

## A Comprehensive Review of Biomarkers for Key Neurological Diseases

Mohammad Reza valilu<sup>1</sup>, Shiva Mehran<sup>2</sup>, Arash Mosarrezaii<sup>3</sup>, Someieh Mahmodi<sup>4</sup>, Zafar Gholinejad<sup>2\*</sup><sup>1</sup>Department of Veterinary Pathobiology, Tabriz Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran<sup>2</sup>Department of Laboratory Medical Sciences, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran<sup>3</sup>Department of Neurology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran<sup>4</sup>Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

## Article Info:

Received: 16 Oct 2023

Revised: 3 Feb 2024

Accepted: 6 Feb 2024

## ABSTRACT

**Introduction:** The central nervous system and peripheral nerves are vital organs in living beings that constitute the most protected structures of the body. Neurological diseases exhibit diverse pathogenesis, mirrored by a wide array of relevant biomarkers. These biomarkers involve inflammation, oxidative stress, metabolic and genetic irregularities, and pharmaceutical influences. In this review, we introduce the concept of biomarkers and their classifications and provide a comprehensive review of the latest research findings on the most significant and prevalent biomarkers associated with neurological diseases. Oxidative stress biomarkers and inflammation mediators are the most common biomarkers in neurological diseases. MicroRNAs are the new molecular biomarker that helps the diagnosis and prognosis. **Conclusion:** Current knowledge has not been able to provide a biomarker with acceptable sensitivity and specificity in neurological diseases in most cases. The oxidative stress molecules are the most important in almost all brain and nerve diseases.

## Keywords:

1. Inflammation Mediators
2. Oxidative Stress
3. Nervous System Diseases
4. MicroRNAs

\*Corresponding Author: Zafar Gholinejad

Email: ghzafar@yahoo.com

## بررسی مروری جامع نشانگرهای زیستی برای بیماری‌های مهم نورولوژیک

محمد رضا ولیلو<sup>۱</sup>، شیوا مهران<sup>۲</sup>، آرش موسی‌الرضایی<sup>۲</sup>، سمیه محمودی<sup>۴</sup>، زعفر قلی‌نژاد<sup>۳\*</sup><sup>۱</sup>گروه پاتوبیولوژی دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران<sup>۲</sup>گروه علوم آزمایشگاهی پزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران<sup>۳</sup>گروه داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران<sup>۴</sup>گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

## اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۷ بهمن ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۱۴ بهمن ۱۴۰۲

دریافت: ۲۴ مهر ۱۴۰۲

## چکیده

**مقدمه:** سیستم عصبی مرکزی و اعصاب محیطی اندام حیاتی موجودات زنده هستند که محافظت‌شده‌ترین ساختار بدن را تشکیل می‌دهند. بیماری‌های عصبی پاتوژن‌های متنوعی را نشان می‌دهند که توسط طیف وسیعی از نشانگرهای زیستی مرتبط منعکس می‌شوند. این بیومارکرها شامل التهاب، استرس اکسیداتیو، بی‌نظمی‌های متابولیکی و ژنتیکی و تأثیرات دارویی هستند. در این بررسی، مفهوم بیومارکرها و طبقه‌بندی آن‌ها را معرفی می‌کنیم و مروری جامع از آخرین یافته‌های تحقیقاتی در مورد مهم‌ترین و شایع‌ترین نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری‌های عصبی ارائه می‌دهیم. بیومارکرها، استرس اکسیداتیو و واسطه‌های التهاب رایج‌ترین نشانگرهای زیستی در بیماری‌های عصبی هستند، MicroRNAها بیومارکر مولکولی جدیدی هستند که به تشخیص و پیش‌آگهی کمک می‌کنند. **نتیجه‌گیری:** دانش فعلی قادر به ارائه نشانگر زیستی با حساسیت و ویژگی قابل قبول در بیماری‌های عصبی در اکثر موارد نیست. مولکول‌های استرس اکسیداتیو تقریباً در تمام بیماری‌های مغزی و عصبی جزء مهم‌ترین هستند.

## واژه‌های کلیدی:

- ۱- میانجی‌گرهای التهاب
- ۲- استرس اکسیداتیو
- ۳- بیماری‌های سیستم عصبی
- ۴- میکرو RNA ها

\*نویسنده مسئول: زعفر قلی‌نژاد

پست الکترونیک: ghzafar@yahoo.com

## مقدمه

اهمیت سلامت مغز از استخوان جمجمه ایجاد شده طی تکامل در اطراف آن کاملاً مشهود است در حالیکه لایه استخوانی اطراف قلب استحکام کمتری دارد و اندام‌های ناحیه شکمی فاقد محافظ استخوانی است. سد خونی مغزی لایه محافظتی مغز در برابر محیط داخلی است که به صورت اندوتلیال بسیار مستحکم از ورود و نفوذ مواد مختلف به مغز جلوگیری می‌کند (۱). این لایه‌های محافظتی اهمیت سلامت مغز را نشان می‌دهد. از طرفی بیماری‌های مغز و اعصاب در بسیاری از موارد کشنده و کاهش دهنده کیفیت زندگی هستند. به‌عنوان مثال سکتة مغزی سومین عامل مرگ و میر و شایع‌ترین علت معلولیت دائم در بزرگسالان در سراسر جهان است (۲). ایسکمی مغزی می‌تواند منجر به مرگ یا بروز اختلالات حرکتی-حسی می‌شود که کیفیت زندگی بیمار را به شدت کاهش می‌دهد (۳). در حال حاضر نیاز به معرفی بیومارکرها برای تشخیص، پیش‌آگهی، درمان و پاسخ به آن و پیش‌بینی‌کننده وضعیت در بلندمدت برای بیماری‌های مغز و اعصاب به شدت احساس می‌شود، زیرا بیومارکرها موجود دارای حساسیت و ویژگی قابل قبولی نیستند. قبل از شروع مبحث بیومارکرها در بیماری‌های مغز و اعصاب، به تعریف بیومارکرها، انواع آن و محاسبات مربوط به آن خواهیم پرداخت.

بیومارکر یا نشانگر زیستی تغییری است که با اندازه‌گیری و تعیین مقادیر آن بتوان دو یا چند حالت را از نظر پزشکی از همدیگر تمیز کرد. متغیر اندازه‌گیری شونده می‌تواند اندازه‌گیری دانسیته استخوان توسط تجهیزات تصویربرداری پزشکی یا اندازه‌گیری یک مولکول در داخل سرم باشد. بنابراین بیومارکر تعریف وسیع‌تری دارد و لزوماً نمی‌توان به آنالیت‌های سرمی یا خونی بیومارکر اطلاق کرد. هر آنچه در سرم یا سایر نمونه‌های بیمار شامل ادرار، مایع مغزی و نخاعی، بزاق و غیره برای تشخیص، پیش‌آگهی، ارزیابی، مانیتورینگ، فالوآپ و پیگیری وضعیت بیمار انجام می‌شود یک بیومارکر است. بیومارکرها تشخیصی به بیومارکهای اطلاق می‌شود که گروه بیمار را از گروه سالم تمیز می‌دهد. به‌عنوان مثال اندازه‌گیری یک مولکول یا یک پروتئین در سرم فردی که علائم سکتة مغزی را نشان می‌دهد به پزشک این اطلاعات را فراهم کند که آیا فرد دچار سکتة مغزی شده است یا علائم مربوط به یک شرایط غیرپاتولوژیک گذرا است. بیومارکهای مانیتورینگ در مورد زیر نظر بودن بیمار طی فرآیند درمان استفاده می‌شود، بدین معنی که با اندازه‌گیری آن متغیر در نمونه بدن بیمار پاسخ به

درمان و شرایط بیماری را بررسی نماییم. به‌عنوان مثال شاید پروتئینی در سرم یک بیمار سکتة ایسکیمیک وجود داشته باشد که بتواند وضعیت بهبود ناحیه ایسکیمیک و تأثیر درمان بلندمدت را به پزشک نشان دهد (۴). برخی بیومارکرها پاسخ بدن بیمار به درمان را نشان می‌دهد، با این توضیح که با تجویز یک دارو، اثر بخشی آن از طریق تغییرات بیومارکر ارزیابی می‌شود. به‌عنوان مثال ارزیابی وضعیت انعقادی خون پس از تجویز یک ضد انعقاد می‌تواند اثر بخشی آن دارو را به ما نشان دهد. بیومارکهای پیش‌بینی‌کننده انواع دیگری از بیومارکر هستند که وضعیت بیمار را از ابعاد مختلف در آینده پیش‌بینی می‌کنند به‌عنوان مثال می‌توان مرگ زودرس را در بیماران سکتة مغزی ایسکیمیک به کمک متغیرهای آزمایش‌های روتین ارزیابی شود. برخی متغیرها به‌عنوان مارکهای ریسک یا حساسیت مطرح هستند به‌عنوان مثال ارزیابی تنوع ژنتیکی از جمله چند شکلی‌های نوکلئوتیدی می‌تواند به ما این دیدگاه را بدهد که آیا فرد در آینده با یک ریسک بالای ابتلا به یک بیماری مواجه است. به‌طور کلی از این بیومارکر می‌توان اطلاعاتی از آینده سلامت او داد تا بتواند با اقدامات لازم مانع بروز آن بیماری‌ها شود. برخی از بیومارکرها به‌عنوان بیومارکهای بی‌خطری یا بیومارکهای بی‌خطر بودن در مبحث سم‌شناسی مطرح هست به‌عنوان مثال در ارزیابی اثر نانو ذرات بر بروز آسیب‌های مغزی می‌توان با تزریق آن ماده به مدل حیوانی و بررسی سطح سرمی برخی مولکول‌ها نشان دهنده آسیب‌های مغزی هستند بپردازیم به بی‌خطری آن مواد واقف شد. آنچه که نشان دهنده آسیب مغزی در این مطالعه در آزمایشگاه اندازه‌گیری می‌شود، یک بیومارکر بی‌خطری است.

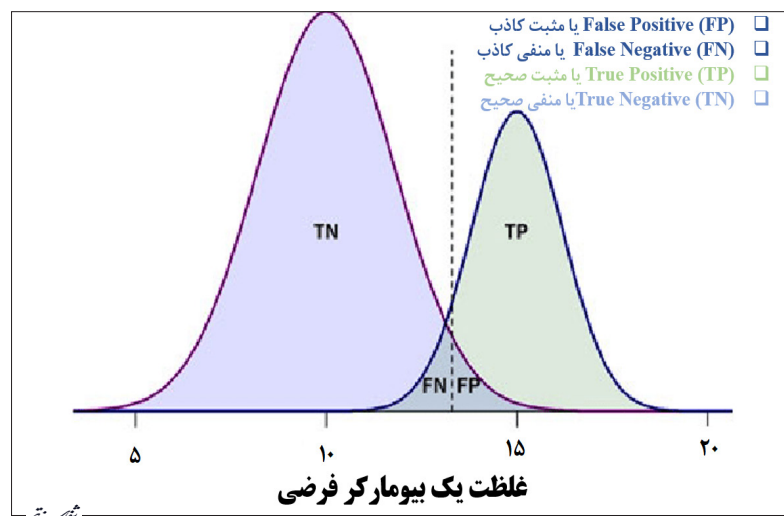
## محاسبات بیومارکر

جهت ارائه یک دیدگاه محاسباتی و عددی در مورد یک بیومارکر می‌توان یک بیماری مشخص را در نظر گرفت که منجر به افزایش مقادیر پروتئین X در داخل سرم می‌شود. مقدار این پروتئین در فرد سالم به مقدار پایین وجود دارد. با اندازه‌گیری سطح سرمی پروتئین X می‌توان وجود یا فقدان بیماری را تشخیص داد. به‌عنوان مثال اگر سطح سرمی آنتی ژن ویژه پروستات<sup>۱</sup> (PSA) از مقدار ۲/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بالاتر باشد احتمال هایپرپلازی و سرطان پروستات برای یک مرد ۵۰ ساله مطرح است، در حالی که مقادیر پایین تر می‌تواند به‌عنوان طبیعی در نظر گرفته شود. با این حال ممکن است افرادی با PSA مقدار ۲/۴ دارای شرایط بیماری باشد که به اشتباه سالم تشخیص داده می‌شوند همچنین افرادی با سطح سرمی ۲/۶ نانوگرم

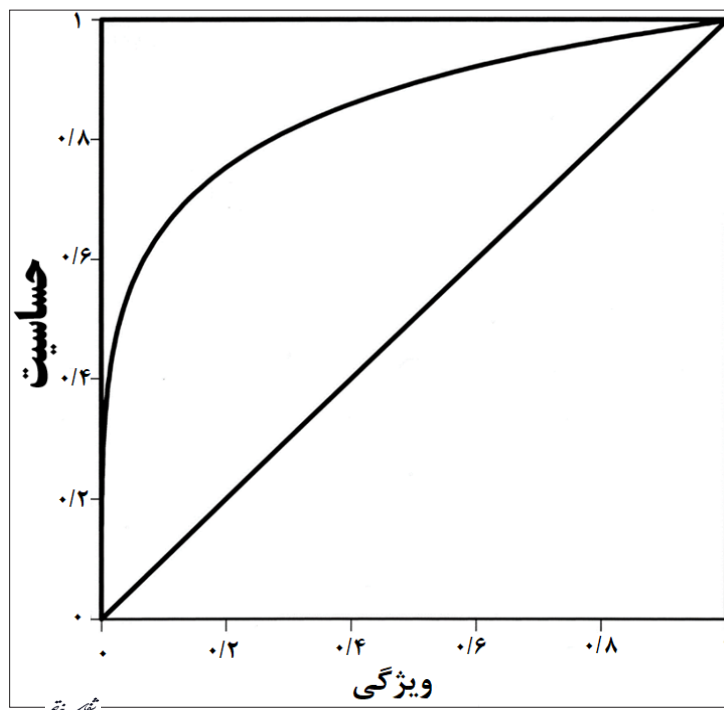
<sup>1</sup> Prostate-specific antigen

بیومارگری را در خون شناسایی کنیم که در مقادیر ۱۰-۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر افراد سالم را تشخیص می‌دهد و در مقادیر ۱۵-۲۵ بیمار را تشخیص دهد احتمال وجود خطا در تشخیص بسیار کاهش می‌یابد. اگر منحنی بر اساس حساسیت و ویژگی رسم نماییم و در منحنی عمودی حساسیت و منحنی افقی یک منهای ویژگی را رسم کنیم نموداری به ما خواهد داد که سطح زیر نمودار به ما نشان می‌دهد که عملکرد این بیومارگر چگونه است به عبارت دیگر در منحنی محور افقی میزان جواب‌های مثبت اشتباه و در منحنی عمودی میزان جواب‌های مثبت صحیح را نشان می‌دهد آنچه که در محاسبات آماری منحنی عملیاتی گیرنده<sup>۲</sup> یا ROC نامیده می‌شود (۶). تصویر ۲ را مشاهده کنید.

بر میلی لیتر از PSA از نظر هایپر پلازی و سرطان پروستات در ارزیابی‌های سونوگرافی سالم تشخیص داده می‌شوند. تشخیص نادرست اول به دلیل حساسیت پایین و تشخیص اشتباه حالت دوم به دلیل ویژگی پایین بیومارگر است که به ترتیب منفی کاذب و مثبت کاذب در نظر گرفته می‌شود. اگر پروتئین X را در دو گروه با بیماری ثابت شده و بدون بیماری اندازه گیری کنیم و یک نمودار توزیع (تصویر ۱) برای آنها رسم کنیم، صرف‌نظر از تصویر نمودار توزیع اگر هم پوشانی داده‌ها کم باشد، قدرت تمیز بیومارگر بالاتر خواهد بود (۵). به طور ساده هر چقدر فاصله بین دو توزیع مقادیر بیومارگر در بیمار و گروه طبیعی بیشتر باشد عملکرد بیومارگر قابل قبول‌تر خواهد بود. به طور مثال اگر ما بتوانیم



تصویر ۱- نتایج صحیح برای یک بیومارگر اهمیت زیادی دارد، با این حال عملکرد یک بیومارگرها با صحت صد در صد همراه نیست و نتایج مثبت کاذب سالم را بیمار، منفی کاذب بیمار را سالم تلقی می‌کند.



تصویر ۲- حساسیت و ویژگی بر روی نمودار ROC در محاسبات بیومارگر

## بیومارکرهای سکنه مغزی

سکنه‌های مغزی در حال حاضر پنجمین علت مرگ و میر می‌باشد که سبب مرگ یک نفر از ۲۰ نفر در ایالات متحده می‌باشد به طور میانگین یک نفر در هر ۴ دقیقه به دلیل سکنه مغزی جان خود را از دست می‌دهد. (۷). تشخیص سریع و اقدام درمانی بعد از آن می‌تواند جان بیماران را نجات دهد. داشتن یک الگوی صحیح از پیش آگهی بیماری می‌تواند در رویکردهای درمانی در به کارگیری رویکردهای درمانی مفید باشد. در حال حاضر هیچ تست آزمایشگاهی اختصاصی برای تشخیص سکنه مغزی اسکمیک و هموراژیک وجود ندارد مهم‌ترین راه‌های تشخیصی بررسی علائم بالینی می‌باشد که با ارزیابی‌های تصویربرداری پزشکی شامل اس سی تی اسکن و ام آر آی نسبت به تشخیص قطعی بیماری اقدام می‌شود (۸). مطالعات مختلف بیومارکرهای مختلفی را برای تشخیص سکنه مغزی اسکمیک و هموراژیک مطرح نمودند از آنها می‌توان به اینترلوکین 17a، اینترلوکین 2RG، پروتئین ۳ متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولین<sup>۳</sup>، گیرنده ۱ فاکتور نکروز تومور (آلفا<sup>۴</sup>-TNF)، اونکوژن آلفای مرتبط با رشد (GROA)<sup>۵</sup>، لیگاند FASL و فاکتور رشد نورونی بتا<sup>۶</sup> (BetaNGF) اشاره کرد. برخی مطالعات نشان داده است که پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلو دالتونی اینترمینال پرو بتا تایپ ناتریوتیک پیتاید، آنزیم MMP9، دی دایمر، کاسپاز ۳، IL6، فیبرونکتین سلولی، فاکتور وییل بررند وان، پروتئین ۱ متصل شونده واسکولار، اندواستاتین، اس ۱۰۰ بی آپولیپوپروتئین C3، انولاز اختصاصی نورو و مولکول متصل شونده به سلول‌های نورو NCAM بیومارکرهای تشخیص سکنه‌های مغزی مطرح شده است (۹). هوس دامینیت و همکارانش در سال ۲۰۱۷ به بررسی پنل‌های مختلف بیومارکری برای تشخیص سکنه مغزی از انواع اختلالات مشابه و گذرا بررسی نمودند. ناتریوتیک پیتاید ان ترمینال پرو بتا تایپ ناتریوتیک پیتاید NT Pro BNP در بیماران سکنه مغزی اسکمیک در مقایسه با سکنه مغزی هموراژیک ۹/۴ برابر بیشتر است مقدار<sup>۷</sup>OR برای این بیو مارکر ۴/۲ با CI ۵۵/۱ تا ۷/۳ در نظر گرفته شده است. نتایج این تحقیقات همچنین نشان داده است که ایندواستاتین ۷/۴ برابر در سکنه مغزی اسکمیک بالاتر است مقدار OR ۲/۰۲ و CI برابر ۱۹/۱ تا ۴۵/۳ می‌باشد. استفاده از متغیرهای دیگر، مانند سن، جنس، فشار خون، شدت سکنه، فیبریلاسیون دهلیزی و فشار خون می‌تواند در ایجاد مدل‌هایی برای پیش بینی سکنه مغزی با قابلیت تشخیصی ۶/۸۰ درصد موفق عمل نماید. مونتلانو و همکارانش به بررسی بیو مارکرهای خونی جهت ارزیابی پیش آگهی بیماران به صورت یک مقاله

مرور سیستماتیک پرداختند در این مطالعه پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف مورد بررسی قرار از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۸ مورد بررسی قرار گرفت ۲۵۷ بیومارکر در این سال‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته بود این مطالعات به فرایندهای تشخیص افتراقی، کالبراسیون ریکلاسیفیکیشن سکنه مغزی پرداخته بودند. پس از ارزیابی این مقالات ۲۹۱ مقاله دارای قابلیت ورود به مطالعه سیستماتیک مروری را پیدا کردند بررسی این مطالعات نشان داد که در میان بیو مارکرهای قلبی افزایش پیتاید ناتریوتیک BNP NT و Midrangenal Pro Arterial natrioretic peptide و PRO BNP با مرگ و میر همبستگی دارد با این حال ارزیابی‌های انجام شده بر روی تروپونین I و تروپونین T نشان داده است که ارتباط آن با مرگ و میر بیماری دارای نتایج نامتناقض است. در میان فاکتورهای خونی هموستاتیک و هموستازی خون دی‌دایمر بیشترین ارتباط را با نتایج با پیش آگهی ضعیف داشت درحالی که فیبرینوژن فاقد چنین ارتباطی بود همچنین پنج بیومارکر CD اکتیو پروتئین حساسیت بالا HS CRP کمپلمان MMP9 C3، هپاتوسایتوکروز فاکتور، آنتی فسفاتیدیل سرین آنتی بادی با پیش آگهی ضعیفی همراه هستند (۹). نتیجه تحقیقات ما بر روی ۱۵۷۲ بیمار نشان داد که توانایی تست‌های آزمایشگاهی در تشخیص مرگ و میر ۳۰ روزه بین دو جنس مرد و زن متفاوت است آنالیز رگرسیون چند متغیره نشان داد که سن و مقادیر سرمی اوره می‌تواند مرگ و میر زودرس را در هر دو جنس پیش‌بینی کند. مقادیر برش برای سن ۵۷/۵ و ۶۸/۵ سال برای مردان و زنان به دست آمد افزایش مقادیر اوره بالاتر از ۵/۵۱ و ۵/۴۸ میلی‌گرم در دسی لیتر با افزایش مرگ و میر زودرس در دو جنس مرد و زن ارتباط داشت همچنین شمارش لنفوسیت کلسترول موجود در LDL کلسترول کل قند خون ناشتا و هموگلوبین می‌تواند به صورت مستقل مرگ و میر زودرس را در جنس مونث و نه در جنس مذکر پیش بینی نماید (۱۰). در مطالعه جانگ و همکارانش بر روی بیماران سکنه حاد در این مطالعه به قدرت پیش آگهی CRP، آلبومین کلیرانس CRP و نسبت CRP به آلبومین در تشخیص ارزیابی پیش آگهی بیماران سکنه حاد مورد ارزیابی قرار گرفت از ۳۰۷ بیمار مورد مطالعه ۲۶۷ مورد معادل ۸۷ درصد زنده ماندند مقادیر CRP و نسبت CRP به آلبومین در بیماران غیر زنده بیشتر از بیماران زنده بود. سطح سرمی آلبومین در بیماران غیر زنده نسبت به زنده کمتر به دست آمد (۱۱). نتایج این مطالعه نشان داد که CRP و نسبت CRP به آلبومین می‌تواند نتایجی بهتری در ارزیابی پیش آگهی بیماران سکنه حاد مغزی نسبت به کلیرانس CRP و مقادیر آلبومین داشته باشد (۱۲، ۱۳).

<sup>3</sup> Insulin-like growth factor binding protein 3

<sup>4</sup> Tumor necrosis factor alpha

<sup>5</sup> Growth-related oncogene alpha

<sup>6</sup> Beta Nerve Growth factor

<sup>7</sup> Odd Rate



## بیومارکرهای پارکینسون

پارکینسون به دومین بیماری نورودژنراتیو شایع پس از آلزایمر تبدیل شده است و پیش بینی می‌شود حدود یک درصد از جمعیت بالای ۶۰ سال و ۴ درصد از جمعیت بالای ۸۰ سال به آن مبتلا شوند. مهم‌ترین مشخصه پاتولوژیک پارکینسون دژنراسیون پیش‌رونده نورون‌های دوپامینرژیک در سابستنس نایگرا<sup>۸</sup> یا توده سیاه می‌باشد که با تجمع اونکلوزیون‌های آلفا سینوسلین و اجسام لوی همراه است. از نظر بالینی لرزش دست‌ها لرزش به هنگام استراحت سفتی عضلات و ناپایداری وضعیتی از مهم‌ترین علائم بالینی می‌باشند. اختلال در بویایی به‌عنوان یکی از مشخصات بالینی و بیومارکر بالینی برای تشخیص پارکینسون مطرح است اختلالات خواب و حرکت سریع چشم از دیگر مشخصات بالینی برای تشخیص بیماری به حساب می‌آید به دلیل اختلال در سیستم عصبی خود مختار بیوست به‌عنوان ویژگی مشترک در این بیماران ظاهر می‌شود (۱۴). با این حال مطالعات گسترده‌ای بر روی بیومارکرهای بیوشیمیایی جهت تشخیص بیماری انجام شده است. در میان بیومارکرهای بیوشیمیایی مهم‌ترین بیومارکرها بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و بیومارکرهای اختلال عملکرد میتوکندری می‌باشد که از آن‌ها می‌توان به اوره‌آت، پروتئین DJ1، کوانزیم Q10,8OH DJ و AOPP اشاره نمود (۱۶، ۱۵). پروتئین DJ1 یک پروتئین همه جا حاضر و دارای نقش‌های مختلف می‌باشد که در بسیاری از فرایندهای متابولیک نقش دارد از نقش‌های بیولوژیک آن می‌توان به نقش ناروپراتکتیو یا حفاظت‌کنندگی عصبی در برابر اکسیداتیو استرس و نورودژنریشن اتصال به RNA، نقش چارونی، نقش پروتئازی تنظیم‌کننده میتورکنندگی اشاره کرد نتایج مطالعات نشان می‌دهد که سطح مقادیر DG1 CSF با درجه پیشرفت بیماری ارتباط مستقیمی دارد (۱۷). با این حال مطالعات در مورد این پروتئین در حال انجام است. کوانزیم Q یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مهم درون سلولی است که عملکرد انتقال الکترون را در زنجیره انتقال الکترون تسهیل می‌کند مطالعات نشان داده است که مقادیر کوانزیم ۱۰ کل یک افزایش قابل توجه در سرم بیماران مبتلا به پارکینسون در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان می‌دهد به علاوه کوانزیم ۱۰ احتمالاً سبب افزایش شدت بیماری می‌شود بدین جهت این ماده هم به عنوان یک متغیر برای تشخیص بیماری و هم به‌عنوان یک مکمل برای درمان پیشنهاد شده است (۱۹، ۱۸).

۸ هیدروکسی داکسو گوانوزین یا 8OH DG به‌عنوان یکی از محصولات مهم آسیب اکسیداتیو DNA مطرح است. مطالعات مختلف نشان داده است که غلظت 8OH DG به

صورت انتخابی در توده سیاه بیماران مبتلا به پارکینسون افزایش می‌یابد، بنابراین این احتمال داده شده است که آسیب‌های اکسیداتیو به DNA در پاتوژنز پارکینسون نقش داشته باشد همچنین ارزیابی 8OH DG در سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به پارکینسون نشان داده است که مقدار این ماده در بیماران مبتلا به پارکینسون بالاتر از افراد طبیعی می‌باشد (۱۷). AOPP یا محصولات پروتئینی اکسیده‌ی پیشرفته<sup>۹</sup> یک بیومارکر قابل اعتماد از استرس هالوژنتیو می‌باشد استرس هالوژنتیک یک نوع استرس اکسیداتیو است که به دلیل افزایش تحریک سلول‌های فاگوسیتیک اتفاق می‌افتد مقادیر AOPP در سرم بیماران PD مورد ارزیابی قرار گرفته است و این محصولات به‌عنوان یک بیومارکر برای تشخیص و مانیتورینگ پیشرفت بیماری مطرح شده است (۲۱). آلفا سین نوکلئین شامل یک پروتئین ۱۴۰ اسید آمینه‌ای می‌باشد که در سلول‌های مغزی و سیناپس‌ها بیان می‌شود. همانطور که می‌دانیم اجسام لوی<sup>۱۰</sup> در واقع تجمعات پروتئینی هستند که از پروتئین آلفا سیل نوکلئین به دست ایجاد شده است که مشخصه پاتولوژیک پارکینسون می‌باشد لذا فسفوریلاسیون نایجا تا شدگی نایجا و انباشتگی غیرطبیعی این پروتئین می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر در تشخیص بیماری پارکینسون استفاده شود. ارزیابی بافتی و اندازه‌گیری مقادیر مایع مغزی نخاعی این پروتئین به روش الیزا نشان داده است که مقدار آلفا سین نوکلئین در بیماران مبتلا به پارکینسون به صورت معنی‌داری کمتر از افراد سالم است (۲۲).

یکی دیگر از بیومارکرهای ارزیابی پارکینسون هموسیستئین می‌باشد هموسیستئین حاصل دمتیلاسیون متیونین می‌باشد متیونین با از دست دادن یک گروه متیل تبدیل به هموسیستئین می‌شود. هموسیستئین به طور رایج به‌عنوان یک بیومارکر برای ارزیابی وقوع و خطر بیماری کرونر قلب مطرح می‌باشد اما تحقیقات نشان داده است که افزایش هموسیستئین خون می‌تواند با میزان نودوژوداسیون بیماران پارکینسون و همچنین آلزایمر ارتباط داشته باشد مطالعات نشان داده است با افزایش هموسیستئین در مایع مغزی- نخاعی و پلاسما می‌تواند خطر ابتلا به PD را پیش‌بینی نماید همچنین افزایش مقدار هموسیستئین می‌تواند با وضعیت شناخت بیماران مبتلا به پارکینسون ارتباط داشته باشد (۲۳).

USLHL1 یا L1-C terminal Ubi quitin هیدرولاز به صورت اختصاصی در بافت مغز شناسایی شد این پروتئین در متابولیسم مغز نقش دارد و با ارتباط دادن مسیرهای پروتئازی سبب برداشت پروتئین‌های مازاد و اکسیده در سیتوزول نورون‌ها می‌باشد اختلال در

<sup>8</sup> Substantia nigra

<sup>9</sup> Advance Oxidized Protein Product

<sup>10</sup> Levi bodies

MDS با حساسیت ۸۲ درصد و ویژگی ۸۱ درصد عمل نماید (۲۸). پروتئین زنجیره سبک نروفیلانمن NFL یکی از اجزای اصلی فیلامنت‌های نورونی می‌باشد. مطالعات نشان داده است مقدار NFL در سرم و CSF بیماران مبتلا به پارکینسون افزایش نمی‌یابد با این حال بتوان برای تشخیص افتراقی پارکینسون از سایر بیماری‌های نورولوژیک از جمله PSP MSA و CBS استفاده نمود که مقدار AUC برای آن ۸۱/۰ تا ۹۱/۰ می‌باشد (۲۹). مطالعات جدید بر روی پروفایل میکرو RNA و پروتومیکس بیومارکرهای نوروفیلومیشن یا التهاب سیستم عصبی و همچنین استفاده از تکنیک پروتومیکس برای ارزیابی پپتیدها، موارد جدیدی از بیومارکرها را پیشنهاد می‌کند. از میکرو RNA ها می‌توان به میکرو RNA 324-3p، میکرو RNA 333-5p، و میکرو RNA 195 اشاره کرد که در بیماران مبتلا به پارکینسون افزایش می‌یابد در حالی که میکرو RNA های ۱۸۵، ۱۵p، ۲۲۱ و ۱۸۳a در بیماران پارکینسون کاهش می‌یابد. میان فاکتورهای نوروفیلومیشن یا التهاب مغزی می‌توان به اینترلوکین ۶، 1b و TNF اشاره نمود (۳۰، ۳۱). این فاکتورها در مایع مغزی و نخاعی بیماران پارکینسون به سهولت قابل مشاهده است. ارزیابی پروتومیکس پپتیدها نشان داده است که ۱۷ پپتید به صورت مستقل از سن و جنس در بیماران پارکینسون نسبت به گروه سالم بالا می‌رود که از آنها می‌توان به SPP1 اشاره کرد که قابلیت تشخیص بیماری را با AUC ۷۹۱/۰ و ویژگی ۷/۵۶ و حساسیت ۹۰ درصد تشخیص دهد همچنین از سایر پپتیدها می‌توان به CSFR1، LRP1 و سایر پپتیدها اشاره نمود (۳۲). لازم به ذکر است که MRI به‌عنوان گلد استاندارد می‌تواند در تشخیص بیماری نقش اساسی داشته باشد. با توسعه تست‌های ژنتیکی می‌توان ژن‌هایی را که در مستعد سازی فرد جهت ابتلا به پارکینسون نقش دارد را شناسایی و ارزیابی نمود.

#### اسکلروز جانبی آمیوتروفیک یا ALS

ALS یک بیماری مشکوک و بسیار پیشرونده و خطرناک نورونیتو می‌باشد حدود از ۱۰ درصد از بیماران بالاتر از ۱۰ سال عمر می‌کند از نظر آزمایشگاهی تاکنون هیچ بیومارکری با حساسیت و ویژگی‌های قابل قبول برای این بیماری مشخص نشده است (۳۳). نتایج مطالعات سان و همکارانش در سال ۲۰۲۰ نشان داد که مقادیر پایین کراتین خطر این بیماری را ۱/۶۷ برابر پیش بینی می‌کند مقدار CI ۱/۳۱ تا ۲/۱۲ همچنین عملکرد آلبومین در تشخیص بیماری با HR ۱/۹۹ و CI ۱/۱۳ تا ۱/۹۶ بهتر است سایر متغیرهای سرمی می‌باشد نتایج مطالعه نشان داد که کراتین، آلبومین، CRP و گلوکز می‌تواند در تشخیص ALS به‌عنوان بیومارکری سرمی

عملکرد این آنزیم می‌تواند سبب کاهش تخریب سینکلوئین شود (۲۴). مقدار پروتئین در CSF بیماران پارکینسون نسبت به افراد سالم در مقادیر کمتری قرار دارد اندازه گیری سطح این پروتئین در CSF نشان داده است که می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر با حساسیت ۸۹ درصد و ویژگی ۶۷ درصد به تشخیص پارکینسون کمک کند (۲۵). آمیلوئید بتای ۴۲ یک ترکیب ۴۲ اسید آمینه می‌باشد که از هیدورلیز پیش ساز آمیلوئید حاصل می‌شود این پروتئین در آلزایمر نقش اثبات شده‌ای دارد کاهش مقادیر AE-42 یا بتا آمیلوئید ۴۲ در کاهش حافظه نقش دارد مطالعات بر روی این پروتئین نشان داده است که مقدار سطح CSF این پروتئین در بیماران مبتلا به پارکینسون با گروه کنترلی تفاوت زیادی ندارد ارزیابی این پروتئین به‌عنوان یک بیومارکر برای تشخیص پیشنهاد نشده است با این حال به‌عنوان یک بیومارکر برای ارزیابی توانایی شناختی بیماران مبتلا به پارکینسون مطرح شده است (۲۶). در میان سایر بیومارکرها می‌توان به BDNF یا فاکتور نوروفوریک مشتق شده مغزی اشاره کرد مطالعات نشان داده است که ارزیابی سطح CSF و سرمی این بیومارکر می‌تواند به تشخیص pt کمک کند همچنین ارزیابی سطح سرمی این فاکتور می‌تواند به عملکرد شناختی بیماران و عملکرد موتور نورون ها کمک نماید. فاکتور رشد شبه انسولینی<sup>۱۱</sup> (IGF-1) مترشح از شبکه کوروییدی یک نقش نوروپروتکتیو یا حفاظت کننده عصبی در برابر آپوپتوز اعمال می‌کند مطالعات نشان داده است که IGF-1 سلول دوپامینازتیک در برابر آپوپتوز محافظت می‌کند. مطالعات مختلف نشان داده است که سطح IGF-1 در CSF بیماران مبتلا به پارکینسون افزایش می‌یابد در عین حال این موضوع اثبات شده است که مقادیر IGF-1 در بیماران مبتلا به پارکینسون نسبت به گروه کنترل بالاتر است این مطالعات پیشنهاد داده‌اند در بیماران مبتلا به پارکینسون با بیش از ۵/۳ سال سابقه افزایش معنی‌داری در IGF-1 در سرم نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود لذا IGF-1 را به‌عنوان یک بیومارکر برای تشخیص اولیه برای تشخیص زودرس پارکینسون مطرح می‌نمایند (۲۷).

پروتئین Tau به‌عنوان یک پروتئین کوچک متصل شونده به میکروتوبول‌ها مطرح هست که به صورت قالب در آکسون افراد سالم دیده می‌شود در بیماران مبتلا به آلزایمر مقدار این پروتئین و فرم فسفریله آن افزایش می‌یابد. ارزیابی سطح سرمی این پروتئین نشان داده است که مقدار این پروتئین و فرم فسفریله آن در بیماران مبتلا به پارکینسون نسبت به سایر بیماران از جمله آلزایمر کمتر است این پروتئین و فرم فسفریله آن می‌تواند برای تشخیص افتراقی پارکینسون از بیماری

<sup>11</sup> Insulin-like growth factor 1

مطالعات نشان داده است که ROS سبب فعال شدن کیناز ۱ فعال شونده، با فاکتور رشد بتای ترنسفرمینگ یا TAK1 می‌شود. که به نوبه خود سبب فعال شدن سیکلو اکسیژناز ۲ و ایجاد التهاب مغزی می‌گردد (۴۰). برخی مطالعات نشان داده است که هیپوکسی و کمبود اکسیژن مغز سبب تغییرات در مقادیر ترنس پورترهای گلوکز از جمله GLUT1 در مغز می‌شود که در پاتوژنز صرع دخالت دارد. اختلال در عملکرد نروترنسمیتورهای گلوتامینرژیک میتواند به‌عنوان علل پاتوژنیک صرع مطرح شود. ارزیابی‌هایی بر روی IL6, IL8, IL1b, TNFα و CCL2, CRP با حساسیت بالا انجام شده است که نشان می‌دهد التهاب در بافت نرولوژیک مغز در پاتوژنز صرع دخالت دارد، با این حال AUC و کات آف پوینت مشخص برای آنها گزارش نشده است. مطالعات همچنین نشان داده است رسپتورهای N متیل دی اسپاراتات یا NMDA رسپتورهای گلوتامات، رسپتورهای گلیاسین، رسپتورهای اسپاراتات در پاتوژنز صرع دخالت دارد (۴۱). با این حال تست‌های آزمایشگاهی که بتواند از آنها به‌عنوان بیومارکر برای ارزیابی صرع استفاده شود تا به حال توسعه نیافته است.

#### اختلالات دو قطبی

تعداد بسیار زیادی از بیماران در سراسر جهان از اختلالات دو قطبی که یک اختلال شدید روانشناختی می‌باشد رنج می‌برند. مانیا و یا افسردگی بصورت متناوب مشاهده شده و تشخیص با تاخیر است. تظاهرات بالینی شامل اضطراب، استرس و افسردگی می‌باشد (۴۲). در تشخیص با تصویر برداری پزشکی اندازه بطن‌های لترال و سوم بزرگتر به نر می‌رسد (۴۳). تغییرات پلی مورفیک (چند شکلی) و تغییرات اپی ژنتیک می‌تواند فرد را مستعد بیماری نماید. مطالعات گسترده بر روی ژنوم انسان نشان داده است که ۲۲۶ ژن در فرآیند ابتلا به اختلالات دو قطبی دخالت دارد که در بین آنها پروتئین‌های دخیل در کانال‌های کلسیمی، پروتئین آلفای دیسترو بروین کد کننده یا DTNA، پروتئین FOXP1, GNG2, ITPR2 که در واقع رسپتور مسیره‌های سیگنالینگ را کد می‌نماید. تعداد این پروتئین‌ها بسیار زیاد است و نقش اثبات شده آنها خوبی مشخص نشده است (۴۴،۴۵). یکی از مهم ترین بیومارکرهای ارزیابی شده BDNF یا فاکتور تروتروفیک مغز می‌باشد. مطالعات نشان داده است که BDNF در پاتوفیزیولوژی اختلالات دو قطبی نقش دارد. افزایش سطح سرمی و مغزی BDNF می‌تواند با دریافت داروهای درمانی اتفاق بیافتد (۴۶). یک متا آنالیز با بررسی ۵۲ مطالعه نشان داد که ارزیابی انجام شده بر روی ۶۴۸۱ بیمارهای دو قطبی نشان می‌دهد که سطح سرمی BDNF در بیماران

مطرح باشد هرچند قدرت تشخیصی آنها بسیار پایین است (۳۴). مطالعات گسترده به بررسی فاکتورهای التهابی محلول در سرم و پلاسما پرداختند که با روش‌های الیزا این EMSTN، کموکایسن و سایر تست‌ها به بررسی مقادیر این فاکتورها التهابی پرداختند که از آنها می‌توان به اینترلوکین ۱۰، ۶، ۲، اینتر فورین گاما ۱۷a، LPLBP، CD 14، TNF، اینترکولین ۲۳، اینترکولین ۲/۳، MCP1، CRP و اینترکولین ۸ اشاره کرد از مهم ترین بیومارکر در مورد بیماری ALA مطرح هست زنجیره سبک نوروفینامت می‌باشد مقدار این ساب یونیت روش الیزا و سایر روش‌ها در پلاسما CSF ارزیابی شده است مقدار کاتا پوینت برای این پروتئین ۲/۲ و ۲/۴۵، ۲/۳، ۲/۱۸۳ با AUC ۸۶۶ و ۸۶۳، ۹۵، ۰/۹۵۰، ۰/۸۶۶، ۰/۸۶۳ بدست آمده است که می‌تواند در تشخیص ALS از میمکای AMD به خوبی عمل نماید (۳۵،۳۶).

#### بیماری صرع

یکی دیگر از اختلالات نروولوژیک مهم می‌توان به صرع اشاره کرد. در تعریف صرع می‌توان به مجموعه‌ای از اختلالات مزمن نروولوژیک اشاره کرد که بصورت خود به خودی و با تکرارهای مشخص و غیر قابل پیش بینی تشنج در فرد اتفاق بیفتد. صرع ده‌ها میلیون نفر را در دنیا تحت تاثیر قرار داده است (۳۷). مطالعات مختلفی بر روی علت و اتیولوژی و پاتوژنز آن انجام شده است که نشان می‌دهد فرایندهای ایمونولوژیک، تغییرات اپی ژنتیک و تغییرات ساختاری بافت مغز علت بروز صرع می‌باشد. بیومارکرهای مختلف برای پاتو فیزیولوژی بیماری، درمان بیماری و مانیتورینگ آن ارزیابی و معرفی شده اند. مطالعات برای تشخیص افراد سالم از افراد مبتلا به صرع نشان داده است که پروتئین‌ها، میکرو آر ان ای‌های آگروزومی پلاسما، میکرو آر ان ای‌های کورتکس مغز و یافته‌های الکترو فیزیولوژیک می‌تواند در تشخیص افراد بیمار و سالم به خوبی عمل نماید. بسیاری از این بیومارکرها دارای AUC بیشتر ۰/۸ می‌باشد. به‌عنوان مثال micro RNA b 106، microRNA let-7d، در سرم بیماران کاهش می‌یابد. بالعکس 130a، microRNA146a، microRNA 301a، micro RNTmicro RNA 4521 در مایع CSF افزایش می‌یابد و microRNA- NA15a و microRNA194 در مایع CSF کاهش می‌یابد (۳۸). ارزیابی انجام شده بر روی برخی از میکرو آر ان ای‌ها در آگروزوم‌های پلاسمایی نشان می‌دهد که در بیماران مقدار آنها تغییر پیدا می‌کند که از آن می‌توان به miRNA 451a و miRNA 21 اشاره نمود (۳۹). با این حال مطالعات دیگری بر روی فاکتورهای اکسیداتیو استرس و neuro inflammation نشان داده است که این فاکتورها در بیماران مبتلا به صرع تغییر پیدا می‌کند.



تشخیص انواع مختلف دمانیا و علل آن می‌پردازد. MRI، SPECT، PET، به طور کلی می‌تواند در تشخیص آلزایمر مفید واقع شود. انجمن پیری و آلزایمر پیشنهاد داده است که CSF و تصویر برداری پزشکی جهت بررسی بتا آمیلوئید و پروتئین تاو و آسیب‌های نورودژنراتیو بصورت ترکیبی جهت تشخیص بیماری انجام شود (۵۱). بیومارکرهای مربوط به بتا آمیلوئید شامل بتا آمیلوئید ۴۲ که شامل ۴۲ اسید آمینه است؛ در مایع CSF بررسی می‌شود که می‌تواند به تشخیص موارد مشکل دار آلزایمر کمک نماید (۵۲). یک ارتباط معنی‌دار منفی بین مقادیر بتا آمیلوئید در CSF و مقادیر مغزی بتا آمیلوئید وجود دارد. به این معنی که هر چه مقدار بتا آمیلوئید ۴۲ در CSF بیشتر باشد، نشان دهنده تعداد کمتر بتا آمیلوئید در مغز است. نسبت بتا آمیلوئید ۴۲ به ۴۰ با شدت پیشرفت بیماری در بیماران آلزایمر ارتباط دارد. انواع مختلفی از پروتئین فسفوریله تاو TAU وجود دارد که می‌توان به فسفو pTAU18، pTAU231، pTAU217 اشاره کرد. ارزیابی این بیومارکر در مایع CSF می‌تواند شدت بیماری و وضعیت بیمار را به خوبی بیان نماید. علاوه بر CSF می‌توان از نمونه‌های سرمی، بزاقی و ادراری در تشخیص آلزایمر استفاده کرد. گلوکوزیل، گالاکتوزیل هیدروکسی لیزین، گلوتامین کارنتین به‌عنوان بیومارکرهای خونی مطرح شده‌اند. محققین به بررسی لاکتوفرین یک پپتید ضد میکروبی در بزاق بیماران مبتلا به آلزایمر پرداختند که نشان داده است که مقدار این پپتید در مغز بیماران مبتلا به آلزایمری تغییر می‌یابد. در سایر مطالعات برخی آنزیم‌ها، هورمون‌ها، محتوای آگزوزومال مترشح از مغز شامل پروتئین‌ها و لیپیدها و آن‌ها به‌عنوان بیومارکر مطرح شده است (۵۳، ۵۴).

### نتیجه‌گیری

نتیجه این مطالعه حاکی از آن است که همانطور که بیماری‌های مغز و اعصاب دارای تنوع در پاتوژنز است، بیومارکرهای مربوطه نیز دارای تنوع است. دانش حاضر نتوانسته است بیومارکری با مشخصات حساسیت و ویژگی قابل قبول در برخی بیماری‌های مغز و اعصاب ارائه دهد. دومین نتیجه‌گیری این موضوع است که بیومارکرهای مذکور لزوماً مولکول‌ها یا آنالیت‌هایی نیستند که در فرآیند پاتوژنز بیماری تاثیرگذار باشند. آنچه به‌عنوان نتیجه‌گیری آخر قابل طرح است موضوع بیومارکرهای استرس اکسیداتیو است که تقریباً در تمامی بیماری‌های مغز و اعصاب اهمیت دارند.

مانیک و بیماران با اپیزودهای افسردگی کاهش می‌یابد. در این مطالعات مشاهده شده که BDNF در نمونه‌های سرمی بیمار نسبت به افراد سالم، کمتر است و مقادیر ROC برای تشخیص افراد سالم از افراد بیمار با AUC ۰/۸۰۱ و cut off point ۶,۷۴ng/ml و حساسیت ۸۲ درصد و ویژگی ۶۳ درصد عملکرد خوبی نشان می‌دهد (۴۷). از آنجایی که برخی مطالعات نشان داده است که اختلالات دو قطبی ناشی از ترشح فاکتورهای التهابی از جمله IL1b, IL6, IL10 می‌باشد، برخی مطالعات به بررسی فاکتورهای التهابی در این بیماران پرداخته‌اند. به عنوان مثال مطالعات انجام شده بر روی بیماران دو قطبی و MDD نشان داده است که سطح سرمی گیرنده IL6 با ضخامت بخش خاکستری مغز ارتباط معکوسی دارد. علارغم اینکه این بیومارکرهای التهابی و پیش التهابی می‌توانند در تشخیص بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی از افراد سالم به خوبی عمل نمایند با این حال هیچ یک از بیومارکرهای التهابی بررسی شده قادر به تمیز دادن فازهای روحی و روانی افراد از یکدیگر نمی‌باشد. برخی مطالعات نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو را به‌عنوان مکانیسم پاتوژنز بیماری دو قطبی مطرح نمودند و عنوان نمودند که سطح مقادیر آنتی‌اکسیدان‌های ویتامین E تریپتوفان، روی، کو آنزیم Q در این بیماران پایین تر از افراد سالم است. فاکتورهای آسیب اکسیداتیو در فاز لیپیدی و آسیب‌های اکسیداتیو به دی ان ای و آر ان ای به‌عنوان بیومارکر برای ارزیابی بیماری دو قطبی مطرح شده است (۴۸). با این حال مطالعات برای هیچ یک از این متغیرها مقدار AUC و نقطه برش مشخصی تعیین نکرده‌اند. مطالعات پروتئومیکس گسترده‌ای بر روی خون، سلول‌های PBMC خون و سرم و سایر نمونه‌های بالینی جهت یافتن پپتیدهای مستعد برای ارزیابی بیماری، تشخیص و پیش‌آگهی آن در حال انجام است.

### بیماری آلزایمر

دمانیا و آلزایمر دو بیماری مهم و نگران کننده در جوامع پیر هستند که درمان آن و روند پیشرفت بیماری چالش برانگیز است (۴۹). مهم‌ترین ویژگی بالینی آلزایمر تجمع بتا آمیلوئید می‌باشد. پروتئین TAU و فسفو TAU در مغز سبب آتروفی آن و کاهش شناخت می‌گردد. در این شرایط رسوب‌های بتا آمیلوئید و آسیب‌های نوروپاتیک پروتئین تاو (TAU) سبب تغییر شکل مغز می‌شود و به اختلال شدید حافظه می‌انجامد (۵۰). از نظر بالینی تصویربرداری از مغز می‌تواند به تشخیص بیماری کمک کند. اصولاً با دستگاه سی تی اسکن سینگل فوتون ایمیشن به بررسی جریان خون مغز می‌پردازند که به

1. Tamjid, M., et al., Use of Nanoparticles by Overcoming the Blood-Brain Barrier in the Treatment of Central Nervous System Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam, 2023: p. 0-0.
2. Feigin V.L, Forouzanfar M, Krishnamurthi R, Mensah G, Connor M, Bennett D, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2014. 383(9913):245-55.
3. Bettger JP, Bushnell Ch.D, Liang L, Thomas L, Duncan PW, Xian Y, et al., Abstract TMP36: Disability, Quality of Life and Institutionalization After Inpatient Rehabilitation and Skilled Nursing Facility Care for Ischemic Stroke Patients. Stroke. 2016; 47(Suppl 1): ATMP36-ATMP36.
4. Abedi, A., et al., Stroke Triage Scales for Patients with Neurosensory Complaints: A Literature Review. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam, 2023. 11(2): p. 81-92.
5. Xia J, Broadhurst DI, Wilson M, Wishart DS. Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial. Metabolomics. 2013. 9: 280-99.
6. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. Caspian journal of internal medicine. 2013; 4(2):627-35.
7. Soluki, M., F. Mahmoudi, and A. Abdolmaleki, Therapeutic Factors in Ischemic Stroke Control. 2022.
8. Bustamante A, Penalba A, Orset C, Azurmendi L, Llombart V, Simats A, et al. Blood biomarkers to differentiate ischemic and hemorrhagic strokes. Neurology. 2021; 96(15):e1928-e1939.
9. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, Nacu A, Hellwig S, Fluri F, et al. Role of blood-based biomarkers in ischemic stroke prognosis: a systematic review. Stroke. 2021; 52(2):543-551.
10. Salehnia F, Gholinejad Z, Nazarbaghi S, Rasmi Y, Nikpour MR. The Gender Difference of Routine Laboratory Tests Performance in Prediction of Early Mortality in Ischemic Stroke Patients. in Yeni Symposium. 2018.
11. Jang, J.H., S. Hong, and J.-A. Ryu, Prognostic value of C-reactive protein and albumin in Neurocritically ill patients with acute stroke. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(17):5067.
12. Vila N, Castillo J, Dávalos A and Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke. 2000; 31(10): 2325-2329.
13. Ormstad H, Dalsbotten Aass HS, Lund-Sørensen N, Amthor KF, Sandvik L. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. Journal of neurology. 2011; 258: 677-685.
14. Kouli, A., K.M. Torsney, and W.-L. Kuan, Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. Exon Publications. 2018: 3-26.
15. Repici, M. and F. Giorgini, DJ-1 in Parkinson's Disease: Clinical Insights and Therapeutic Perspectives. J Clin Med. 2019; 8(9).
16. Cipriani, S., X. Chen, and M.A. Schwarzschild, Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. Biomark Med. 2010; 4(5):701-12.
17. Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, et al. DJ-1 and  $\alpha$ -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. Brain. 2010; 133(3):713-726.
18. Shults, CW. Therapeutic role of coenzyme Q10 in Parkinson's disease. Pharmacology & therapeutics. 2005; 107(1):120-130.
19. Negida A, Menshawy A, Ashal A EI, Elfouly Y, Hani Y, Hegazy Y, et al. Coenzyme Q10 for patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). 2016;15(1): 45-53.
20. Zeng F, Parker K, Zhan Y, Miller M, Zhu MY. Upregulated DNA Damage-Linked Biomarkers in Parkinson's Disease Model Mice. ASN neuro. 2023.
21. Fernández-Espejo, E, Fonseca FR, Gavito AL, Córdoba-Fernández A, Chacón J, de Pablos AM. Myeloperoxidase and Advanced Oxidation Protein Products in the Cerebrospinal Fluid in Women and Men with Parkinson's Disease. Antioxidants. 2022. 11(6):1088.
22. Riederer R, Berg D, Casadei N, Cheng F, Classen J, Dresel CH, et al.  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander? Journal of neural transmission. 2019. 126:815-840.
23. Zhou, L., Homocysteine and Parkinson's disease. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2023.
24. Thao, D.T.P., Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 in Parkinson's. Ubiquitin Proteasome



System: Current Insights into Mechanism Cellular Regulation and Disease. 2019. 105.

25. Mondello S, Constantinescu R, Zetterberg H, Andreasson U, Holmberg B, Jeromin A. CSF  $\alpha$ -synuclein and UCH-L1 levels in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism & related disorders*, 2014. 20(4): 382-387.
26. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, et al., CSF amyloid  $\beta$  1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010. 75(12):1055-1061.
27. Bernhard FP, Heinzel S, Binder G, Weber K, Apel A, Roeben B, Deuschle Ch et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Parkinson's disease: potential as trait-, progression-and prediction marker and confounding factors. *PLoS One*. 2016; 11(3):150552.
28. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2015;30(12): 1591-1601.
29. Hansson O, Shorena J, Hall S, Magdalinou N, Andrew L, Andreasson U, et al. Blood-based NfL: a biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*, 2017; 88(10): 930-937.
30. Ramaswamy P, Yadav R, Pal PK, Christopher R. Clinical application of circulating microRNAs in Parkinson's disease: The challenges and opportunities as diagnostic biomarker. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020. 23(1):84.
31. Alrafiah A, Al-Ofi E, Talib Obaid M, Alsomali N et al., Assessment of the levels of level of biomarkers of bone matrix glycoproteins and inflammatory cytokines from Saudi Parkinson patients. *BioMed research international*. 2019.
32. Whiteaker, J.R., A targeted proteomics-based pipeline for verification of biomarkers in plasma. *Nature biotechnology*. 2011;29(7):625-634.
33. Turner, M.R. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(1) 94-109.
34. Sun, J. Blood biomarkers and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2020; 27(11):2125-2133.
35. Verde, F., M. Otto, V. Silani, Neurofilament light chain as biomarker for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15:679199.
36. Staats, K.A. Blood-based biomarkers of inflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration*. 2022; 17(1):11.
37. Mahmoodkhani, M. Pregestational stress attenuated fertility rate in dams and increased seizure susceptibility in offspring. *Epilepsy & Behavior*. 2018. 79:174-179.
38. Enright, N., M. Simonato, D.C. Henshall, Discovery and validation of blood micro RNA s as molecular biomarkers of epilepsy: Ways to close current knowledge gaps. *Epilepsia Open*. 2018; 3(4):427-436.
39. Raof, R. Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus. *Scientific reports*. 2017; 7(1):3328.
40. Pitkänen, A., Therapeutic approaches to epileptogenesis—hope on the horizon. *Epilepsia*. 2010; 51:2-17.
41. Kobylarek, D. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Frontiers in neurology*. 2019; 10:685.
42. Joslyn, C. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar disorders*. 2016;18(5): 389-403.
43. Cao, B. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2016; 73:102-107.
44. Kato, T., Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2019;73(9):526-540.
45. Nurnberger, J.I. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2014;71(6):657-664.
46. Lin, L. Analysis of blood mature BDNF and proBDNF in mood disorders with specific ELISA assays. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;133:166-173.
47. Fernandes, B.S. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC medicine*. 2015;13:1-22.
48. Rosa, A. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Psychological medicine*. 2014;44(11):2409-2418.
49. Yu, J.-T. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020; 91(11):1201-1209.
50. Xu, H. Environmental enrichment potently

prevents microglia-mediated neuroinflammation by human amyloid  $\beta$ -protein oligomers. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36(35): 9041-56.

51. Gendron, T.F. L. Petrucelli, The role of tau in neurodegeneration. *Molecular neurodegeneration*. 2009. 4:1-19.

52. Sperling, R.A. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup.

*Alzheimer's & Dementia*, 2011;7(4):367-85.

53. Leuzy, A. Biomarker-based prediction of longitudinal tau positron emission tomography in Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2022;79(2):149-158.

54. Habibi, S., A. Abdi, and S. Fazelifar, The Effect of Aerobic Training and Resveratrol on Ferroptosis in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*: p. 1-11.