Klempin F. The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis. Behav Brain Res. 2015; 277: 49-57.

33. Kuhn HG. Control of cell survival in adult mammalian neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(12): 1-12.

34. Mohapel P, Leanza G, Kokaia M, Lindvall O. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

neurogenesis and learning. Neurobiol Aging. 2005; 26(6): 939-46.

35. Harrist A, Beech RD, King SL, Zanardi A, Cleary MA, Caldarone BJ, et al. Alteration of hippocampal cell proliferation in mice lacking the beta 2 subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. Synapse. 2004; 54(4): 200-6.

36. Kulkarni VA, Jha S, Vaidya VA. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. Eur J Neurosci. 2002; 16(10): 2008-12.

37. Pathania M, Yan LD, Bordey A. A symphony of signals conducts early and late stages of adult neurogenesis. Neuropharmacology. 2010; 58(6): 865-76.

38. Borta A, Hoglinger GU. Dopamine and adult neurogenesis. J Neurochem. 2007; 100(3): 587-95.

39. Pontes A, Zhang Y, Hu W. Novel functions of GABA signaling in adult neurogenesis. Front Biol. 2013; 8(5): 496-507.

40. Maekawa M, Namba T, Suzuki E, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S. NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. Neurosci Res. 2009; 63(4): 259-66.

41. Brezun JM, Daszuta A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. Eur J Neurosci. 2000; 12: 391-6.

42. Arnold SA, Hagg T. Serotonin 1A receptor agonist increases species- and region-selective adult CNS proliferation, but not through CNTF. Neuropharmacology. 2012; 63: 1238-47.

43. Mohapel P, Leanza G, Kokaia M, Lindvall O. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. Neurobiol Aging. 2005; 26: 939-46.

44. Van Kampen JM, Eckman CB. Agonist-induced restoration of hippocampal neurogenesis and cognitive improvement in a model of cholinergic denervation. Neuropharmacology. 2010; 58(6): 921-9.

45. Kulkarni VA, Jha S, Vaidya VA. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. Eur J Neurosci. 2002; 16(10): 2008-12.

46. Jhaveri DJ, Mackay EW, Hamlin AS, Marathe SV, Nandam LS, Vaidya VA, et al. Norepinephrine directly activates adult hippocampal precursors via beta3-adrenergic receptors. J Neurosci. 2010; 30: 2795-806.

47. Parish CL, Beljajeva A, Arenas E, Simon A. Midbrain dopaminergic neurogenesis and behavioral recovery in a salamander lesion induced regeneration model. Development. 2007; 134: 2881-7.

48. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. J Recept Signal Transduct Res. 2004; 24(3): 165-205.

49. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska, BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. Neuropsychopharmacology. 2004; 29(6): 1063-9.

50. Dawirs RR, Hildebrandt K, Teuchert-Noodt G. Adult treatment with haloperidol increases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus. J Neural Transm. 1998; 105(2-3): 317-27.

51. Song J, Zhong C, Bonaguidi MA, Sun GJ, Hsu D, Gu Y, et al. Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem-cell fate ecision. Nature. 2012; 489(7414): 150-4.

52. Howell OW, Silva S, Scharfman HE, Sosunov AA, Zaben M, Shtaya A, et al. Neuropeptide Y is important for basal and seizure-induced precursor cell proliferation in the hippocampus. Neurobiol Dis. 2007; 26(1): 174-88.

53. Grote HE, Hannan AJ. Regulators of adult neurogenesis in the healthy and diseased brain. Clin Exp pharmacol Physiol. 2007; 34(5-6): 533-45.

54. Prenderville JA, Kelly AM, Downer EJ. The role of cannabinoids in adult neurogenesis. Br J Pharmacol. 2015; 172(16): 3950-63.

55. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji S-P, Bai G, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic-and antidepressant-like effects. J Clin Invest. 2005; 115(11): 3104-16.

56. Lieberwirth C, Pan Y, Liu Y, Zhang Z, Wang Z. Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. Brain Res. 2016; 1644: 127-40.

57. Kim JB, Ju JY, Kim JH, Kim TY, Yang BH, Lee YS, et al. Dexamethasone inhibits proliferation of adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. Brain

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

Res. 2004; 1027 (1-2): 1-10.

58. Spanswick S, Epp J, Sutherland R. Time-course of hippocampal granule cell degeneration and changes in adult neurogenesis after adrenalectomy in rats. Neuroscience. 2011; 190: 166-76.

59. Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-Methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. Neuroscience. 1998; 82(2): 349-54.

60. Fairhurst GD, Frey MD, Reichert JF, Szelest I, Kelly DM, Bortolotti GR. Does environmental enrichment reduce stress? An integrated measure of corticosterone from feathers provides a novel perspective. PloS One. 2011; 6(3): e17663.

61. Howell OW, Scharfman HE, Herzog H, Sundstrom LE, Beck-Sickinger A, Gray WP. Neuropeptide Y is neuroproliferative for post-natal hippocampal precursor cells. J Neurochem. 2003; 86: 646-59.

62. Cordero-Llana O, Rinaldi F, Brennan PA, Wynick D, Caldwell MA. Galanin promotes neuronal differentiation from neural progenitor cells in vitro and contributes to the generation of new olfactory neurons in the adult mouse brain. Exp Neurol. 2014; 256: 93-104.

63. Zaben MJ, Gray WP. Neuropeptides and hippocampal neurogenesis. Neuropeptides. 2013; 47(6): 431-8.

64. Braun SM, Jessberger S. Adult neurogenesis: mechanisms and functional significance. Development. 2014; 141(10): 1983-6.

65. Whitman MC, Greer CA. Adult neurogenesis and the olfactory system. Prog Neurobiol. 2009; 89(2): 162-75.

66. Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. Functional significance of adult neurogenesis. Curr Opin Neurobiol. 2004; 14(2): 186-91.

67. Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. Nat Rev Neurosci. 2017; 18(6): 335-46.

68. Baghishani F, Sahab Negah S. The role of neurogenesis in anxiety disorders. Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 98-109.

69. Pasand Mozhdeh H, Zeynali B, Aligholi H, Kashani Radgerdi I, Sahab Negah S, Hassanzadeh G. The effect of intracerebroventricular administration of streptozocin on cell proliferation in subventricular zone stem cells in a rat model of alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2015; 3(4): 80-6.

70. Rigoulot MA, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. Neuroprotective properties of topiramate in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 308(2): 787-95.

71. Jessberger S, Parent JM. Epilepsy and adult neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(12): a020677.

72. Chu K, Kim M, Jung KH, Jeon D, Lee ST, Kim J, et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. Brain Res. 2004; 1023(2): 213-21.

73. Parent JM, Kron MM. Neurogenesis and Epilepsy. Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4nd ed. US: Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information. 2012; p. 56-61.

74. Sahab Negah S, Aligholi H, Khaksar Z, Kazemi H, Mousavi SM, Safahani M, et al. Survival, proliferation, and migration of human meningioma stem-like cells in a nanopeptide scaffold. Iran J Basic Med Sci. 2016; 19(12): 1271-8.

75. Jahanbazi Jahan-Abad A, Morteza-Zadeh P, Sahab Negah S, Gorji A. Curcumin attenuates harmful effects of arsenic on neural stem/progenitor cells. Avicenna J Phytomed. 2017; 7(4): 376-88.

76. Sahab Negah S, Khaksar Z, Aligholi H, Mohammad Sadeghi S, Modarres Mousavi SM, Kazemi H, et al. Enhancement of neural stem cell survival, proliferation, migration, and differentiation in a novel self-assembly peptide nanofibber scaffold. Mol Neurobiol. 2017. 54(10): 8050-62.

77. Marlier Q, Verteneuil S, Vandenbosch R, Malgrange, B. Mechanisms and functional significance of stroke-induced neurogenesis. Front Neurosci. 2015; 9: 458-74.

78. Lindvall O, Kokaia Z. Neurogenesis following stroke affecting the adult brain. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(11): a019034.

79. Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. Stem Cells. 2006; 24(3): 739-47.

80. Jin K, Wang X, Xie L, Mao XO, Zhu W. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. Proc Natl Acad Sci. 2006; 103(35): 13198-202.

81. Sanchez-Mendoza E, Bellver-Landete V, Merino JJ, Gonzalez MP, Martínez-Murillo R, Oset-Gasque MJ.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]

Could neurotransmitters influence neurogenesis and neurorepair after stroke? Neuropathol Appl Neurobiol. 2013; 39(7): 722-35.

82. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2011; 6(85). doi: 10.1186/1750-1326-6-85.

83. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci. 2004; 101(1): 343-7.

84. Winner B, Winkler J. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(4): a021287.

85. Borsini A, Zunszain PA, Thuret S, Pariante CM. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. Trends Neurosci. 2015; 38(3): 145-57.

86. Ekdahl CT, Claasen J-H, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100(23): 13632-7.

87. Steffen H, Oliver von BH. A possible role for the immune system in adult neurogenesis: new insights from an invertebrate model. Zoology. 2016; 119: 153–7.

88. De Miranda AS, Zhang C-J, Katsumoto A, Teixeira AL. Hippocampal adult neurogenesis: does the immune system matter? J Neurol Sci. 2017; 372: 482-95.

89. Zhang K, Xu H, Cao L, Li K, Huang Q. Interleukin-1b inhibits the differentiation of hippocampal neural precursor cells into serotonergic neurons. Brain Res. 2013; 1490: 193–201.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.61]