کاهش دیسپلازی کانونی قشر مخچه ناشی از بیان لامینین به دنبال تجویز اسید فولیک در موش نژاد C57BL/6J

دکتر مهدی جلالی

گروه آناتومی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۳/۳۱ ، تاریخ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۵

خلاصه

بر اساس مطالعات انجام گرفته مشخص شده است که کاهش اسید فولیک در طی زمانهای حساس حاملگی منجر به افزایش ناهنجاریهای سیستم عصبی مرکزی ، سیستم اسکلتی و سر و صورت جنین می شود. در این مطالعه از یک مدل موش آزمایشگاهی استفاده شد که دیسپلازی کانونی قشر مخچه (Focal cortical dysplasia (FCD را در اطراف شیار ثانویه مخچه ایجاد می نماید. این ناهنجاری ناشی از تکثیر اکتوپیک سلولهای گرانولار مخچه است که در عمق شیار ثانویه ایجاد می شود. یکی از اهداف این پژوهش دستیابی به این سوال بود که آیا تجویز اسید فولیک قادر به کاهش FCD است؟ و اگر چنین است نقش اسید فولیک در کاهش این ناهنجاری چگونه است و در نهایت آیا ارتباطی بین تجویز اسید فولیک و بیان ملکول لامینین وجود دارد. برای این منظور از موشهای بالغ نژاد C57BL/6J که تحت شرایط استاندارد اطاق حیوانات قرار داشتند، استفاده شد. صبح روز بعد از جفت گیری با مشاهده پلاک واژن روز صفر حاملگی مشخص گردید و موشهای حامله به سه گروه تقسیم شدند . گروه تجربی ۱، اسید فولیک را به میزان mg/kg ۰/۱ در طی روزهای هفتم تا دهم حاملگی دریافت داشتند. گروه تجربی ۲، سرم فیزیولوژی را در طی همان روزها دریافت داشتند و موشهای کنترل به صورت دست نخورده باقی ماندند. تعداد موشها در هر گروه به ترتیب ۸، ۷ و۹ عدد بود. جنین تعدادی از موشهای حامله در طی روزهای هفدهم و هیجدهم حاملگی و نوزادان بقیه در طی روزهای اول تا پنجم پس از تولد در محلولهای فرمالین استیک الکل و یا فرمالدئید ۳/۷٪ فیکس شدند. بخشی از برشهای سریال به دست آمده با کریزول دیوله رنگ آمیزی گردیده و بعضی از برشهای انتخابی مربوط به روز اول پس از تولد در معرض آنتی بادی مونوکلونال علیه لامینین قرار گرفتند. یافته های این پژوهش نشان داد که میزان ناهنجاری در گروه تجربی ۱ به میزان قابل ملاحظه ای (۱۳/۸٪) در مقایسه با گروه تجربی ۲ (۳۶/۲٪) و کنترل (۳۳/۸٪) کاسته شد. مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی نشان داد که میزان غلظت لامینین در ماده خارج سلولی در کلیه بخشهای مخچه و به خصوص در اطراف شیار ثانویه در گروه تجربی ۱ به میزان قابل ملاحظه ای در مقایسه با سایر گروهها افزایش نشان می داد. این یافته ها اهمیت اسید فولیک را در جلوگیری از نقایص سیستم عصبی مرکزی در حیوانات آزمایشگاهی نشان می دهد که احتمالاً می توان آن را به انسان نیز تعمیم داد.

کلمات کلیدی : اسید فولیک ، لامینین ، فوکال کورتیکال دیسپلازی ، مخچه.

مقدمه

فولیک اسید یکی از ویتامین های محلول در آب بوده که برای بسیاری از پدیده های بیولوژیک بدن از جمله رشد، تولید مثل و عملکرد طبیعی اعضا ضروری به نظر می رسد. یکی از اعمال حیاتی این ماده مشارکت در تولید بازهای پورین و پیریمیدین جهت ساخته شدن DNA است(۴۱) . در غیاب این ویتامین رشد ، بلوغ و تکثیر سلولها در مرحله متافاز متوقف می شود. از آنجا که پستانداران از جمله انسان قادر به ساختن فولات ها نمی باشند ، لذا این ماده حیاتی باید از طریق منابع خوراکی تامین شود. مطالعات نشان داده است که اسید فولیک نقش مهمی در تکامل طبیعی جنین در حال شکل گیری دارد(۷، ۲۰). بر اساس آخرین یافته ها ثابت شده است که تجویز آن در طی حاملگی موجب کاهش نقایص سیستم عصبی و اسکلتی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می شود (۱۲، ۱۶، ۲۷، ۳۲، ۳۶، ۴۶). در همین رابطه در موشهای ترانس ژنیک که دارای نقص در ژن (folic acid –binding protein 1) می باشند، طیف وسیعی از ناهنجاری های جنینی را از جمله نقایص سیستم عصبی و سر و صورت نشان می دهند (۳۵، ۴۴). مطالعات دیگری نشان داده است که عوامل مختلف دیگری در ایجاد نقایص سیستم عصبی مرکزی دخالت دارند که از آن جمله می توان به عوامل ژنتیکی ، سن حاملگی ، ابتلا به بیماری و مصرف هر نوع دارو در طی حاملگی و حتی تغییرات فصلی

نویسنده مسئول: دکتر مهدی جلالی ، تلفن: ۰۵۱۱-۸۵۴۴۰۸۱ ، نمابر: ۰۵۱۱-۸۵۹۱۹۲۲ ، E.mail: mejalaly@yahoo.co.in

Archive of SID

www.SID.ir

اشاره نمود (۱۱، ۱۷، ۱۹ ، ۲۲، ۳۹) که در مورد برخی آنها اسید فولیک قادر به جلوگیری از نقایص سیستم عصبی می باشد در حالی که در موارد دیگری فاقد اثر مثبت قلمداد شده است (۵، ۹). همچنین در زنانی که در طی حاملگی والپرئیک اسید به آنها تجویز شده است میزان ناهنجاریهای سیستم عصبی از جمله اسپینابیفیدا و دیگر نقایص جنینی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر می باشد (۲، ۴، ۴۰).

براساس این نتایج سازمان بهداشت و تغذیه ایالات متحده به کلیه خانم های حامله و یا کسانی که در شرف حاملگی می‌باشند مصرف اسید فولیک را به میزان ۱۰-۰/۴ mg/day یا حتی بیشتر از آن توصیه نموده است که میزان مصرف آن بستگی مستقیم به نقصان اسید فولیک و زمینه های فردی دارد (۷ ، ۲۰). در ارتباط با عوامل مساعد کننده ناهنجاری های سیستم عصبی مرکزی عوامل مختلف دیگری نیز دخالت دارند که از آن جمله به تغییرات ساختاری اجزاء ماده خارج سلولی می‌توان اشاره نمود که نقش مهمی در تکامل طبیعی لوله عصبی ایفا می نماید. یکی از اجزاء مهم ماده خارج سلولی ملکول لامینین است که از سه زنجیر بلند پلی پپتیدی تشکیل می شود که به وسیله باند های دی سولفید به هم مربوط می باشند. مطالعات قبلی نشان داده است که این ملکول در طی نورولاسیون با تحریک نوروبلاست ها در ایجاد استطاله های عصبی نقش مهمی را در تکامل سلولهای عصبی ایفا می نماید (۱۸). بر همین اساس در طی تکامل مخچه ملکول لامینین نقش مهمی در مهاجرت سلولهای گرانولار به عهده دارد و این ملکول با ایجاد یک بستر مناسب روند مهاجرت نورونهای گرانولار را تسهیل نموده تا این نورونها با سرعت زیاد طول زنجیره لامینین را طی نموده و ایجاد لایه بعدی مخچه تحت عنوان لایه گرانولار داخلی را می نماید و در مواردی که حضور ملکول لامینین با استفاده از آنتی بادی علیه آن مهار شود بخش وسیعی از تکامل نورونها در مخچه مختل می شود (۱۸ ، ۳۳ ، ۳۴).

در بین نقایص سیستم عصبی مرکزی، دیسپلازی کانونی قشر مغز به مجموعه تغییراتی که در لایه پوشاننده اطراف لایه نورواپی‌تلیال ایجاد می شود، اطلاق می گردد. این ناهنجاری احتمالا ناشی از تکثیر و تکامل غیر طبیعی سلولهای بنیادی لوله عصبی در حال تکامل می باشد که در نهایت منجر به ایجاد شیارها و ویروسهای غیر طبیعی در نقاطی از قشر مغز با دانسیته سلولی متفاوت در ماده سفید و خاکستری خواهد شد (۳۷).

بر این اساس هدف از این پژوهش پاسخ به چندین سوال است که آیا تجویز اسید فولیک به موش نژاد C57BL/6J که دیسپلازی کانونی قشر مخچه را در حدود ۳۶-۳۳ درصد نشان می دهد قادر است از FCD جلوگیری نماید؟ آیا اسید فولیک اگزوژن قادر است ۱۰۰٪ جنین ها را از این ناهنجاری محافظت نماید؟ آیا ارتباطی بین تجویز اسید فولیک و بیان ملکول لامینین وجود دارد؟ و آیا تغییر در تولید ملکول لامینین موجب کاهش بروز ناهنجاری در نمونه ها می شود و در نهایت مکانیسم عملکرد اسید فولیک بر کاهش دیسپلازی کانونی قشر مخچه چیست ؟

مواد و روش کار

این پژوهش بر روی موش نژاد C57BL/6J با وزن تقریبی حدود ۳۵ گرم انجام شد (۳۸). موشها از اطاق حیوانات دانشگاه Dalhousie کانادا تهیه گردیدند و ابتدا به مدت یک هفته در شرایط استاندارد خانهٔ حیوانات شامل حرارت بین ۲۵-۲۳ درجه سانتی گراد ، رطوبت ۵۵-۵۰ درصد و سیکل نوری دوازده ساعته قرار گرفتند. سپس موشهای ماده بالغ با نرهای همان نژاد (دو ماده به ازاء هر نر) جهت جفت گیری شبانه در قفس های مخصوص جفت گیری قرار داده شدند. صبح روز بعد با مشاهده پلاک واژن و یا اسمیر واژن حاوی اسپرم، روز صفر حاملگی در هر مورد تعیین گردید. سپس موشهای حامله وزن شده و به صورت تصادفی به دو گروه تجربی ۱ و ۲ و یک گروه کنترل تقسیم شدند. گروه تجربی ۱ در طی روزهای هفتم تا دهم حاملگی، اسید فولیک (تهیه شده از طریق شرکت سیگما) را به میزان ۰/۱ mg/kg دریافت داشتند در حالی که گروه تجربی ۲، معادل همان حجم سرم فیزیولوژی دریافت داشتند و گروه کنترل به صورت دست نخورده باقی ماندند. تعداد موشها در هر گروه به ترتیب ۸، ۷ و ۹ عدد بود (جدول ۱). در طی روزهای هفدهم و هیجدهم حاملگی موشهای حامله با استفاده از گاز CO_2 بیهوش شده و جنینهای

Archive of SID

www.SID.ir

آنها خارج شدند و مورد پرفیوژن بطنی قرار گرفتند. در ابتدا جهت تخلیه خون موجود در عروق نمونه ها، تزریق سرم فیزیولوژی از طریق بطن چپ انجام گرفت. سپس پرفیوژن فیکساتورهای فرمالین استیک الکل یا فرمالدئید ۳/۷٪ انجام شد.

در خاتمه مغز نمونه ها از جمجمه خارج شده و به مدت ۲۴ ساعت در درجه حرارت معمولی در همان فیکساتور قرار داده شدند. در مرحلهٔ بعد، مخچه از بقیه بخشهای مغز جدا شده و مطابق روشهای معمول بافت شناسی مورد آماده سازی بافتی قرار گرفت. جهت بررسی ناهنجاری FCD، برشهای هشت میکرونی سریال در جهت ساژیتال از ناحیه ورمیس مخچه تهیه شد. از بین مقاطع تنها برشهایی که نزدیک خط وسط ورمیس بوده و در آنها هسته های مخچه قابل رؤیت نبودند، انتخاب و مورد رنگ آمیزی کریزول ویوله قرار گرفتند. در نمونه هایی که ناهنجاری در آنها مشاهده شد برشهای مجاور آن در معرض آنتی بادی مونوکلونال علیه لامینین (تهیه شده از طریق شرکت سیگما) قرار گرفتند و نتایج مربوطه با استفاده از میکروسکوپ نوری bh2 تصویر برداری شد .

مطالعه ایمونوهیستوشیمیایی: در این پژوهش جهت مطالعه ایمونوهیستوشیمیایی از روش آویدین بیوتین پراکسیداز استفاده شد. پس از پارافین زدایی و آبدهی مجدد هر یک از برشها دو بار و هر بار به مدت ۵ دقیقه در بافر تریس (حاوی ۱/۵٪ کلرور سدیم در pH =۷/۴) شستشو داده شده و جهت بلوک کردن آنتی ژنهای غیر اختصاصی برای مدت ۳ ساعت در مجاورت تریتون۰/۳ درصد X100 در بافر تریس و goat serum قرار داده شدند. پس از انجام این مراحل، برشهای مورد نظر برای مدت ۲۴ ساعت در آنتی بادی مونوکلونال علیه لامینین که به میزان ۱ به ۲۵۰ در محلول تریس بافر حاوی تریتون ۳٪ و سرم ۲٪ رقیق شده بود، قرار داده شدند. سپس نمونه ها ۳ بار و هر بار به مدت ۱۰ دقیقه در بافر تریس شستشو داده شدند و آنگاه به مدت ۲ ساعت در مجاورت biotinylated goat anti-rabbit IgG قرار داده شدند. در مرحلهٔ بعد نمونه های مورد نظر ۳ بار و هر بار به مدت ۳۰ دقیقه مورد شستشو قرار گرفته و پس از آن جهت مهار فعالیت آندوژناز پراکسیداز به مدت ۱ ساعت در محلول ۰/۰۳ درصد آب اکسیژنه در متانول قرار گرفتند و در ادامهٔ این روند برای مدت ۲ ساعت در مجاورت آویدین بیوتین که با Horseradish peroxidase کانژوگه شده بود قرار داده شدند. سپس ۳ بار دیگر و هر بار به مدت ۳۰ دقیقه این نمونه ها در بافر تریس شستشو داده شده و بعد برای مدت ۱۵ دقیقه در معرض دی آمینوبنزیدین حاوی ۰/۰۳ درصد آب اکسیژنه قرار داده شدند. در آخرین مرحله پس از شستشوی نمونه ها برای ایجاد رنگ زمینه از هماتوکسیلین استفاده گردید و هر برش با استفاده از ژل گلیسرول مونته گردید.

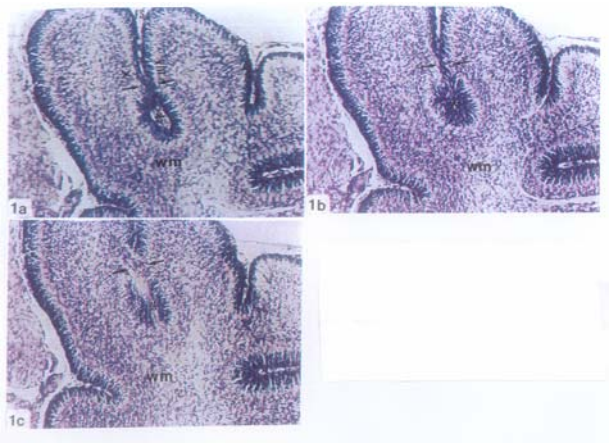
آنالیز آماری : نتایج حاصل از نمونه های هر گروه با استفاده از تست Tukey و محاسبه آنالیز واریانس (ANOVA) مورد مقایسه و مطالعه آماری قرار گرفت. جهت مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی ازآزمون غیر پارامتری کروسکال والیس استفاده شد (۴۷) .

نتایج

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که دیسپلازی کانونی قشر مخچه تا اواخر روز اول پس از تولد قابل شناسایی نبوده ولی به تدریج از روز دوم پس از تولد قابل ردیابی می باشد. در طی این روز در عمق شیار ثانویه و در محلی که این ناهنجاری ظاهر می شود نرم شامه حد فاصل لوبولهای مجاور مخچه یکپارچگی خود را از دست داده ، تکه تکه شده و در نهایت ناپدید می گردد. به دنبال این تغییرات قشر مخچه در این ناحیه دستخوش تغییراتی می‌شود که از آن جمله به جوش خوردن لایه ملکولار و سلولهای گرانولار خارجی دو طرف در عمق شیار ثانویه می توان اشاره نمود. به دنبال آن سلولهای گرانولار و پورکنژ با یک مهاجرت غیر طبیعی به داخل لایه ملکولار، یک پل ارتباطی را بین سلولهای لایه گرانولار خارجی در حد فاصل لوبول های ۹ و ۱۰ مخچه و در عمق شیار ثانویه ایجاد می کنند. محل ظهور این ناهنجاری در حدود ۳۰۰-۲۰۰ میکرونی خط وسط در ورمیس مخچه بوده که با انسیدانس ۳۶-۳۳ درصد قابل پیگیری است. یکی از مشخصات نمونه هایی که این ناهنجاری را نشان می دهد کاهش عمق شیار ثانویه (به علت ارتباط قشر مخچه دو طرف) و عدم امتداد این شیار به داخل توده در حال شکل گیری در عمق شیار می باشد (تصویر ۱).

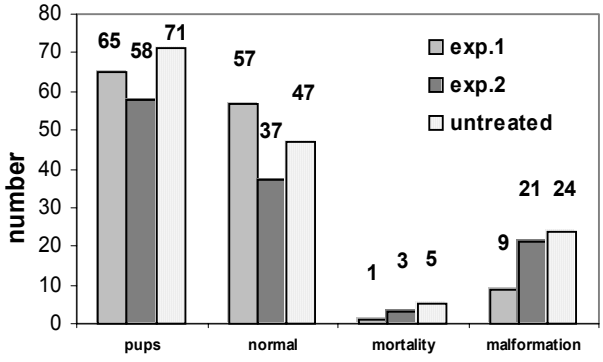
Archive of SID

www.SID.ir



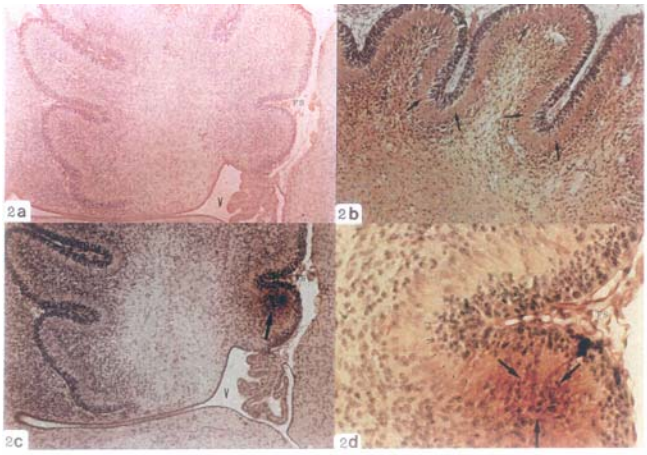
تصویر ۱ : مقاطع سریال پارامدین مخچه (شماره های a-c) در طی روز دوم پس از تولد در محلی که ناهنجاری بروز می نماید (ستاره). این تصاویر، دیسپلازی کانونی قشر مخچه را که ناشی از اختلال تکاملی در ناحیه شیار ثانویه (FS) و در حد فاصل لوبولهای هشتم و نهم به وقوع می پیوندد، نشان می دهد. پل ارتباطی ایجاد شده بین نواحی فوق الذکر منجر به کاهش عمق شیار ثانویه گردیده است . ماده سفید (wm) (درشت نمایی ×۲۰۰).

نتایج همچنین نشان داد که تجویز اسید فولیک به موشهای گروه تجربی ۱ موجب کاهش قابل ملاحظه این ناهنجاری (۱۳/۸ ٪) در مقایسه با گروه تجربی ۲ (۳۶/۲٪) و کنترل (۳۳/۸٪) می گردد (جدول و نمودار ۱) .



نمودار ۱ : در صد بروز ناهنجاری و مرگ و میر در گروههای تجربی و کنترل

مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی نشان داد که در طی روز اول پس از تولد یعنی روز قبل از ظهور ناهنجاری میزان غلظت لامینین در ماده خارج سلولی بخشهای مختلف مخچه در گروه تجربی ۱ افزایش قابل ملاحظه ای را نشان می دهد اما میزان تراکم این ملکول به صورت موضعی در لایه ملکولار و ماده سفید مخچه به خصوص در اطراف شیار ثانویه و دقیقاً در ناحیه ای که ناهنجاری در آنجا ظاهر می شود، بیشتر است. یافته‌ها همچنین نشان داد که بخشهای مختلف ورمیس مخچه در گروههای تجربی ۲ و کنترل میزان بیان لامینین پایین بوده و از این جهت ماده خارج سلولی در نواحی فوق عکس العمل ضعیفی را به این آنتی بادی نشان می دهد (تصویر ۲) . از دیگر یافته های این پژوهش مرگ و میر بالا در گروه تجربی ۲ و کنترل در مقایسه با گروه تجربی ۱ بود (جدول ۱) .



تصویر۲: مقاطع پارامدین در محدوده ورمیس در طی روز اول پس از تولد که در مجاورت آنتی بادی علیه لامینین قرار گرفته است. در تصویر 2a از گروه کنترل، ماده خارج سلولی در کلیه بخشهای مخچه عکس العمل ضعیفی را با این آنتی بادی نشان می دهد در حالی که در گروه تجربی ۱ (تصاویر b و c) یک عکس العمل عمومی و شدید به خصوص در اطراف شیار ثانویه (FS) و در لایه های ملکولار و گرانولار محلی که در آینده در آنجا ناهنجاری شکل می گیرد دیده می‌شود. در تصویر ٤ ناحیه فوق با درشت نمایی بیشتر نشان داده شده است (V) بطن چهارم و درشتنمایی تصاویر ×۵۵ و ×٤۰۰ می باشد .

جدول ۱: اثرات اسید فولیک بر میزان بروز دیسپلازی کانونی قشر مخچه در گروههای تجربی و کنترل.

	تعداد مادران	تعداد نوزادان زنده	تعداد مرگ و میر نوزادان	تعداد نوزادان طبیعی	تعداد نوزادان ناهنجار	درصد دیسپلازی کانونی قشر مخچه
گروه تجربی ۱	۸	٦۵	۱	۵۷	۹ ***	۱۳/۸
گروه تجربی ۲	۷	۵۸	۳	۳۷	۲۱ **	۳٦/۲
کنترل	۹	۷۱	۵	٤۷	۲٤ *	۳۳/۸

*** گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه تجربی۲ دارای اختلاف معنی داری است (P<۰/۰۰۱).

** گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی داری است (P <۰/۰۱).

* گروه تجربی ۲ در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری ندارد (P > ۰/۰۵).

Archive of SID
www.SID.ir

بحث

ناهنجاریهای سیستم عصبی مرکزی که ناشی از نقص تکاملی در لوله عصبی باشند در مجموع تحت عنوان NTD (neural tube defects) نامیده می شود و یکی از شایعترین نقایص مادرزادی به حساب می آید (۱، ۳ ، ۶ ، ۲۹ ، ۳۷). مطالعه حاضر نیز نشان داد که دیسپلازی کانونی قشر مخچه در موش نژاد C57BL/6J با میزان تقریبی ۳۵٪ بوقوع می پیوندد. هدف از این پژوهش در وهله اول مشخص نمودن اولین زمان ممکن است که این ناهنجاری ظاهر می شود و در قدم بعدی شناسایی تغییرات ملکولی است که در این برهه به وقوع می‌پیوند و در نهایت تعیین نقش اسید فولیک در جلوگیری از این ناهنجاری می باشد.

بر اساس تئوری Von Recklighausen ، هر چند بخش عمده ناهنجاری سیستم عصبی مرکزی مربوط به بسته نشدن لوله عصبی است (۴۵)، اما آخرین نظریات آزمایشگاهی و مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که این احتمال وجود دارد که حتی پس از بسته شدن لوله عصبی، مجدداً این لوله باز شده و مواردی از آنانسفالی در مراحل اولیه تکامل جنین انسان گزارش گردیده و مشاهدات بالینی نظریه اخیر را تایید می‌نماید (۴۳). در این رابطه عوامل متعدد دیگری می توانند در میزان پیدایش NTD موثر باشند که از آن جمله به بیماری مادر در طی حاملگی ، سن حاملگی و عوامل متعددی از جمله جغرافیایی ، ژنتیکی و حتی آب و هوایی در آن موثر باشد (۱۱ ، ۱۳ ، ۲۱ ، ۲۵ ، ۲۶ ، ۳۰ ، ۳۱ ، ۴۲) .

بر این اساس مطالعه حاضر نشان داد که مصرف اسید فولیک در طی زمان های بحرانی حاملگی می تواند ناهنجاری FCD را در مخچه کاهش دهد. یافته های این پژوهش نشان داد که در گروه تجربی ۱ که اسید فولیک را در طی روزهای حساس حاملگی دریافت داشته اند بروز ناهنجاری به میزان قابل توجهی در مقایسه با گروه تجربی ۲ ($P< ۰/۰۰۱$) و گروه کنترل ($P<۰/۰۱$) کاهش می یابد در حالی که تفاوت قابل توجهی بین گروه تجربی ۲ و گروه کنترل وجود ندارد ($P> ۰/۰۵$).

در ارتباط با عملکرد ملکول لامینین مطالعات نشان داده است که برخی از سلولهای پشتیبان بافت عصبی از جمله آستروسیت ها تولید لامینین و فیبرونکتین را که هر دو در ساختمان غشای پایه مشارکت دارند، هم در محیط in vitro و هم in vivo ترشح می نمایند (۱۸). در همین رابطه مشخص شده است که غشای پایه در مراحل اولیه تکامل فاقد کلاژن نوع IV بوده و یا اینکه میزان آن بسیار اندک است و در این مرحله از تکامل غشای پایه عمدتاً از ملکول لامینین تشکیل می شود (۱۸). یافته های این پژوهش ضمن تایید این موضوع نشان داد که بین گروه تجربی ۱ از یک سو و گروه های تجربی ۲ و کنترل از سوی دیگر به لحاظ میزان بیان لامینین اختلاف چشمگیری وجود دارد . به نظر می رسد که در گروه تجربی ۱، اسید فولیک با القاء سنتز لامینین و تولید این ملکول موجبات استحکام غشای پایه را فراهم نموده و مانع از گسستگی غشای پایه لایه نرم شامه در محل ایجاد ناهنجاری می‌گردد. در حالی که در گروه‌های دیگر، کاهش ملکول لامینین شرایط لازم را جهت گسستگی غشای پایه در عمق شیار ثانویه فراهم می‌آورد. به دنبال انقطاع غشای پایه در این ناحیه و اتصال موضعی سلولهای گرانولار خارجی FCD ایجاد می شود(۳۳ ، ۳۴).

یکی دیگر از پدیده های بیولوژیکی که در طی تکامل موجودات زنده به وقوع می پیوندد روند رشد و تکثیر است. مطالعات نشان داده است که اسید فولیک در انجام این پدیده نقش مهمی داشته و کاهش آن می تواند این روند را تحت تاثیر قرار دهد(۸ ، ۱۰ ، ۲۰) .

چنین به نظر می رسد که اسید فولیک با تحریک سنتز لامینین در همه بخشها و به خصوص در محدوده شیار ثانویه مخچه احتمالاً ضمن القاء تکثیر و تمایز نورونهای در حال تکامل ، زمینه شکل گیری استطاله های سلولی را فراهم می آورد (۳۴). در همین رابطه مطالعاتin vitro نشان داده است که مهاجرت سلولهای گرانولار بر روی الیاف فیبرونکتین به کندی و بر روی الیاف کلاژن اصلاً انجام نمی شود، در حالی که روند مهاجرت بر روی الیاف لامینین به سرعت انجام می شود(۱۸ ، ۳۳). پس این احتمال وجود دارد که نورونهای موجود در لایه گرانولار خارجی مخچه جهت مهاجرت به بخش عمقی قشر مخچه و ایجاد لایه گرانولار داخلی نیاز به ملکول لامینین داشته و این ملکول ضمن تسهیل روند مهاجرت نورونها ، این پدیده را تسریع می نماید.

Archive of SID

www.SID.ir

عامل دیگری که احتمالا در ایجاد دیسپلازی کانونی قشر مخچه می تواند موثر باشد، پدیده مرگ سلولی است. مرگ سلولی که تحت عنوان اپوپتوزیس نیز نامیده می شود. یکی از پدیده های مهم تکاملی است که در طی مورفوژنز به وقوع می پیوندد. در طی این پدیده بسیاری از سلولها که در برهه کوتاهی از زندگی جنینی ظاهر می شوند، پس از ایفای وظایف دچار مرگ سلولی می شوند. این احتمال وجود دارد که کاهش اسید فولیک در طی حاملگی و یا مداخله عوامل تراتوژن این روند را تحت تاثیر قرار داده و با تسریع یا ممانعت در آن ارگان های جنینی را تحت تاثیر قرار داده و نقایص مادرزادی را ایجاد نماید (۱۴ ، ۱۵ ، ۲۲ ، ۲۴). مسلما به کارگیری ابزارهای مناسب جهت پی گیری این پدیده از جمله آنتی بادی TUNEL می تواند اطلاعات دقیقتری را در ایجاد این ناهنجاری فراهم آورد.

در خاتمه هر چند یافته های این مقاله نشان داد که تجویز اسید فولیک در طی حاملگی با القاء بیان لامینین قادر است دیسپلازی کانونی قشر مخچه را به میزان قابل ملاحظه ای کاهش دهد ولی این اثر محافظتی قادر به جلوگیری کامل و صد در صد از بروز ناهنجاری نمی شود. بنابراین توصیه می‌شودکه مصرف این ویتامین به میزان کافی و در طول زمان تکامل سیستم عصبی مرکزی و به خصوص قبل و بعد از بسته شدن لوله عصبی انجام شود تا از باز شدن مجدد لوله عصبی جلوگیری شود. به علاوه چون پروسه عملکرد اسید فولیک، به کاتالیزورهایی از جمله ویتامین های B_{12} و B_6 نیاز دارد (۲۸)، مصرف این سه ویتامین با هم توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از جناب آقای دکتر علیرضا فاضل و جناب آقای دکتر نیکروش که زحمت ویراستاری علمی و ادبی این مقاله را تقبل فرمودند، تشکر و قدردانی می شود. همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که با اعطای فرصت مطالعاتی موجبات اجرای این تحقیق را فراهم نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Alles A. J., Sulik K. K., 1990, Retinoic acid-induced spina bifida: Evidence for a pathogenetic mechanism, Development, 108: 73-81.
2. Barbera J. P., Rodriguez T. A., Greene N. D., Weninger W. J., Simeone A., Copp A. J., Beddington R. S., Dunwoodie S., 2002, Folic acid prevents exencephaly in Cited2 deficient mice, Hum. Mol. Genet., 1; 11 (3):283-93.
3. Bell J. E., The pathology of central nervous system defects in human fetuses of different gestational ages. In: Persaud T. V. N., (ed.) Advances in the study of birth defects of central nervous system and craniofacial malformations, New York, Alan R. Liss Inc, 1982, 1–17.
4. Bjerkedal T. A., Czeizel J., Goujard B., Kallen P., Mastroiacova M., Nevin G., Oakley J. R. E., Robert, 1982, Valproic acid and spina bifida, Lancet, 2:1096.
5. Burgoon J. M., Selhub J., Nadeau M., Sadler T. W., 2002, Investigation of the effects of folate deficiency on embryonic development through the establishment of a folate deficient mouse model, Teratology, 65(5):219-27.
6. Campbell L. R, Dayton D. H., Sohal G. H., 1986, Neural tube defects; a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects, Teratology, 34:171– 87.
7. Centers for Disease Control and Preventation. 1992, Recommendations for the use of folic acid to redduce the number of caces of spina bifida and other neural tube defects, MMWR, 41:1-7.
8. Chanarin I., The Folates in: Vitamins in medicine, vol. 1, 4th ed., London, Heinemann, 1980, 172-246.
9. Cogram P., Hynes A., Dunlevy L. P., Greene N. D., Copp A. J., 2004, Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol, Hum. Mol. Genet., 1; 13(1):7-14.
10. Cooper B. A., 1984, Folate, its metabolism and utilization, Clin. Biochem., 17:95-98.
11. Copp A. J., Brown F. A., Estibeiro J. P., Shun A. S. W., Cockroft D. L., 1990, The embryonic development of mammalian neural tube defects, Prog. Neurobiol., 35:363– 403.
12. Czeizel A. E., Dudás I., 1992, Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, New Engl. J. Med., 327:1832-1835.
13. Elwood J. M., Elwood J. H., Epidemiology of anencephalus and spina bifida, Oxford, Oxford University Press, 1980, 272-296.
14. Fazel A. R., Jalali M., 2002, Experimentally-Induced Exencephaly and Spina Bifida in Mice, Arch. Iranian. Med., 5(3):179-183.
15. Fazel A. R., Jalali M., 2001, Early Development of stomodeum and facial process in normal and morphin-induced cleft palate, J. Mash. Den. Sch., 24(3-4):133-143.
16. Fenech Micheal, 2001,The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells, Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 475 (1-2):57-67.

Archive of SID
www.SID.ir

17. Finnell R. H., Gould A., Spiegelstein O., 2003, Pathobiology and genetics of neural tube defects, Epilepsia., 44 Suppl 3:14-23.
18. Fishman R. B., Hattem M. E., 1993, Multiple receptor system promote CNS neural migration, J. Neurosci., 13(8):3485-95.
19. Garreston J. D., Neumann P. E., 1993, Further evidence that a mouse chromosome 4 locus influences cerebellar folial pattern, Brain Research, 630: 221-225.
20. Herbert V., 1987, Recommended dietary intakes (RDI) of folate in humans, Am. J. Clin. Nutr., 45:661-670.
21. Holmes L. S., Driscoll S. G., Atkins L., 1976, Etiologic heterogeneity of neural tube defects, New Engl. J. Med., 294:365–9.
22. Jalali M., Fazel A. R., 2001, Hypervitaminosis A-Induced Central Nervous system Defect, Med. J. Islamic Republic of Iran, 12(3):279-283.
23. Jalali M., Ghorbani R., Mofidpour H., Fazel A. R., 1999, Programmed cell death (apoptosis) during embryonic limb development, Iranian J. of Basic Medical Sciences, 2(3):139-45.
24. Jalali M., Golalipour J., Fazel A. R., 1999, Hypervitaminosis A induced first arch syndrome, J. Hamadan University, 6(5):38-44.
25. Jalali M., Nikravesh M. R., 2004, Maternal hypothyroidism and cell development in cerebellar cortex during fetal and postnatal period in the rat, Submit for J. of Ahvaz University.
26. Jalali M., Nikravesh M. R., 2004, Maternal hypothyroidism and dendritic growth retardation of neuronal cortex in Balb/C mice. 6th Iranian Congress of Anatomical Sciences, May 5-7, 180.
27. Johansson M. W., Cornelia M., Bruce Å., Jägerstad M., 2002, Study of wheat breakfast rolls fortified with folic acid, European Journal of Nutrition, 41(6):279 - 286.
28. Kirke P. N., Molloy A. M., Daly L. E., 1993, Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects, Q. J. Med., 86: 703-708.
29. Lemire R. J., Beckwith J. B., Warkany J., Anencephaly, New York, Raven Press, 1978.
30. Lemire R. J., 1988, Neural tube defects, J. Am. Med. Assn., 259:558–62.
31. Lemire R. J., Siebert J. R., 1990, Anencephaly: Its spectrum and relationship to neural tube defects, J. Craniofac. Genet. Dev. Biol., 10:163–74.
32. Levine, Nancy H.; Lyon Daniel, Katherine; Mulinare, Joe, 2001, Folic acid and preconceptional care, Primary Care Update for OB/GYNS, 8(2):78-81.
33. Liesi P., Hanger G., Dodt H. U., Seppala I., Zieglgansberger W., 1995, Domain-specific antibodies against the B2 chain of laminin inhibit neuronal migration in the neonatal rat cerebellum, J. Neeurosci. Res., 1;40(2):199-206.
34. Liesi P., Wright G. M., 1996, Weaver granule neurons are rescued by calcium channel antagonosis and antibodies against a nurite outgrowth domain of the B2 chain of lminin, J. Cell. Biol., 134(2):477-86.
35. Marasas W. F., Riley R. T., Hendricks K. A., Stevens V. L., Sadler T. W., 2004, Fumonisins disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize, J. Nutr., 134(4):711-6.
36. McLone, David G., 2003, The etiology of neural tube defects: the role of folic acid, Childaposs Nervous System., 19 (7-8): 537 - 539.
37. Myrianthopoulos N. C., Concepts, definitions and classification of congenital and developmental malformations of the central nervous system and related structures. In: Vinken P. J., Bruyn G. W., (eds.), Handbook of Clinical Neurology, vol. 30, Congenital Malformations of the Brain and Skull, Part I. Elsevier North Holland Publishers, Amsterdam. 1977, 1–133.
38. Neumann P. E., Garretson J. D., Skabardonis G. P., Mueller G. G., 1993, Genetic analysis of cerebllar folial pattern in crosses of C57BL/6J and DBA/2J inbred mice, Brain Research., 61:981-88.
39. Padmanabhan R., Ibrahim A., Bener A., 2002, Effect of maternal methionine pre-treatment on alcohol-induced exencephaly and axial skeletal dysmorphogenesis in mouse fetuses, Drug Alcohol Depend., 65(3):263-81.
40. Padmanabhan R., Shafiullah M. M., 2003, Amelioration of sodium valproate-induced neural tube defects in mouse fetuses by maternal folic acid supplementation during gestation, Congenit Anom. (Kyoto). 43(1):29-40.
41. Regine P., Steegers T., 1995, Folate metabolism and neural tube defects: a review, European Journal of Obteteris& Gynecolpgy and Reproductive Biology, 61: 39-48.
42. Siebert J. R., Lemire R. L., 1990, Aberrant morphogenesis of the central nervous system, Clin. Perinatol., 17(3)569 –95.
43. Sulik K. K., Sadler T. W., 1993, Postulated mechanisms underlying the development of neural tube defects: Insights from in vitro and in vivo studies, Ann. NY. Acad. Sci., 678:8 –21.
44. Tang L. S., Finnell R. H., 2003, Neural and orofacial defects in Folbp1 knockout mice, Teratol., 67(4):209-18.
45. Von Recklinghausen F., 1886, Untersuchungen uber die spina bifida, Virchows Arch [Path Anat], 105:243–373
46. Wald N., Sneddon J., Densem J., Frost C., Stone R., 1991, Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study, Lancet., 338:131-137.
47. Wong H., Wen Y. E, Freddo T. F., Hernandez M. R., 1997, Hyaloronic acid in the normal and glaumatous optic nerve, Exp. Eye. Res., 64:587-595.

Archive of SID

www.SID.ir