



کاربرد پزشکی دقیق در بیماری های عصبی

یکی از چالش های اصلی سیستم مراقبت های بهداشتی، شیوع روزافزون آسیب های عصبی همراه با پیری جمعیت است. پیشرفت های عظیم در زمینه تحقیقات زیست پزشکی و انفورماتیک برای بهبود شناخت ژن ها، تغییرات ژنتیکی، پیری، تغذیه، داروها و میکروبیوم بر سلامت و بیماری ها بسیار مهم بوده است. در واقع، در دسترس بودن فناوری پیشرفته و امکانات محاسباتی برای آنالیز در مقیاس بزرگ، امکان بررسی عمیقتر اختلالات تخریب کننده عصبی را فراهم می آورد و نمای جامع تری از بیماری ها را ارائه می دهد و مشوق توسعه رویکرد دقیق پزشکی را برای شناخت این آسیب ها است. در این زمینه، ایجاد شبکه های مشارکتی بین مراکز پزشکی، موسسات تحقیقاتی و متخصصان با صلاحیت بالا می تواند برای انتقال پزشکی دقیق از آزمایشگاه به بالین تعیین کننده باشد. به این منظور، بررسی حاضر به بحث در مورد اجزای اصلی است که ممکن است بخشی از برنامه های درمانی دقیق و شخصی برای اختلالات تخریب عصبی باشد. بیماری پارکینسون به عنوان یک مثال در نظر گرفته می شود تا درک شود که چگونه روش پزشکی دقیق می تواند از نظر بالینی مفید بوده و مزایای قابل توجهی برای بیماران ایجاد کند. در این دیدگاه، تحقق شبکه های مبتنی بر وب می تواند برای اجرای استراتژی های پزشکی دقیق در مراکز تخصصی مختلف و همچنین برای حمایت از تصمیمات بالینی، درمانی و ترویج دارویی پیشگیرانه و مشارکتی بیشتر برای اختلالات تخریب کننده عصبی تعیین کننده باشد. این شبکه های مشارکتی اساساً برای یافتن استراتژی های نوآورانه، پایدار و موثر قادر به ارائه درمان های بهینه و ایمن، تشخیص افراد در معرض خطر، شناسایی



معصومه کهندانی^۱

۱- کارشناسی علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



(AD) و بیماری پارکینسون (PD) بیشترین آسیب‌ها هستند، همانطور که توسط چندین پایگاه داده اختصاصی و برنامه‌های تحقیقاتی (برنامه تحقیق JPNP، ژن PDGene، AlzGene، MDS نشان داده شده است. با این حال، بسیاری از اطلاعات به روز دانش موجود در مورد اشکال خانوادگی مندلی AD و PD که ناشی از جهش‌های ژنی منفرد است و اشکال پیچیده بیماری که با پلی‌مورفیسم ژنتیکی متعدد مشخص می‌شود را افزایش می‌دهد. در حال حاضر تحقیقات علمی می‌تواند به در دسترس بودن فناوری‌های پیشرفته و ابزارهای محاسباتی برای آنالیز در مقیاس بزرگ متکی باشد. بنابراین، اختلالات تخریب کننده عصبی را می‌توان در سطح عمیق‌تری مورد بررسی قرار داد و یک نمای کلی جامع‌تر از بیماری ارائه کرد و راه را برای استفاده از پزشکی دقیق در این آسیب‌ها هموار کرد. در این زمینه، ایجاد شبکه‌های مشارکتی شامل مراکز پزشکی، موسسات تحقیقاتی و متخصصان می‌تواند برای انتقال پزشکی دقیق از آزمایشگاه به بالین تعیین کننده باشد. این شبکه‌های مشارکتی باید برای یافتن مسیرهای نوآورانه، پایدار و موثر با هم تلاش کنند تا: (i) ارائه درمان‌های بهینه و ایمن‌تر (بر اساس رویکردهای فارماکوژنتیک)، (ii) تشخیص افراد در معرض خطر، (iii) شناسایی بیماران در پیش بالینی یا مراحل اولیه بیماری، (iv) راهبردهای فردی و پیشگیرانه برای بهبود پیش آگهی و کیفیت زندگی بیمار تنظیم شده است. در این زمینه، مرور حاضر مولفه‌های اصلی مورد بحث برای توسعه درمان‌های دقیق و شخصی برای اختلالات عصبی را مورد بحث قرار خواهد داد. برای این منظور، PD ویژه مورد توجه قرار خواهد گرفت زیرا این یک مثال عالی برای نشان دادن این است که چگونه پزشکی دقیق می‌تواند از نظر بالینی مفید بوده و منافع قابل توجهی را برای بیماران ایجاد کنند.

مروری بر بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال عصبی مزمن

بیماران در مراحل پیش بالینی یا اولیه بیماری، تنظیم استراتژی‌های فردی و پیشگیرانه برای بهبود پیش آگهی و کیفیت زندگی بیمار است.

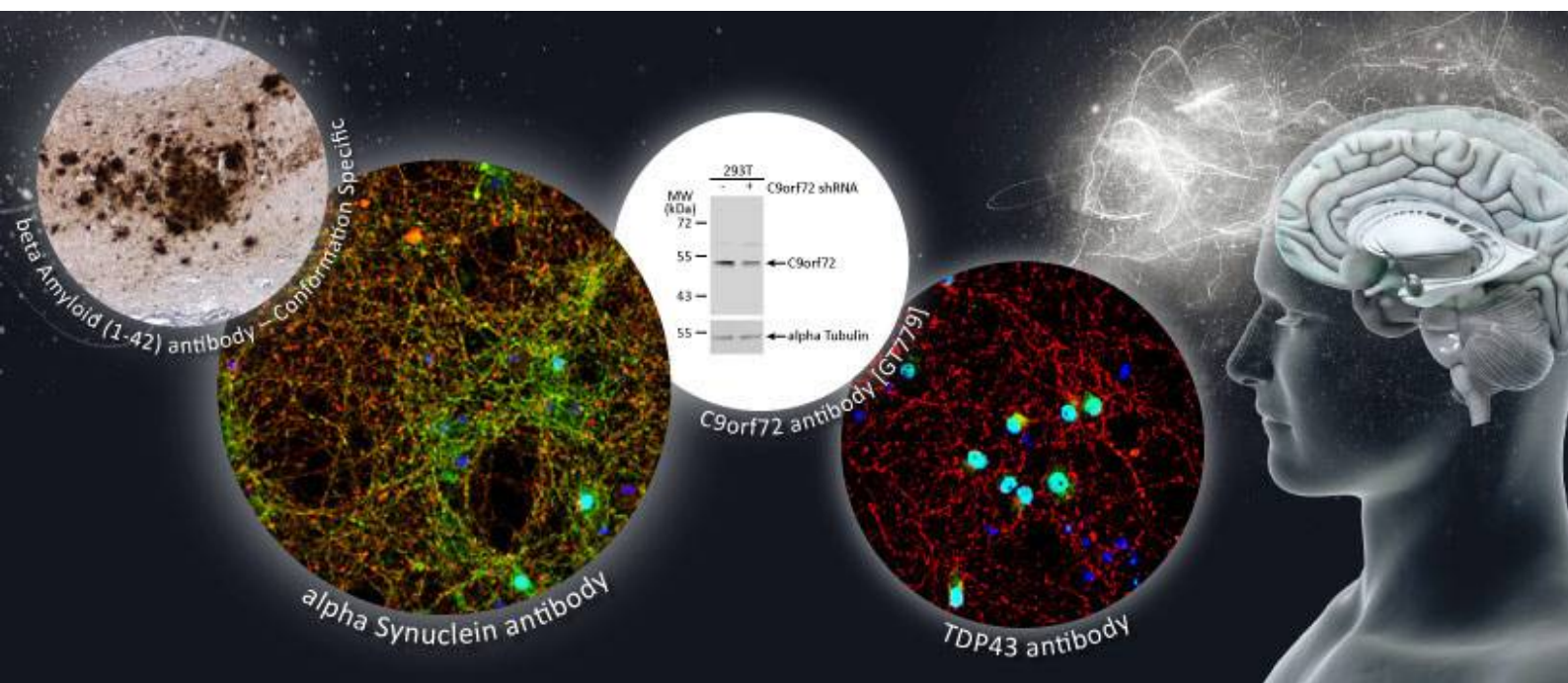
مقدمه

یکی از عواقب مهم پیر شدن سریع جمعیت، افزایش بار اختلالات تخریب کننده عصبی و متعاقباً افزایش نرخ مرگ و میر و عوارض و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی برای درمان، بستری شدن و کمک‌های مراقبتی است. تا به امروز، حدود ۱۶ درصد از افراد بالای ۶۵ سال در اروپا درگیر هستند و انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۳۰ به ۲۵ درصد برسند. اختلالات تخریب کننده عصبی شامل طیف وسیعی از آسیب‌های عصبی مربوط به سن است که با از دست دادن یا اختلال عملکرد پیشرونده سلول‌های عصبی در مناطق خاص (مغز و یا نخاع) مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به این نوع اختلال ویژگی‌های بالینی متغیری از جمله کاهش شناختی، مشکلات گفتاری و نقص حرکتی را نشان می‌دهند. در میان آن‌ها، شایع‌ترین اختلالات تخریب کننده عصبی، زوال عقل است که تقریباً ۷ میلیون نفر را در اروپا تحت تاثیر قرار می‌دهد و تا سال ۲۰۴۰ دو برابر می‌شود. متوسط مدت بیماری بین ۲ تا ۱۰ سال متغیر است، که در طی آن بیماران نیاز به مراقبت و درمان خاصی دارند (در صورت وجود موجود است) تا با معلولیت خود روبرو شوند. هزینه کلی درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های تخریب کننده عصبی تقریباً ۱۳۰ میلیارد یورو در سال است. از این منظر، شیوع روزافزون چنین آسیب‌هایی همراه با جمعیت سریع پیر، یک چالش واقعی برای سیستم مراقبت‌های بهداشتی هر کشور و کل جامعه جهانی است. پیشرفت‌های عظیم در زمینه تحقیقات زیست پزشکی و استفاده از سیستم‌های هوش مصنوعی برای درک اینکه چگونه ژن‌ها، تغییرات اپی ژنتیکی پیری، تغذیه، داروها، میکروبیوم و سایر عوامل محیطی می‌توانند بر سلامت و بیماری‌ها تأثیر بگذارند بسیار مهم بوده است. در مورد بیماری‌های عصبی، آلزایمر



اغلب جهش‌هایی در ژن SNCA (4q22.1, α -synuclein) دارند (جدول ۱). این یکی از عوامل اصلی بیماری است و کد کننده α -سینوکلئین، پروتئینی است که در بیوتنز و قاچاق وزیکول‌های سیناپسی، فرایند متابولیک دوپامین، آپوپتوز، استیل‌اسیون هیستون و پلیمریزاسیون ریز لوله‌ها نقش دارد. LRRK2 (۱۲q۱۲)، کیناز تکرار آمیز غنی از لوسین (۴ درصد از PD خانوادگی را تشکیل می‌دهد و در تنظیم اتوفژی، پویایی اسکلت سلولی قاچاق وزیکول سیناپسی و التهاب عصبی نقش دارد. VPS35 (16q11.2)، مرتب‌سازی پروتئین خلاء ۳۵ در حمل و نقل وزیکول‌های واپس‌گرا دخیل است و ۱ درصد از PD ارثی را تشکیل می‌دهد. این ژن‌ها مسئول الگوهای ارثی غالب اتوزومی هستند، در حالی که PARK2 (6q26)، پارکین، PINK1 (1p36.12)، کیناز احتمالی ناشی از PTEN) و DJ1 (1p36.23)، پروتئین دگلیکاز (DJ-1) باعث ایجاد اشکال اتوزومی مغلوب می‌شوند: PARK2 شایع‌ترین علت PD اتوزومی مغلوب زودهنگام است و در میتوفاژی دخیل است. PINK1 دومین ژن اغلب جهش یافته PD اتوزومی مغلوب زودهنگام است و شناخته شده است که با PARK2 تعامل دارد. DJ1 همچنین مسئول شکل‌های اولیه PD است و با PARK2 و PINK1 تعامل دارد (جدول ۱). علاوه بر این، انواع مختلف ژن‌ها خطر ابتلا به PD را افزایش می‌دهند. به طور خاص، یک متاآنالیز از پنج GWAS (مطالعات انجمن ژنوم) یازده مکان مرتبط، از جمله SNCA، LRRK2، GBA (SNPs 1q22)، گلوکوزیداز (β) و HLA-DRB5 (6p21.32)، پیچیده اصلی سازگاری بافت، کلاس II، DR β -5 را گزارش کرده است.

پیشرونده مزمن است که در اثر از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در Substantia Nigra pars Compacta (SNc) و تشکیل Lewy (تجمع غیر طبیعی پروتئین) ایجاد می‌شود. این بیماری بیش از ۱۰ میلیون نفر را در سراسر جهان (با شیوع متغیر بسته به سن، جنس مرد و موقعیت جغرافیایی) تحت تأثیر قرار می‌دهد. PD به طور چشمگیری بر زندگی بیماران و همچنین سیستم کلی سلامت تأثیر می‌گذارد. در ایالات متحده، هزینه‌های مدیریت و درمان بیماران PD ۱۴۴ میلیارد دلار در سال است و تا سال ۲۰۴۰ دو برابر می‌شود. در ایتالیا این هزینه‌ها تقریباً ۸۳۴۰ یورو برای هر بیمار است. علائم بالینی PD عبارتند از رعشه، سفتی، کندی حرکت و بی‌ثباتی وضعیتی است، اگرچه بیماران همچنین می‌توانند علائم غیر حرکتی مانند اختلالات عصبی، روانی، پویایی و خواب را تجربه کنند. این بیماری می‌تواند به شکل ایدیوپاتیک و عروقی ظاهر شود. حالت اول معمولاً پراکنده است، به جز ۱۰ درصد موارد که نشان دهنده جدایی خانوادگی است. دومی بیشتر در میان افراد مسن، همراه با فشار خون بالا، چربی خون بالا و دیابت مشاهده می‌شود. علت بیماری PD ایدیوپاتیک شامل یک تعامل پیچیده بین عوامل محیطی و ژنتیکی است. از جمله عوامل محیطی، سیگار کشیدن، مصرف قهوه و چای، آفت کش‌ها، مصرف دارو (استاتین‌ها، داروهای ضد فشار خون بالا، داروهای ضد التهابی)، بیماری‌های همراه (دیابت، کم‌خونی، اضطراب، افسردگی) بر شروع و دوره PD تأثیر می‌گذارد. سهم ژنتیکی در PD خانوادگی و پیچیده به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. خانواده‌های دارای اشکال خانوادگی تک زنجیره‌ای PD





جدول ۱. فهرست شایع ترین جهش های یافت شده در بیماران مبتلا به اشکال مندلیایی PD

ژن	شایع ترین جهش ها	الگوی وراثت	فنوتیپ بالینی
SNCA (α -synuclein)	A53T	-	۴۶ AO: سال، پارکینسونیسم پاسخگو به L-Dopa، افت شناختی، اختلال عملکرد خودمختار، زوال عقل
	A30P	AD	۵۲ AO: سال، نفوذ ناقص، پارکینسونیسم پاسخگو به L-Dopa، افت شناختی، اختلال عملکرد خودمختار، زوال عقل
	E46K	-	۵۰-۶۰ AO: سال، زوال عقل و Lewy در ۲ سال پس از تشخیص ظاهر می شود
LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2)	G2019S	AD	۶۰ AO: سال، نفوذ وابسته به سن: ۲۸٪ در ۵۹ سال، ۵۱٪ در ۶۰ سال، ۷۴٪ در ۷۹ سال؛ پیشرفت کند و پاسخ خوب به L-Dopa، زوال عقل نادر است
	R1441G	AD	۹۰-۴۰ AO: سال، نفوذ بالا: ۹۵٪ در سن ۷۵ سالگی، علائم بالینی معمولی PD پراکنده
VPS35 (Vacuolar Protein Sorting 35)	D620N, P316S, R524W	AD	۵۳ AO: سال، نفوذ ناقص، کندی حرکت، رعشه در حالت استراحت و پاسخ خوب به درمان با لوودوپا
PARK2 (Parkin)	T240R	AR	۴۰ AO < سال، دیستونی پا، علائم روانپزشکی، پاسخ ضعیف به درمان
PINK1 (PTEN induced kinase 1)	G309D, W437X	AR	پارکینسونیسم شبیه ایدیوپاتیک، واکنش L-Dopa، پیشرفت آهسته، دیستونی، اختلالات خواب، علائم هرمی، بیماری های همزمان روانپزشکی (اضطراب و افسردگی)، هیچ گزارشی از زوال عقل وجود ندارد.
DJ-1 (protein Deglycase DJ-1)	L166P	AR	AO در اواسط دهه بیست، فنوتیپ شبیه اشکال مربوط به PARK2/ PINK1 است، پیشرفت کند، مشکلات شناختی
ATP13A2 (ATPase type 13A2)	F182L, G504R, G877R, T12M, G533R, A746T	AR	PD معمولی نوجوانان، پیشرفت سریع، زوال عقل، دیستونی، فلج فوق هسته ای، علائم هرمی، پاسخ کم به L-Dopa
PLA2G6 (Phospholipase A2, group VI)	R747W	AR	پارکینسونیسم نوجوانان، دیستونی، واکنش L-Dopa، تجمع آهن در مغز
FBXO7 (F-box only protein 7)	T22M, L34R	AR	پارکینسونیسم نوجوانان-سندرم هرمی، پاراپلژی اسپاستیک زودرس، تظاهرات بعدی پارکینسونیسم پاسخگو به دوپا
جهش ها بر اساس ژن، الگوی وراثت و فنوتیپ بالینی طبقه بندی شده اند. AD = اتوزومال غالب؛ AR = اتوزومال مغلوب؛ AO = سن شروع			

بر شروع و پیشرفت چنین اختلالات برجسته می‌کند. با این حال، انواع تشخیص داده شده توسط روش‌های NGS بخش نسبتاً کمی از حساسیت کلی بیماری را در صورتی که به تنهایی در نظر گرفته شوند توضیح می‌دهند، در بیشتر موارد ORها بین ۱.۱ تا ۱.۵ است. اگر با هم ترکیب شوند، در عوض، انواع کوچک اثر می‌توانند بینش قابل توجهی در مورد ساختار ژنتیکی و مناظر بیولوژیکی بیماری‌های پیچیده ارائه دهند. این جنبه می‌تواند برای ایجاد نمرات پلیژنیک مفید باشد. این نمرات می‌تواند مشخصات خطرات قابل اعتماد و مفید بالینی را پیکربندی کند. نمرات پلی ژنیک از انواع تأثیر زیاد و کم برای پیش بینی خطر ابتلا به بیماری و طبقه بندی بیماران با اندو فنوتایپ خاص و سن شروع زودتر و یا دیرتر استفاده می‌کند. تحقیقات گسترده‌ای برای محاسبه نمره‌ای که بتواند خطر ابتلا به PD را برآورد کند، انجام شده است. تا به امروز، یکی از مدل‌های پیشنهادی نشان داد که بیماران با نمره پلی ژنیک $1.5 >$ در مقایسه با بیماران با شروع دیررس ($PD > 80$ سالگی)، سن شروع زودتری (< 40 سال، $OR: 4.8$) داشتند. علاوه بر این، مطالعه نشان داد که اشکال اولیه بیماری نه تنها از جهش‌های نادر و بسیار نافذ (مانند جهش‌های هموزیگوت در $PARK2$) ناشی می‌شود بلکه از اثر افزودنی آلل‌های پلی ژنیک شایع‌تر و با اثر کوچک (به عنوان مثال، انواع $LRRK2$) نیز تأثیر دارد. با بالا رفتن سن، مطالعه دیگری نمره خطر پلیژنیک را برای PD ارائه کرد که کمی با وضعیت "MCI غیرامنستیک" (فقط بر حوزه‌های شناختی تأثیر می‌گذارد) مرتبط بود. در مجموع، نمرات پلی ژنیک ابزارهای عالی برای طبقه بندی افراد در معرض خطر بالای اختلالات عصبی، کمک به پزشکان در انجام تشخیص به موقع، بهبود درک ژن، تعامل ژن و محیط و حساسیت کلی به بیماری‌ها است. علاوه بر مدل‌های نمره پلی ژنیک، اجرای مداخله شخصی برای اختلالات تخریب کننده عصبی نیز باید تأثیر تداخل ژن-ژن را بر شدت و پیشرفت بیماری، که عموماً به عنوان اثرات معرفتی شناخته می‌شوند، در نظر بگیرد. بر خلاف نمرات پلی ژنیک که اثرات افزایشی انواع مستقل خطر را در چندین مکان محاسبه می‌کنند، اپیستاز ژنتیکی نتیجه تعامل بین یک ژن و یک یا چند ژن را ارزیابی می‌کند. اهمیت بررسی اپیستاز در

تا به امروز، درمان موثر در برابر PD ناشناخته است. اگرچه PD ناهمگونی بالینی و پاتولوژیکی بالایی از خود نشان می‌دهد، بیماران می‌توانند برای کنترل طیف وسیعی از علائم، از جمله کندی حرکت، سفتی و رعشه در حالت استراحت، به داروهای خاصی تکیه کنند. بیشتر داروهای مورد استفاده برای درمان PD اساساً با افزایش انتقال عصبی دوپامینرژیک کار می‌کند، از جمله Levodopa ($L-Dopa$) که موثرترین دارو برای درمان علائم حرکتی در مراحل اولیه و پیشرفته PD است. به جز $L-Dopa$ (پیش ساز دوپامین)، درمان‌های فعلی را می‌توان به داروهای "دوپامینرژیک" و "غیر دوپامینرژیک" تقسیم کرد. دسته اول داروها شامل آگونیست‌های گیرنده دوپامین (به عنوان مثال، آپومورفین)، مهار کننده‌های کاتکول-متیل ترانسفراز ($COMT$)، به عنوان مثال انتاکاپون) و مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAO)، به عنوان مثال، سلژیلین) هستند. داروهای دوپامینرژیک به طور کلی برای کاهش نوسانات حرکتی در بیماران مبتلا به PD تجویز می‌شود. به طور خاص، مهار کننده‌های MAO مدت زمان عمل $L-Dopa$ را افزایش می‌دهند، اگرچه وقوع دیسکینزی ناشی از $L-Dopa$ (LID) همراه با پیشرفت بیماری محدودیت اصلی این درمان‌ها را نشان می‌دهد. داروهای فعلی غیردوپامینرژیک عمدتاً به عنوان آنتاگونیست گیرنده $NMDA$ (N -methyl-D-aspartate) (مانند آمانتادین) عمل می‌کنند و مزایای خفیفی را کاهش می‌دهند و LID را کاهش می‌دهند. سایر داروهای غیر دوپامینرژیک هنوز تحت آزمایشات بالینی هستند (به عنوان مثال، آنتاگونیست‌های گیرنده متابوتروپیک گلوتامات). علاوه بر این، تعدیل کننده‌های اپی ژنتیک مولکولی کوچک که $DNMTs$ (متیل ترانسفراز $HDACs$)، DNA (هیستون داستیلاز) و $HATs$ (استون ترانسفراز هیستون) را نیز مورد آزمایش قرار می‌دهند، به عنوان ابزارهای درمانی جدید برای PD، تحت آزمایشات پیش بالینی قرار دارند.

ارزیابی ریسک اختلالات عصبی: استفاده از نمرات پلی ژنیک و تداخلات اپیستاتیک

استفاده از فناوری‌های NGS برای مطالعه اختلالات عصبی، تصویر جامع‌تری از پیچیدگی این آسیب‌ها ارائه می‌دهد و وجود چندین نوع حساسیت را با تأثیر خاصی



می‌توانند در طول زندگی جنین (بسته به اینکه مادر در معرض چه وامل محیطی قرار می‌گیرد) در اوایل زندگی در طول رشد مغز و در مراحل بعدی زندگی، عمل کنند و بر شروع و پیشرفت اختلالات تخریب کننده عصبی تأثیر بگذارند. تغییرات اپیژنتیکی به دلیل توانایی آن‌ها در روشن یا خاموش کردن ژن‌های خاص و تغییر ساختار کروماتین در واکنش به افزایش سن و تغییرات محیطی (سیگار کشیدن، مواد شیمیایی، رژیم غذایی) به طور گسترده به عنوان تعدیل کننده‌های مهم بیان ژن شناخته شده‌اند. در مورد فرآیندهای نوروبیولوژیکی و تخریب عصبی، بیشتر مطالعات بر روی متیلاسیون DNA، عناصر ncRNA و تا حدودی بر روی بازسازی کروماتین و تغییرات هیستون انجام شده است. در این بررسی، فقط ncRNA مورد بحث قرار می‌گیرد، زیرا آن‌ها بیشتر در درمان بیماری‌های عصبی دارای کاربرد بالینی هستند. در بین ncRNAها، miRNAها مطمئناً بیشترین عناصر مورد بررسی هستند، با توجه به بیان آن‌ها در پاسخ به چندین شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک، نقش اساسی آن‌ها به عنوان تنظیم کننده‌های پس از رونویسی و امکان تشخیص آن‌ها در انواع مایعات بدن (از جمله خون، ادرار، بزاق)، اشک، شیر مادر و مایع مغزی نخاعی). بنابراین miRNAها به دلیل وجود بیومارکرها در تشخیص، پیش آگهی، پاسخ به درمان و همچنین عوامل تعدیل کننده بیماری به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در این زمینه، بیشتر تحقیقات فعلی با هدف روشن کردن نقش miRNAها در مکانیسم‌های نوروزن و تخریب عصبی انجام شده است. در حقیقت، miRNAها می‌توانند در تولید و تخریب پروتئین‌های سمی که در مغز تجمع می‌یابند و باعث مرگ نورون‌ها می‌شوند، مشارکت داشته باشند یا به دلیل آسیب‌های سلولی یا بافتی، پیری و اختلال عملکرد پروتئین‌های حامی بقا متفاوت باشند. در بین miRNAهای اختصاصی PD، CSF و بافت مغزی بیماران PD کاهش قابل توجهی در miR1۹b-۵p، miR۳۳۱-۵p، miR۶۲۶، miR۵۰۵ و miR۱۵۳-۳p و افزایش بیان miR۴۰۹-۳p، let۷g-۳p، miR۱۰۸۳-۳p و miR۱۰۸۳-۳p مشاهده شد. در نمونه‌های سرمی موارد PD، افزایش مقادیر miR۳۰۸a/e و miR۳۳۸-۳p و بیان کمتر miR۱۶۲-۲-۳p و miR۱۲۹۴ مشاهده شد. علاوه بر این، miR۱۹b یکی از جالب‌ترین miRNAهای مرتبط

این واقعیت نهفته است که فعل و انفعالات ژن-ژن به شدت به تنظیم مسیرهای بیوشیمیایی و سیگنالینگ زمینه ساز علت بیماری و روند آسیب‌های پیچیده، از جمله اختلالات عصبی کمک می‌کند. با این حال، تحقق مطالعات شناختی به دلیل نتایج مثبت و یا منفی کاذب مکرر، قدرت آماری پایین و این واقعیت که اپیستاز آماری همیشه با اپیستاز بیولوژیکی واقعی مطابقت ندارد و برعکس، دشوار است. در مورد مکانیسم‌های شناختی درگیر در PD، اثر تعاملی مثبت GBA x LRKK2 با علائم بالینی PD مرتبط است. نویسندگان پیشنهاد کردند که تعامل GBA-LRKK2 ممکن است به اختلال در فعالیت اتوفازای کمک کرده و در نتیجه تجمع α -سینوکلئین را در نورون‌های دوپامینرژیک افزایش دهد. با این حال، این اثر معرفتی فقط در یک جمعیت چینی گزارش شده است و بنابراین باید در سایر گروه‌ها تکرار شود. علاوه بر این، دو مطالعه متقابل مهم در یک گروه شامل بیماران آمریکایی، هلندی و آلمانی مشاهده شد. نویسندگان دو جفت تداخل مرتبط با خطر ابتلا به PD در جمعیت هلندی و آلمانی را شناسایی کردند که عبارتند از GPR۱۰۷ x UBE۲J۱ و DUSP۱۲ DOCK۴. جالب اینجاست که UBE۲J۱، DUSP۱۲ و DOCK۴ در برخی از مسیرهای بیولوژیکی منتهی به بیماری زایی PD شامل تجمع α -سینوکلئین، تمایز نوریت و اختلال عملکرد پروتئازوم نقش دارند. هنوز رابطه بین GPR۱۰۷ و PD روشن نشده است. در نهایت، شناسایی اثرات شناختی می‌تواند برای ارائه تصویر جامع‌تری از حساسیت بیماری و همچنین آشکارسازی اجزای ضروری فرآیندهای اتیوپاتوژنتیک منجر به ایجاد اختلالات تخریب کننده عصبی مانند PD بسیار مفید باشد. علاوه بر این، دانش بیشتر در مورد مکانیسم‌های معرفتی ممکن است برای درک بهتر نه تنها شبکه‌های تعامل ژن-ژن بلکه ارتباط آنها با تغییرات اپیژنتیکی مفید باشد.

اپی ژنتیک

شواهد فزاینده ثابت کردند که مکانیسم‌های اپی ژنتیک نقش مهمی در تخریب عصبی دارند و بنابراین می‌توانند برای اهداف بالینی، تشخیصی و درمانی استفاده شوند. به طور کلی، "تعدیل کننده‌های عصبی - ژنتیکی"

است. این رویکرد بینش‌های جالبی در مورد پاتوژنز و فیزیوپاتولوژی AMD ارائه داد و تأیید کرد که miRNA ها یکی از امیدوارکننده‌ترین کلاس‌های بیومارکر با کاربردهای پیش بینی کننده‌ی دارویی و بالینی هستند. در مورد PD، فعل و انفعالات بین پلی‌مورفیسم ژن‌های کد کننده miRNA ها و استعداد ابتلا به این بیماری تقریباً ناشناخته است. مطالعه بر روی یک جمعیت چینی ارتباط معنی داری بین SNP در MIR4697 (rs329648، $C/T, p=8.21 \times 10^{-4}$; $OR=1.87$, 95% CI: 1.29-2.69) و حساسیت به PD را نشان داد. برای تأیید این یافته، تحقیقات بیشتر و مطالعات تکثیر بر روی جمعیت‌های مختلف ضروری است. علاوه بر این، ارائه اطلاعات جامع از ژنتیک اپی ژنتیک PD و سایر اختلالات تخریب کننده عصبی بسیار جالب خواهد بود.

فارماکوژنتیک PD

تنوع زیاد بین فردی در بین بیماران تحت درمان با L-Dopa یا سایر داروهای PD از نظر واکنش دارویی و عوارض جانبی مشاهده می‌شود. در واقع، تجویز این داروها با بروز چندین عارضه مزمن همراه است. از جمله این عوارض، نوسانات حرکتی (اثر دارو آنطور که انتظار می‌رود دوام نمی‌آورد)، دیسکینزی (حرکات کنترل نشده)، توهم بینایی، واکنش‌های روان پریشی و اختلالات خواب است. LID در ۴۵٪ افراد در ۵ سال درمان مشاهده می‌شود، در حالی که تقریباً ۲۵٪ از بیماران تحت درمان با عوامل دوپامینرژیک دچار توهم می‌شوند. چنین واکنش بالا بین فردی به داروهای PD را می‌توان با تأثیر عوامل ژنتیکی خاص توضیح داد. بیشتر دانش در مورد فارماکوژنومیک داروهای PD با ژن‌های درگیر در فعالیت دوپامینرژیک، به ویژه گیرنده‌های دوپامین (DRD1، DRD2، DRD3)، حمل کننده‌ها (DAT، SLC22A1/OCT1) و آنزیم‌های مسئول تغییر و تخریب دوپامین (COMT، MAO) سروکار دارد. علاوه بر این، ژنهای دخیل در سایر مسیرهای انتقال عصبی نیز بر پاسخ به برخی از داروهای PD تأثیر می‌گذارد. ژنهای مورد بررسی، ANKK1، CCK، APOE، BDNF، ACE، MTHFR، HTR2A و UGT1A هستند. در بین ژن‌های گیرنده دوپامین، DRD2 بیشترین بررسی را داشت. در این مورد، بیمارانی که حامل آلل‌های 13 DRD2 و

با PD است زیرا مشخص شده است که تا پنج سال قبل از شروع علائم حرکتی کمتر بیان می‌شود. این نتیجه در بیمارانی که از حرکت سریع چشم و اختلالات خواب رنج می‌برند، گزارش شده است که از ویژگی‌های بالینی رایج در مراحل اولیه سینوکلینوپاتی‌های مختلف، از جمله PD است. در حقیقت، ۳۸ درصد خطر پیشرفت بیشتر در ۶ سال پیگیری تخمین زده شده است. در این زمینه، miR19b به عنوان بیومارکر پیش بینی کننده در بیماران مبتلا به RBD پیشنهاد شده است، که در آن تبدیل به PD به احتمال زیاد رخ می‌دهد. تعداد کمی از مطالعات سعی کردند پل‌هایی از miRNA ها را تنظیم کنند که بتوانند موارد PD را از افراد کنترل تشخیص دهند. Real Time PCR تست تأیید کننده بود که برای پروفایل miRNA استفاده می‌شد، اما دقت آن چندان زیاد نبود، و حساسیت و ویژگی آن در حدود ۷۳-۸۳ بود. به طور کلی، هر دو سرم و CSF مایعات بدن خوبی برای ایجاد پانل‌های miRNA مناسب برای طبقه بندی بیماران هستند؛ اگرچه CSF به تبعیض کارآمدتری اجازه می‌دهد در حالی که سرم نیاز به جمع آوری روش‌های تهاجمی کمتر دارد و بنابراین برای بیماران کمتر خطرناک است. چندین miRNA برای فعالیت تعدیل کننده آن‌ها بر روی ژنهای مرتبط با اختلالات تخریب کننده عصبی (از جمله PD) مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال، miR7 و miR153 مانع از بیان SNCA می‌شوند در حالی که miR205 LRRK2 را تنظیم می‌کند، که به عنوان دو ژن دخیل در علت سلولی PD شناخته می‌شوند. با توجه به ارتباط بین مشخصات بیان miRNA ها و استعداد ابتلا به اختلالات عصبی، شواهد فزاینده‌ای ثابت کرد که پلی‌مورفیسم‌های درون توالی DNA که miRNA ها را رمزگذاری می‌کند می‌تواند بیان و میل آن‌ها را با اهداف mRNA مربوطه تغییر دهد. این مطالعات جدیدترین رویکردی است که برای روشن شدن فعل و انفعالات پیچیده تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی به کار می‌رود و وجود "ژنتیک اپی ژنتیک" را که در شروع و پیشرفت بیماری نیز نقش دارد، برجسته می‌کند. این رویکرد برای کشف ژنتیک اپی ژنتیک دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (AMD)، که یک بیماری تخریب کننده عصبی است و قسمت مرکزی شبکه را تحت تأثیر قرار می‌دهد، کاربرد دارد و در افراد بالای ۶۵ سال شایع



(rs4680, G/A; rs4818, C/G; rs4633, C/T; A/G) پیش بینی بهتری از پاسخ به L-Dopa پیدا شده است. در حضور هاپلوتیپ‌های ATCA, ACCG, و GCGG, فعالیت‌های COMT پایین تر، متوسط و بیشتر به ترتیب شرح داده شده است. هاپلوتیپ GCGG که برای فعالیت آنزیمی بالاتر کدگذاری می‌کند با نیاز به دوز بالاتر L-Dopa همراه است. بنابراین هاپلوتیپ‌های COMT ممکن است برای تجویز درمان‌های فردی PD در رابطه با مشخصات ژنتیکی بیماران بسیار مفید باشد. علاوه بر این، آلل rs4680 A با خطر بالاتری از LID و اختلالات خواب همراه است. وجود هموزیگوت آلل از نوع وحشی (G) rs4680 نیز با پاسخ بهتری به انتاکاپون (یک داروی مهارکننده COMT) همراه است، اگرچه این نتیجه باید در مقیاس بزرگتر مورد تأیید قرار گیرد. پلی‌مورفیسم در ژن MTHFR نشان داده شده است که بر پاسخ به درمان L-Dopa تأثیر می‌گذارد. مشخص شده است که rs1801133 SNP بر پاسخ به دارو تأثیر می‌گذارد. وجود آلل‌های مختلف، به ویژه در حالت هموزیگوت، برای افزایش مهار COMT و جلوگیری از ایجاد مقاومت در برابر L-Dopa توصیف شده است. سرانجام، تعدادی از مطالعات ارتباط قابل توجهی بین انواع ژنتیکی و افزایش خطر دیسکینزی، توهم، حملات خواب و روان پریشی در درمان با L-Dopa و عوامل دوپامینرژیک را توصیف کرده‌اند. این پلی‌مورفیسم‌ها عمدتاً در ژن‌های APOE, CCK, ACE, BDNF, HOMER1 قرار دارند.

تأثیر عوامل غیر ژنتیکی بر بیماری‌های عصبی

بخش‌های قبلی این بررسی اثرات ژنوتیپ و اپی‌ژنوتیپ بر فنوتیپ عصبی، به ویژه در مورد استعداد ابتلا به اختلالات عصبی را مورد بحث قرار داد. در مورد اپی‌ژنتیک، حتی سایر عوامل برون‌زا و غیرژنتیکی می‌توانند بدون تغییر توالی DNA بر این استعداد تأثیر بگذارند. این مورد مربوط به تغذیه است که یکی از تعدیل‌کننده‌های اصلی است که می‌تواند سلامت مغز را در طول زندگی بهینه یا غیر مطلوب تعیین کند. تغذیه در چندین فرآیند مربوط به رشد عصبی و نورون‌ز شرکت می‌کند که برای حفظ هموستاز و پلاستیسیته سیستم عصبی مرکزی و پاسخ به محرک‌های درون‌زا یا برون‌زا ضروری است. در این زمینه، تغذیه و ژن‌ها برای تعدیل چنین پاسخ‌هایی و محافظت از سلامت مغز

(CA) 14 یک تکرار کوتاه مدت پشت سر هم (STR) بودند، ریسک LID کمتری داشتند، در حالی که ناقلین آلل تکرار 15 DRD2 نتیجه بیماری بهتری را نشان دادند. جالب اینجاست که (C/T) rs1800497 SNP یکی از پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه در PD و در پاسخ به درمان است. در ابتدا بر روی ژن DRD2 نگاشت شد، اما بعداً نشان داده شد که در فاصله ۱۰.۵ کیلوبایت از انتهای '3-DRD2، درون ژن ANKK1 قرار دارد. آلل rs1800497 T با افزایش خطر دیسکینزی و نوسانات حرکتی در بیماران تحت درمان با L-Dopa همراه است. همچنین توهمات دیر هنگام درمان با L-Dopa و آگونیست‌های دوپامین، حملات خواب بعد از درمان دوپامینرژیک را به دنبال دارد. علاوه بر این، rs1800497 ممکن است در تعادل پیوندی با سایر وریت‌ها DRD2 باشد که پس از درمان طولانی مدت بیماران PD با L-Dopa با توهم همراه بوده است. در مورد رابطه بین وریت‌ها DRD3 و پاسخ به درمان دوپامینرژیک، مطالعات کمی ارتباط rs6280 با دیسکینزی دو فازی و توهم بینایی پس از درمان دوپامینرژیک را برجسته کرد. با این حال، این داده‌ها باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرند. مشخص شده است که چند شکلی VNTR 40bp در 3'-UTR ژن DAT1 با خطر بالای دیسکینزی، نوسانات حرکتی و روان پریشی همراه است. مشخص شد که بیماران تحت درمان با L-Dopa و حامل ۹ تکرار آلل VNTR 2.5 درصد بیشتر در معرض ابتلا به دیسکینزی هستند. به طور مشابه، آلل rs393795 C در DAT1 خطر دیسکینزی را افزایش می‌دهد. در حالی که آلل C rs2652511 با شیوع بیشتر توهمات بصری در بیماران تحت درمان با داروهای دوپامینرژیک ارتباط داشت. چندین مطالعه همچنین اثر فارماکوژنتیک انواع موجود در ژن COMT را شرح داده‌اند. در واقع، به نظر می‌رسد rs4680 (G/A)، که منجر به تغییر اسید آمینه والین به متیونین می‌شود) به شدت بر پاسخ به درمان L-Dopa و عوارض جانبی بر تجویز L-Dopa و سایر داروهای دوپامینرژیک (عمدتاً انتاکاپون) تأثیر می‌گذارد. در حقیقت، ناقلین آلل متغیر rs4680 ممکن است نسبت به افرادی که دارای آلل نوع وحشی هستند، دوز L-Dopa کمتری (کمتر از ۵۰۰ میلی گرم پس از ۵ سال درمان) نیاز داشته باشند. در این زمینه، آنالیز ترکیبی از ۴ نوع ژنتیکی ژن COMT (rs6269)

با هم تعامل دارند. از سوی دیگر، رژیم غذایی نامناسب یا نامتعادل می تواند تأثیر شدیدی بر عملکرد مغز داشته باشد و در نتیجه به شروع و بدتر شدن بیماری کمک کند. شواهد فزاینده ای وجود یک شبکه پیچیده از فعل و انفعالات بین اجزای رژیم غذایی خاص، ورته های ژنتیکی، تغییرات اپی ژنتیکی (الگوی متیلاسیون، miRNA)، عوامل محیطی (مانند استرس و عفونت ها)، سن، جنس، وضعیت تغذیه قبلی و فعلی را نشان می دهد که به طور کلی عملکرد فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک مغز را تعیین می کند. در این زمینه، رژیم مدیرانه ای به عنوان یکی از موثرترین استراتژی ها برای مبارزه با زوال شناختی و تخریب عصبی توصیف شده است. در حقیقت، این رژیم به شما اجازه می دهد چندین ماده مغذی با ویژگی های محافظتی برای مغز مانند پلی فنول ها، اسیدهای چرب امگا ۳، روی، مس، ویتامین های A، B، C، D و E، ماهی، میوه ها و سبزیجات مصرف کنید. تصور می شود که پلی فنول ها در عملکردهای شناختی و اختلالات عصبی دخیل هستند، زیرا دارای خواص آنتی اکسیدانی، کلات کننده آهن و فعالیت آن ها در مسیرهای پیام رسانی درون سلولی هستند. پلی فنول ها فراوان ترین عناصر آنتی اکسیدانی هستند که می توانند از منابع متعددی از جمله میوه ها، کاکائو، چای، قهوه و شراب قرمز گرفته شوند. در بین انواع مختلف پلی فنول ها، فلاونوئیدها به دلیل نقش محافظ عصبی آن ها در برابر توسعه PD به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع، نشان داده شده است که فلاونوئیدها با تشکیل پروتئین های تاو و استرس اکسیداتیو که مستقیماً با شروع بیماری و مرگ عصبی ارتباط دارند، مقابله می کند. علاوه بر این، یک مطالعه چشم انداز در مقیاس وسیع که شامل ۱۳۰،۰۰۰ فرد مبتلا به PD بود، نشان داد که مصرف زیاد فلاونوئیدها با ۴۰ درصد کاهش ریسک ابتلا به این بیماری مرتبط است. ویتامین ها همچنین به عنوان درمان های کمکی احتمالی در بیماران مبتلا به اختلالات تخریب عصبی توصیف شده اند، که اغلب سطوح پایین فولات، ویتامین A، B12، C و E را نسبت به جمعیت سالم نشان می دهد. نشان داده شده است که مکمل های ویتامین باعث به تاخیر انداختن یا تضاد پیشرفت عصبی منجر به PD می شود. مصرف منظم ویتامین B6 با کاهش خطر ابتلا به PD مرتبط است. از سوی دیگر، دریافت کم ویتامین C و آهن غیر هم باعث افزایش خطر ابتلا به PD

می شود. در واقع، تصور می شود که متابولیسم آهن در سمیت عصبی و فرآیندهای استرس اکسیداتیو که منجر به توسعه PD می شود دخیل است. اسیدهای چرب امگا ۳ نوعی اسیدهای چرب غیر اشباع هستند که عمدتاً در ماهی، روغن سبزیجات، آجیل، دانه کتان و سبزیجات برگ دار یافت می شوند. آن ها بخش مهمی از غشای سلولی هستند که از ثبات، سیالیت، اتصال سیناپسی و جلوگیری از استرس اکسیداتیو تولید شده توسط ROS اطمینان حاصل می کنند. از بین انواع مختلف PUF ها، اسید دوکوزاهگزانوئیک و ایکوزاپنتانوئیک اسید بیشترین بررسی را در آسیب های عصبی دارند. داده های اولیه این فرضیه را مطرح کردند که PUF ها ممکن است خطر ابتلا به PD را کاهش دهند، اگرچه برای تأیید و روشن شدن این همبستگی به تحقیقات بیشتری نیاز است. جالب است بدانید که کافئین (موجود در قهوه، چای سیاه یا سبز و سایر نوشیدنی ها) به دلیل اثرات محافظتی عصبی در برابر شروع PD، به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. پس از تعدیل عوامل احتمالی مخدوش کننده (مانند عادت سیگار کشیدن و سن)، RR PD با در نظر گرفتن مصرف منظم سه فنجان قهوه در روز ۰.۷۲ تخمین زده شده است. در مورد تغذیه، چندین مطالعه سعی کردند تأثیر مثبت یا منفی سیگار کشیدن بر حساسیت به بیماری و نحوه استفاده از این اطلاعات را در عمل بالینی شرح دهند. تا به امروز، به طور گسترده ای توافق شده است که سیگار کشیدن در طول زندگی می تواند بر حساسیت به PD تأثیر بگذارد، به ویژه با اعمال یک اثر محافظتی در برابر شروع بیماری. در حقیقت، سیگاری های فعال و سابق بسته به دوز و زمان ترک تا ۷۴٪ ریسک ابتلا به PD را کاهش می دهند. با این حال، اهمیت بیولوژیکی این ارتباط در آسیب عصبی بیماری هنوز باید توضیح داده شود. در میان عوامل غیر ژنتیکی، ارتباط احتمالی بین تمرینات بدنی و یا ذهنی و استعداد بیشتر برای توسعه PD نیز مورد بررسی قرار گرفته است. دلیل این فرضیه در مشاهده این است که از دست دادن و عملکرد نورون های دوپامینرژیک با تمرین بدنی در مدل های موش با PD بهبود می یابد. با حمایت از این پایان نامه، سه مطالعه آینده نگر خطر کمتری از بیماری را در مردانی که تمرینات بدنی شدید را با توجه به فعالیتهای متوسط یا تفریحی تجربه می کنند، گزارش کردند. با این حال،



جالب است بدانید که دیس بیوز میکروبی روده (جمعیت میکروبی نامتعادل) باعث انتشار سیگنال‌های خطر از CNS می‌شود که در نهایت منجر به فعال شدن چندین مسیر دخیل در تخریب عصبی مانند التهاب عصبی، عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، فعال شدن میکروگلیال می‌شود. علاوه بر این، کاهش تنوع میکروبی در روده مشاهده شده با افزایش سن نشان داده است که باعث تخریب عصبی و در نتیجه شروع یا پیشرفت بیماری‌های عصبی می‌شود. با حمایت از این تز، شایع نیست که شیوع بیشتر بیماری‌های همراه با دستگاه گوارش (اسهال، کمبود ویتامین، یبوست، چاقی، دیابت) در بیماران مبتلا به اختلالات تخریب عصبی رنج می‌برد. علاوه بر این، برخی از علائم مشاهده شده در مراحل اولیه آسیب‌های عصبی، به ویژه PD، در سطح دستگاه گوارش رخ می‌دهد و نشان می‌دهد که دیس بیوز ممکن است یک عامل محرک بیماری باشد و مدیریت آن‌ها ممکن است به طور بالقوه برای اهداف پیشگیرانه یا درمانی مورد استفاده قرار گیرد. بیماران PD با کاهش شیوع گونه‌های باکتریایی محافظ و ضد التهابی همراه با شیوع بیشتر گروه‌های پیش التهابی و گونه‌های مرتبط با بی‌ثباتی وضعیتی PD، عملکرد بدتر حرکتی و نوسانات را به دنبال داشتند. علاوه بر این، تجمع α -سینوکلئین در سطح مخاط سیگموئید بیماران ۵-۲ سال قبل از بروز اختلالات عصبی مشاهده شده است. نویسندگان مطالعه پیشنهاد کردند که α -سینوکلئین به طور پی در پی از طریق شبه پرویون یا فرایندهای استرس اکسیداتیو و التهابی به مغز منتقل می‌شود. علاوه بر این، پلی‌مورفیسم ژن‌های کد کننده پروتئین‌های تشخیص پپتیدوگلیکان در دو مطالعه مستقل با خطر PD مرتبط بوده است و نشان می‌دهد که این ژن‌های مختلف ممکن است بر ترکیب میکروبیوتا و تنظیم پاسخ ایمنی به باکتری‌های مشترک و مضر تأثیر بگذارد. در نتیجه، مخاط روده بیشتر مستعد التهاب است و در نتیجه باعث ایجاد آبشار عصبی از طریق تجمع α -سینوکلئین می‌شود. علاوه بر این، بیماران PD سطوح پایین‌تری از اسیدهای چرب زنجیره‌ای کوتاه مدفوع (SCFAs) را نشان می‌دهند، که ممکن است مسئول کاهش تحرک دستگاه گوارش و اختلال در هموستاز روده توسط این بیماران باشد. مشخص شده است که میکروبیوم بر کارایی و سمیت

این یافته‌ها بحث برانگیز است و برای درک ارتباط بین ورزش جسمی و روانی و شروع و پیشرفت PD و سایر اختلالات عصبی، کار بیشتری لازم است.

در نتیجه، داده‌های مربوط به نقش تغذیه، سیگار کشیدن، ورزش جسمانی و روانی در اختلالات تخریب کننده عصبی نشان می‌دهد که مداخلات رژیم غذایی و شیوه زندگی ابزارهای مفیدی برای پیشگیری یا اصلاح دوره PD هستند. تأثیر تغذیه و سیگار کشیدن بر سلامت مغز باید در رابطه با تنوع ژنتیکی بین فردی که مطمئناً بر پاسخ به غذاهای خاص و ترکیبات مربوط به سیگار تأثیر می‌گذارد، بررسی شود. در این دیدگاه، رویکردهای تغذیه‌ای و شیوه زندگی شخصی ممکن است در برنامه‌های پیشگیرانه و درمانی که در حال حاضر برای درمان آسیب‌های عصبی استفاده می‌شود، اتخاذ شود.

میکروبیوم و بیماری‌های عصبی

در سالهای اخیر، میکروبیوم به دلیل تأثیر قوی آن بر سلامت و بیماری‌های انسان توجه طیف وسیعی از گروه‌های تحقیقاتی را به خود جلب کرد. پروژه میکروبیوم انسانی (HMP) فلور میکروبی ۳۰۰ فرد سالم را در نقاط مختلف بدن (مجاری بینی، حفره دهان، پوست، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری تناسلی) مشخص کرد. این مطالعه اساساً مقدار بسیار متغیری از گونه‌های میکروبی را در بدن انسان برجسته کرد و مشخص شد روده زیستگاه بالاترین غلظت میکروارگانیسم‌ها (تقریباً ۱۰۰ تریلیون) را در بین مناطق مختلف بدن دارد. HMP برای یافتن این که تغییرات میکروبیوم روده می‌تواند نه تنها بر بیماری‌های دستگاه گوارش (بیماری التهابی روده، سرطان روده بزرگ) بلکه بر سایر آسیب‌های سیستمیک مانند آلرژی، دیابت، چاقی، آرتریت و بیماری‌های قلبی عروقی نیز تأثیر بگذارد بسیار مفید بود. این ارتباط را می‌توان با تأثیر سیستمیک میکروبیوم از طریق شبکه پیچیده‌ای از فعل و انفعالات شامل سیستم ایمنی، سیستم عصبی مرکزی (CNS)، مسیرهای بین سلولی و سیگنالینگ توضیح داد. باید به ارتباط دو طرفه بین روده و CNS، که به عنوان "محور میکروبیوتا-روده و مغز" معروف است، تأکید ویژه‌ای شود. در حقیقت، اگر اثرات CNS بر فیزیولوژی روده در طول زمان ثابت شده باشد، تأثیر احتمالی میکروبیوتای روده بر CNS در حال ظهور است.

طول عمر مشخص می شود که در نهایت عملکرد ژن های خاص را در پاسخ به پیری و فشار محیطی خاص تعدیل می کند و در نتیجه احتمال ایجاد اختلالات عصبی را تحت تأثیر قرار می دهد. از ترکیب داده های کلی می توان برای ایجاد پروفایل اومیکس و ارائه نمای ۳۶۰ درجه ای از بیماران استفاده کرد.

پروفایل اومیکس حاصله را می توان با استفاده از پزشکی دقیق برای ایجاد یک پزشکی طبقه بندی شده که می تواند بیماران را به کلاس های درمانی خاص اختصاص دهد (مانند افراد با ریسک بالا و یا متوسط، افراد خوب، متوسط و یا ضعیف، گیرنده های دوز بالا، متوسط و یا کم). انتقال مفهوم نظری پزشکی دقیق و یا طبقه بندی شده را به عمل بالینی می توان با توسعه یا حتی استقرار امکانات محاسباتی که قبلاً برای ادغام اطلاعات اومیکس در یک الگوریتم منحصر به فرد استفاده شده است (قادر به پیش بینی مسیر بیماری بیماران و حمایت از تصمیمات بالینی و درمانی در جهت دارویی مشارکتی و پیشگیرانه ۱) به کار گرفت. در دسترس بودن شبکه های اجتماعی برای به اشتراک گذاری همزمان حجم عظیمی از داده ها در سراسر جهان، به دلیل فاصله جغرافیایی و مشکلات دسترسی به این اطلاعات، این شکاف را برطرف می کند. در این زمینه، تحقق شبکه مبتنی بر وب برای اختلالات عصبی می تواند برای اجرای استراتژی های پزشکی دقیق در مراکز مختلف تخصصی تعیین کننده باشد. چنین شبکه ای می تواند در جمع آوری و به اشتراک گذاری اطلاعات کلی حاصل از ترکیب مشارکت بیمار (پزشکی مشارکتی) و تخصص وسیع پزشکی ارائه شده توسط پزشکان کمک کند. در این زمینه، یک مثال عالی از پلتفرم چند رشته ای و مبتنی بر وب، شبکه IRCSS ایتالیایی علوم اعصاب و توانبخشی عصبی است که عمدتاً برای استانداردسازی و بهینه سازی مراقبت های بالینی از بیمار و راهبردهای درمانی مورد استفاده در اختلالات عصبی است.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190701/>

داروهایی که معمولاً برای درمان PD استفاده می شود، تأثیر می گذارد. از طرف دیگر، داروها همچنین می توانند میکروبیوم را تغییر داده و عوارض جانبی ایجاد کنند، مانند مواردی که بیماران از مهار کننده های COMT استفاده می کنند که غلظت برخی از گونه های میکروبی تغییر کرده است. در این دیدگاه، میکروبیوم باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد تا از کاربرد آن برای توسعه داروها یا برای افزایش درمان در رویکرد شبه فارماکوژنومی مطلع شود. در مجموع، این یافته ها نشان می دهد که دستکاری میکروبیوم با تجویز و پیش بیوتیک یا پیوند میکروبی می تواند برای کاهش علائم مربوط به PD، بهینه سازی پاسخ و یا سمیت دارو، پیشرفت بیماری و بهبود کیفیت زندگی بیمار مفید باشد. کالبد شکافی برهم کنش های پیچیده بین میکروبیوم، پاسخ متابولیکی، محیط و ژنوم میزبان هنوز در مراحل اولیه خود است و باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. با این حال، میکروبیوم مطمئناً یک ابزار قدرتمند برای درک عمیقتر بیماری های عصبی، پیشرفت آن ها و متعاقباً مدیریت آن ها در عمل بالینی است.

نتیجه گیری

به نظر می رسد که استفاده از داروهای دقیق در درمان و پیشگیری از اختلالات عصبی تخریب کننده برخلاف رویکرد سنتی "یک دارو برای همه مناسب" بسیار امیدوار کننده است. در حقیقت، آسیب های تخریب کننده عصبی می توانند ویژگی های بالینی متغیری را حتی در بیماران مبتلا به همان بیماری نشان دهند که بنابراین بعید است از یک دارو استفاده کنند. در این زمینه، توسعه یک رویکرد پزشکی دقیق می تواند یک فرصت عالی برای شناسایی مراحل پیش بالینی بیماری، ایجاد تشخیص افتراقی کافی و ارائه درمان به موقع و بهینه به جای درمان های سنتی باشد که معمولاً در مراحل بعدی بیماری استفاده می شود. بخش های قبلی این بررسی نشان داد که چگونه ژن ها، تعدیل کننده های عصبی، عوامل غیر ژنتیکی (رژیم غذایی، عاداتهای سیگار کشیدن، ورزش های بدنی و یا ذهنی، میکروبیوم) و داروها بر حساسیت به اختلالات عصبی تأثیر می گذارد. باید توجه ویژه ای به پویایی تغییرات عصبی ایجاد شده در سطح بین فردی و درون فردی شود. در واقع، ویژگی های نوروپژنتیک با درجه پلاستیسیته بالا در