Archive of SID

# The Potency of Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease

**Mohammad Shahverdi Shahraki[1], Zahra Sourani[1,2], Fatemeh Behdarvand[1], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[3], Sadegh Shirian[1,2*]**

[1]Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[2] Shiraz Molecular Pathology Research Center, Dr Daneshbod Pathology Lab, Shiraz, Iran
[3]Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

***Article Info:***

***Received:*** **25 May 2022** ***Revised:*** **13 June 2022** ***Accepted*****: 18 June 2022**

## ABSTRACT

***Introduction:*** Neurodegenerative diseases (NDs) are a range of neurologic conditions associated with neuron death, mostly with no effective treatment. The early and accurate diagnosis of NDs is very important. Late and/or inaccurate diagnosis of NDs leads to making a mistake in treatment and increasing the patient's cost. The clinical challenge of NDs includes the inability to make a definitive diagnosis in the early stages of the disease and difficulties in predicting disease progression. In recent years, several attempts have been made to identify and confirm the biomarkers of NDs, including genetic, biofluid, and imaging-based variants. Most often employed genetic biomarkers are genetic mutations that induce a specific neurological illness. DNA and RNA biomarkers are associated with detecting familial forms of NDs. Blood and cerebrospinal fluid indicators are commonly utilized to diagnose NDs. It is noteworthy that imaging-based biomarkers have made significant advances and can be enormously useful for early diagnosis. ***Conclusion:*** Choosing several suitable biomarkers concurrently in pharmaceutical research and clinical trials for NDs help to accelerate the identification and evaluation of treatment efficacy in NDs. The present study has focused on the types and applications of biomarkers in Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

***Keywords:***

1. Neurodegenerative Diseases
2. Parkinson Disease
3. Alzheimer Disease
4. Biomarkers

***Corresponding Author:** Sadegh Shirian

**Email:** *Shirian85@gmail.com*

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

شفای خاتم
Archive of SID

# قدرت نشانگرهای زیستی برای تشخیص و درمان بیماری های پارکینسون و آلزایمر

محمد شاهوردی[۱]، زهرا سورانی[۱،۲]، فاطمه بهداروند[۱]، سید مصطفی مدرس موسوی[۳]، صادق شیریان[*۱،۲]

[۱]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۲]مرکز تحقیقات آسیب شناسی مولکولی شیراز، آزمایشگاه آسیب شناسی دکتر دانشبد، شیراز، ایران
[۳]گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

**اطلاعات مقاله:**
**دریافت:** ۴ خرداد ۱۴۰۱ **اصلاحیه:** ۲۳ خرداد ۱۴۰۱ **پذیرش:** ۲۸ خرداد ۱۴۰۱

## چـــــکیده

***مقدمـه:*** بیماری‌هـای نورودژنراتیـو یـا تحلیـل برنـده عصبـی، گروهـی از بیماری‌هـای عصبـی همـراه بـا آسـیب بـه نـورون نامیـده می‌شـوند کـه در بیشـتر مـوارد درمـان موثـری بـرای آن وجـود نـدارد. تشـخیص بـه موقـع و دقیـق بیماری‌هـای نورودژنراتیـو اهمیـت زیـادی دارد. تشـخیص نادرسـت یـا دیرهنـگام ایـن بیماری‌هـا می‌توانـد منجـر بـه درمـان اشـتباه و افزایـش هزینـهٔ بیمـار شـود. از آنجایـی کـه درمـان بیماری‌هـای نورودژنراتیـو بایـد در مراحـل بـدون علامـت بیمـاری شـروع شـود، در سـال‌های اخیـر محققیـن تشـویق بـه شناسـایی بیومارکرهایـی بـرای تشـخیص زودهنـگام بیماری‌هـای مختلـف از جملـه بیمـاری هـای نورودژنراتیـو شـده‌اند. ایـن بیومارکرهـا شـامل انـواع ژنتیکـی، مبتنـی بـر سـیالات زیسـتی و مبتنـی بـر تصویربـرداری هسـتند. جهش‌هـای ژنتیکـی کـه باعـث یـک بیمـاری نورودژنراتیـو خـاص می‌شـوند، بیومارکرهـای ژنتیکـی هسـتند کـه بیشـترین کاربـرد را دارنـد. DNA و RNA نیـز بـا اشـکال خانوادگـی بیماری‌هـای نورودژنراتیـو مرتبـط اسـت. بیومارکرهـای مایـع مغـزی- نخاعـی و خونـی به‌طـور گسـترده بـرای بیماری‌هـای نورودژنراتیـو اسـتفاده می‌شـوند. بیومارکرهـای مبتنـی بـر تصویـر بـرداری پیشـرفت بسـیاری داشـته انـد و بـه بیومارکرهـای تشـخیصی اولیـه کمـک بسـیاری می‌کننـد. ***نتیجه‌گیـری:*** انتخـاب چنـد بیومارکـر مناسـب بـا هـم در توسـعه دارو و آزمایش‌هـای بالینـی بـرای بیماری‌هـای نورودژنراتیـو بـه تشـخیص بـه موقـع و بررسـی اثربخشـی دارو در بیماری‌هـای نورودژنراتیـو کمـک می‌کنـد. ایـن مقالـه مـروری بـر انـواع و کاربـرد بیومارکرهـا در بیمـاری آلزایمـر و بیمـاری پارکینسـون تمرکـز کـرده اسـت.

**واژه‌های کلیدی:**
۱- بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی
۲- بیماری پارکینسون
۳- بیماری آلزایمر
۴- نشانگرهای زیستی

***نویسنده مسئول:** صادق شیریان

**پست الکترونیک:** *Shirian85@gmail.com*

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

Archive of SID

## مقدمه

بیماری‌های نورودژنراتیو گروهی از بیماری‌ها هستند که می‌توانند به سلول‌های عصبی و گلیا در مغز و نخاع آسیب زده و با زوال تدریجی ساختار و عملکرد عصبی، در نهایت منجر به از دست دادن نورون می‌شوند که خود زمینه‌ساز بسیاری از آسیب‌های عصبی است (۱). این بیماری‌ها به دو صورت حاد و مزمن بروز می‌کنند و در بیشتر موارد درمانی وجود ندارد (۲). بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون مثال‌هایی از این بیماری‌ها هستند. از مشخصه های اصلی بیماری‌های نورودژنراتیو از دست رفتن سلول‌های عصبی با افزایش سن می‌باشد (۳). این بیماری‌ها گروهی ناهمگن از بیماری‌ها با فنوتیپ‌های بالینی و علل ژنتیکی مشخص هستند (۴). از عوامل موثر در ایجاد این بیماری‌ها می‌توان به ژنتیک، افزایش سن، التهاب عصبی و اکسیتوتوکسیسیتی اشاره کرد (۵). بیماری‌های نورودژنراتیو با علائم مختلفی که دارند بر بخش‌های مختلفی از مغز نیز اثر می‌گذارند و این سبب تغییر عملکرد میتوکندری، تجمعات غیرطبیعی پروتئین‌ها و پروتئازها و آسیب و مرگ سلولی بخاطر استرس اکسیداتیو می‌شود (۶). بیومارکرها شاخص‌های قابل اندازه گیری از تغییر مسیرهای بیولوژیکی مختلف در طول بیماری هستند که در تشخیص و پیش آگهی بیماری اهمیت زیادی دارند. اگزوزوم یکی از انواع بیومارکرهاست که توسط اکثر سلول‌ها ترشح می‌شود، در انواع مایعات و بافت‌های بیولوژیکی، از جمله سیستم عصبی مرکزی (CNS) نیز یافت می‌شود. محتویات اگزوزوم‌ها در طول بیماری تغییر می‌کند، و همین عامل، آن‌ها را به هدف مناسبی جهت توسعه بیومارکرها در بیماری‌های نورودژنراتیو تبدیل کرده است. miRNA ها توالی‌های RNA ای غیر کد شونده و کوچکی هستند که در فرایندهای بیولوژیکی اهمیت زیادی دارند و بیان آن‌ها وضعیت عملکردی یک سلول را نشان می‌دهد. همچنین به راحتی با روش‌های غیرتهاجمی نیز در دسترس هستند که این خود miRNA ها را به بیومارکرهای امیدوارکننده‌ای در تشخیص بیماری‌های نورودژنراتیو تبدیل می‌کند.

### بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease)

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو با پیشروی آهسته است که در حال حاضر درمان موثری ندارد. این بیماری شایع‌ترین بیماری تخریب کننده عصبی است و ۶۰ تا ۷۰ درصد از کل موارد مربوط به زوال عقل را تشکیل می‌دهد. ۲۰ درصد از زنان و ۱۰ درصد از مردان به آلزایمر مبتلا خواهند شد (۷). از بین رفتن سیناپس نورون‌ها در مناطقی از مغز و نکروز سلول‌های مغزی و تشکیل پلاک‌های پیری خارج نورونی از مهم‌ترین اتفاقاتی است که در این بیماری می‌افتد (۸). افراد مبتلا به‌طور معمول دچار اختلال حافظه اپیزودیک و به‌دنبال آن سایر علائم شناختی، از جمله مشکلات زبانی، مشکلات در عملکردهای اجرایی و بینایی و در نهایت، زوال عقل می‌شوند. درمان علامتی با مهارکننده‌های استیل کولین استراز می‌تواند علائم شناختی را بهبود بخشد اما پیشرفت بیماری را متوقف نمی‌کند. اولین آسیب شناسی قابل تشخیص، تجمع پروتئین آمیلوئید بتا (Aβ) در پلاک‌های خارج سلولی در مغز است که چندین دهه قبل از شروع بالینی بیماری رخ می‌دهد (۹). بیومارکرها از اهمیت زیادی جهت تشخیص زود هنگام و دقیق مراحل پیش بالینی بیماری آلزایمر برخوردار هستند. عدم دستیابی به موفقیت در استفاده از داروهای موثر بر سیر بیماری[1] برای بیماری آلزایمر ممکن است نشان دهنده این واقعیت باشد که افراد بیمار در این کارآزمایی‌های بالینی در مرحلهٔ پیشرفته بیماری هستند و نمی‌توانند از مزایای بالینی برخوردار شوند. استفاده ترکیبی از بیومارکرها مشتق شده از مایعات بیولوژیکی مانند مایع مغزی نخاعی، با تصویربرداری مولکولی پیشرفته و آزمایش‌های نوروسایکولوژی حساسیت و ویژگی تشخیصی لازم را برای شناسایی بیماران در مراحل اولیه بیماری ممکن می‌سازد. مراحل اولیه بیماری مناسب‌ترین زمان برای اصلاح دارو و تشخیص بیماران جهت دریافت درمان دارویی خاص می باشد.

### بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease)

بیماری پارکینسون با شیوع جهانی بیش از ۶ میلیون نفر دومین اختلال شایع عصبی است که ۱ درصد از جمعیت بزرگسال بالای ۶۰ سال را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۰، ۱۱). این بیماری یک اختلال حرکتی است که با کندی حرکت، سفتی عضلانی، لرزش در حالت استراحت و بی‌ثباتی وضعیتی و اختلال در راه رفتن مشخص می‌شود. بسیاری از این علائم مربوط به از دست دادن نورون‌های تولیدکننده دوپامین در ناحیه‌ای از مغز به نام جسم سیاه پارس کامپکتا[2] است. این ناحیه از مغز با داشتن میکروگلیاهای بیشتر و آستروسیت‌های کمتر بیشتر در معرض آسیب نورونی است (۱۲). کندی حرکت و سفتی در عضلات در ابتدا به خوبی به درمان‌های علامتی جایگزینی دوپامین پاسخ می‌دهند. بیماری پارکینسون همچنین با علائم غیر حرکتی، از جمله یبوست، اختلال رفتاری خواب REM[3] و کاهش حس بویایی مشخص می شود، که اغلب ۵ تا ۱۰ سال قبل از شروع علائم حرکتی بروز می‌کند و با

[1] Disease Modifying Drugs
[2] Substantia Nigra Pars Compacta
[3] Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

از دست دادن دوپامین ارتباطی ندارد (۱۴، ۱۳). در بیماری پارکینسون کنترل دارویی بسیار پیچیده است و معمولا دارویی به نام لوودوپا جهت جلوگیری از کاهش دوپامین در مغز و کاهش لرزش عضلانی و تعادل در راه رفتن استفاده می‌شود (۱۵). تصویربرداری در تشخیص افتراقی بیماری پارکینسون اهمیت زیادی دارد و بیومارکرهای ژنتیکی به شناسایی برخی از اشکال خانوادگی بیماری کمک می‌کنند. بیومارکرهای بیوشیمیایی به‌عنوان ابزار تشخیصی، تسهیل توسعه دارویی و هم چنین به‌عنوان بیومارکر های فارماکودینامیک در طول آزمایشات بالینی حائز اهمیت هستند. بنابراین نیاز زیادی به تقویت بیومارکرهای موجود برای بیماری پارکینسون و تسریع کشف و اعتبار سنجی بیومارکرها، از جمله بیومارکرهایی برای شناسایی بیماران دارای علائم پیش حرکتی که علائم حرکتی در آن ها بروز خواهد کرد، وجود دارد. بسیاری از علائم غیرحرکتی که می‌توانند سال‌ها قبل از علائم حرکتی رخ دهند، مانند اختلال خواب، اختلال عملکرد روده، کاهش بویایی و اختلالات خلقی، مختص پارکینسون نیستند و بنابراین برای پیش‌بینی بیماران قابل اعتماد نیستند. بیومارکرهایی که پیشرفت بیماری را تا زمان بروز علائم حرکتی پیش‌بینی می‌کنند برای آزمایش داروهایی که مانع پیشرفت علایم حرکتی می‌شوند بسیار ارزشمند هستند(۱۶).

## اهمیت و کاربرد بیومارکرها

تشخیص به موقع و دقیق بیماری‌های نورودژنراتیو اهمیت زیادی دارد. تشخیص نادرست می‌تواند منجر به درمان اشتباه، مراقبت‌های غیرضروری و افزایش هزینه تحقیقات شود (۱۷). برای مثال حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف[4] به نوع اولیه آلزایمر مبتلا هستند، اما تعیین علت اصلی بدون بیومارکرها دشوار است. وقتی صحبت از پارکینسون می‌شود، دقت تشخیص بالینی حدود ۸۰ درصد است، اما تشخیص درست سایر اختلالات پارکینسونی مثل MSA[5]، PSP[6] و CBD[7] چالش برانگیزتر است (۱۹، ۱۸). در مجموع، بیومارکرها برای بهبود کار تشخیصی بسیاری از بیماری‌های عصبی، به‌ویژه در مراحل اولیهٔ بیماری، مورد نیاز هستند. استفادهٔ آسان، مقرون به صرفه و دقیق، و پتانسیل استفاده بالینی گسترده از مهم‌ترین مزایای بیومارکرهای تشخیصی محسوب می‌شوند (۲۰). در دههٔ گذشته مطالعات زیادی برای کشف و تایید بیومارکرهای بیماری‌های نورودژنراتیو صورت گرفته است. بیومارکرها معیارهایی هستند که مسیرهای بیولوژیکی مختلفی را که در طول پیشرفت بیماری تغییر می‌کنند نشان می‌دهند و برای تولید دارو و آزمایش‌های بالینی نیز سودمند هستند. به‌طور ساده تر بیومارکر مشخصه‌ای است که در افراد مبتلا به یک بیماری خاص وجود دارد و در افراد سالم یا افراد مبتلا به بیماری دیگر وجود ندارد یا برعکس و در صورت تشدید یا بهبود بیماری، غلظت بیومارکر به همان نسبت افزایش یا کاهش می‌یابد (۲۲، ۲۱). از کاربرد و اهمیت بیومارکرها می‌توان به تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تر بیماری، طبقه بندی بیماران برای مشخص کردن بیمارانی که به خوبی به داروی خاصی پاسخ می‌دهند، ارائه پیش‌آگهی در مورد پیشرفت بیماری، نشان دادن اینکه آیا یک دارو به هدف خود در سیستم عصبی محیطی یا مرکزی (CNS) رسیده است و پیش‌بینی پاسخ به درمان‌های دارویی اشاره کرد. بیومارکرها انواع مختلفی دارند که می‌توان آن‌ها را به انواع ژنتیکی، بیوشیمیایی و مبتنی بر تصویربرداری تقسیم کرد. جهش‌های ژنتیکی که مستقیماً به یک بیماری نورودژنراتیو خاصی منجر می‌شوند، بیومارکرهایی با بیشترین کاربرد بالینی هستند. بیومارکرها می‌توانند جایگزین دیگری برای mRNA، miRNA ها و تغییرات اپی ژنتیکی خاص برای بیماری‌های نورودژنراتیو باشند. به نظر می‌رسد که RNA های غیرکدکننده طولانی نیز بیومارکرهایی برای اختلالات عصبی خاص هستند و به مکانیسم‌های نورودژنراسیون کمک می‌کنند (۲۴، ۲۳). در حال حاضر مطالعات بسیاری در حال بررسی استفاده از RNA های خارج سلولی به‌عنوان بیومارکر برای برخی بیماری‌های انسانی، از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو و آسیب مغزی هستند (۲۵). بنابراین، DNA، RNA و RNA های غیرکدکننده بیومارکرهای ژنتیکی برای بیماری‌های نورودژنراتیو به شمار می‌روند. بسیاری از این بیومارکرهای مبتنی بر RNA در بین بیماری‌های نورودژنراتیو مشترک هستند، که مکانیسم‌های مولکولی اساسی در اختلالات عصبی را نشان می‌دهد. از آنجایی که بیوپسی‌های بافتی برای مطالعه یا اهداف تشخیصی در بیماری‌های نورودژنراتیو گزینه مناسبی نیستند، از بیوسیال‌ها، از جمله خون و مایع مغزی نخاعی، جهت شناسایی بیومارکرهای بیماری های نورودژنراتیو استفاده میگردد. بیومارکرهای با منشا پروتئین به‌طور گسترده در بیماران مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و RNA هایی که از طریق اگزوزوم‌ها در بیوسیال‌ها آزاد می‌شوند نیز به‌عنوان بیومارکر برای بیماری‌های نورودژنراتیو شناسایی شده‌اند (۲۶، ۲۵). امروزه با پیشرفت تکنیک‌های تصویربرداری، از تصویربرداری CNS برای تشخیص و پیشرفت در حوزهٔ دارویی برای بیماری‌های نورودژنراتیو استفاده می‌گردد. یکی از بهترین مثال‌ها در این زمینه، انتقال دهنده دوپامین[8] توموگرافی کامپیوتری

[4] Mild cognitive impairment
[5] Multiple system atrophy
[6] progressive supranuclear palsy
[7] corticobasal degeneration
[8] Dopamine transporter

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]

Archive of SID

با انتشار تک فوتون[9](SPECT) است که تاییدیه سازمان غذا و دارو برای ارزیابی بیماران مشکوک به بیماری پارکینسون یا سندرم پارکینسون را دریافت کرده است. از آنجایی که نمی‌توانیم بیومارکرها را در همه بیماری‌های نورودژنراتیو توصیف کنیم، تلاش‌ها را بر روی دو بیماری نورودژنراتیو که بیشترین پیشرفت‌ها را در بیومارکرها داشته‌اند، تمرکز خواهیم کرد. این بیماری‌ها عبارتند از بیماری آلزایمر (AD) و بیماری پارکینسون (PD).

## بیومارکرهای ژنتیکی بیماری آلزایمر

بر اساس سن شروع بیماری، بیماری آلزایمر به دو گروه طبقه‌بندی می‌شود. تقریباً ۱ تا ۵ درصد موارد ابتلا به آلزایمر مربوط به قبل از سن ۶۵ سالگی است که با عنوان EOAD[10] شناخته می‌شوند. سایر موارد پس از ۶۵ سالگی ایجاد می‌شوند و به‌عنوان LOAD[11] طبقه‌بندی می‌شوند. سابقه خانوادگی در بین بیماران EOAD آشکارتر است، که معمولاً با الگوی توارث اتوزومال غالب است. EOAD اغلب به دلیل جهش در یکی از سه ژن کد کننده پروتئین‌های دخیل در پردازش پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) و تولید آمیلوئید بتا ایجاد می‌شود (۱۶).که این ژن‌ها شامل APP[12]، Presenilin 1 و Presenilin 2 می‌باشند. جهش‌های Presenilin 1 اکثریت (۷۸ درصد) موارد EOAD را تشکیل می‌دهند و به‌دنبال آن جهش‌های APP ( ۱۸درصد) و Presenilin 2 (۴ درصد) قرار دارند. با اینکه جهش در این سه ژن در مبتلایان به آلزایمر نادر است، حجم زیادی از تحقیقات آلزایمر و تمرکز توسعه دارو و آزمایشات بالینی درمانی را به خود اختصاص داده‌اند (۲۷). در مورد موارد LOAD، بیماری آلزایمر ترکیبی از ژنتیک، عوامل محیطی، سبک زندگی و پیری است. مهم‌ترین عامل خطر مشخص شده برای موارد LOAD، آلل E4 ژن آپولیپوپروتئین E[13] (APOE) است. سه آلل برای ApoE وجود دارد (E2، E3، و E4). یک کپی از آلل E4 خطر ابتلا به آلزایمر را چهار برابر و دو کپی از این آلل خطر را ۱۲ برابر افزایش می دهد (۲۸). در مقابل، آلل E2 در برابر ابتلا به آلزایمر محافظت می‌کند (۲۹، ۳۰). ApoE4 حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از خطر ابتلا به آلزایمر را تشکیل می‌دهد. با این حال، وجود آلل ApoE4 به معنای ابتلای فرد به آلزایمر نیست و تنها خطر ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد. مکانیسم های بیماری زایی ApoE و بیومارکرهای بیوشیمیایی بیماری آلزایمر شامل پروتئین تاو و آمیلوئید بتا بهم مرتبط هستند به طوری که مطالعات اخیر نشان می‌دهند که انتقال آکسونی APP بر رسوب آمیلوئید بتا تأثیر می‌گذارد و ApoE4 بر فسفوریلاسیون پروتئین تاو و آسیب‌شناسی ناشی از آمیلوئید تأثیر می‌گذارد (۳۱). تعداد زیادی از ژن‌هایی که عامل خطر بیماری آلزایمر هستند، شناسایی شده‌اند که بسیاری در چهار مسیر متابولیسم آمیلوئید بتا ، متابولیسم لیپید، سیستم ایمنی و سیستم کمپلمان، و سیگنالینگ سلولی قرار می‌گیرند (۳۲). بیش از ۳۰ ژن مرتبط با عوامل خطر آلزایمر شناسایی شده است (۳۳). با این حال، هیچ یک از این ژن‌ها در حال حاضر برای آزمایش ژنتیک آلزایمر استفاده نمی‌شوند، زیرا هر یک سهم کوچکی در بیماری آلزایمر دارند.

## بیماری پارکینسون

بیشتر موارد بیماری پارکینسون ناشی از تعامل پیچیده عوامل محیطی و ژنتیک است. علت بسیاری از این موارد به دلیل نداشتن سابقه خانوادگی بیماری مشخص نیست. تقریباً ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به پارکینسون سابقه خانوادگی این بیماری را دارند که ناشی از جهش در ژن‌های LRRK2، SNCA، PARK2، PARK7 یا PINK1 است (۳۴). شایع‌ترین جهش در بیماری پارکینسون مربوط به LRRK2 است. بسیاری از جهش‌های ژنی غالب اتوزومی، اختلال عملکرد میتوکندری و اشکال تجمعی محصولات ژنی را نشان می‌دهند. جهش در ژن TREM230 که با بیماری پارکینسون مرتبط است سبب اختلال در عملکرد دوپامین در نورون‌ها می‌شود (۳۵). ایجاد استرس اکسیداتیو، کاهش شکل پذیری نورون‌ها و افزایش دوپامین در پایانه‌های پیش سیناپسی از مواردی هستند که به‌دنبال جهش در ژن PARK1 که مربوط به آلفا سینوکلئین می‌باشد، اتفاق می‌افتد (۳۶). این امید وجود دارد که مطالعات ژنتیکی درخصوص بیومارکرهای مبتنی بر RNA (miRNA ها و lncRNA ها) تعاملات محیطی-ژنتیکی که سبب بیماری پارکینسون می‌شوند را روشن‌تر سازد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که miR-7 و miR-153 در تنظیم mRNA آلفا سینوکلئین که یکی از اصلی‌ترین بیومارکرهای بیوشیمیایی بیماری پارکینسون است، نقش دارند و سایر miRNA ها نیز در مغز یا خون محیطی بیماران پارکینسون تغییر می‌کنند (۳۸، ۳۷).

## بیومارکرهای بیوشیمیایی بیماری آلزایمر

بیومارکرهای مایع مغزی- نخاعی به‌طور گسترده برای بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته‌اند که مهم‌ترین آن‌ها آمیلوئید بتا (Aβ42)، پروتئین تاو(tau)، فسفو-تاو (P-181) و زنجیره سبک نوروفیلامنت[14] می‌باشند (۴۰، ۳۹). مطالعات نشان دادند که در مقایسه با سایر بیومارکرها، نسبت سطوح فسفو-تاو به Aβ42

[9] Single photon emission computerized tomography
[10] Early onset Alzheimer's disease
[11] Late onset Alzheimer's disease
[12] Amyloid precursor protein
[13] Apolipoprotein E gene
[14] Neurofilament light chain


www.SID.ir
[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]

برای تمایز بیماران مبتلا به آلزایمر از افراد سالم و سایر اختلالات عصبی برتر است (۴۱). اگر بیماران مبتلا به آلزایمر را به گروه‌های بدون اختلال شناختی[15]، همراه با اختلال شناختی خفیف و مبتلا به بیماری آلزایمر تقسیم کنیم، سطوح بالای پروتئین تاو و سطوح پایین Aβ42 سبب تشخیص ۹۰ درصد پیشرفت موارد مبتلا به اختلال شناختی خفیف به بیماری آلزایمر می‌گردد (۴۲). این سه بیومارکر اصلی مبتنی بر مایع مغزی-نخاعی در تشخیص اولیه بیماری آلزایمر و پیش‌بینی پیشرفت بیماری اهمیت دارند. یک بیومارکر دیگر مایع مغزی- نخاعی زنجیره سبک نوروفیلامنت است که سطوح بالای این بیومارکر با آتروفی سریع‌تر مغز و هیپوکامپ و زوال شناختی در طول زمان مرتبط است (۴۳). در حالی که بیومارکرهای خون به دلیل تهاجمی نبودن و هزینه کمتر حائز اهمیت هستند، چالش‌هایی برای شناسایی و تأیید بیومارکرهای خون وجود دارد که می‌توانند سیر بیماری را پیش‌بینی کنند. سطوح پلاسما آمیلوئید بتا و پروتئین تاو حساسیت و ویژگی همتایان خود در مایع مغزی- نخاعی را نشان نمی‌دهند. بررسی مطالعات نشان داده است سطوح Aβ42 و Aβ40 در پلاسمای بیماران مبتلا به آلزایمر یا بدون تغییر بوده است و یا سطوح بالای Aβ42 و Aβ40 همپوشانی زیادی بین بیماران و گروه کنترل داشته است (۴۴). اگزوزوم‌ها یا میکروزیکول‌های مشتق‌شده از نورون از دیگر موارد استفاده از بیومارکرها در بیماری آلزایمر می‌باشند. سطوح بالای Aβ42، پروتئین تاو، فسفو-تاو (T181) و فسفو-تاو (S396) در اگزوزوم‌های مشتق از خون بیماران مبتلا به آلزایمر شناسایی شده است. بررسی این اگزوزوم‌ها نشان داد که این بیومارکرها در افرادی که بعداً به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند بیشتر است (۴۵). جهت تایید یافته‌های مربوط به اگزوزوم‌ها نیاز به مطالعات بیشتر و جامع‌تری هست. امید است که اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های عصبی سبب پیشرفت در مطالعات بیومارکرها در بیماری آلزایمر و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو گردند. اتوآنتی بادی‌های پروتئین‌های مشتق شده از مغز نیز در بیماران مبتلا به آلزایمر شناسایی شده‌اند و اختلال سد خونی- مغزی و التهاب عصبی را به بیماری آلزایمر مرتبط می‌کنند(۴۶). اتوآنتی بادی‌های ضد Aβ42 در افراد مسن که از نظر شناختی سالم هستند در مقایسه با بیماران مبتلا به آلزایمر به‌طور قابل‌توجهی بالاتر است (۴۷). تجویز آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا در حال حاضر در بیماران مبتلا به آلزایمر جهت درمان درحال آزمایش است (۴۸). اتوآنتی بادی‌های مرتبط با بیماری آلزایمر پروتئین‌های مشارکت کننده در فعالیت سیناپسی و متابولیسم سلولی را مورد هدف قرار می‌دهند (۴۹، ۵۰). تیتر اتوآنتی بادی دوپامین با مراحل بیماری آلزایمر مرتبط است، به طوری که سطح آن در مراحل شدید بیماری آلزایمر نسبت به مراحل متوسط به‌طور قابل توجهی بالاتر است(۴۹). اتوآنتی بادی‌ها علیه گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینیک نیز در خون بیماران مبتلا به آلزایمر شناسایی شده‌اند و در بیماران با شروع زودرس بیماری آلزایمر نسبت به بیماران با شروع دیررس به طور قابل‌توجهی بالاتر است (۵۱). اتوآنتی بادی‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ نوع ۱[16] (AT1R) در مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به آلزایمر نیز شناسایی شده است (۵۲). AT1R مسئول تنظیم نفوذپذیری سد خونی-مغزی، تمایز نورونی و التهاب عصبی است(۵۳). قابل ذکر است anti-AT1R با فشار خون بالا و دیابت که هر دو عوامل خطر بیماری آلزایمر هستند، مرتبط است (۵۲). با این حال، حتی پس از کنترل این دو عامل خطر همراه با آلزایمر، اتوآنتی بادی‌ها علیه AT1R همچنان در بیماران مبتلا به آلزایمر بیشتر از افراد سالم است (۵۲). مطالعات بیشتری برای تعیین کاربرد اتوآنتی‌بادی‌ها جهت تشخیص یا پیش‌آگهی بیماری آلزایمر مورد نیاز است. لازم به ذکر است برای تفریق بیماری آلزایمر از پیری طبیعی و سایر بیماری های عصبی تعداد گسترده تری از اتوانتی بادی‌ها مورد نیاز می‌باشد.

## بیماری پارکینسون

آلفا سینوکلئین[17] با تجمع در اجسام لوئی در بیماران مبتلا به پارکینسون شناخته می‌شود و به‌عنوان بیومارکر اصلی برای اندازه گیری در مایع مغزی- نخاعی و خون مطرح است. سطوح کاهشی آلفا سینوکلئین بیشتر در مایع مغزی- نخاعی مورد ارزیابی قرار گرفته است و می‌تواند بیماران مبتلا به پارکینسون را از افراد سالم متمایز کند (۵۵، ۵۴). البته نتایج متناقضی درمورد سطوح آلفا سینوکلئین در مایع مغزی- نخاعی و ارتباط آن با معیارهای بالینی مرتبط با شدت بیماری پارکینسون وجود دارد (۵۷، ۵۶). از آنجایی که سطوح آلفا سینوکلئین در خون بالاتر از مایع مغزی- نخاعی است، جهت بررسی دقیق آلفا سینوکلئین، باید آلودگی مایع مغزی- نخاعی به خون ارزیابی شود (۵۴). سطوح آلفا سینوکلئین در مایع مغزی- نخاعی سبب تمایز بیماری پارکینسون و LBD[18] از بیماری آلزایمر و سایر بیماری‌های عصبی می‌شود (۵۵). بیشتر آلفا سینوکلئین موجود در خون در گلبول‌های قرمز قرار دارد به همین دلیل همولیز این سلول‌ها مانع اندازه گیری صحیح می‌شود و این حقیقت می‌تواند علت تناقض در سطوح پلاسمایی آلفا سینوکلئین را توجیه کند (۵۹، ۵۸).

[15] No cognitive impairment
[16] Angiotensin-2 type 1 receptor
[17] α-synuclein
[18] Lewy body disease

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

Archive of SID

اندازه‌گیری نسبت آلفا سینوکلئین الیگومریک به کل آلفا سینوکلئین حساسیت بیشتری دارد و می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر تشخیصی و نیز جهت بررسی پیشرفت بیماری مفید باشد. تشخیص بیومارکرهایی با توانایی شناسایی پاتولوژی بیماری پارکینسون در مراحل اولیه، اهمیت بسیار زیادی دارد. در این رابطه، می‌توان به DJ-1(PARK7) اشاره کرد که در مایع مغزی- نخاعی وجود دارد و گروه‌های مطالعاتی بسیاری پتانسیل آن را به‌عنوان یک بیومارکر برای بیماری پارکینسون بررسی کرده اند. سطوح DJ-1 در مایع مغزی- نخاعی به طور قابل توجهی به‌عنوان تابعی از سن افزایش می‌یابد. علاوه بر این، DJ-1 در مایع مغزی- نخاعی به‌عنوان یک پارامتر مفید جهت تشخیص افتراقی بین پارکینسون و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو مورد مطالعه قرار گرفته است (۶۰). غلظت بسیار بالای DJ-1 در گلبول‌های قرمز تشخیص سطوح پلاسمایی DJ-1 را چالش برانگیز می‌کند (۶۱). سطوح DJ-1 در اگزوزوم‌های عصبی مشتق شده از پلاسما، به‌عنوان پنجره‌ای رو به تغییرات CNS شناخته می‌شود (۶۲). علی رغم اینکه سطوح DJ-1 هیچ ارتباطی با پیشرفت بیماری ندارد، نسبت سطوح DJ-1 اگزوزوم‌های عصبی به کل DJ-1 در بیماران مبتلا به پارکینسون در مقایسه با افراد سالم بیشتر است. یک همبستگی مثبت بین سطوح DJ-1 و آلفا سینوکلئین در اگزوزوم‌های عصبی مشتق شده از پلاسما وجود دارد که پتانسیل DJ-1 اگزوزومی را به‌عنوان بیومارکر بیماری پارکینسون نشان می‌دهد (۶۳). از آنجایی که سطوح DJ-1 اکسید شده در گلبول‌های قرمز در بیماران مبتلا به پارکینسون در مقایسه با بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های نورودژنراتیو و افراد سالم بالاتر است، DJ-1 اکسید شده در گلبول‌های قرمز می‌تواند به عنوان بیومارکر برای تشخیص افتراقی بیماری پارکینسون مورد استفاده قرار گیرد (۶۴). با توجه به افزایش استرس اکسیداتیو در بیماری پارکینسون، بیومارکرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو نیز در مورد این بیماری مورد بررسی قرار گرفته اند، افراد با سطوح بالای اسید اوریک در سرم خطر کمتری برای ابتلا به پارکینسون دارند (۶۶، ۶۵). از آنجایی که اورات یک آنتی اکسیدان قوی است، تصور می شود یک فعالیت محافظتی در برابر ایجاد پارکینسون داشته باشد. علاوه بر این، پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به پارکینسون با سطوح اسید اوریک بالاتر، کندتر است (۶۷، ۶۵). در حالی که سطح اسید اوریک به‌دلیل عدم ویژگی بیماری برای اهداف تشخیصی مفید نیست، به‌عنوان یک عامل خطر برای بیماری پارکینسون کاربرد دارد و شاخصی برای پیش آگهی پیشرفت بیماری است. فاکتورهای رشد مختلفی نیز به‌عنوان بیومارکر در بیماری پارکینسون برای بررسی تشخیصی و پیش آگهی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. سطوح پایین فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[19] (BDNF) با از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک و شدت علائم حرکتی در بیماری پارکینسون و علائم شناختی مرتبط است (۶۹، ۶۸). از این رو سطوح سرمی BDNF می‌تواند به تصمیمات تشخیصی و پیشرفت بیماری پارکینسون کمک کند. از دیگر فاکتورهای رشد، فاکتور رشد شبه انسولین-۱[20] (IGF-1) است که از نورون‌های دوپامینرژیک محافظت می‌کند. سطوح سرمی IGF-1 در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون افزایش می‌یابد و با عملکرد حرکتی بیماران در ارتباط است (۷۰). مطالعات بیشتری برای تعیین سودمندی بالینی سطوح IGF-1 سرم برای بیماران پارکینسونی مورد نیاز است. بررسی بیومارکرهای بیماری پارکینسون نشان می‌دهد، کاهش آمیلوئید بتا (Aβ42) در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به پارکینسون گزارش شده است، البته این میزان نسبت به بیماری آلزایمر کمتر است و به‌طور مشخصی با بیماری آلزایمر متفاوت است. پروتئین تاو در مایع مغزی- نخاعی و پروتئین تاو ۱۸۱ فسفریله نیز در بیماران مبتلا به پارکینسون در مقایسه با افراد سالم میزان کمتری را نشان می‌دهند. البته نتایج متناقضی نیز وجود دارد که افزایش پروتئین تاو در برخی از بیماران پارکینسون مبتلا به زوال عقل را نشان می‌دهد (۷۲، ۷۱).

## بیومارکرهای مبتنی بر تصویر برداری بیماری آلزایمر

ارزیابی پس از مرگ پلاک‌های آمیلوئیدی و توده نوروفیبریلار[21] یک استاندارد طلایی برای تشخیص نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر است (۷۳). توسعه در رادیو لیگاندهای توموگرافی انتشار پوزیترون[22] (PET) برای تشخیص رسوبات Aβ فیبریلی و دانه‌های پروتئین تاو داخل سلولی سبب پیشرفت قابل توجهی در بیومارکرهای بیماری آلزایمر گردیده است. مشخص نیست که این ضایعات نوروپاتولوژیک چگونه به از بین رفتن سیناپس، مرگ سلول‌های عصبی و علائم بالینی مربوط به اختلال شناختی خفیف (MCI) و شروع بیماری آلزایمر کمک می‌کنند، این درحالی است که وجود بیومارکرهای گفته شده سال‌ها یا دهه‌ها قبل از شروع علائم مشخص می‌شوند (۷۴). اگرچه بیومارکرهای مایع مغزی- نخاعی و آمیلوئید می‌توانند بیماری آلزایمر اولیه را با دقت مشابه شناسایی کنند، استفاده از روش‌های تصویربرداری حساس در ترکیب با سایر بیومارکرهای بیماری آلزایمر (ژنتیکی و بیوشیمیایی)

[19] Brain-derived neurotrophic factor
[20] insulin-like growth factor
[21] Neurofibrillary tangles
[22] Positron emission tomography

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

برای زمان‌بندی شروع کارآزمایی‌های درمانی مفید است. ترکیب پیتزبورگ بی (PiB) اولین لیگاند PET انتخابی برای تصویربرداری آمیلوئید است و همچنان بصورت گسترده جهت تفریق بیماری آلزایمر از افراد بدون اختلال شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرد.(۷۶، ۷۵). PiB با میل ترکیبی بالا به ترکیب‌های آمیلوئیدی ساختار یافته با ورقه β متصل می‌شود و به‌دلیل نفوذ خوب در مغز و پاکسازی سریع گزینه مناسبی برای تصویربرداری PET به حساب می‌آید (۷۶). در حالی که مطالعات نشان می‌دهند هیچ ارتباطی بین PiB-PET و پروتئین تاو مغزی- نخاعی وجود ندارد، ارتباط PiB-PET با پروتئین‌های نوروفیلامنت هنوز نامشخص است (۷۷). آمیلوئید PET نسبت به Aβ42 مایع مغزی- نخاعی در شناسایی افراد مبتلا به MCI که به بیماری آلزایمر تبدیل می‌شوند حساسیت بیشتری دارد. تمام افراد مبتلا به MCI که به بیماری آلزایمر مبتلا شده بودند، تجمع PiB-PET بالایی داشتند، اما در کمتر از نیمی از آنها سطح Aβ42 مایع مغزی- نخاعی پاتولوژیک دیده شده است (۷۸). روش‌های تصویربرداری غیرآمیلوئیدی PET از جمله FDG-PET[۲۳]، نیز در تحقیقات بیومارکرهای بیماری آلزایمر، جهت ارزیابی متابولیسم گلوکز به‌عنوان معیاری برای اختلال عملکرد عصبی استفاده می شوند. با کمک FDG-PET پیشرفت بیماری از افراد بدون اختلال شناختی و دارای اختلال شناختی خفیف به بیماری آلزایمر را می‌توان پیش‌بینی کرد (۸۰، ۷۹). پیشرفت‌های اخیر در لیگاندهای اختصاصی پروتئین تاو، تصویربرداری آمیلوئید را برای بررسی ویژگی‌های آسیب‌شناسی عصبی بیماری آلزایمر تکمیل می‌کند (۸۱). البته به مطالعات بیشتری جهت نشان دادن ویژگی و خصوصیات لیگاندهای PET پروتئین تاو نیاز هست. آتروفی هیپوکامپ در جمعیت‌های سالخورده بدون اختلال شناختی، دارای اختلال شناختی خفیف و بیماری آلزایمر با استفاده از MRI قابل تشخیص است (۸۳، ۸۲). مطالعات MRI نشان داده است که میزان آتروفی هیپوکامپ با پیشرفت بیماری در بیماران با اختلال شناختی خفیف به آلزایمر در ارتباط است (۸۵، ۸۴). علاوه بر این، یک همبستگی مثبت میان میزان آتروفی کل مغز در MRI و میزان PiB-PET در قشر مغز در بیماری آلزایمر گزارش شده است (۸۶، ۸۵). اگرچه تصویربرداری PET آمیلوئید و پروتئین تاو نشان دهنده پیشرفت بیومارکرهای بیماری آلزایمر است، همچنان محدودیت‌ها و سوالات بی‌پاسخ بسیاری وجود دارد. حساسیت بسیاری از لیگاندهای آمیلوئید PET هنوز مشخص نشده است، به خصوص برای سطوح پایین رسوبات Aβ. مطالعات بیشتر برای بررسی ارتباط نتایج تصویربرداری PET آمیلوئید و پروتئین تاو با بیومارکرهای خون و مایع مغزی- نخاعی ضروری است. ترکیب تصویربرداری PET آمیلوئید و پروتئین تاو با بیومارکرهای مایع مغزی- نخاعی، MRI، FDG و اقدامات بالینی امکان تشخیص زودهنگام بیماران بدون علامتی را فراهم می‌کند که ممکن است به بیماری آلزایمر مبتلا شوند.

## بیماری پارکینسون

تصویربرداری انتقال دهنده دوپامین[۲۴] تأثیر مثبتی بر تشخیص بیماری پارکینسون و تصمیم‌گیری بالینی دارد (۸۷). تصویربرداری به روش SPECT از انتقال دهنده دوپامین در تمایز بین بیماری پارکینسون و برخی از سندرم‌های شبه پارکینسونی مفید است(۸۸). استفاده از این ابزار تصویربرداری به دلیل هزینه‌های بالا، به‌ویژه برای غربالگری پیش بالینی امکان پذیر نیست. PET برای بررسی انتقال دهنده‌های دوپامین، فعالیت دوپا دکربوکسیلاز و عملکرد دوپامین توسعه یافته است. FDG-PET جذب و متابولیسم گلوکز را اندازه گیری می‌کند و برای تفریق سندرم‌های پارکینسونی معمولی از غیرمعمول استفاده می‌شود. در بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک معمولی، متابولیسم گلوکز حفظ می شود یا افزایش می‌یابد، اما در موارد غیرمعمول این میزان کاهش می یابد (۸۹). پیشرفت‌ها در MRI توسعه بیومارکرهای مبتنی بر MRI را برای بیماری پارکینسون امکان‌پذیر کرده است. سونوگرافی ترانسکرانیال[۲۵] (TCS) یک تکنیک تصویربرداری است که بر اساس انعکاس و پراکندگی امواج اولتراسوند، با افزایش شدت سیگنال (هیپراکوژنیسیتی) مشاهده شده در جسم سیاه (SN) بیماران مبتلا به پارکینسون عمل می‌کند که یک بیومارکر خوب جهت بررسی پیشرفت بیماری پارکینسون است(۹۰). ترکیبی از TCS و SPECT یا fMRI در افراد بدون علامتی که دارای جهش LRRK2 قبل از تشخیص بیماری پارکینسون هستند تغییرات خاصی را نشان می دهد، بنابراین این بیومارکر برای پیش‌بینی افراد بدون علامت با جهش LRRK2 که به بیماری پارکینسون مبتلا می شوند می تواند کاربردی باشد (۹۲، ۹۱).

## نتیجه‌گیری

استفاده بالینی از بیومارکرها مستلزم تلاش‌های زیادی برای اعتبارسنجی بیومارکرها و نشان دادن ویژگی آن‌ها است. ما هنوز اطلاعات کمی در مورد وجود این بیومارکرها در جمعیت عمومی و نیز اثرات پیری طبیعی بر هر بیومارکر داریم. مطالعات تصویربرداری در مورد رسوب آمیلوئید مشخص کرده است که تعداد قابل توجهی از افراد سالم و از نظر شناختی طبیعی آمیلوئید

[23] 18F-fluorodeoxyglucose
[24] Dopamine transporter imaging
[25] Transcranial sonography

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

Archive of SID

PET در آن‌ها مثبت است، که نشان می‌دهد بسیاری از این بیومارکرها به‌عنوان ابزار غربالگری بیماری در جمعیت عمومی مفید نیستند. بسیاری از بیومارکرهای بیماری‌های عصبی پروتئین‌هایی هستند که در زمان بیماری تجمع پیدا می‌کنند که این شامل Aβ در بیماری آلزایمر و آلفا سینوکلئین در بیماری پارکینسون می‌شود. CNS به تجمع پروتئین حساس است و پروتئین‌های تجمع یافته مستقیماً به تخریب عصبی و تشدید التهاب عصبی کمک می‌کنند. از آنجایی که مهار تجمع پروتئین یک موضوع درمانی رایج در بیماری‌های عصبی است، همچنان نیاز به یک ابزار تشخیصی دقیق و قابل اعتماد جهت اندازه‌گیری دقیق پروتئین‌های تجمع یافته وجود دارد. تصویربرداری به تشخیص بیماری‌های نورودژنراتیو کمک می‌کند و می‌تواند فنوتیپ‌های خاص بیماری آلزایمر و پارکینسون را از سایر بیماری‌های زوال عقل، از جمله FTD[۲۶] متمایز کند. امروزه تکنیک‌های تصویربرداری برای بررسی افرادی که دارای جهش‌های ژنتیکی بیماری‌های نورودژنراتیو هستند، ولی علائمی ندارند کاربرد دارد. این اتفاق می‌تواند شروع درمان را سال‌ها قبل از شروع علائم بالینی رقم بزند. نیاز به درمان زودهنگام بیماران مبتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو و شخصی سازی درمان به دلیل فقدان بیومارکرهای مفیدی که می‌توانند نتایج درمان را در هر بیمار پیش‌بینی کنند، با مشکلات زیادی مواجه است. علاوه بر این، آزمایش‌های بالینی داروهای جدید مربوط به بیماری‌های نورودژنراتیو به بیومارکرهایی نیاز دارند که می‌توانند پاسخ به درمان را در طول زمان پیش‌بینی کنند. این بیومارکرها باید سریع، مقرون به صرفه، غیر تهاجمی باشند و به راحتی قابل اندازه گیری باشند. از آنجایی که بیومارکرها می‌توانند به تشخیص و درمان بیماری‌های نورودژنراتیو کمک زیادی کنند. این مطالعه مروری با بررسی انواع مختلف بیومارکرها در بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون نشان می‌دهد که بیومارکرها می‌توانند روند اثربخشی درمان را مشخص کنند، بطوری که بتوان با مقایسه بیومارکرهای تغییر یافته قبل از درمان و پس از درمان از روند اثربخشی درمان و بهبود بیماری مطمئن شد. با وجود بیومارکرهایی با توانایی شناسایی بیماران و تأیید تشخیص بالینی هنوز بیومارکرها به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین برای بهبود دقت تشخیصی، مطالعات طولانی مدت با گروه‌های بزرگ‌تری از بیماران جهت اعتبارسنجی دقیق‌تر نیاز هست. امیدواریم این مطالعات امکان تشخیص به موقع و دقیق بیماری های نورودژنراتیو را فراهم کنند.

## منابع

1. Bredesen DE, Rao RV, Mehlen P. Cell death in the nervous system. Nature. 2006; 443(7113): 796-802.

2. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation? The Journal of clinical investigation. 2010; 120(1): 29-40.

3. Pal R, Larsen JP, Moller SG. The potential of proteomics in understanding neurodegeneration. Int Rev Neurobiol. 2015; 121: 25-58.

4. Montazeri A, Akhlaghi M, Barahimi AR, Jahanbazi Jahan Abad A, Jabbari R. The Role of Metals in Neurodegenerative Diseases of the Central Nervous System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(2): 130-46.

5. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. Nature. 2016; 539(7628): 180-6.

6. Rajabi S, Noori S, Zal F, Jahanbazi Jahan-Abad A. Oxidative stress and its different roles in neurodegenerative diseases. Neurosci J Shefaye Khatam. 2017; 5(1): 73-86.

7. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. The Lancet Neurology. 2007; 6(12): 1106-14.

8. Mehmood A, Maqsood M, Bashir M, Shuyuan Y. A deep Siamese convolution neural network for multi-class classification of Alzheimer disease. Brain sciences. 2020; 10(2): 84.

9. DeTure M, Dickson D. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegeneration 14: 32–49. 2019.

10. Nichols E, Szoeke CE, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019; 18(1): 88-106.

11. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006; 5(6): 525-35.

12. Rezaee Z. The Effect of Exercise on

[26] frontotemporal dementia

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]
www.SID.ir

Archive of SID

Parkinson's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 9(1): 189-99.

13. Kalia L, Lang A. Parkinson's disease. Lancet 386: 896–912. Molecular therapy: methods & clinical Development CAS. 2015.

14. Ahmadi M, Sharifi MS. Treatments of Parkinson's disease, Epilepsy and obsessive compulsive disorder with deep brain stimulation. Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 95-100.

15. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. Molecular Mechanisms of Parkinson's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 8(1): 120-8.

16. Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases. Neurodegenerative Diseases. 2017: 491-528.

17. Hunter CA, Kirson NY, Desai U, Cummings AKG, Faries DE, Birnbaum HG. Medical costs of Alzheimer's disease misdiagnosis among US Medicare beneficiaries. Alzheimer's & Dementia. 2015; 11(8): 887-95.

18. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2016; 86(6): 566-76.

19. Respondek G, Grimm MJ, Piot I, Arzberger T, Compta Y, Englund E, et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. Movement Disorders. 2020; 35(1): 171-6.

20. Behroozi Z, Atefimanesh P, Karimzadeh F. Structural and Metabolic Biomarkers in Multiple Sclerosis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 94-108.

21. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical pharmacology & therapeutics. 2001; 69(3): 89-95.

22. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2014; 13(1): 113-26.

23. Vučićević D, Schrewe H, Andersson Ørom U. Molecular mechanisms of long ncRNAs in neurological disorders. Frontiers in genetics. 2014; 5: 48.

24. Wan P, Su W, Zhuo Y. The role of long noncoding RNAs in neurodegenerative diseases. Mol Neurobiol. 2017; 54(3): 2012-21.

25. Quinn JF, Patel T, Wong D, Das S, Freedman JE, Laurent LC, et al. Extracellular RNAs: development as biomarkers of human disease. Journal of extracellular vesicles. 2015; 4(1): 27495.

26. Schneider A, Simons M. Exosomes: vesicular carriers for intercellular communication in neurodegenerative disorders. Cell and tissue research. 2013; 352(1): 33-47.

27. Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, van Swieten JC. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2012; 159(6): 628-43.

28. Schmechel D, Saunders A, Strittmatter W, Crain BJ, Hulette C, Joo S, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993; 90(20): 9649-53.

29. Corder E, Saunders AM, Risch N, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nature genetics. 1994; 7(2): 180-4.

30. Khaledi S, Ahmadi S. Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2016; 4(4): 67-88.

31. Adalbert R, Gilley J, Coleman MP. Aβ, tau and ApoE4 in Alzheimer's disease: the axonal connection. Trends in molecular medicine. 2007; 13(4): 135-42.

32. Zou Z, Liu C, Che C, Huang H. Clinical genetics of Alzheimer's disease. BioMed research international. 2014; 2014.

33. Medway C, Morgan K. The genetics of A lzheimer's disease; putting flesh on the bones. Neuropathol Appl Neurobiol. 2014; 40(2): 97-105.

34. 34. Klein C, Westenberger A (2012) Genetics of Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med. doi:10.1101/cshperspect.a008888.

35. Deng H-X, Shi Y, Yang Y, Ahmeti KB, Miller N, Huang C, et al. Identification of TMEM230 mutations in familial Parkinson's disease. Nature genetics. 2016; 48(7): 733-9.

36. Vazifehkhah S, Karimzadeh F. Parkinson Disease: from Pathophysiology to the

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]

www.SID.ir

Archive of SID

Animal Models. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016; 4(3): 91-102.

37. Khoo SK, Petillo D, Kang UJ, Resau JH, Berryhill B, Linder J, et al. Plasma-based circulating MicroRNA biomarkers for Parkinson's disease. Journal of Parkinson's disease. 2012; 2(4): 321-31.

38. Mouradian MM. MicroRNAs in Parkinson's disease. Neurobiology of disease. 2012; 46(2): 279-84.

39. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2016; 15(7): 673-84.

40. Abraki SB, Chavoshi-Nezhad S. Alzheimer's disease: The effect of nrf2 signaling pathway on cell death caused by oxidative stress. Neurosci J Shefaye Khatam. 2014; 3: 145-56.

41. Kang J-H, Korecka M, Toledo JB, Trojanowski JQ, Shaw LM. Clinical utility and analytical challenges in measurement of cerebrospinal fluid amyloid-β1–42 and τ proteins as Alzheimer disease biomarkers. Clinical chemistry. 2013; 59(6): 903-16.

42. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and β-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. Archives of Neurology. 2002; 59(11): 1729-34.

43. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression. JAMA neurology. 2016; 73(1): 60-7.

44. Irizarry MC. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. NeuroRx. 2004; 1(2): 226-34.

45. Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, Boxer A, Eitan E, Schwartz JB, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: a case-control study. Alzheimer's & Dementia. 2015; 11(6): 600-7. e1.

46. Schwartz M, Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. The EMBO journal. 2014; 33(1): 7-22.

47. Hock C, Konietzko U, Streffer JR, Tracy J, Signorell A, Müller-Tillmanns B, et al. Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuron. 2003; 38(4): 547-54.

48. Reardon S. Antibody drugs for Alzheimer's show glimmers of promise. Nature. 2015; 523(7562): 509-10.

49. Davydova T, Voskresenskaya N, Fomina V, Vetrile L, Doronina O. Induction of autoantibodies to glutamate in patients with Alzheimer's disease. Bull Exp Biol Med. 2007; 143(2): 182-3.

50. Gruden MA, Davidova TB, Mališauskas M, Sewell RD, Voskresenskaya NI, Wilhelm K, et al. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to Aβ (25–35) oligomers, S100b and neurotransmitters. J Neuroimmunol. 2007; 186(1-2): 181-92.

51. Koval L, Lykhmus O, Kalashnyk O, Bachinskaya N, Kravtsova G, Soldatkina M, et al. The presence and origin of autoantibodies against α4 and α7 nicotinic acetylcholine receptors in the human blood: possible relevance to Alzheimer's pathology. Journal of Alzheimer's Disease. 2011; 25(4): 747-61.

52. Giil LM, Kristoffersen EK, Vedeler CA, Aarsland D, Nordrehaug JE, Winblad B, et al. Autoantibodies toward the angiotensin 2 type 1 receptor: A novel autoantibody in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2015; 47(2): 523-9.

53. Mogi M, Iwanami J, Horiuchi M. Roles of brain angiotensin II in cognitive function and dementia. International Journal of Hypertension. 2012; 2012.

54. Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, et al. DJ-1 and α-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. Brain. 2010; 133(3): 713-26.

55. Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG. α-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. The Lancet Neurology. 2011; 10(3): 230-40.

56. Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Zetterberg H, Lindqvist D, Hansson O. CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. Neurology. 2015; 84(1): 57-63.

57. Van Dijk K, Bidinosti M, Weiss A, Raijmakers P, Berendse H, van de Berg W. Reduced α-synuclein levels in cerebrospinal fluid in P arkinson's disease are unrelated to clinical and imaging measures of disease severity. European Journal of Neurology. 2014; 21(3): 388-94.
58. Lee P, Lee G, Park H, Bang O, Joo I, Huh K.

www.SID.ir

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]

Archive of SID

The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Neural Transm. 2006; 113(10): 1435-9.

59. Li Q-X, San Mok S, Laughton KM, McLean CA, Cappai R, Masters CL, et al. Plasma α-synuclein is decreased in subjects with Parkinson's disease. Exp Neurol. 2007; 204(2): 583-8.

60. Salvesen L, Bech S, Lokkegaard A, Hjermind LE, Nielsen JE, Pakkenberg B, et al. The DJ-1 concentration in cerebrospinal fluid does not differentiate among Parkinsonian syndromes. Parkinsonism & related disorders. 2012; 18(7): 899-901.

61. Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, Ginghina C, Hong Z, Yearout D, et al. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2010; 480(1): 78-82.

62. Shi M, Kovac A, Korff A, Cook TJ, Ginghina C, Bullock KM, et al. CNS tau efflux via exosomes is likely increased in Parkinson's disease but not in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2016; 12(11): 1125-31.

63. Zhao Z-H, Chen Z-T, Zhou R-L, Zhang X, Ye Q-Y, Wang Y-Z. Increased DJ-1 and α-synuclein in plasma neural-derived exosomes as potential markers for Parkinson's disease. Frontiers in aging neuroscience. 2019: 438.

64. Yamagishi Y, Saigoh K, Saito Y, Ogawa I, Mitsui Y, Hamada Y, et al. Diagnosis of Parkinson's disease and the level of oxidized DJ-1 protein. Neurosci Res. 2018; 128: 58-62.

65. Shen C, Guo Y, Luo W, Lin C, Ding M. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis. Canadian journal of neurological sciences. 2013; 40(1): 73-9.

66. Weisskopf M, O'reilly E, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol. 2007; 166(5): 561-7.

67. Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, Watts A, Lang AE, Oakes D, et al. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. Archives of neurology. 2008; 65(6): 716-23.

68. Ziebell M, Khalid U, Klein AB, Aznar S, Thomsen G, Jensen P, et al. Striatal dopamine transporter binding correlates with serum BDNF levels in patients with striatal dopaminergic neurodegeneration. Neurobiology of aging. 2012; 33(2): 428. e1-. e5.

69. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Zabberoni S, Scalici F, Caltagirone C, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels correlate with cognitive performance in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. Frontiers in behavioral neuroscience. 2015; 9: 253.

70. Picillo M, Erro R, Santangelo G, Pivonello R, Longo K, Pivonello C, et al. Insulin-like growth factor-1 and progression of motor symptoms in early, drug-naïve Parkinson's disease. Journal of neurology. 2013; 260(7): 1724-30.

71. Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahsen N, Bibl M, Steinacker P, Brechlin P, et al. Beta-amlyoid 1–42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2006; 22(3): 200-8.

72. Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Valldeoriola F, Munoz E, et al. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(15): 2203-10.

73. Pasand Mojdeh H, Alipour F, Borhani Haghighi M. Alzheimer's disease: Background, current and future aspects. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016; 4(3): 70-80.

74. Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Minthon L, Blennow K, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. Neurology. 2015; 85(14): 1240-9.

75. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2004; 55(3): 306-19.

76. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. Neurobiology of aging. 2010; 31(8): 1275-83.

77. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Aβ42 in humans. Annals of neurology. 2006; 59(3): 512-9.

78. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiology of aging. 2008; 29(10): 1456-65.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]

www.SID.ir

Archive of SID

79. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Archives of neurology. 2005; 62(11): 1728-33.

80. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulus P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and 18F-FDG PET. Journal of Nuclear Medicine. 2005; 46(10): 1625-32.

81. Villemagne VL. Amyloid imaging: past, present and future perspectives. Ageing research reviews. 2016; 30: 95-106.

82. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. Archives of neurology. 2006; 63(5): 693-9.

83. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK, et al. Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. Neuroimage. 2009; 45(1): S3-S15.

84. Chételat G, Fouquet M, Kalpouzos G, Denghien I, De La Sayette V, Viader F, et al. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. Neuropsychologia. 2008; 46(6): 1721-31.

85. Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, et al. Relationship between atrophy and β-amyloid deposition in Alzheimer disease. Annals of neurology. 2010; 67(3): 317-24.

86. Archer HA, Edison P, Brooks DJ, Barnes J, Frost C, Yeatman T, et al. Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: An 11C-PIB positron emission tomography study. Annals of neurology. 2006; 60(1): 145-7.

87. Seifert KD, Wiener JI. The impact of DaTscan on the diagnosis and management of movement disorders: A retrospective study. American journal of neurodegenerative disease. 2013; 2(1): 29.

88. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carrillo F, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. Movement disorders. 2010; 25(5): 560-9.

89. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. Neuroimage. 2005; 26(3): 912-21.

90. Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, et al. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. Archives of neurology. 2011; 68(7): 932-7.

91. Helmich RC, Thaler A, Van Nuenen BF, Gurevich T, Mirelman A, Marder KS, et al. Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019S LRRK2 carriers. Neurology. 2015; 84(4): 399-406.

92. Vilas D, Ispierto L, Álvarez R, Pont-Sunyer C, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Clinical and imaging markers in premotor LRRK2 G2019S mutation carriers. Parkinsonism & Related Disorders. 2015; 21(10): 1170-6.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2022-09-13 ]
[ DOR: 20.1001.1.23221887.1401.10.2.13.9 ]


www.SID.ir