



# کنکاش

## مجله کنکاش

بستری برای ارائه‌ی محتوای علمی-تحقیقاتی،

فناورانه و اخلاقی در حیطه علوم پزشکی

شماره ۴۸ زمستان ۱۴۰۱

# فهرست

## واحد پژوهش کنکاش

- ۱.....ارتباط میکروبیوم و بیماری آلزایمر
- ۵.....تأثیر تغذیه‌ی صحیح در پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر
- ۱۱.....آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم
- ۲۱.....سطوح آلزایمر

## مقالات بین الملل

- ۲۵.....معرفی چهار تن از دانشمندان برجسته در زمینه‌ی تحقیقات بیماری‌های نورودژنراتیو و آلزایمر
- ۱۷.....دیتاهای ضروری مورد نیاز برای سیستم ثبت الکترونیکی اطلاعات قلبی-عروقی
- ۱۹.....جابه‌جایی وظیفه ارزیابی خطر قلبی-عروقی و ارتباط پرستاران
- ۲۷.....پهنه بندی سختی آب استان اصفهان و اثرات آن بر بیماری‌های قلبی-عروقی

## فناوری

- ۲۹.....معرفی واحد فناوری کمیته تحقیقات

## اخلاق در پژوهش

- ۳۱.....معرفی راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی

## فلسفه پزشکی

- ۳۲.....علوم انسانی سلامت (Medical Huminites)
- ۳۳.....بیمار به مثابه‌ی جسم یا انسان؟
- ۳۵.....آلزایمر و فلسفه

## سخن سردبیر

بیماری آلزایمر شایع‌ترین و شناخته‌شده‌ترین علت دمانس است، یک ناسامانی پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر مغزی که بر کارکرد شناختی شخصیت، اندیشه، ادراک و رفتار تأثیر می‌گذارد. بیماری آلزایمر چهارمین علت مرگ در کشورهای غربی است. جالب است بدانیم که این بیماری تا یکصد سال پیش از این برای جامعه پزشکی ناشناخته بود و مشخصاً نامی هم نداشت. دکتر آلویز آلزایمر با بررسی‌های دقیق بالینی روانپزشکی، نوروپاتولوژیک و نورواناتومیک چند مورد، از جمله نخستین مورد شناخته‌شده این بیماری که خانمی موسوم به آگوسته دتر بود، وجود این بیماری را حدس زد و مستند نمود. سپس امیل کرپلین با آگاهی از مواردی که دکتر آلزایمر بررسی کرده بود و نیز موارد دیگری که در نخستین دهه قرن بیستم از این بیماری منتشر شده بود، نام آلزایمر را بر این بیماری نهاد. توصیف‌های آلزایمر و کرپلین با آنچه امروز به عنوان بیماری آلزایمر می‌دانیم مطابقت دارد. میکروسکوپ الکترونی، شکل‌شناسی کمی و بیوشیمی پیشرفته از نیمه دوم قرن بیستم میلادی تاکنون دوره جدیدی را در پژوهش‌های مربوط به دمانس با توصیف فوق ساختاری و بیوشیمیایی از پلاک‌های پیری و نوروفیبریلری که نشانگرهای عمده بیماری آلزایمر هستند، گشوده است. پژوهش‌های بنیادی موجب بینش به ژنتیک مولکولی و پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر شد و بر پایه یافته‌های بیوشیمیایی گزینش‌های نوین درمان داروشناختی ممکن شد. کوشش‌های آینده احتمالاً بیشتر بر پیشگیری از وقوع بیماری متمرکز است. استرس اکسیداتیو، یون‌های فلزی و پروتئین‌های تجمع‌یافته نابجا و التهاب همه از مواردی است که احتمالاً در سبب‌شناسی آلزایمر نقش دارند و پژوهش‌های آینده متمرکز بر شناخت بهتر و جلوگیری از روی‌دادن آن‌ها خواهد بود و سرانجام اینکه پیوند سلول‌های بنیادی که در جانوران منجر به بهبود چشمگیر در کارکرد مغز شده است می‌تواند راهگشای درمان بیماری آلزایمر در آینده باشد.

دکتر حامد میرزایی

سرپرست کمیته تحقیقات دانشجویی

## سخن دبیر

به نام خداوند لوح و قلم حقیقت نگار وجود و عدم

سلام دوستان

آرزومندم حالتون عالی و دلتون شاد باشه.

به لطف خدا و همت دوستان فصل دیگری از مجله کنکاشدر این روزهای سرد زمستانی

میهمان خانه‌های گرم چشمان شما

شده است. امیدوارم مطالب این دوره از مجله کنکاش توانسته باشد گوشه‌ای از دغدغه‌ها و

ابهامات شما را برطرف سازد

و سرآغاز حرکت شما به سوی قله‌های موفقیت باشد.

بهترین‌ها را برای شما آرزومندم

مهدی زمانی

# تیم کنکاش



آقای دکتر حامد میرزایی  
سر دبیر کنکاش  
سرپرست کمیته تحقیقات



آقای دکتر علی صابر  
استاد مشاور واحد اخلاق در پژوهش  
متخصص اخلاق پزشکی



مریم قطبی  
دبیر کنکاش  
دانشکده پزشکی



سعید زیوری  
ویراستار  
دانشجوی پزشکی



پویا تقوی  
صفحه آرایی و طراح جلد  
دانشجوی پزشکی



سید محمد ترابی  
هیئت تحریریه  
دانشجوی دندان پزشکی



سیاوش سنجری  
هیئت تحریریه  
دانشجوی پزشکی



فائزه آقایی  
هیئت تحریریه  
دانشجوی پزشکی



زهرا فرقانی  
هیئت تحریریه  
دانشجوی هوشبری



افروز ابراهیمی  
هیئت تحریریه  
دانشجوی هوشبری

محمد رضا رحیمی  
هیئت تحریریه  
میکروب شناسی پزشکی



مینا یکانی  
هیئت تحریریه  
دانشجوی دکتری باکتری شناسی



علیرضا اکبری  
هیئت تحریریه  
دانشجوی پرستاری



پارسا سپهری  
هیئت تحریریه  
دانشجوی پزشکی

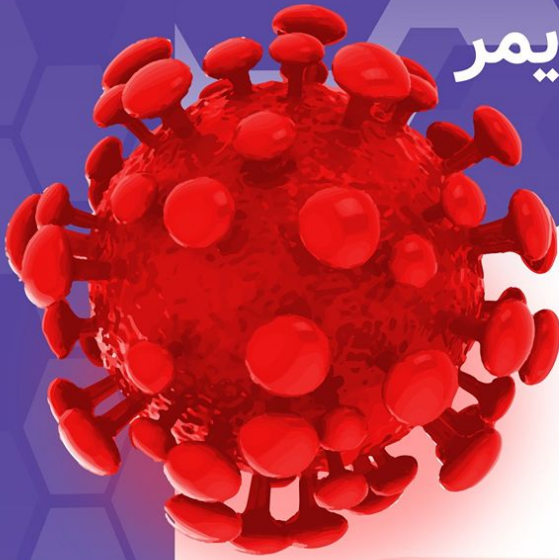
سمیه احمدیان طاهری  
هیئت تحریریه  
دانشجوی بهداشت محیط



مریم مشتاق  
هیئت تحریریه  
دانشجوی دندانپزشکی

# ارتباط میکروبیوم و بیماری آلزایمر

مینا یکانی دانشجوی دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی



در بدن انسان، طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها زندگی می‌کنند که به آن‌ها میکروبیوم گفته می‌شود. جایگاه‌هایی از بدن که توسط میکروبیوم کلونی می‌شوند شامل حفره‌ی دهان، پوست، دستگاه گوارش و هم‌چنین واژن زنان می‌باشد. میکروبیوتای روده‌ی انسان، بالاترین تراکم (۱۰<sup>۱۱</sup>-۱۰<sup>۱۲</sup>) از اکوسیستم میکروبی را دارد و نقش مهمی در سلامت انسان، تنظیم پاسخ سیستم ایمنی، رشد مغز و هضم مواد مغذی را ایفا می‌کند. میکروبیوم‌ها می‌توانند بی‌ضرر (commensal)، مفید (symbiotic) یا مضر (pathogenic) باشند و بنابراین می‌توانند به طور مستقیم یا حتی غیرمستقیم بر سلامت میزبان تأثیر بگذارند.

اختلال در اکوسیستم میکروبی معمولاً به عنوان دیس‌بیوز شناخته می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که جنبه‌های رایج سبک زندگی مدرن غربی، از جمله مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و رژیم‌های غذایی پرچرب، می‌توانند جوامع میکروبی را تغییر دهند و این اختلالات میکروبی در بیماری‌های متعددی از جمله اختلالات روده‌ای و اختلالات خارج روده‌ای مانند بیماری التهابی روده، دیابت شیرین، آسم، چاقی، اوتیسم و آرتریت روماتوئید نقش دارند. میکروبیوم‌هایی که در دستگاه گوارش انسان‌ها ساکن هستند، هم‌چنین نقش مهمی در سیستم عصبی دارند و اختلال در میکروبیوم‌های آن محل ممکن است باعث ایجاد یا تشدید اختلالات روانی شود. به عنوان مثال، اختلال افسردگی معمولاً تحت تأثیر میکروبیوم است. بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سندروم روده‌ی تحریک پذیر، تحت تأثیر اختلالات خلقی هستند و داروهای ضد افسردگی اغلب برای درمان سندروم روده‌ی تحریک پذیر استفاده می‌شوند. بیماری آلزایمر نیز یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های قرن و عامل اصلی زوال عقل است.

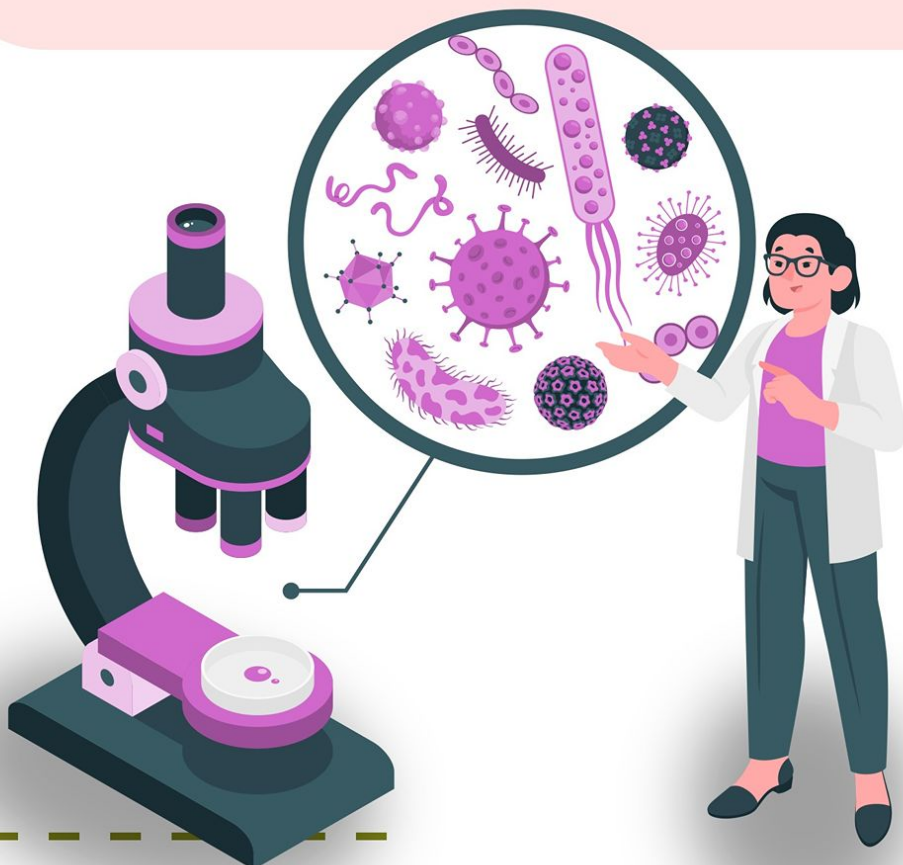
مطالعه بر روی میکروبیوتای بیماران مبتلا به آلزایمر نشان می‌دهد که این بیماران تعداد کمتری از باکتری‌های Firmicutes از جمله خانواده‌های Clostridiaceae، Turicibacteraceae، Ruminococcaceae، و Clostridium (sensu stricto) و اکتینوباکتیریا داشته در حالی که گونه‌های پاتوژن همانند باکتریوئیدس‌ها، اشریشیا کلی و شیگلا در آن وضعیت افزایش می‌یابد.

علاوه بر آن، تغییر در میکروبیوتای روده، فرآیندهای التهابی را تسهیل می‌کند که ممکن است به التهاب عصبی در بیماری آلزایمر کمک کند. باکتری‌هایی که جایگزین میکروبیوم روده شده‌اند می‌توانند مقادیر زیادی لیپوپلی ساکارید (LPS) و آمیلوئید تولید کنند. این LPS‌ها و آمیلوئیدها ممکن است در طی افزایش سن که اپیتلیوم دستگاه گوارش و سد خونی-مغزی نفوذپذیرتر می‌شوند، منجر به ایجاد آلزایمر شوند. مطالعات مختلف نشان داده که LPS و آمیلوئیدها ممکن است مستقیماً از یک دستگاه گوارش آسیب دیده یا سد خونی مغزی عبور کنند و/یا به طور غیرمستقیم از طریق این موانع فیزیولوژیکی محافظ از طریق سیتوکین‌های تحریک شده با LPS/آمیلوئید یا سایر مولکول‌های کوچک پیش‌التهابی که به طور معمول در حال انتقال هستند، عبور کنند.

مطالعات اخیر گزارش داده که قرار گرفتن سلول‌های اولیه مغز انسان در معرض *Bacteroides fragilis lipopolysaccharide* (BF-LPS)، الفاکنده بسیار قوی کمپلکس فاکتور رونویسی پیش‌التهابی (NFκB p50/p65)، یک محرک شناخته‌شده در تخریب عصبی التهابی مغز در بیماری آلزایمر می‌باشد.

علاوه بر LPS، مقادیر قابل توجهی از آمیلوئید می‌تواند توسط بسیاری از سویه‌های باکتریایی، از جمله اشریشیاکلی، باسیلوس سوبتیلیس، سالمونلا تیفی موریوم، سالمونلا انتریکا، و استافیلوکوکوس اورئوس تولید شود که ممکن است به سیر بیماری آلزایمر کمک کند.

حال چگونه یک میکروبیوم دیس بیوتیک بر پیشرفت پاتوژنز آلزایمر تأثیر می‌گذارد و به آن کمک می‌کند؟ یک روش عمل برجسته که توسط آن باکتری‌های روده می‌توانند در کمبود سیستم عصبی مرکزی نقش داشته باشند، متابولیسم تغییر یافته‌ی اسیدهای صفراوی (BAs) است. BAها، استروئیدهای هیدروکسیله هستند که توسط کبد برای کمک به متابولیسم کلسترول سنتز می‌شوند. BAهای اولیه مانند اسید کولیک و چنودوکسی کولیک توسط باکتری‌های روده دکونژوگه می‌شوند تا نمک‌های صفراوی ثانویه مانند دئوکسی کولات و لیتوکولات را تشکیل دهند که در نهایت در ایلئوم و روده بزرگ بازجذب می‌شوند و برای بازیافت در جایگاه BA به کبد هدایت می‌شوند. سطوح پایین اسید کولیک و افزایش سطوح غلظت متابولیزه‌شده‌ی میکروبی آن، یعنی دی‌اکسی کولیک اسید منجر به افزایش دی‌هیدروکسیلاسیون BA توسط باکتری‌های روده شده که می‌تواند با اختلالات شناختی مرتبط باشد. هم‌چنین کاهش در عملکرد شناختی ممکن است تا حدی به خواص سیتوتوکسیک اسید دئوکسی کولیک نسبت داده شود که قادر است سد خونی مغزی (BBB) را مختل و به بافت مغز نفوذ کند. در واقع، چندین مطالعه نشان می‌دهد که افزایش سطح BA سرم ممکن است باعث افزایش نفوذپذیری BBB از طریق اختلال در اتصالات محکم شود.



# ارتباط میکروبیوم و بیماری آلزایمر

لیپوپلی ساکارید (LPS)، جزئی از دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است که از دسته‌ی مهمی از اندوتوکسین‌ها تشکیل شده است که می‌تواند از طریق انتقال به جریان خون، یک پاسخ پیش التهابی را القا کند. بیماران مبتلا به AD افزایش سه برابری در غلظت LPS سرم را در مقایسه با افراد سالم دارند که این فرضیه را که یک سد اپیتلیال روده‌ی نفوذپذیر به شروع AD کمک می‌کند، بیشتر تثبیت می‌کند. سطوح بالای LPS نیز در لوب‌های هیپوکامپ و تمپورال بیماران مبتلا به AD مشاهده شد که نشان می‌دهد التهاب ناشی از روده ممکن است از طریق اختلال BBB به مغز منتقل شود و منجر به یک حالت التهاب عصبی طولانی مدت شود. در واقع، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که LPS می‌تواند از طریق تعامل با گیرنده‌های CNS CD14 و TLR-4 از BBB عبور کند و باعث ایجاد یک پاسخ ایمنی ذاتی در مغز با التهاب عصبی و مرگ سلولی بعدی می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که تقویت عملکرد مانع، چه در سطح مغز و چه در سطح روده، ممکن است یک راه بالقوه برای پیشگیری از بیماری آلزایمر باشد. سویه‌های باکتریایی بیماری‌زا مانند اشریشیا کلی، باسیلوس سوبتیلیس و استافیلوکوکوس اورئوس، تولیدکنندگان رایج AB و LPS هستند و تمایل به تکثیر و رقابت با میکروبیوتای تشکیل دهنده‌ی اکوسیستم را دارند. حالت دیس‌بیوتیک این امر مجموعه‌ای از فرآیندها را آغاز می‌کند که در آن یک میکروبیوتای ناکارآمد باعث تجمع AB در روده و سپس در ریزعروق مغز تجمع کرده که متعاقباً باعث فعال شدن میکروگلیال، پاسخ ایمنی پایدار و التهاب عصبی طولانی مدت می‌شود.

در این میان پروبیوتیک‌ها، باکتری‌هایی هستند که تأثیر مفیدی بر سلامت میزبان دارند و پتانسیل قابل توجهی در کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر در صورت مصرف به عنوان یک مکمل نشان داده‌اند، در حالی که پری‌بیوتیک‌ها عمدتاً مواد فیبری هستند که به عنوان غذا برای این باکتری‌ها عمل می‌کنند. در این شرایط، پروبیوتیک‌ها مانند باکتری‌های اسید لاکتیک و بیفیدوباکتریوم به عنوان ابزاری برای سرکوب التهاب عصبی شناخته شده‌اند. همان‌طور که گفته شد، پری‌بیوتیک‌ها فیبرهای غذایی هستند که توسط دستگاه گوارش انسان قابل هضم نیستند و در نتیجه به عنوان غذا برای میکروبیوتای روده عمل می‌کنند. در حالی که با میزبان، کمترین تعامل را دارند، مصرف منظم آن‌ها منجر به ایجاد یک میکروبیوتای متوازن می‌شود. پری‌بیوتیک‌ها به عنوان بسترهای تخمیر برای جنس‌های پروبیوتیک تولیدکننده‌ی اسیدهای چرب با زنجیره‌ی کوتاه (SCFA) مانند بیفیدوباکتیریا و لاکتوباسیل‌ها عمل می‌کنند که منجر به افزایش متابولیت‌های ضد التهابی استات، پروپیونات و بوتیرات می‌شود. SCFAها با تنظیم تمایز سلول‌های T از طریق فعال شدن گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G اپیتلیوم روده (GPCRs)، تأثیر مستقیمی بر سیستم ایمنی ذاتی و سازگار میزبان دارند. سلول‌های T، گلبول‌های سفید تشخیص دهنده‌ی آنتی‌ژن هستند که نقش عمده‌ای در تنظیم التهاب بافت دارند. SCFAها می‌توانند تمایز سلول‌های CD4+ T ساده را به فنوتیپ‌های Th1 و Th17 ترویج دهند و منجر به تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند IL-10 شوند.



# ارتباط میکروبیوم و بیماری آلزایمر

با توجه به مقادیر زیاد  $A\beta$  و اندوتوکسین موجود در محیط میکروبی روده و خواص پیش‌التهابی آن ها، حفظ یک سد امن بین دستگاه گوارش، سیستم عروقی و BBB از طریق مصرف پروبیوتیک‌ها برای سلامت میزبان و هموستاز سیستم ایمنی حیاتی است.

Lin L, Zheng LJ, Zhang LJ. Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology* 2018; 55(11): 8243-50.

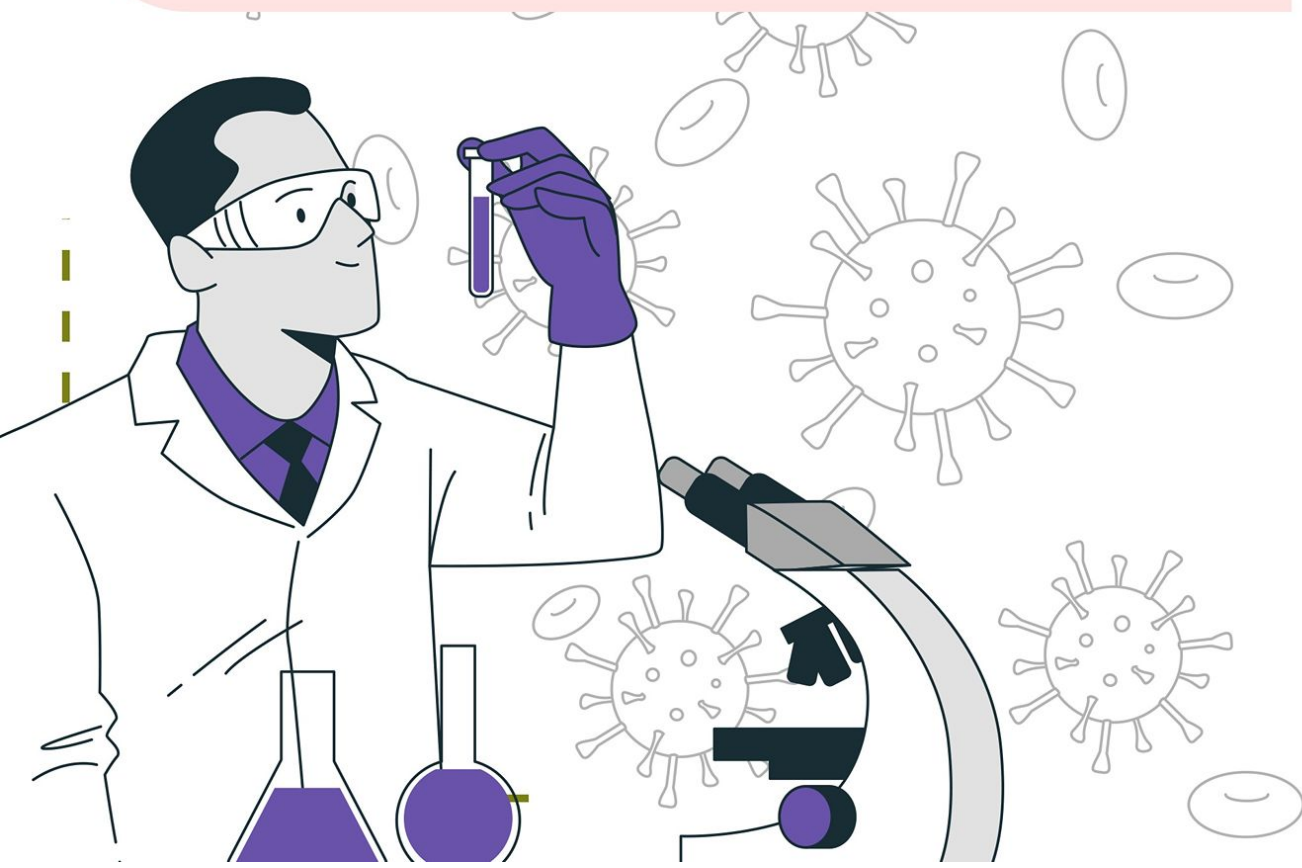
Chok KC, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Role of the gut microbiome in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences* 2021; 32(1): 7(32): 767-89.

Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease—a critical review. *Molecular neurobiology* 2019; 56(3): 1841-51.

Arora K, Green M, Prakash S. The microbiome and Alzheimer's disease: potential and limitations of prebiotic, synbiotic, and probiotic formulations. *Frontiers in bioengineering and biotechnology* 2020; 14(Dec): 537847.

Shoemark DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 43(1): 38-72.

Li Z, Zhu H, Zhang L, Qin C. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review. *Animal Models and Experimental Medicine* 2018; 3(1): 1-8.



# تأثیر تغذیه‌ی صحیح در پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر

سمیه احمدیان طاهری - مقطع کارشناسی - رشته مهندسی بهداشت حرفه‌ای و ایمنی کار

## مقدمه

در سراسر جهان، ۵۰ میلیون نفر با بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease) و زوال عقل مرتبط با آن زندگی می‌کنند و با توجه به پیری جمعیت در سطح جهان، پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۵۰ سه برابر شود. هم‌چنین هزینه‌های تخمینی سالانه‌ی مراقبت از بیماران مبتلا به AD و زوال عقل از ۳۰۷ میلیارد دلار به ۱۰۵ تریلیون دلار افزایش خواهد یافت؛ مگر این که اقدامات پیشگیرانه ایجاد شود.

بیماری آلزایمر، یک اختلال عصبی است که با زوال تدریجی در هوش و عملکرد شناختی مشخص می‌شود و بر حافظه، تفکر، یادگیری، جهت‌گیری، زبان، درک، قضاوت و هم‌چنین رفتار و توانایی انجام فعالیت‌های روزمره تأثیر می‌گذارد. علائم اصلی پاتولوژیک این بیماری شامل تجمع رسوبات پروتئینی در مغز به صورت پلاک‌های بتا آمیلوئید (Aβ) و گره‌های نوروفیبریلاری است. علاوه بر این، مغز AD شواهد ثابتی از آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو و التهاب گسترده را نشان می‌دهد. بیماری آلزایمر یک اختلال در اواخر عمر است به گونه‌ای که پس از سن ۶۵ سالگی، خطر ابتلا به زوال عقل هر پنج سال دو برابر می‌شود و بیماری آلزایمر (AD) یک نفر از هر چهار نفر ۸۵ سال و بالاتر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با این حال، خانواده‌هایی هستند که در آنها AD به عنوان یک اختلال اتوزومال غالب در میان‌سالی به ارث می‌رسد.

## تأثیر رژیم غذایی در روند بیماری آلزایمر

در حال حاضر، هیچ درمان موثری برای درمان سندرم‌های زوال عقل وجود ندارد و بیماران مبتلا به AD فقط درمان علامتی دریافت می‌کنند که ثابت شده است پیشرفت بیماری را کند می‌کند. با این وجود، پرداختن به عوامل خطر قابل اصلاح به عنوان امیدوارکننده‌ترین استراتژی برای جلوگیری از AD در نظر گرفته می‌شود.

شواهد فزاینده نشان می‌دهد که مداخلات غذایی، پتانسیل محافظت در برابر زوال شناختی در طول پیری را دارند. گزارش شده است عادت‌های غذایی که منجر به ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیک می‌شوند، به طور قابل توجهی خطر ابتلا به زوال عقل را افزایش می‌دهند.



رفتارهای سبک زندگی مناسب، از جمله تغذیه‌ی خوب و فعالیت بدنی در طول زندگی، اولین گام در پیشگیری از بیماری‌ها و ناتوانی‌های مزمن در دوران پیری است. امروزه به خوبی شناخته شده است که برخی از مواد مغذی مشتق شده از رژیم غذایی، از جمله اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه و ترکیبات پلی فنولی موجود در میوه‌ها و سبزیجات، می‌توانند به طور چشمگیری بر مغز تأثیر بگذارند و احتمالاً منجر به بهبود توانایی‌های شناختی و حرکتی شوند. همه‌ی این ترکیبات، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی قوی دارند. با این حال، پتانسیل آن‌ها برای بهبود شناخت محدود به خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها نیست، زیرا هم‌چنین شامل فرآیندهای مولکولی و سلولی خاصی هستند که از انعطاف پذیری مغز پشتیبانی می‌کنند.

لازم به ذکر است مداخله‌ی پیشگیرانه در صورتی بهترین نتیجه را می‌دهد که قبل از ظهور اولین علائم زوال عقل، یعنی حدود ۵۰ سالگی انجام شود. این زمانی است که وضعیت تغذیه، تعداد سیناپس‌ها، شناخت و تغییرات عصبی در سیستم عصبی، یکدیگر را جبران می‌کنند که شانس سالم ماندن برای مدت طولانی تری افزایش می‌یابد.

بیماران به دنبال رژیم غذایی غنی از آنتی‌اکسیدان تشویق می‌شوند. سبزیجات و میوه‌ها، سرشار از آنتی‌اکسیدان هستند و مصرف منظم آن‌ها ممکن است بر سلامتی تأثیر مثبت بگذارد و رشد AD را کند کند. علاوه بر این، افراد مسن به دلیل اختلال در هضم، جذب مواد مغذی یا اختلالات متابولیک، کمبود ویتامین قابل توجهی دارند. آن‌ها به انرژی کمتری نیاز دارند بنابراین غذای کمتری مصرف می‌کنند که در نتیجه منجر به تأمین ناکافی ویتامین‌ها و مواد معدنی می‌شود.

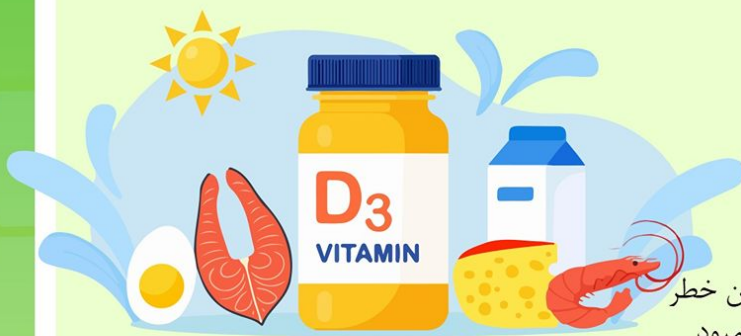
## ویتامین E

ویتامین E (توکوفرول) به عنوان یکی از قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های چربی‌دوست شناخته می‌شود. این ویتامین با قطع تولید رادیکال‌های سوپراکسید آزاد، از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع، که بلوک‌های سازنده‌ی مهم برای غشای سلولی هستند، جلوگیری می‌کند. تحقیقات در مورد اثربخشی ویتامین E نتایج متناقضی را نشان می‌دهد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که بروز زوال عقل و AD با افزایش ویتامین E در رژیم غذایی افراد ۵۵ تا ۶۵ ساله کاهش می‌یابد، در حالی که مطالعات دیگر نتوانسته‌اند چنین اثراتی را نشان دهند. با این حال، محققان نشان می‌دهند که افراد مسن غالباً دچار کمبود توکوفرول هستند، بنابراین توصیه می‌شود از دریافت رژیم غذایی کافی آن اطمینان حاصل شود. منابع اصلی ویتامین E محصولات با منشاء گیاهی هستند، یعنی روغن‌های گیاهی، آجیل، دانه‌ها، سبزیجات برگ‌سبز و برخی ماهی‌های چرب (ساردین، سالمون، شاه ماهی، قزل آلا) یا زرده‌ی تخم مرغ.



# تأثیر تغذیه‌ی صحیح در پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر

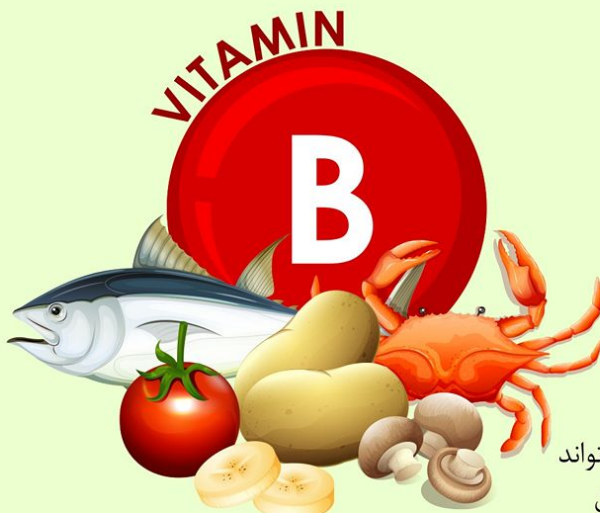
## ویتامین D



ویتامین D از طریق تنظیم هموستاز کلسیم، رسوب AB، خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی با AD مرتبط است. در مطالعات حیوانی، محققان بهبود عملکرد شناختی و کاهش بار آمیلوئید را در پاسخ به مکمل ویتامین D نشان داده‌اند. همچنین در یک متاآنالیز توسط Etgen و همکاران خطر تقریباً دو برابری اختلال شناختی را برای افراد مبتلا به کمبود ویتامین D مطرح کردند.

اخیراً Gangwar و همکاران پیشنهاد کرد که مکمل ویتامین D باعث بهبود قابل توجهی در عملکرد شناختی در افراد مبتلا به زوال عقل گردند. سایر ویتامین‌ها، از جمله ویتامین A و مجموعه ویتامین B، در پلاسما/سرم بیماران سالمند مبتلا به اختلال شناختی کمتر یافت شد.

## ویتامین B



ویتامین‌های B گروهی از هشت ریزمغذی هستند که به عنوان کوآنزیم در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مهم عمل می‌کنند. ویتامین‌های خاص گروه B شامل B1، B2، B6، B12 و فولات در بازیافت اسید آمینه‌ی هموسیستئین در طول تولید چرخه‌ی آمینواسید متیونین نقش دارند. کمبود مقادیر ویتامین‌های B می‌تواند منجر به افزایش سطح هموسیستئین پلاسما شود. هموسیستئین

تولید گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive Oxygen Species) را تسهیل می‌کند، استرس اکسیداتیو را تقویت می‌کند و التهاب را افزایش می‌دهد. سطوح بالای هموسیستئین یکی از عوامل خطر AD است. ویتامین‌های B2، B6 و B12 سطح هموسیستئین را کاهش می‌دهند، بنابراین به کنترل AD کمک می‌کنند. منابع اصلی ویتامین B6 غلات کامل، حبوبات، مغزها و دانه‌ها هستند. ویتامین B12 به طور طبیعی در لبنیات و گوشت یافت می‌شود. منبع غنی فولات سبزیجات برگ سبز، پرتقال، گریپ فروت و دانه‌های حبوبات هستند.

## تأثیر تغذیه‌ی صحیح در پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر



### ویتامین C

به خوبی ثابت شده است که در افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف و AD، سطح پلاسمایی اسید اسکوربیک کاهش یافته است. ویتامین C یا اسید اسکوربیک، با دو مکانیسم اصلی: تعدیل استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی، مانع آسیب شناسی AD و تخریب عصبی می‌شود. خواص ضدالتهابی اسید اسکوربیک عمدتاً به توانایی آن در جلوگیری از تولید واسطه‌های التهابی تحریک‌شده توسط لیپوپولی‌ساکاریدها نسبت داده می‌شود.

### گلوکوتایون

گلوکوتایون، یک تری‌پتید متشکل از سه اسید آمینه (گلوتامات، سیستئین و گلیسین) است که نقش مهمی در سیستم آنتی‌اکسیدانی دارد. گلوکوتایون معمولاً به مقدار کم در مواد غذایی یافت می‌شود، بنابراین مصرف روزانه‌ی آن، سطح گلوکوتایون پلاسما را به میزان قابل توجهی افزایش نمی‌دهد. با این وجود، مصرف غذاهای غنی از گلوکوتایون به کاهش استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. کاهش غلظت گلوکوتایون در جریان بیماری‌های عصبی مشاهده می‌شود و نشان داده شده است که افزایش غلظت سلولی آن ممکن است به کند کردن یا کاهش پیشرفت بیماری کمک کند. بهترین منابع غذایی گلوکوتایون شامل میوه‌ها و سبزیجات تازه مانند اسفناج، کلم بروکلی، مارچوبه، کلم، سیر، پیاز، آووکادو، هندوانه و توت فرنگی و همچنین گردو، زردچوبه و گوشت تازه پخته‌شده است. فرآوری مواد غذایی، میزان گلوکوتایون موجود در غذا را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد، بنابراین محصولات کنسرو شده منبع خوبی از این آنتی‌اکسیدان نیستند. همچنین باید به عرضه‌ی مناسب پیش‌سازهای گلوکوتایون (به عنوان مثال، سیستئین و متیونین) که در گوشت گاو، مرغ، تخم مرغ، و همچنین در شیر بز، گوسفند و گاو یافت می‌شود، توجه کنیم. فعالیت محافظت‌کننده‌ی عصبی گلوکوتایون شامل حذف گونه‌های فعال اکسیژن و بازسازی ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی C و E است.

## تأثیر تغذیه‌ی صحیح در پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر

### Q10

Ubiquinol، شکل احیاشده‌ی کوآنزیم Q10 (CoQ10)، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی مشابه گلوتاتیون است. با حذف گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive Oxygen Species)، از آسیب به پروتئین‌ها و DNA جلوگیری می‌کند و پراکسیداسیون لیپیدی را سرکوب می‌کند. هم‌چنین غشاهای سلولی را تثبیت و ویتامین E را بازسازی می‌کند. علاوه بر این، ثابت شده است که CoQ10 در برابر سمیت عصبی ناشی از آمیلوئید بتا محافظت می‌کند و انعطاف‌پذیری سیناپسی را بهبود می‌بخشد. از نظر فیزیولوژیکی، بدن مقدار بهینه کوآنزیم Q10 تولید می‌کند، اما غلظت سلولی آن به دلیل روند پیری و در جریان برخی بیماری‌ها کاهش می‌یابد. در چنین مواردی، گنجانیدن منابع غذایی Q10، مانند روغن کلزا، گوشت گاو، شاه ماهی، قزل آلا و مرغ بسیار مهم است. در مقادیر کمتر، CoQ10 را می‌توان در انگور فرنگی سیاه، گل کلم، نخود فرنگی و ماست یافت. در صورت ناکافی بودن دریافت رژیم غذایی، باید مکمل CoQ10 در نظر گرفته شود. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که ویتامین‌های B کوآنزیم Q10 را افزایش می‌دهند

### پلی فنول‌ها

پلی فنول‌ها گروه بزرگی از ترکیبات ناهمگن با خواص آنتی‌اکسیدانی هستند که به طور طبیعی در گیاهان، سبزیجات و میوه‌ها یافت می‌شوند.

خواص آنتی‌اکسیدانی پلی فنول‌ها شامل جذب، مهار و محدود کردن تولید ROS است. علاوه بر این، فلاونوئیدها از ویتامین‌های C و E و گلوتاتیون در برابر اکسیداسیون محافظت می‌کنند و می‌توانند فلزات واسطه مانند آهن و مس را کلات کنند. این یون‌های فلزی خود اکسیداسیون انتقال‌دهنده های عصبی مانند دوپامین، سروتونین و نوراپی‌نفرین را کاتالیز می‌کنند و باعث پراکسیداسیون لیپیدهای موجود در غشای سلولی می‌شوند که منجر به بی‌ثباتی آن می‌شود. کورکومین و رسوراترول پلی فنول‌های طبیعی هستند. نتایج حاصل از مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که کورکومین، جدا شده از ریزوم زردچوبه، از تجمع آمیلوئید بتا جلوگیری می‌کند. مشاهدات مشابهی در مطالعات *in vivo* گزارش شد، که علاوه بر این ثابت کرد که کورکومین نه تنها از تجمع رسوبات آمیلوئید جدید جلوگیری می‌کند، بلکه حتی اندازه رسوبات باقی مانده را کاهش می‌دهد.

پلی فنول‌ها به سرعت جذب و متابولیزه می‌شوند، بنابراین باید همراه با رژیم غذایی مصرف شوند. پلی فنول‌ها را می‌توان در بسیاری از غذاها مانند انواع توت‌ها، زردآلو، سیب، کیوی، مرکبات، پیاز قرمز، گوجه فرنگی، فلفل، کاهو، کلم بروکلی، کلم، کرفس، جعفری، غلات، سویا، کاکائو و همچنین در نوشیدنی‌ها: چای، آب گریپ فروت، آب زغال اخته، آب انگور، آب گیلاس یافت. یک عیب دیگر پلی فنول‌ها دسترسی زیستی کم آنهاست. عملیات حرارتی سبزیجات و میوه‌ها باعث کاهش میزان فلاونوئیدها می‌شود. گزارش شده است که ترکیب پیپرین موجود در فلفل سیاه با کورکومین باعث افزایش فراهمی زیستی کورکومین می‌شود.

# تأثیر تغذیه صحیح در پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر

## اسیدهای چرب

مصرف نادرست اسیدهای چرب اشباع (SFA) و اسیدهای چرب غیراشباع ممکن است یک عامل خطر برای بسیاری از بیماری‌ها از جمله اختلالات عصبی باشد. مصرف بیش از حد SFA می‌تواند اختلالات شناختی را تشدید کند. از سوی دیگر، افرادی که مقادیر زیادی از غذاهای غنی از اسیدهای چرب تک غیراشباع (MUFA) و چند غیراشباع (PUFAs) را مصرف می‌کنند، به ویژه از خانواده امگا ۳، به طور قابل توجهی کمتر در معرض خطر زوال عقل بودند. اسیدهای چرب اجزای ساختاری اصلی غشای سلولی هستند. به دلیل پیوندهای مضاعف، MUFA و PUFA بر خلاف SFAها به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کنند. بین افزایش مصرف PUFA و افزایش سطح هموسیستئین همبستگی منفی وجود دارد. علاوه بر این، MUFAها متابولیسم گلوکز را با بهبود عملکرد سلول‌های بتا پانکراس تقویت می‌کنند، در نتیجه گلیسمی پس از غذا و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند. نشان داده شده است که رژیم غذایی غنی از MUFA از بدتر شدن عملکرد شناختی جلوگیری می‌کند. اسیدهای چرب تک غیراشباع را می‌توان در روغن زیتون، روغن کلزا، آووکادو، فندق، بادام زمینی، بادام و پسته یافت. اسیدهای چرب ضروری چند غیراشباع (PUFAs)، از جمله اسید لینولئیک (LA) از خانواده امگا-۶ و اسید آلفا-لینولئیک (ALA) از خانواده امگا-۳، مهم‌ترین نقش را در بدن انسان ایفا می‌کنند. انسان نمی‌تواند PUFA را سنتز کند، بنابراین PUFAها باید از رژیم غذایی به دست آیند. اسید لینولئیک در روغن‌های گیاهی مانند سویا، آفتابگردان، ذرت، گلرنگ و گل مغربی یافت می‌شود. غذاهای سرشار از آلفا لینولئیک اسید شامل گردو و همچنین روغن‌های دانه کتان، کلزا و سویا هستند.

## تعادل امگا ۳/امگا ۶ اسیدهای چرب

عدم تعادل اسیدهای چرب امگا ۳/امگا ۶ در رژیم غذایی فرآیندهای التهابی محیطی مضر را برانگیخته است. شواهد نشان می‌دهد که عملکرد امگا ۳ حالت ضد التهابی را ترویج می‌کند، در حالی که عملکرد اقدامات امگا ۶ باعث افزایش التهاب می‌شود. علاوه بر این، افزایش امگا ۶ در رژیم غذایی انسان همزمان با افزایش شیوع چاقی، یک عامل خطر قابل توجه برای توسعه و پیشرفت AD است که منجر به التهاب گسترده و سیستمیک می‌شود. یک بررسی منظم از ۱۳ مطالعه حیوانی و ۱۴ مطالعه انسانی از ارتباط بین اسیدهای چرب امگا ۳/امگا ۶ رژیم غذایی و خطر ابتلا به AD پشتیبانی می‌کند. این شواهد از نقش امگا ۳ به عنوان یک اسید چرب ضد التهابی در جلوگیری از کاهش شناختی در AD در مراحل اولیه بیماری پشتیبانی می‌کند.

## نتیجه‌گیری

رژیم غذایی بیماران مبتلا به AD باید متعادل باشد و مقدار مناسب انرژی را تأمین کند. سالمندان باید اصول تغذیه مناسب را بدانند زیرا این امر به کاهش سرعت پیشرفت بیماری کمک می‌کند. با این حال، شواهد موجود کافی نیست و نمی‌توان رابطه قطعی بین رژیم غذایی و پیشرفت بیماری آلزایمر مطرح کرد زیرا هنوز عوامل مخدوش کننده زیادی وجود دارد که می‌تواند در افزایش یا کاهش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر نقش داشته باشد و لازم است تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود.

منابع:

1. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, Memo M, Uberti D. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. ۲۰۱۷ Jan ۱۲; ۲۰۱۷:e۷۰۳۹۸۱۶.
۲. Vasefi M, Hudson M, Ghaboolian-Zare E. Diet Associated with Inflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. ۲۰۱۹ Jan ۱; ۳(۱):۲۹۹-۳۰۹.
۳. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*. ۲۰۱۹ Jun ۱; ۸(۲):۵۳-۶۵.
۴. Śliwińska S, Jeziorek M. The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Roczniki Panstwowego Zakładu Higieny*. ۲۰۲۱ Mar ۱; ۷۲:۲۹-۳۹.



# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

فائزه آقایی



## بیماری آلزایمر (AD) :

(گرفته شده از اسم روان پزشک آلمانی آلویس آلزایمر می باشد) شایع ترین نوع رایج دمانس یا اختلال شناختی است و به عنوان یک بیماری تخریب کننده پیشرونده عصبی تعریف می شود. مشخصه آن پلاک های عصبی و گره های نوروفیبریلاری در نتیجه تجمع پپتید های آمیلوئید بتا است. بیشترین نواحی مغزی که درگیر می شوند، قسمت داخلی لوب تمپورال و ساختارهای نئوکورتیکال است. در حال حاضر، حدود ۵۰ میلیون بیمار بیماری AD در سراسر جهان وجود دارد و پیش بینی می شود که این تعداد

هر ۵ سال دو برابر می شود و تا سال ۲۰۵۰ به ۱۵۲ میلیون نفر افزایش می یابد.

### معیار های تشخیصی بیماری آلزایمر:

بیمار مشکوک به AD باید تحت چندین آزمایش از جمله معاینه عصبی، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، بررسی های آزمایشگاهی مانند ویتامین B۱۲ و سوابق پزشکی و خانوادگی بیمار. در کمبود B۱۲ سطح هموسیستئین افزایش می یابد که توسط استرس اکسیداتیو، افزایش کلسیم و آپوپتوز باعث آسیب مغزی می شود.

### تشخیص کمبود ویتامین B۱۲:

اندازه گیری ویتامین B۱۲ و هموسیستئین سرم

### ۱. Senile plaques یا SP:

این پلاک ها رسوبات خارج سلولی پروتئین بتا آمیلوئید ( $A\beta$ ) به صورت منتشر یا متراکم هستند. آنزیم های پروتئولیتیک  $\beta$ -سکرتاز و  $\gamma$ -سکرتاز مسئول بیوسنتز رسوبات  $A\beta$  از پروتئین پیش ساز آمیلوئید موجود در غشا هستند (APP). این آنزیم ها APP را به چندین بخش تقسیم می کنند و نهایتاً اشکال  $AB_{40}$  و  $AB_{42}$  حاصل می شود. انواع مونومرهای  $A\beta$ :

۱. فیبریل های نامحلول و بزرگ که تجمع می یابند و تشکیل پلاک آمیلوئید می دهند.

۲. الیگومرهای محلول که در سراسر مغز پخش می شوند. تجمع پلاک های متراکم تر در هیپوکامپ، آمیگدال و قشر مغز می تواند سبب تحریک آستروسیت ها و میکروگلیاها، آسیب به آکسون ها، دندریت ها و از دست دادن سیناپس ها شود.

### ۲. Neurofibrillary Tangles یا NFTs:

NFT عارضه های غیر طبیعی پروتئین تاو هیپر فسفریله هستند که در برخی مراحل می توانند به دور یکدیگر پیچ بخورند و در سیتوپلاسم، آکسون ها و دندریت ها تجمع یابند و باعث از بین رفتن میکروتوبول های اسکلت سلولی و توبولین می شوند.

پروتئین تاو هیپر فسفریله، جزء اصلی NFT ها در مغز است.



## مراحل بیماری آلزایمر:

### ۱. Pre-clinical or Pre-symptomatic:

که چندین سال طول می کشد. از دست دادن خفیف حافظه و تغییرات اولیه پاتولوژیک در قشر و هیپوکامپ، بدون اختلال در فعالیت های روزانه و عدم وجود علائم و نشانه های بالینی بیماری آلزایمر

### ۲. The mild or early stage:

علائم متعددی از جمله از دست دادن تمرکز و حافظه، عدم آگاهی به مکان و زمان، تغییر خلق و خو نوروفیبریلاریجیاد افسردگی در بیماران ظاهر می شود.

### ۳. Moderate AD stage:

بیماری در نواحی مختلف قشر مغز گسترش می یابد که منجر به افزایش از دست دادن حافظه، مشکل در شناخت خانواده و دوستان، از دست دادن کنترل تکانه یا impulse و اختلال خواندن، نوشتن و سخن گفتن می شود.

### ۴. Severe AD or late-stage:

گسترش بیماری به تمام قشر مغز همراه با تجمع شدید پلاک های عصبی و درهم تنیدگی های نوروفیبریلاری است که منجر به اختلال شدید عملکردی و شناختی از جمله اینکه بیماران اصلا نمی توانند خانواده خود را بشناسند و دچار bedridden و مشکلات بلع و دفع ادرار و در نهایت منجر به مرگ می شود.

## عوامل خطر یا RFs بیماری آلزایمر:

● افزایش سن

● ژنتیک

● تروما به سر

● بیماری های عروقی

● فلزات سنگین

فرضیه کولینرژیک:

ACh در سیتوپلاسم نورون های کولینرژیک از کولین و استیل کوآنزیم A توسط آنزیم کولین استیل ترانسفراز یا ChAT سنتز و به وزیکول های سیناپسی منتقل می شود.

در مغز، ACh در چندین فرآیند فیزیولوژیکی مانند حافظه،

توجه، اطلاعات حسی، یادگیری و سایر عملکردهای حیاتی نقش دارد.

دژنراسیون نورون های کولینرژیک سبب تغییر عملکرد شناختی و حافظه می شود.

آمیلوئید بتا سبب کاهش جذب کولین و کاهش آزادسازی ACh می شود.

کاهش گیرنده های نیکوتینی و موسکارینی واقع در پایانه های کولینرژیک پیش سیناپسی، کاهش در انتقال عصبی اسید آمینه تحریکی (EAA)، کاهش بازجذب گلوتامات و D-آسپاراتات است در پیشرفت بیماری آلزایمر

نقش دارند.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

## ● سن:

مهمترین عامل خطر در بیماری AD افزایش سن است. افراد جوان به ندرت به این بیماری مبتلا می شوند و اکثر موارد AD شروع دیررس دارند که بعد از ۶۵ سالگی شروع می شود. پیری فرآیندی پیچیده و غیرقابل برگشت است که با کاهش حجم مغز، از دست دادن سیناپسها، بزرگ شدن بطن ها همراه با رسوب SP و NFT رخ می دهد. علاوه بر این، چندین بیماری ممکن است در طول پیری ظاهر شوند مانند هیپومتابولیسیم گلوکز، دیس هومئوستاز کلسترول، اختلال عملکرد میتوکندری، افسردگی و زوال شناختی می باشد. این تغییرات به طور طبیعی در پیری ظاهر می شوند.

## ● early-onset AD یا EOAD:

حدود ۱ تا ۶٪ موارد، که اغلب آن ها سابقه خانوادگی مثبت دارند. EOAD در سنین ۳۰ تا ۶۰ یا ۶۵ سال رخ می دهد.

## ● late-onset AD یا LOAD:

در سنین بالای ۶۵ سال شایع تر است.

هر دو نوع اغلب در افرادی که سابقه خانوادگی مثبت دارند دیده می شود.

## ● ژنتیک:

۷۰٪ موارد AD مربوط به عوامل ژنتیکی بود: بیشتر موارد EOAD در یک الگوی اتوزومال غالب و جهش در ژن های غالب مانند پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP)، پرسنیلین-۱ (PSEN-1)، پرسنیلین-۲ به ارث می رسد. (PSEN-2)، و آپولیپوپروتئین (ApoE) با AD مرتبط هستند.

## ● آپولیپوپروتئین E یا Apo E

ApoEε۴ نقش مهمی در رسوب Aβ به عنوان یک پلاک senile ایفا می کند و باعث آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA) می گردد که به عنوان یک نشانگر برای AD شناخته می شود. ApoEε۴ همچنین با آسیب عروق مغز مرتبط است که منجر به پاتوژنز AD می شود.

## ● آلودگی هوا:

آلودگی هوا با تغییر ماهیت جو از طریق معرفی آلاینده های شیمیایی، فیزیکی یا بیولوژیکی مشخص می شود. این بیماری با بیماری های تنفسی و قلبی عروقی مرتبط است و اخیراً ارتباط آن با AD ثبت شده است. شش آلاینده هوا توسط استاندارد های ملی کیفیت هوای محیط (NAAQS) در ایالات متحده آمریکا به عنوان تهدیدی برای سلامت انسان تعریف شده است، از جمله اوزون (O<sub>3</sub>)، اکسیدهای نیتروژن (NO<sub>x</sub>)، مونوکسید کربن (CO)، ذرات معلق (PM)، گوگرد دی اکسید (SO<sub>2</sub>) و سرب. مطالعات روی حیوانات و مدل های سلولی نشان داده اند که قرار گرفتن در معرض سطوح بالای آلودگی هوا می تواند منجر به آسیب مخاط و پیاز بویایی و ناحیه قشر پیشانی شود. آلودگی هوا می تواند باعث افزایش تشکیل، تجمع Aβ<sub>42</sub> و اختلال در عملکرد شناختی شود.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

## ● رژیم غذایی:

چندین مکمل غذایی مانند آنتی اکسیدان ها، ویتامین ها، پلی فنول ها و ماهی خطر ابتلا به AD را کاهش می دهند، در حالی که اسیدهای چرب اشباع شده و مصرف کالری بالا با افزایش خطر ابتلا به AD مرتبط بودند. فرآوری مواد غذایی باعث تخریب ریز مغذی های حساس به گرما به عنوان مثال، ویتامین C و فولات، از دست دادن مقادیر زیادی آب و تشکیل محصولات ثانویه سمی (محصولات نهایی گلیکوزیشن پیشرفته، AGEs)، اثر سمی AGE ها در القای استرس اکسیداتیو و التهاب با تغییر ساختار و عملکرد گیرنده های سطح سلولی و پروتئین های بدن نقش دارد. مطالعات مختلف نشان داد که افزایش سطح سرمی AGEs با کاهش شناختی و پیشرفت AD مرتبط است. کمبود مواد مغذی مانند فولات، ویتامین B12 و ویتامین D ممکن است باعث کاهش عملکرد شناختی شود؛ بیماران مبتلا به AD از مشکلات مرتبط با خوردن و بلع رنج می برند که ممکن است خطر سوء تغذیه را افزایش دهد.

## ● فلزات:

فلزات در طبیعت و سیستم های بیولوژیکی یافت می شوند و می توانند به فلزات زیستی که عملکرد فیزیولوژیکی در موجودات زنده دارند (مانند مس، روی و آهن) و فلزات سم شناسی که هیچ گونه عملکرد بیولوژیکی ندارند (مانند آلومینیوم و سرب) تقسیم شوند. آلومینیوم به طور قابل توجهی در صنایعی مانند غذاهای فرآوری شده، آرایشی و بهداشتی، آماده سازی پزشکی، داروها و غیره استفاده می شود. در بدن، آلومینیوم به ترانسفرین پلاسما و مولکول های سیترات که می توانند واسطه انتقال آلومینیوم به مغز باشند، متصل می شود. مطالعات نشان داد که Al در نواحی قشر، هیپوکامپ و مخچه تجمع می یابد و باعث پیچ خوردگی معیوب پروتئین ها، تجمع و فسفریلاسیون پروتئین های بسیار فسفریله شده مانند پروتئین تاو می شود. سرب با محل اتصال فلزات زیستی مانند کلسیم رقابت می کند و می تواند به سرعت از سد خونی مغزی (BBB) عبور کند، جایی که می تواند تمایز عصبی و سیناپتوز را اصلاح کند و باعث آسیب شدید شود. مواجهه حاد با سرب با AD همراه بوده و باعث افزایش بیان  $\beta$ -سکرتاز و تجمع  $A\beta$  می شود. کادمیوم یک فلز محلول در آب سرطان زا است که می تواند از BBB عبور کند و باعث تجمع پلاک های  $A\beta$  در مغز شوند.

## ● عفونت ها:

عفونت های مزمن سیستم عصبی مرکزی (CNS) می توانند باعث تجمع پلاک های  $A\beta$  و NFT شوند، بنابراین، آنها جزو عوامل خطر در AD هستند. مطالعات دکتر Itzhaki نشان داد که DNA ویروس هرپس سیمپلکس (HSV-1) در بیماران دارای حامل آلل ApoE- $\epsilon 4$  یافت شد که خطر بالای ابتلا به AD را توضیح می دهد. HSV-1 می تواند در مغز تکثیر و منجر به فعال شدن پاسخ التهابی و افزایش رسوب  $A\beta$  شود. از سوی دیگر، نتایج مطالعه Miklossy و Balin's نقش عفونت های باکتریایی مزمن را در AD آشکار کرده است. به عنوان مثال، زوال عقل سیفلیس ناشی از باکتری اسپیروکت (Treponema pallidum)، که در قشر مغز تجمع یافته است، ضایعاتی شبیه به پیچیدگی های نوروفیبریلاری ایجاد کرد که منجر به اختلالات تخریب کننده عصبی شد. علاوه بر این، باکتری کلامیدیا پنومونی می تواند با فعال شدن آستروسیت ها و میکروگلیا های سیتوتوکسیک باعث ایجاد AD دیررس شود، تنظیم کلسیم و آپوپتوز را مختل کند و در نتیجه عملکرد شناختی را بدتر کند و خطر AD را افزایش دهد.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

فایزه آقائی



● بیماری های قلبی عروقی (CVDs):  
CVD ها به عنوان یک عامل خطر مهم برای AD شناخته می شوند، مانند سکته مغزی که با افزایش خطر زوال عقل به دلیل از دست دادن بافت عصبی همراه است، که اثر تخریبی را افزایش می دهد و بر پاتولوژی آمیلوئید و تاو تأثیر می گذارد. فیبریلاسیون دهلیزی همچنین باعث آمبولی می شود که منجر به سکته مغزی و کاهش حافظه و عملکردهای شناختی می شود. علاوه بر این، نارسایی قلبی بر عملکرد پمپاژ قلب تأثیر می گذارد و منجر به خون رسانی ناکافی به بدن و هیپوپرفیوژن مغز می شود که منجر به هیپوکسی و آسیب عصبی می گردد. فرضیه بیماری عروق کرونر قلب نشان می دهد که آترواسکلروز، بیماری شریان محیطی، هیپوپرفیوژن و آمبولی همگی با افزایش خطر AD مرتبط هستند. فشار خون بالا با ضخیم شدن دیواره عروق و باریک شدن لومن که جریان خون مغزی را کاهش می دهد همراه است و در موارد مزمن ممکن است باعث ادم مغزی شود که همگی به عنوان عوامل خطر AD و CVD نقش دارند. CVD یک عامل خطر قابل اصلاح است و با تمرکز بر رابطه آن با AD، مسیری برای پیشگیری و به تاخیر انداختن بیماری می توان به دست آورد.

## ● چاقی و دیابت:

چاقی اصطلاحی است که برای چربی بیش از حد بدن در افراد به دلیل مصرف کالری بیشتر از سوزاندن آنها استفاده می شود و با استفاده از شاخص توده بدنی (BMI) قابل محاسبه است. افزایش چربی بدن با کاهش خون رسانی مغز همراه است که باعث ایسکمی مغزی، از دست دادن حافظه و زوال عقل می شود. چاقی، رژیم غذایی ناسالم و سایر عوامل می توانند باعث اختلال در تحمل گلوکز (IGT) یا دیابت شوند که با هیپرگلیسمی مشخص می شود که بر بافت های محیطی و عروق خونی تأثیر می گذارد. هیپرگلیسمی مزمن می تواند در نتیجه افزایش تجمع آمیلوئید بتا، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و التهاب عصبی، اختلال شناختی ایجاد کند. چاقی با افزایش ترشح سیتوکین های پیش التهابی از بافت چربی مشخص می شود که باعث تحریک ماکروفاژها و لنفوسیت ها و در نهایت منجر به التهاب موضعی و سیستمیک می شود. این التهاب باعث افزایش مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی و در نتیجه هیپرگلیسمی می شود. چاقی یک عامل خطر شناخته شده برای دیابت نوع ۲، بیماری های قلبی عروقی و سرطان است که به عنوان عوامل خطر زوال عقل و AD شناخته می شوند. التهاب مغز باعث افزایش میکروگلیا و کاهش انعطاف پذیری سیناپسی و اختلال در نورونز می شود. میکروگلیا می تواند بر بستر گیرنده انسولین ۱ (IRS-1) تأثیر بگذارد و سیگنال دهی انسولین داخل سلولی را مسدود کند که نقش مهمی در سلامت عصبی دارد. بنابراین، تغییر در عملکرد انسولین می تواند منجر به تجمع  $A\beta$  شود و تخریب پروتئین تاو مرتبط با AD را کاهش دهد.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم



## درمان:

تاکنون، تنها دو دسته از داروها برای درمان AD تایید شده اند، از جمله مهارکننده های آنزیم کولین استراز و آنتاگونیست های (N-methyl d-aspartate (NMDA).

چندین فرآیند فیزیولوژیکی در AD سلول های تولید کننده Ach را از بین می برند. مهارکننده های استیل کولین استراز (AChEIs):

- برگشت پذیر
- غیرقابل برگشت
- شبه برگشت پذیر

با مسدود کردن آنزیم های کولین استراز (AChE) و بوتیریل کولین استراز (BChE) از تجزیه ACh جلوگیری می کنند که منجر به افزایش سطح ACh در فضای سیناپسی می شود.

فعال شدن بیش از حد NMDAR منجر به افزایش نفوذ Ca می شود که باعث مرگ سلولی و اختلال عملکرد سیناپسی می شود. آنتاگونیست NMDAR از فعال شدن بیش از حد گیرنده گلوتمات NMDAR و در نتیجه از هجوم  $Ca^{2+}$  جلوگیری می کند و فعالیت طبیعی آن را بازیابی می کند. این دو دسته دارو فقط در درمان علائم AD موثر هستند، اما بیماری را درمان یا پیشگیری نمی کنند.

فعالیت بدنی می تواند سلامت مغز را بهبود بخشد زیرا بیماری را با فعال کردن آنژیوژنز، نورونز و کاهش تولید  $A\beta$  کاهش می دهد.

رژیم غذایی مدیترانه ای، فعالیت های فکری و تحصیلات عالی همگی ممکن است پیشرفت بیماری آلزایمر و از دست دادن حافظه را کاهش دهند و ظرفیت مغز و عملکردهای شناختی را افزایش دهند. کنترل عوامل خطر قلبی عروقی می تواند عملکرد شناختی را افزایش دهد یا حفظ کند.

درمان علامتی بیماری آلزایمر:

۱. مهارکننده های کولین استراز:

سبب مهار تخریب استیل کولین در سیناپس ها می شوند که منجر به تجمع مداوم ACh و فعال شدن گیرنده های کولینرژیک می شود.

تاکرین (تتراهیدروآمینوآکریدین) اولین داروی مهار کننده کولین استراز مورد تایید FDA (سازمان غذا و دارو) برای درمان بیماری آلزایمر می شوند که با افزایش ACh در نورون های موسکارینی عمل می کند، اما بلافاصله پس از معرفی به دلیل سمیت کبدی و عدم فواید از بازار خارج شد.

سپس دونیزیل، ریواستیگمین و گالانتامین معرفی شدند و در حال حاضر برای درمان علامتی بیماران استفاده می شوند. استراتژی دیگری که ممکن است به درمان AD کمک کند.

۲. افزایش بازجذب کولین و افزایش سنتز استیل کولین:

این مورد را می توان با هدف قرار دادن ناقل کولین (CHT1) که مسئول تامین کولین برای سنتز ACh است، به دست آورد. توسعه داروهایی که قادر به افزایش CHT1 در غشای پلاسمایی هستند ممکن است به درمان بیماری آلزایمر در آینده تبدیل شوند.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

دونپزیل:

یک داروی اصلی برای درمان در نظر گرفته می شود. دونپزیل به طور برگشت پذیر به استیل کولین استراز متصل می شود. این دارو با عوارض جانبی کولینرژیک خفیف و گذرا که مربوط به سیستم گوارشی و عصبی است به خوبی تحمل می شود. لازم به ذکر است که دونپزیل برای درمان علائم آلزایمر مانند بهبود شناخت و رفتار، بدون پیشرفت بیماری استفاده می شود.

ریواستیگمین:

مهارکننده شبه برگشت ناپذیر استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز است. این دارو در موارد خفیف تا متوسط آلزایمر استفاده می شود. عملکردهای شناختی و فعالیت های روزمره زندگی را بهبود می بخشد.

مصرف خوراکی این دارو با عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ، سوء هاضمه، بی اشتها و کاهش وزن همراه است. در بسیاری از موارد، این عوارض دلیل اصلی قطع مصرف دارو هستند، اما به مرور زمان برطرف شده و در نتیجه تحمل دارو بیشتر می شود.

ریواستیگمین را می توان با چسب های ترانس درمال در حالت کنترل شده و مصرف مداوم دارو استفاده کرد؛ همچنین، پچ ها می توانند دوز کمتری را در مقایسه با قرص ها ارائه دهند که منجر به کاهش عوارض جانبی می شود. اکثر بیماران AD از دست دادن حافظه و مشکلات بلع رنج می برند که بر انطباق آنها در تجویز داروهای خوراکی در فواصل منظم تأثیر می گذارد.

گالانتامین (GAL):

یک داروی خط اول استاندارد برای موارد خفیف تا متوسط AD در نظر گرفته می شود. به صورت مهارکننده رقابتی AChE عمل می کند و می تواند به صورت آلوستریک به زیر واحد  $\alpha$  گیرنده های نیکوتین استیل کولین متصل شود و آنها را فعال کند. گالانتامین در بهبودی علائم رفتاری، فعالیت های روزمره زندگی و عملکرد شناختی با اثربخشی و تحمل خوب، مشابه سایر مهارکننده های AChE نقش دارد.

۳. آنتاگونیست های N-methyl d-aspartate:

اعتقاد بر این است که NMDAR نقش غالب در پاتوفیزیولوژی AD دارد. چندین آنتاگونیست غیررقابتی NMDAR توسعه یافته و وارد آزمایشات بالینی شده اند، با این حال، اکثر آنها به دلیل اثربخشی کم و عوارض جانبی شکست خوردند. ممانتین:

تنها داروی تأیید شده در دسته NMDAR می باشد.

ممانتین یک آنتاگونیست غیررقابتی با میل ترکیبی پایین NMDAR است که از فعال شدن بیش از حد سیستم گلوتامینرژیک در گیر در سمیت عصبی در موارد AD جلوگیری می کند.

ممانتین برای درمان AD متوسط تا شدید به تنهایی یا همراه با AChEI استفاده می شود. این دارو ایمن و به خوبی قابل تحمل است.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

تاو به طور طبیعی پایداری میکروتوبول ها و مسیرهای سیگنال دهی را تعدیل می کند. تغییر در ترکیب تاو منجر به تجمع می شود. بنابراین، پیشگیری از تجمع تاو به یک رویکرد جالب برای کشف دارو برای کاهش پیشرفت AD تبدیل می شود. مطالعات روی موش ها نشان داده است که الیگومرهای تاو باعث آسیب میتوکندری، اختلال در سیگنال دهی عصبی، از دست دادن سیناپسی و اختلال حافظه می شوند.

مهار کینازها مانند گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ ( $GSK3\beta$ ) می تواند هیپرفسفریلاسیون تاو را مهار کند و رسوب تاو را مسدود کند، از جمله تایدگلوسیب، ترکیب مشتق شده از تیزولیدین دیون، لیتیم، پیرازولوپیریدین ها، پیرازولوپیرازین ها، سدیم والپروات و ... می باشد.

یکی دیگر از مهارکننده های پروتئین کیناز سارا کاتینیب که با مهار تیروزین کیناز عمل می کند و نتایج خوبی در بهبود حافظه در موش های تراریخته نشان داده است و در حال حاضر در مرحله آزمایشی فاز دوم است.

۴. پروتئین های شوک حرارتی (Hsps):

علل اغلب بیماری های عصبی، تا خوردگی معیوب پروتئین است که منجر به مرگ سلولی می شود. HSP ها نقش اساسی در فرآیند تا شدن پروتئین ایفا می کنند و از سلول ها در برابر حوادث مضر مرتبط با استرس محافظت می کنند.

شکست این مکانیسم می تواند منجر به استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و بسیاری از شرایط دیگر شود که باعث آسیب، از دست دادن نورون ها و پیشرفت بیماری های عصبی می شود. HSP های مختلف می توانند فرآیند تجمع پروتئین های نادرست تا شده مانند پروتئین های آمیلوئیدوژنیک ( $A\beta$  و tau) را مسدود کرده و باعث تخریب آنها شوند.

Hsp60:

نقش مهمی در تا خوردگی پروتئین میتوکندری ایفا می کند. نقش آن در AD مشخص نیست، برخی بر این باورند که پروتئین نقش محافظتی دارد و برخی دیگر فکر می کنند که اثر مضر دارد که می تواند توسط میکروگلیا فعال شده بیش از حد بیان شود و باعث افزایش فاکتورهای التهابی مانند TLR-4 شود و مرگ سلول های عصبی را تحریک کند. بنابراین، مهار میکروگلیا فعال شده و بیان Hsp60 یک استراتژی امیدوارکننده برای پیشگیری از بیماری های عصبی است. ترکیباتی که Hsp60 را مهار می کنند:

میزوربین، پیرازولوپیریمیدین، avrainvillamide و epolactaene

با این حال، نقش Hsp60 در AD بحث برانگیز است و نیاز به تحقیقات بیشتری برای درک نقش آن وجود دارد.

Hsp70:

مطالعات نشان داده است که Hsp70 به  $A\beta_{42}$  متصل می شود و از تجمع آن جلوگیری می کند. Hsp70 با فعال کردن میکروگلیا، آنزیم تجزیه کننده انسولین و فاکتور رشد تومور- $\beta 1$  عمل می کند که بتا آمیلوئیدها را تجزیه می کند و از اختلالات حافظه جلوگیری می کند.

استفاده از این ترکیب به دلیل توقف عوارض جانبی سمیت و نفوذ کم BBB یا سد خونی مغزی متوقف شد.

Hsp90:

فسفوریللاسیون تاو و فسفوریللاسیون را تنظیم می کند. مهار Hsp90 منجر به کاهش فسفوریللاسیون تاو به دلیل کاهش تاو کینازها می شود.

# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم

مهارکننده‌های Hsp90 برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما اخیراً به عنوان درمان امیدوارکننده برای AD در نظر گرفته می‌شوند.

رادسیکل و ژلدانامیسین مهارکننده‌های Hsp90 هستند.

ژلدانامیسین (GA) یک ترکیب ضد قارچی طبیعی و اولین مهارکننده Hsp90 می‌باشد. مطالعات روی این مهارکننده به دلیل سمی بودن آن متوقف شد.

از سوی دیگر، AAG-17 یک مشتق GA با سمیت کمتر و نمایه فارماکوکینتیک بهتر است که با القای سایر HSP ها بهبود خوبی در عملکرد شناختی نشان داد.

Pochoxime C OS47720 یک مهارکننده Hsp90 قابل نفوذ در CNS است که هنگام آزمایش در موش اثرات خوبی را نشان داد. مطالعات نشان داد که OS47720 با تقویت عملکرد سیناپسی از طریق فعال سازی فاکتور شوک حرارتی (HSF-1) و رویدادهای رونویسی وابسته عمل می‌کند.

مطالعات ترکیبی نشان می‌دهد که هدف قرار دادن HSPs یک استراتژی امیدوارکننده برای توسعه داروهایی با مکانیسم اثر جدید برای کاهش سطوح تاو بیماری زا و بازگرداندن هموستاز طبیعی تاو است.

۵. پروتئین مرتب سازی واکولار ۳۵ (VPS35):

تجمع پروتئین‌ها در سلول‌های عصبی و گلیال منجر به اختلال در هموستاز پروتئین سلولی می‌شود. سیستم اندوزومی - لیزوزومی مسئول انتقال پروتئین‌ها برای بازیافت و تخریب است. هر گونه نقص در سیستم می‌تواند منجر به چندین بیماری مانند بیماری آلزایمر شود. رتروم مجموعه‌ای از پروتئین‌های تنظیم کننده است که وظیفه انتقال مولکول‌ها از آندوزوم به شبکه گلژی را بر عهده دارند. از دست دادن عملکرد رتروم منجر به کاهش VPS35 می‌شود که می‌تواند تشکیل  $\beta$  را افزایش دهد که اختلالات شناختی و اختلال عملکرد سیناپسی ایجاد شود. بنابراین VPS35 یک هدف درمانی امیدوارکننده مهم در درمان AD است.

ترکیبات طبیعی:

مطالعات اخیر نشان داده است که ترکیبات طبیعی دارای یک اثر محافظت کننده عصبی هستند.

نیکوتین اولین ترکیب طبیعی بود که در آزمایش‌های بالینی AD وارد شد، سپس ترکیبات دیگری مانند ویتامین‌های C، E و D به دلیل نقش محافظتی در برابر التهاب عصبی و آسیب اکسیداتیو مورد توجه بیشتری قرار گرفتند. اخیراً، بریواستاتین، یک عصاره لاکتون ماکرولیدی از *bryozoan Bugula neritina*، ارزیابی شده است و توانایی القاء فعالیت  $\alpha$ -سکرتاز، کاهش تولید  $\beta$  و افزایش یادگیری و حافظه را در مدل موش AD نشان داده است. سایر ترکیبات طبیعی مورد استفاده در طب عامیانه (طب سنتی چینی (TCM)) پتانسیل زیادی در درمان بیماری AD با عمل بر روی مکانیسم‌های مختلف نشان دادند.



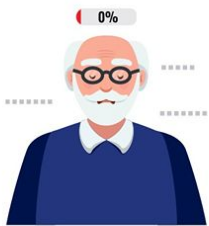
# آنچه باید در مورد آلزایمر بدانیم



Confusion with time or place



Difficulty with words



Apathy



Dizziness



Memory loss



Difficulties solving simple tasks



## RISC FACTORS

65+

Age



Head trauma



Heredity



Smoking



High blood pressure

# سطوح آلزایمر

زهرا فرقانی، افروز ابراهیمی



بر اساس درجه‌ی اختلال شناختی (AD (Alzheimer Disease) اغلب به سه مرحله تقسیم می‌شود: مرحله‌ی پیش‌بالینی (preclinical) که با توانایی شناختی طبیعی مشخص می‌شود، مرحله‌ی پیش‌درومال (prodromal) که با اختلال شناختی خفیف (MCI یا Mild cognitive impairment) مشخص می‌شود، و مرحله‌ی زوال عقل با اختلال عملکردی. (۱)

شواهد همگرا از گروه‌های در معرض خطر ژنتیکی و افراد مسن از نظر بالینی طبیعی نشان می‌دهد که فرآیند پاتوفیزیولوژیک بیماری آلزایمر (AD) سال‌ها و حتی دهه‌ها، قبل از تشخیص زوال عقل بالینی آغاز می‌شود (۲).

در واقع بیماری آلزایمر (AD)، یک اختلال پیشرونده، با یک مرحله بدون علامت طولانی‌مدت و به دنبال آن یک مرحله پیش از زوال علامتی و در نهایت مرحله‌ی زوال عقل است. (۳)

بیماری آلزایمر، عامل اصلی زوال عقل است و به سرعت در حال تبدیل شدن به یکی از گران‌ترین، کشنده‌ترین و سنگین‌ترین بیماری‌های قرن حاضر است. (۴)

در سال ۲۰۱۸، سازمان بین‌المللی بیماری آلزایمر، شیوع زوال عقل را حدود ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان تخمین زد که پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۵۰ سه برابر شود و دو سوم آن‌ها در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط زندگی می‌کنند (۴) که می‌تواند منجر به بار سنگین مراقبت‌های بهداشتی در سطح جهانی با هزینه‌ی تخمینی ۱ تریلیون دلار تا سال ۲۰۵۰ شود. (۵)

طول مدت مراحل پیش‌بالینی، پرودرومال، دمانس خفیف و دمانس متوسط AD را با استفاده از یک مدل چندحالتی، بسته به سن، جنس، APOE ژنوتیپ، خط پایه tau-CSF و تنظیم، طول کل بیماری بین ۱۲ تا ۲۵ سال، مرحله‌ی پیش‌بالینی بین ۲ تا ۱۵ سال، مرحله‌ی پیش‌درومال بین ۳ تا ۷ سال، مرحله‌ی دمانس خفیف AD بین ۲ تا ۶ سال و مرحله‌ی دمانس متوسط AD بین ۱ تا ۷ سال تخمین زده شد. (۱)

برای مثال برای یک فرد ۷۰ ساله، تخمین مدت زمان ۱۰ سال برای مرحله‌ی پیش‌بالینی، ۴ سال برای مرحله‌ی پرودرومال، و ۶ سال برای مرحله‌ی زوال عقل بیماری آلزایمر، بیست سال بازه زمانی به خود اختصاص می‌دهد. (۴)

پیشرفت‌های اخیر در تصویربرداری عصبی، سنجش مایع مغزی-نخاعی (CSF) و سایر نشانگرهای زیستی، اکنون توانایی شناسایی شواهدی از فرآیند پاتوفیزیولوژیک AD را در داخل بدن فراهم می‌کند. داده‌های در حال ظهور در افراد مسن از نظر بالینی طبیعی نشان می‌دهد که شواهد نشانگر زیستی، تجمع آمیلوئید بتا (A $\beta$ ) با تغییرات عملکردی و ساختاری مغز مرتبط است که با الگوهای ناهنجاری مشاهده‌شده در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف (MCI) و زوال عقل AD مطابقت دارد. (۲)

علاوه بر این، مطالعات کوهورت بالینی نشان می‌دهد که ممکن است تغییرات شناختی بسیار ظریفی وجود داشته باشد که سال‌ها قبل از برآورده شدن معیارهای MCI قابل تشخیص است و پیشرفت به سمت زوال عقل AD را پیش‌بینی می‌کند. با این حال، هم‌چنین واضح است که برخی از افراد مسن با فرآیند پاتوفیزیولوژیک AD ممکن است در طول زندگی خود علامت دار نشوند. (۲)

بنابراین، تعریف بهتر نشانگر زیستی و/یا نمایه‌ی شناختی که پیشرفت را از مراحل پیش‌بالینی به مراحل بالینی MCI و دمانس AD به بهترین شکل پیش‌بینی می‌کند، بسیار مهم است. اگر بتوانیم ارتباط بین فرآیند پاتوفیزیولوژیک AD و ظهور سندروم بالینی را روشن کنیم، فاز طولانی پیش‌بالینی AD، یک فرصت حیاتی برای مداخله‌ی بالقوه با درمان اصلاح‌کننده‌ی بیماری فراهم می‌کند که برخی از افراد مسن با فرآیند پاتوفیزیولوژیک AD ممکن است در طول زندگی خود علائمی نداشته باشند.



بر اساس مدل دینامیکی که توسط آبشار آمیلوئید هدایت می‌شود، فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک AD چندین سال قبل از شروع علائم بالینی شروع می‌شود. (۳)

تعیین عواملی که به بهترین وجه، ظهور اختلال بالینی و پیشرفت به زوال عقل نهایی AD را پیش‌بینی می‌کنند و نشان دادن نمایه‌ی نشانگر زیستی که افرادی را که به احتمال زیاد از مداخله‌ی زودهنگام سود می‌برند را شناسایی می‌کند، حیاتی است. (۲)



استیج‌های آلزایمر :

مرحله‌ی پیش‌بالینی :

به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که علائم برای تشخیص بیماری انسانی ضروری نیست. دیابت نوع دوم، فشار خون بالا، نارسایی کلیوی و پوکی استخوان اغلب از طریق آزمایشات (یعنی نشانگرهای زیستی) شناسایی می‌شوند و درمان موثر می‌تواند از ظهور علائم جلوگیری کند. (۲)

بنابراین، ما باید پذیرای این ایده باشیم که AD می‌تواند روزی به صورت پیش‌بالینی با وجود شواهد نشانگر زیستی AD پاتوفیزیولوژیک تشخیص داده شود که ممکن است در نهایت درمان را قبل از شروع علائم، راهنمایی کند. (۲)

اولین مرحله‌ی بیماری آلزایمر (فاز سلولی) به موازات تجمع آمیلوئید  $\beta$  اتفاق می‌افتد و باعث گسترش پاتولوژی tau می‌شود. (۴)

اگرچه ما فرض می‌کنیم که اولین تغییر پاتولوژیک قابل تشخیص فعلی به شکل تجمع  $A\beta$  خواهد بود، ممکن است که تجمع  $A\beta$  برای ایجاد تظاهرات بالینی آلزایمر کافی باشد، اما کافی نیست. این احتمال وجود دارد که زوال شناختی تنها در شرایط تجمع  $A\beta$  به همراه اختلال عملکرد سیناپسی و/یا تخریب عصبی، رخ دهد. هم‌چنین ناشناخته باقیمانده است که آیا یک آستانه‌ی خاص یا توزیع منطقه‌ای آسیب‌شناسی AD و یا ترکیب خاصی از ناهنجاری‌های نشانگر زیستی وجود دارد که به بهترین شکل ظهور علائم بالینی را پیش‌بینی می‌کند. (۲)

ما هم‌چنین می‌دانیم که برخی از افراد می‌توانند تمام ویژگی‌های تشخیصی نوروپاتولوژیک AD را در کالبدشکافی نشان دهند اما هرگز در طول زندگی خود زوال عقل را بروز نمی‌دهند. هم‌چنین ممکن است برخی افراد به دلیل ذخیره‌ی شناختی یا مغزی، عوامل ژنتیکی محافظ یا محیطی نسبت به AD پاتولوژیک مقاوم باشند. (۲)

اما به این معنی نیست که همه‌ی افرادی که شواهدی از آسیب‌شناسی اولیه‌ی AD دارند، لزوماً به سمت زوال عقل بالینی AD پیشرفت می‌کنند. افرادی که مدل پیشنهادی AD، تجمع پپتید  $A\beta$  را به عنوان یک رویداد اولیه کلیدی در فرآیند پاتوفیزیولوژیک AD مشاهده می‌کند. با این حال، ما اذعان داریم که علت AD نامشخص است و برخی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که تغییرات سیناپسی، میتوکندریایی، متابولیکی، التهابی، عصبی، اسکلت سلولی و سایر تغییرات مرتبط با سن ممکن است نقشی زودتر یا مرکزی تر از پپتیدهای  $A\beta$  داشته باشند. (۲)

مرحله پرودرومال :

اختلال شناختی خفیف (MCI) وضعیتی که مقدم بر زوال عقل است اما لزوماً به آن تبدیل نمی شود. (۶) دردهه های گذشته توصیه های متفاوتی برای prodromal AD ارائه شده است. در ابتدا، AD پیش درومال به عنوان مرحله پیش دمانسی علامت دار AD تعریف شد که عمدتاً به MCI اشاره می کند. بیماران مبتلا به MCI اساساً بر اساس معیارهای پیشنهادی پترسن (Petersen) و همکاران تشخیص داده می شوند، که عبارتند از: شکایت از دست دادن حافظه، اختلال شناختی عینی در حوزه های منفرد یا چندگانه، متناسب با سن و تحصیلات؛ حفظ استقلال در توانایی های عملکردی و عدم رعایت معیارهای زوال عقل، مانند راهنمایی تشخیصی و آماری اختلالات روانی، با این حال، به دلیل گستره وسیع و عدم وجود نشانگرهای زیستی خاص، شناسایی AD پرودرومال ناهمگنی نسبتاً زیادی دارد. اخیراً، با پیشرفت های بیومارکرهای متمایز و قابل اعتمادی که از آسیب شناسی AD حمایت می کنند، احتمال دستیابی به تشخیص دقیق AD پیش درومال بیشتر شده است.

AD پرودرومال مستلزم علائم بالینی و وجود حداقل یک نشانگر زیستی منعکس کننده آسیب شناسی آلزایمر است. به طور کلی در نظر گرفته می شود که معمولاً از دست دادن حافظه اپیزودیک، همراه با شواهد نشانگر زیستی از CSF یا تصویربرداری PET، یا Positron Emission Tomography را با دقت بالاتری در مرحله پرودرومال تشخیص می دهد. (۵)

مرحله دمانس یا زوال عقل:

زوال عقل اغلب به عنوان یک اختلال شناختی پیشرونده که منجر به از دست دادن عملکرد مستقل میشود، تعریف می شود. اکثر پزشکان با الگوی معمول بیماری آلزایمر فراموش شده، شایع ترین تظاهرات تخریب کننده عصبی زوال عقل، آشنا هستند. با این حال، تظاهرات دمانس غیر معمول، از جمله انواع آلزایمر غیر معمول، ممکن است حتی برای پزشکان با تجربه یک چالش تشخیصی باشد. (۷)

فرد مبتلا به زوال عقل دیگر کاملاً مستقل نیست و این از دست دادن استقلال ویژگی اصلی است که زوال عقل را از اختلال شناختی خفیف متمایز می کند. (۴)

این دمانس شامل بیماری بدن لوی (Lewy Body)، فراموشی پیشانی گیجگاهی، فلج فوق هسته ای پیش رونده، سندروم کورتیکوبازال aphasia corticobasal پیش رونده اولیه و دمانس اولیه پیش رونده سریع است. (۷)

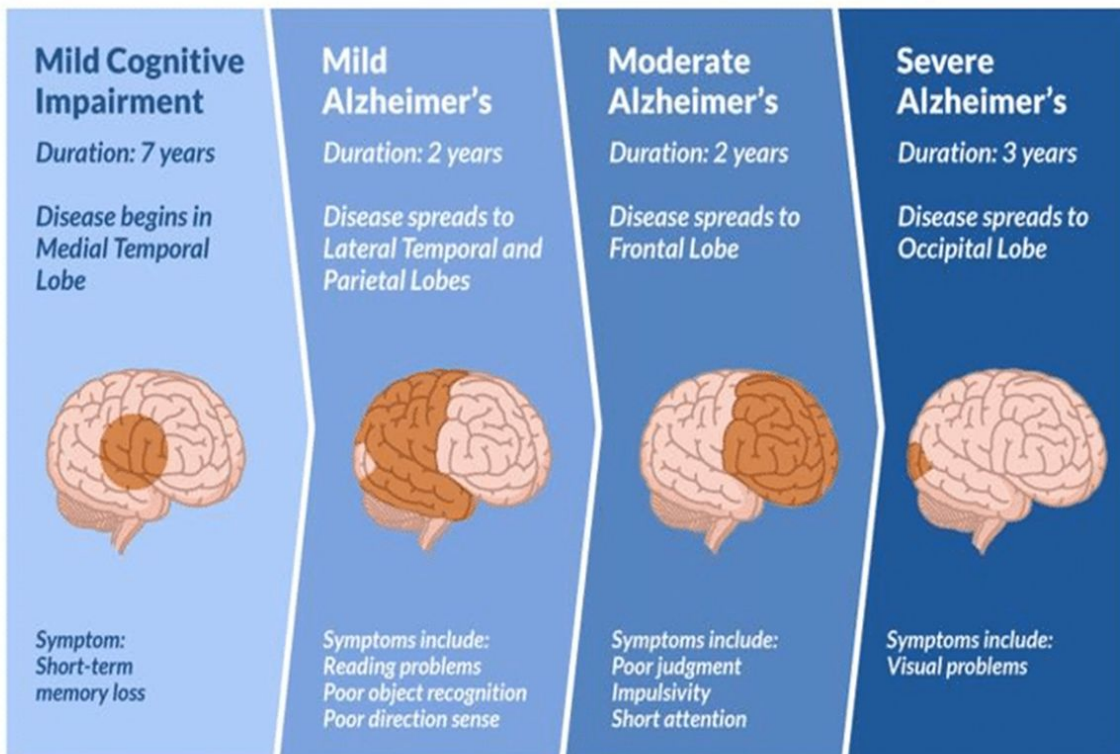
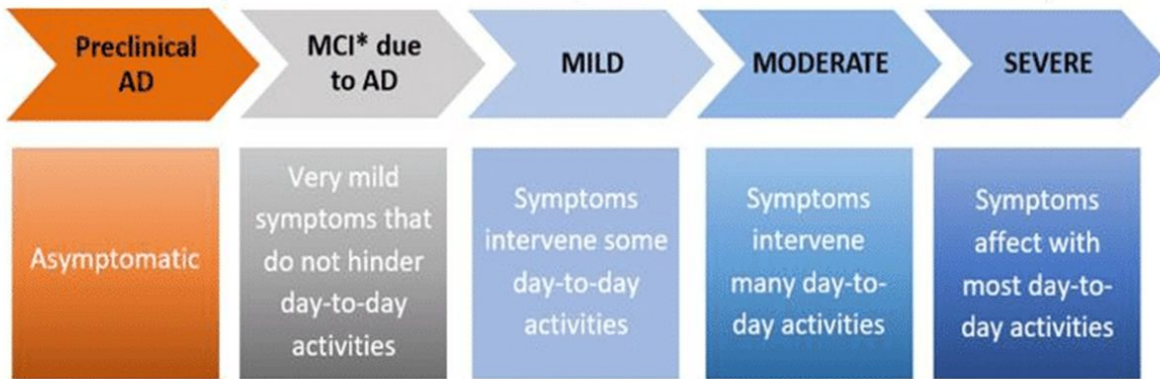
• بیماری آلزایمر غیر معمول: Alzheimer Disease با شروع زود هنگام یا Early-onset AD (EOAD)، که در سنین زیر ۶۵ سال رخ می دهد، معمولاً دارای یک سندرم بالینی مشخص است، با افزایش اختلالات در وظایف بینایی، توجه و اجرایی به جای یک سندرم فراموشی غالب. علاوه بر این، بیماران مبتلا به EOAD ممکن است در تصویربرداری آتروفی فرونتال، جداری، اکسیپیتال و تمپورال گسترده تری نسبت به موارد معمولی AD داشته باشند که معمولاً آتروفی گیجگاهی و جداری داخلی دارند. (۷)

منابع

1. L, Sikkes SAM, van den Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement*. ۲۰۱۹;۱۵(۷):۸۸۸-۸۹۸. Doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001
2. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. ۲۰۱۱;۷(۳):۲۸۰-۲۹۲. Doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
3. Parnetti L, Chipi E, Salvadori N, D'Andrea K, Eusebi P. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. ۲۰۱۹;۱۱(۱):۷. Published ۲۰۱۹ Jan ۱۵. Doi:10.1186/s13195-018-0459-7
4. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. ۲۰۲۱;۳۹۷(۱۰۲۸۴):۱۵۷۷-۱۵۹۰. Doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
5. Sheng C, Huang Y, Han Y. Dissection of prodromal Alzheimer's disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. ۲۰۱۸;۲۳(۷):۱۲۷۲-۱۲۹۱. Published ۲۰۱۸ Jan ۱. doi:10.2741/4643
6. Bringas S, Salomón S, Duque R, Lage C, Montaña JL. Alzheimer's Disease stage identification using deep learning models. *J Biomed Inform*. ۲۰۲۰;۱۰۹:۱۰۳۵۱۴. Doi:10.1016/j.jbi.2020.103514
7. Ljubenkov PA, Geschwind MD. Dementia. *Semin Neurol*. ۲۰۱۶;۳۶(۴):۳۹۷-۴۰۴. Doi:10.1055/s-0036-1585۰۹۶

# سطوح آلزایمر

Dementia and cognitive impairment due to Alzheimer's disease



# معرفی چهار تن از دانشمندان برجسته در زمینه تحقیقات بیماری‌های نورودژنراتیو و آلزایمر

علیرضا اکبری

پروفسور Christian Haass



پروفسور Christian Haass، بیوشیمیست آلمانی که به صورت تخصصی در زمینه بیوشیمی متابولیک و نوروساینس فعالیت می‌کرد، در ۱۹ دسامبر ۱۹۶۰ در Mannheim آلمان متولد شد. وی از سال ۱۹۸۱ تا ۱۹۸۵ در رشته بیولوژی در دانشگاه Ruprechts-Karl تحصیل کرد و در ادامه تحصیلات post-doctoral fellow را در سال ۱۹۹۲ در دانشکده پزشکی Harvard به اتمام رساند. از جمله موقعیت‌های آکادمیک وی می‌توان به استادیار نورولوژی در دانشگاه Harvard، استاد بیولوژی مولکولی در Harvard Central Institute of Mental Health, Mannheim و پروفسور بیوشیمی و رئیس دپارتمان بیوشیمی مولکولی در (LMU, Munich) Biomedical Center اشاره کرد.

تخصص کاری وی در بیولوژی مولکولی و بیولوژی سلولی آلزایمر و پارکینسون است و در حوزه فعالیت خود، جوایز متعددی از جمله Ernst Jung Prize (۲۰۰۲)، Potamkin Prize (۲۰۰۲)، Gottfried Wilhelm Leibniz Prize (۲۰۰۲)، Metlife Foundation Award for Medical Research in Alzheimer's (۲۰۰۲) و Brain Prize (۲۰۱۵) و (۲۰۱۸) را دریافت کرده است.

## پروفسور John Hardy



پروفسور John Hardy که در ۹ نوامبر ۱۹۵۴ متولد شده است، متخصص ژنتیک انسانی و بیولوژی مولکولی می‌باشد. در اواخر دهه‌ی ۱۹۶۰، در کالج St Ambrose پذیرفته شد، جایی که علاقه‌اش به بیوشیمی توسط معلم بیولوژی اش، آقای Cox مورد تشویق قرار گرفت. وی عنوان بالاترین درجه‌ی علمی University of Leeds را کسب کرد و PHD خود را در Imperial College London در سال ۱۹۸۱ با تحقیق بر روی دوپامین و فارماکولوژی آمینواسید به اتمام رساند. در سال ۱۹۸۵، استادیار بیوشیمی در St. Mary's Hospital, Imperial College London شد و آن جا شروع به مطالعات ژنتیک درباره‌ی بیماری آلزایمر کرد.

در بین افتخارات و جوایز وی، می‌توان به Breakthrough Prize in Life Sciences برای تشریح کردن علت بیماری آلزایمر، پارکینسون و زوال عقل فرونتوتمپورال ، Metlife Prize برای تحقیق درباره‌ی آلزایمر و Potamkin Prize برای تحقیق درباره‌ی اولین موتاسیون ژنتیک در ژن آمیلوئید موثر در بیماری آلزایمر اشاره کرد. در سال ۲۰۰۹ برای Fellow of the Royal Society (FRS) برگزیده شد. او در ۲۰۲۲ New Year Honours برای خدمت به سلامت بشر در افزایش آگاهی ما درباره‌ی زوال عقل و بیماری‌های نورودژنرتیو، ترفیع داده شد.

## معرفی چهار تن از دانشمندان برجسته در زمینه تحقیقات بیماری‌های نورودژنراتیو و آلزایمر

### پروفسور Bart De Strooper



پروفسور Bart De Strooper مدرک پزشکی خود را در سال ۱۹۸۵ در KU Leuven، PHD را در ۱۹۹۲ و postdoc خود را در EMBL در Heidelberg آلمان در سال ۱۹۹۴ دریافت کرد. او از سال ۱۹۹۹ لیدر گروه و از ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ مدیر علمی گروه VIB مرکز بیولوژی بیماری‌ها در KU Leuven بوده است. در دسامبر ۲۰۱۶ او مدیر موسسه UK Dementia Research Institute در University College London شد.

علاقه‌ی تحقیقاتی او به سكرتازها، پروتئازهای است که پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) را می‌شکنند و منجر به پپتیدهای آمیلوئید می‌شوند. پپتید آمیلوئید، ماده‌ی اصلی تشکیل‌دهنده‌ی پلاک‌های مغز افراد مبتلا به آلزایمر است.

او به همراه Christian Haass در سال ۲۰۰۲ جایزه Potamkin را دریافت کرد. او در سال ۲۰۰۷ جایزه Metlife Foundation را برای تحقیقات پزشکی در زمینه‌ی بیماری آلزایمر به همراه Robert Vassar و Philip C. Wong دریافت کرد. او Brain Prize ۲۰۱۸ را با Christian Haass، John Hardy و Michel Goedert به اشتراک گذاشت. در نوامبر ۲۰۱۸ Strooper دکتر Expertscape را به عنوان یکی از برترین متخصصان بیماری آلزایمر در جهان معرفی کرد.



## معرفی چهار تن از دانشمندان برجسته در زمینه تحقیقات بیماری‌های نورودژنراتیو و آلزایمر

### پروفسور Michel Goedert



میشل گودرت، یک عصب‌شناس لوگزامبورگی-بریتانیایی و رئیس سابق نوروبیولوژی در آزمایشگاه بیولوژی مولکولی MRC است. گودرت در لوگزامبورگ به دنیا آمد و بزرگ شد. پس از پایان تحصیلات پزشکی خود در دانشگاه بازل در سال ۱۹۸۶، در آزمایشگاه شورای تحقیقات پزشکی زیست‌شناسی مولکولی وابسته به دانشگاه کمبریج شروع به کار کرد. گودرت جایزه بنیاد Metlife را برای تحقیقات پزشکی در بیماری آلزایمر در سال ۱۹۹۶، جایزه پوتامکین در سال ۱۹۹۸ و جایزه بزرگ اروپا برای تحقیقات در زمینه آلزایمر را توسط بنیاد تحقیقات بیماری آلزایمر در سال ۲۰۱۴ دریافت کرد. در سال ۲۰۱۸ او یکی از چهار دریافت‌کننده‌ی جایزه‌ی گریت بود. جایزه‌ی تحقیقات مغز اروپا Lundbeck با استناد به "برای تحقیقات پیشگامانه آن‌ها در مورد اساس ژنتیکی و مولکولی بیماری آلزایمر، با پیامدهای گسترده برای توسعه مداخلات درمانی جدید و همچنین برای درک سایر بیماری‌های عصبی مغز" را دریافت کرد. در سال ۲۰۱۹ او مدال سلطنتی و جایزه‌ی بنیاد خیریه Rainwater برای نوآوری برجسته در تحقیقات اختلالات عصبی را دریافت کرد. زمینه‌ی تحقیقاتی گودرت، تکنیک‌های بیوشیمیایی، بیولوژیکی مولکولی و ساختاری را برای بررسی بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی رایج، از جمله آلزایمر و پارکینسون، ترکیب می‌کند. تحقیقات او بر روی انکلیوزن‌های رشته‌ای غیرطبیعی که پارکینسون و آلزایمر را مشخص می‌کنند، متمرکز بود و نشان داد که فیلامنت‌های درون‌سلولی این بیماری‌ها از پروتئین آلفا سینوکلئین یا tau ساخته شده‌اند. تیم گودرت، جهش‌هایی را در MAPT، ژن tau، شناسایی کردند که منجر به ایجاد اشکال ارثی نادری از دمانس فرونتوتیمپورال با انکلیوزن‌های tau می‌شود و نقش مرکزی را برای اسمبلی (assembly tau) در این بیماری ایجاد می‌کند.

# معرفی واحد فناوری کمیته تحقیقات

آقای رحیمی



فناوری بدنه‌ای از دانش بوده و مفهوم بسیار گسترده‌ای دارد. می‌توانیم فناوری را در قالب محصولات، فرایندها، یا سازمان‌ها توصیف کنیم. از فناوری برای گسترش توانایی‌های مان استفاده می‌کنیم و همین مسئله باعث می‌شود انسان‌ها به مهم‌ترین بخش از سامانه‌ی فناوری تبدیل شوند. فناوری به عنوان کاربرد علم در حل مشکلات تلقی می‌شود. ولی لازم است بدانید فناوری و علم موضوعاتی مختلف هستند که برای انجام وظیفه‌ای خاص یا حل مشکلی ویژه دست به دست هم می‌دهند.

از فناوری در کار، استخراج مواد، برقراری ارتباط، حمل و نقل، یادگیری، تولید، خلق مصنوعات، امنیت داده‌ها، رشد کسب و کارها و بسیاری دیگر استفاده می‌کنیم. فناوری دانش انسانی است که شامل ابزارها، مواد، و سامانه‌ها می‌شود. کاربرد فناوری به ایجاد مصنوعات و محصولات منتج شده و اگر به خوبی به کار گرفته شود، می‌تواند برای انسان‌ها دارای مزیت باشد.

برای دستیابی به این تکنولوژی‌ها و استفاده از فناوری‌های روز که بومی شده باید ایده‌های نوآورانه داده شود و پرورش پیدا کند، به همین منظور کارگروه فناوری برای سامان‌دهی و جهت دادن به این موارد تشکیل شده است. کارگروه فناوری شاخه‌های عملکردی مختلفی همچون فناوری در سلامت، فناوری در نانو و ... را شامل می‌شود. از مهم‌ترین وظایف این کارگروه شناسایی دانشجویان با ایده‌های نو و فناوریانه است، البته فراهم کردن بستری مناسب برای پرورش و اجرایی کردن ایده‌ها از جمله اقداماتی است که اهمیت بالایی دارد. ایجاد پل ارتباطی بین مراکز دانش‌بنیان با دانشجویان برای رشد و تحول علم و فناوری در سطح دانشگاهی، کشوری و حتی بین‌المللی از ملزوماتی است که قطعاً مورد توجه کارگروه فناوری می‌باشد. البته در کنار این موارد تشویق دانشجویان خوش‌فکر و آموزش آن‌ها برای رسیدن به ایده‌هایی نو و پخته در دستور کار اصلی قرار دارد.

از دیگر وظایفی که می‌توان به آن اشاره کرد تدوین برنامه‌های کوتاه‌مدت، میان مدت و بلندمدت آموزشی، پژوهشی و نوآورانه است و در کنار آن تعیین اولویت‌های تحقیقاتی و فناوری بر مبنای شناسایی نیازها و توانایی‌های دانشجویان و دانشگاه هم لازم می‌باشد. نظارت بر فعالیت‌های علمی و نوآورانه در چارچوب مصوبات شورای علوم، تحقیقات و فناوری هم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که از وظایف کارگروه فناوری است تا فعالیت‌ها به درستی انجام شود و به نتیجه مطلوب برسند.



برنامه‌ها و اهدافی که کارگروه فناوری تهیه کرده و به دنبال تحقق آن‌ها است شامل موارد زیر است:

۱. تبلیغ و تشویق دانشجویان برای همکاری با کارگروه:

یکی از اهداف اولیه و مهم ما تبلیغ و تشویق دانشجویان برای همکاری با کارگروه فناوری است، تا دانشجویان ایده‌پرداز و حتی دانشجویان علاقمند از تمام دانشکده‌ها شناسایی شوند.

۲. برگزاری وبینارهای آموزشی و انگیزشی:

موضوعات این وبینارها شامل آشنایی با کارگروه فناوری و آموزش رسیدن به ایده‌ها و طرح‌های نو می‌باشد. وبینارهای آموزشی به منظور رشد و پرورش ایده‌ها برای دانشجویان علاقمند و مستعد برگزار می‌شود که بسیار تاثیر بالایی دارد و خط فکری تازه و مناسبی را برای دانشجو ترسیم می‌کند تا ایده‌های پخته و واقع‌گرایانه‌ای را ارائه کند.

۳. بازدید از مراکز دانش‌بنیان:

بازدید از مراکز دانش‌بنیان، مراکز رشد و مراکز تحقیقاتی صرف نظر از این که دانشجویان را با نکات و تجربیات پژوهشی و امور فناورانه آشنا می‌کند، از نظر انگیزشی و روحیه هم‌افراد را ارتقاء می‌دهد و برای رسیدن به اجرایی شدن ایده‌های خود مصمم خواهند شد. اولین مرکزی که هماهنگی‌ها برای بازدید از آن در حال انجام است، باریج اسانس کاشان می‌باشد.

۴. تشکیل هسته‌های مختلف فناوری:

• اساسی‌ترین اقدامی که در حال فراهم کردن مقدمات و بستر آن هستیم، برگزاری یک فراخوان دانشجویی برای افرادی است که دارای ایده‌های فناورانه هستند و حتی افرادی که مستعد و علاقمند ورود به این عرصه می‌باشند نیز مد نظر ما قرار دارند.

• در این مرحله امری که اهمیت پیدا می‌کند طبقه‌بندی ایده‌ها و دانشجویان هر دانشکده است، که باعث می‌شود در هنگام آموزش و ورود به فاز اجرایی ایده‌ها، نظم و سامان‌دهی مناسبی وجود داشته باشد.

• برگزاری وبینارهای توجیهی و منتور محور برای جهت دادن به خط فکری دانشجویان منتخب در فراخوان و فراهم کردن بستر مناسب برای رسیدن ایده‌ها به مرحله نهایی، ثبت و تجاری سازی آن‌ها.

• اولویت‌بندی اجرای ایده‌ها مهم است و بر اساس نیاز کشور به خصوص نظام سلامت می‌باشد.

• در انتهای مسیر هم معرفی دانشجویان و ایده‌های آن‌ها به مراکز دانش‌بنیان و مراکز رشد برای ارتقاء و توسعه بهتر و بیشتر انجام خواهد گرفت.

۵. برگزاری مسابقه ایده‌های نوآورانه:

از برنامه‌های جذاب کارگروه فناوری، برگزاری مسابقه‌ی ایده‌های نوآورانه درون دانشگاهی و در مراحل بعدی مسابقه ایده‌های نوآورانه برون دانشگاهی است. این مسابقات نتنها جنبه‌ی انگیزشی دارند بلکه سبب شناسایی افراد ایده‌پرداز و حتی علاقمند در این زمینه می‌شوند.

# معرفی راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی

علیرضا اکبری - کارشناسی پرستاری



در ماهنامه‌های قبلی کنکاش، ما به بررسی اخلاق در پژوهش و کسب رضایت آگاهانه پرداختیم. در ادامه‌ی موضوع اخلاق در پژوهش در این نسخه از کنکاش به بررسی اخلاق در انتشار آثار پژوهشی پزشکی و معرفی راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی می‌پردازیم.

با توجه به رشد روزافزون دانش پزشکی و انجام گسترده‌ی پژوهش‌ها در این زمینه، رعایت استانداردهای اخلاقی در تمام مراحل پژوهش از طراحی تا اجرا و انتشار نتایج پژوهش‌های زیست-پزشکی، دغدغه‌ی اصلی همه‌ی ذی‌نفعان از جمله سیاست‌گذاران، سردبیران نشریات و پژوهشگران حیطه‌ها و رشته‌های مختلف علوم پزشکی است. در این راستا، فعالیت‌های فراوانی در سطح بین‌الملل از جمله فعالیت‌های کمیته‌ی بین‌المللی اخلاق در نشر و یا کمیته‌ی بین‌المللی سردبیران نشریات پزشکی در جهت ارتقای فرهنگ رعایت اصول اخلاقی در انتشار پژوهش‌های پزشکی صورت گرفته است.

در سطح ملی نیز کمیته‌ی ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست-پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در جهت ایجاد شفافیت، وحدت در رویه‌ی کشور و هماهنگی بیشتر با استانداردهای جهانی، یک راهنمای ملی تحت عنوان راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی تدوین و تصویب نموده است.

این راهنمای ۱۲ صفحه‌ای در سه فصل تدوین شده است که شامل:

فصل اول: شرایط نویسندگی مقالات و آثار علمی که شامل ۴ شرط می‌باشد که فرد تحت عنوان نویسنده به طور هم‌زمان باید آن‌ها را داشته باشد.

فصل دوم: مصادیق تخلف پژوهشی در گزارش و انتشار آثار پژوهشی که شامل ۱۲ ماده‌ی قانونی و ۱۲ تبصره‌ی قانونی می‌باشد.

فصل سوم: اصول اخلاقی در سردبیری و داوری نشریات علمی-پژوهشی که شامل ۲۹ ماده‌ی قانونی و ۲۳ تبصره‌ی قانونی می‌باشد

هرگونه تخطی از استانداردها و مفاد راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی، مصداق تخلف پژوهشی محسوب می‌شود. کمیته‌هایی که بر اساس دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی ابلاغ شده در شهر یورماه یک هزار و سیصد و نود و چهار و قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه‌ی آثار علمی مصوب سی و یکم مرداد ماه یکهزار و سیصد و نود و شش مجلس شورای اسلامی مجاز به رسیدگی به سوءرفتارهای پژوهشی هستند، الزامی است این راهنما را در موارد مربوطه، مبنای قضاوت در مورد شکایات واصله و موارد در دست بررسی قرار دهند. دبیرخانه‌ی کمیته‌ی ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست-پزشکی وزارت متبوع، مسئولیت نظارت بر حسن اجرای این راهنما را به عهده دارد.

در فصل‌های بعدی مجله‌ی کنکاش به بررسی دقیق‌تر جزئیات اخلاق در پژوهش و بیان مسائلی چون شرایط نویسندگی و تخلفات پژوهشی و ... می‌پردازیم.

هم‌چنین شما می‌توانید با مراجعه به سامانه‌ی ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست-پزشکی به آدرس <https://ethics.research.ac.ir> در بخش آیین‌نامه‌ها و راهنماهای اخلاقی عمومی و اختصاصی به متن کامل راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی دست یابید.

منابع: سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی، آیین‌نامه‌ها، راهنماهای اخلاقی عمومی و اختصاصی <https://ethics.research.ac.ir>

اصطلاح "علوم انسانی پزشکی" - در معنای اصلی خود - به یک رشته‌ی بین رشته‌ای در رابطه‌ی پزشکی و همه‌ی رشته‌های دانشگاهی مربوط به انسان‌ها اعم از فردی یا جمعی اشاره دارد. گریوز و ایوانز، علوم انسانی پزشکی را به عنوان پاسخ نسل دوم به کاستی‌های یک فرهنگ پزشکی تحت سلطه‌ی رویکردهای علمی، فنی و مدیریتی توصیف می‌کنند. به گفته‌ی گریوز و ایوانز، اولین پاسخ در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ ظاهر شد و به ظهور جامعه‌شناسی پزشکی و تاریخ اجتماعی پزشکی منجر شد. آن‌ها علوم انسانی پزشکی را "افزودنی" توصیف می‌کنند، به معنای "تکمیل علم و فناوری پزشکی از طریق دیدگاه متضاد هنر و علوم انسانی، اما بدون این که هیچ یک از طرفین بر دیگری تاثیر بگذارد" یا "یکپارچه" به معنای تمرکز مجدد "کل". پزشکی در رابطه با درک این که انسان کامل بودن چیست. در حالی که نویسندگان با این تعریف یکپارچه موافق هستند، در گفتمان عامه از آن، دیگر به این روش استفاده نمی‌شود، زیرا در نوعی پاسخ نسل سوم، علوم انسانی پزشکی اکنون عمدتاً توسط دیدگاه‌های اخلاق زیستی هدایت می‌شوند (مقایسه کنید: بخش علوم انسانی پزشکی و اخلاق زیستی - دانشگاه مرکز پزشکی روچستر) - توسعه‌ای که تمایل دارد رویکرد کل‌نگر اساسی را نسبت به فرد بیمار محدود کند. علوم انسانی پزشکی یکپارچه باید تقویت شود زیرا «سلامتی بیش از نبود بیماری است. هم‌چنین بیش از یک پدیده‌ی بیولوژیکی است. ذاتاً اجتماعی، روانی، فرهنگی و تاریخی است.»

هدف اصلی مازول آموزش علوم انسانی پزشکی، افزایش درک دانشجویان از تجربیات بیماری فردی بیماران و مراقبان و نیازهای متعاقب آن برای مراقبت‌های دارویی ماهر و اختصاصی بود.

در سال ۱۹۰۶ آلویس آلزایمر (۱۸۶۴-۱۹۱۵) مورد «آگوست دی» را در دانشگاه ارائه کرد. آلزایمر در سال ۱۹۰۱ با آگوست دتر در فرانکفورت ملاقات کرد. این بیمار، آسیب حافظه، عقده‌ی آزار و اذیت، و تغییرات روانی را تجربه کرده بود. پس از مرگ او، آلزایمر و مدیر کلینیک سابقش، امیل سیولی (۱۸۵۲-۱۹۲۲) تصمیم گرفتند که مواد مغزی به آزمایشگاه آسیب‌شناسی روانی آلزایمر در مونیخ ارسال شود. کالبد گشایی مغز آگوست دتر، کوچک شدن قابل توجهی در اطراف و در سلول‌های عصبی مغز را نشان داد.

در سال ۱۹۱۰، امیل کریپلین (۱۸۵۶-۱۹۲۶) زوال عقل را به زوال عقل پیری و زوال عقل پیش از سالمندی طبقه‌بندی کرد. او در ویرایش هشتم کتاب روانپزشکی خود، بعد از آلویس آلزایمر که ویژگی‌های پاتولوژیک زوال عقل پیش از پیری را کشف کرده بود، برای اولین بار بیماری آلزایمر را بیماری «آلزایمر» نامید. با در نظر گرفتن زمان تظاهر، بیماری آلزایمر به زودرس یا دیررس طبقه‌بندی شد، اگرچه «از نظر آسیب‌شناسی روانی و مورفولوژیکی تفاوتی وجود ندارد.»

در اواخر دهه‌ی ۱۹۶۰، محققانی از جمله هانس لاتر، استاد بعداً روانپزشکی در دانشگاه فنی مونیخ، به «امکانات درمانی بیماری آلزایمر» و زوال عقل پیری اشاره کردند. تنها پس از آن بود که زوال عقل آلزایمر به موضوع اصلی روانپزشکی بالینی و علوم پایه تبدیل شد. اگرچه وظایف مرتبط پزشکی و جامعه پس از کار آلزایمر و سایر محققان اولیه تنها در دهه ۱۹۶۰ احیا شد، در عین حال پس از میلاد به طور کامل "به فراموشی سپرده نشد". در دوران نازی، این بیماران از جمله افرادی بودند که قربانی آن شدند.

در طول دهه‌ی گذشته، یادگیری مبتنی بر جامعه به عنوان یک استراتژی برای مشارکت دادن دانش‌آموزان در جوامع خود به عنوان بخشی از برنامه‌ی درسی دانشگاهی آن‌ها ظاهر شده است. دانش‌آموزان در فعالیت‌های سازمان‌دهی شده شرکت می‌کنند که اهداف مشخص شده‌ی دوره و نیازهای جامعه را برآورده می‌کنند. به عنوان مثال، در یک دوره‌ی آموزشی میان‌رشته‌ای علوم انسانی پزشکی اخیر با عنوان «ادبیات و پزشکی در جامعه»، دانشجویان کارشناسی که ملزم به شرکت در یک پروژه‌ی آموزشی ۲۰ ساعته مبتنی بر جامعه بودند، حمایت عاطفی و لجستیکی را برای بیماران مبتلا به آلزایمر و خانواده‌هایشان ارائه کردند. یک کلینیک بهداشتی برای بی‌خانمان‌ها، به قربانیان خشونت خانگی در یک پناهگاه کمک می‌کرد و آموزش‌های بهداشتی را در مدارس دولتی محلی ارائه می‌کرد. دانش‌آموزان با تأمل در تجارب خود، در پرتو مطالب خواننده شده در کلاس و رشد شخصی خود، از ارتباط بین روش‌های علمی و تجربی دانش آگاه شدند و به متفکران انتقادی و شفا‌دهنده‌های همدل‌تر تبدیل شدند.

# بیمار به مثابه ی جسم یا انسان؟

فاطمه بیگری، پارسا سپهری

با پذیرفتن دیدگاه پدیدار شناختی می توانیم برای ورود به دنیای ناخوشی تلاش کنیم که بیمار در آن زندگی میکند به جای اینکه خود را در دنیایی محدود کنیم که پزشکان از بیماری توصیف می کنند. با افزایش نارضایتی از سیستم درمان و شکایت هایی مبنی بر بی توجهی پزشکان به بیمار سوالاتی در این زمینه پدید می آید که آیا راهی هست که در آن بتوان بر این ناکارآمدی فائق آمد؟ در این سیستم بیمار به مثابه ی چیست؟ انسان یا جسم؟ داستان از این قرار است که حدود ۵۰ سال پیش تا به امروز پزشکی به سمت درمان مولکولی و سلولی رفته است و با وجود پیشرفت های بسیارش باعث نادیده گرفته شدن بیمار شده است و امروزه به دنبال راهی برای حل این مشکل می باشند.

اولین مطلبی که بایستی توضیح داده شود تفاوت بین ناخوشی و بیماری است. ناخوشی (illness) چیزی است که توسط بیمار تجربه می شود و بسیاری از مواقع این مورد جسمانی نیست و مربوط به بعد روانی فرد می شود، بیماری (Disease) چیزی است که توسط پزشکی نامیده می شود که زمینه جسمانی دارد مثل سرطان، آسم، کرونا و...

بدهی ست که در نظام جزئی نگر و سیستم آموزشی خشک کنونی توجه اصلی در درمان بر جسم انسان و جزئیات اندام ها و نه کلیت وجودی او متمرکز باشد.

به دیگر سخن پزشکی علمی علاوه بر فروکاستن بیمار به جسم ماشین وار بیمار را به نوشتار ماشینی مطابق با آن فرو می کاهد که بطور معمول جایگزین حضور جسمانی خود بیمار می شود. درست است که با نگاهی ساده انکارانه و مهندسی شده به بیمار و خلاصه کردن او در جسم و ارگان هایش، می توانیم در راستای پیشرفت علم پزشکی گام های بزرگی برداریم همانگونه که تا بدین جا به دستاوردهای قابل ملاحظه ای رسیده ایم اما همه ی ماجرا این نیست.

میدانیم که موجود زنده چیزی بیشتر از مجموع بخش های تشکیل دهنده اش است و ویژگی هایی دارد که ناشی از ارتباط این بخش ها با یکدیگر و سازمان یافتگی آنهاست. همان طور که وبر گفته است جزء برابر کل نیست.

به عبارتی پزشکی بر مبنای انتظارات و ارزش های اجتماعی پیش می رود، به طور مثال امروزه با توجه به نزدیک شدن به منفی شدن درصد رشد جمعیت در ایران توجه بسیاری به درمان نازایی و امور مربوطه به آن شده و از امور مرتبط با پیشگیری از بارداری جلوگیری می شود. در مثالی دیگر امروزه با توجه به افزایش سرطان ها پزشکی و تحقیقات وابسته به آن توجه ویژه ای به این موضوع دارد. منظور از در نظر داشتن بیمار در نظر گرفتن ارزش های فردی، اجتماعی، فرهنگی و جغرافیایی و سیاسی و حتی جنسیتی و... را در نظر داشته باشیم.

ازین رو بدن واحد زنده ی یکپارچه ایست که به سادگی به جسم و ذهن قابل بخش پذیری نیست و نمی توان به سادگی تاثیر ذهن بر جسم و درهم تنیدگی این دو را نادیده گرفت.

مشکل دوگانه انگاری ذهن و جسم این است که هیچ وسیله ی مناسبی برای پیوند دادن ذهن و جسم در کار بالین وجود ندارد

-فلسفه ی پزشکی مقدماتی-

از طرفی با پیشرفت هوش مصنوعی یکی از موضوعات قابل بحث در حیطه ی پزشکی جایگزینی ربات با پزشک است. آیا به راحتی میتوان بیمار را به مثابه ی جسم صرف در نظر گرفت و پزشک را همچون رباتی که از ورودی(علائم) به خروجی ها(تشخیص) می رسد؟

یکی از نقدهای اصلی وارد بر این دیدگاه کم اهمیت انگاشتن حس همدردی و درک پزشک از بیمار است. اینکه وقتی بیماری به ما مراجعه می کند او را نه بعنوان مراجعه کننده ی شماره ایکس و نه با اسم بیماری اش بلکه انسانی متحمل درد در جایگاه اجتماعی، با روابط و شرایط پیرامون اش ببینیم. و ازین مهم آگاه باشیم که انسان های گوناگون با بیماری یکسان ناخوشی و دردمندی همانندی ندارند. در حقیقت همین پزشکی مدرن امروزی که مورد نقد قرار می گیرد تا پزشک ارزش هایی را درباره بیمار درک نکند دارو و overprofessionalism آزمایشی تجویز نمی کند پس نمی توان گفت پزشکی امروزی فارغ از درک بیمار است و یا همان بیش از حد حرفه ای شدن صرف می باشد. و این یعنی همان بیمار را به مثابه ی انسانی در نظر گرفتن که فقط جسمی متشکل از بخش های منفرد و جدا از هرگونه پیشینه یا چارچوب نیست بلکه موجودی زنده در محیطی اجتماعی-اقتصادی است. سوال آخر که به نظر من می تواند اثر مضاعفی بر این مسئله بگذارد و حتی این مسئله را حل کند این است که آیا با وجود خشک و انسانی نبودن سیستم درمانی و بهداشتی آیا انتظار به جایی است که از (پزشک و پرستار بخواهیم که انسانی رفتار کند؟!)(۱)

۱. لوح فکر؛ ۲۰۰۸: Marcum JA. An Introductory philosophy of medicine Humanizing Modern Medicine.



بیماری آلزایمر از جمله انواع دمانس ها است (به دسته ای از امراض اطلاق میشود که دارای اختلال در کارکردهای شناختی هستند). این بیماری علاوه بر تغییر در حجم و شکل ظاهری مغز، تغییراتی نیز در رفتار، حافظه، درک کلیات و سایر فعالیتهای معرفت شناختی انسان ایجاد میکند.

نورولوژیستها بر ضربات مغزی و تغییرات فیزیکی در مغز به عنوان علت آلزایمر تأکید دارند اما پزشکان معتقدند زمانی قسمتهای مغزی مربوط به کارکردهای شناختی مثل یادگیری و حافظه آسیب میبینند که دمانس پیشرفت کرده باشد.

بنابراین نمیتوان تغییرات در حجم و اندازه مغز را علت آلزایمر دانست. ملاصدرا در مورد برخی امراض به تبیین فلسفی پرداخته است که بحث فراموشی از جمله آنهاست. بنابراین تبیین فلسفی فراموشی و نسبت آن با آلزایمر در حکمت متعالیه را تحلیل و تبیین عقلانی میکنیم.

ما معتقدیم انواع دمانسها از آنجا که به امور عقلانی و عملکرد بعد غیر مادی وجود انسان مربوطاند، با مبانی فلسفی تبیین معقول تری خواهند یافت؛ زیرا از نظر ملاصدرا ترکیب نفس و بدن ترکیبی اتحادی است و بدن صرفاً معد، زمینه ساز و ابزار افعال نفس است؛ یعنی افعالی مانند یادآوری، جهت یابی، قضاوت کردن و افعال محاسباتی همه افعال نفس هستند که از طریق ابزارهای خاصی در بدن تحقق مییابند.<sup>(۱)</sup>

اما متأسفانه پژوهشی در این باب انجام نگرفته است. بعد از کاوش و جستوجو در زمینه تبیین و تفسیر فراموشی در حکمت متعالیه، خواه مستقل و خواه در ضمن سایر مباحث فلسفی، به پژوهش خاصی در این باب دست نیافتیم. صرفاً به صورت بحثی حقیقت علم و اتحاد عاقل به معقول از دیدگاه ملاصدرا « فرعی در مقاله ای تحت عنوان به بحث ذهول و نسیان و چگونگی اتفاقات این دو اشاره » و دیگر متفکران اسلامی شده است که هدف مؤلف تبیین و تحلیل بحث ذهول و نسیان نیست؛ بلکه هدف اثبات اتحاد عاقل با معقول از طریق تذکر و یادآوری بعد از ذهول و نسیان است. بنابراین پژوهش خاصی در زمینه فراموشی و نسیان به عنوان یکی از مهمترین بیماریهای ذهنی صورت نگرفته است.

۱. رضازاده لنمضقر. واکاوی آلزایمر بر اساس مبانی معرفت شناختی و انسان شناختی ملاصدرا. ذهن. ۲۰۲۰: ۲۳.



# بخش مقالات

## Correction to: MicroRNAs and Synaptic Plasticity: From Their Molecular Roles to Response to Therapy

Amir Hossein Mohammadi<sup>1,2</sup> · Seyedvahid Seyedmoalemi<sup>3,4</sup> · Mahsa Moghanlou<sup>5</sup> · Seyed Amirreza Akhlagh<sup>6</sup> · Sayyed Alireza Talaei Zavareh<sup>7</sup> · Michael R. Hamblin<sup>8</sup> · Ameneh Jafari<sup>9,10</sup> · Hamed Mirzaei<sup>1</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

### Correction to: Molecular Neurobiology

<https://doi.org/10.1007/s12035-022-02907-2>

The original version of this article unfortunately contained some mistakes in the affiliation 7 for Sayyed Alireza Talaei Zavareh.

Affiliation 7 should be Physiology Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

The original article has been corrected.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

The original article can be found online at <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02907-2>.

✉ Ameneh Jafari  
amenehjafari@gmail.com

✉ Hamed Mirzaei  
mirzaei-h@kaums.ac.ir; h.mirzaei2002@gmail.com

<sup>1</sup> Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>2</sup> Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>3</sup> Behavioral Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>4</sup> Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>5</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>7</sup> Physiology Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>8</sup> Laser Research Centre, Faculty of Health Science, University of Johannesburg, Doornfontein 2028, South Africa

<sup>9</sup> Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

<sup>10</sup> Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



## Review

## RdRp inhibitors and COVID-19: Is molnupiravir a good option?

Seyed Mohammad Reza Hashemian<sup>a</sup>, Mohammad Hossein Pourhanifeh<sup>b</sup>, Michael R. Hamblin<sup>c</sup>,  
Mohammad Karim Shahrzad<sup>d,\*</sup>, Hamed Mirzaei<sup>e,f,\*\*</sup><sup>a</sup> Chronic Respiratory Diseases Research Center (CRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran<sup>b</sup> School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran<sup>c</sup> Laser Research Centre, Faculty of Health Science, University of Johannesburg, Doornfontein 2028, South Africa<sup>d</sup> Department of Internal Medicine and Endocrinology, ShohadaeTajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran<sup>e</sup> Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran<sup>f</sup> Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, IR, Iran

## ARTICLE INFO

## Keywords:

SARS-CoV-2

Small molecule drug

RdRp inhibitors, Molnupiravir

Clinical trials

## ABSTRACT

Rapid changes in the viral genome allow viruses to evade threats posed by the host immune response or antiviral drugs, and can lead to viral persistence in the host cells. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) is an essential enzyme in RNA viruses, which is involved in RNA synthesis through the formation of phosphodiester bonds. Therefore, in RNA viral infections such as SARS-CoV-2, RdRp could be a crucial therapeutic target. The present review discusses the promising application of RdRp inhibitors, previously approved or currently being tested in human clinical trials, in the treatment of RNA virus infections. Nucleoside inhibitors (NIs) bind to the active site of RdRp, while nonnucleoside inhibitors (NNIs) bind to allosteric sites. Given the absence of highly effective drugs for the treatment of COVID-19, the discovery of an efficient treatment for this pandemic is an urgent concern for researchers around the world. We review the evidence for molnupiravir (MK-4482, EIDD-2801), an antiviral drug originally designed for Alphavirus infections, as a potential preventive and therapeutic agent for the management of COVID-19. At the beginning of this pandemic, molnupiravir was in preclinical development for seasonal influenza. When COVID-19 spread dramatically, the timeline for development was accelerated to focus on the treatment of this pandemic. Real time consultation with regulators took place to expedite this program. We summarize the therapeutic potential of RdRp inhibitors, and highlight molnupiravir as a new small molecule drug for COVID-19 treatment.

## 1. Introduction

Three novel coronaviruses have emerged as human infectious pathogens during the last twenty years or so [1,2]. As evidenced by the emergence of SARS-CoV-2 and SARS-CoV, group 2b coronaviruses will continue to pose a health-threat in the future. The SARS-like CoV family from bats are zoonotic viruses able to grow in human airway cells, by recognizing angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, and show variations in vaccine gene sequence as well as therapeutic targets [3–7]. Therefore, to tackle the present COVID-19 global health emergency and to enhance preparedness for future pandemics, the discovery of drugs and vaccines that are more effective against high-risk RNA

viruses, is required.

Small-molecule antiviral drugs can work via several pathways, such as interfering with a replication-related host factor, inhibiting the production of new viral particles, suppressing a virally encoded enzyme, or blocking viral entry into host cells [8]. Currently, many antiviral drugs are being evaluated in human clinical trials for the management of COVID-19, including ritonavir/lopinavir, remdesivir, and hydroxy-chloroquine [9–11].

When SARS-CoV-2 emerged as a global pandemic, molnupiravir was being investigated for seasonal influenza treatment under an IND application. Because of the evidence of activity in ferret influenza models [12–14], and favorable ADMET (absorption, distribution,

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author at: Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, IR, Iran.

E-mail addresses: [mk\\_shahrzad@yahoo.com](mailto:mk_shahrzad@yahoo.com) (M.K. Shahrzad), [h.mirzaei2002@gmail.com](mailto:h.mirzaei2002@gmail.com), [mirzaei-h@kaums.ac.ir](mailto:mirzaei-h@kaums.ac.ir) (H. Mirzaei).<https://doi.org/10.1016/j.bioph.2021.112517>

Received 19 October 2021; Received in revised form 3 December 2021; Accepted 6 December 2021

Available online 9 December 2021

0753-3322/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

<http://www.elsevier.com/locate/bioph>

# Antibacterial and Biofilm Inhibitory Effects of Rutin Nanocrystals

Mohammad Yousef Memar<sup>1</sup>, Mina Yekani<sup>2,3</sup>, Simin Sharifi<sup>4,\*</sup>, Solmaz Maleki Dizaj<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> Infectious and Tropical Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>3</sup> Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>4</sup> Dental and Periodontal Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\* Correspondence: sharifi.ghazi@gmail.com (S.S.); maleki.s.89@gmail.com, malekidizaj@tbzmed.ac.ir (S.M.D.);

Scopus Author ID 55600756100

Received: 24.12.2021; Accepted: 24.01.2022; Published: 25.03.2022

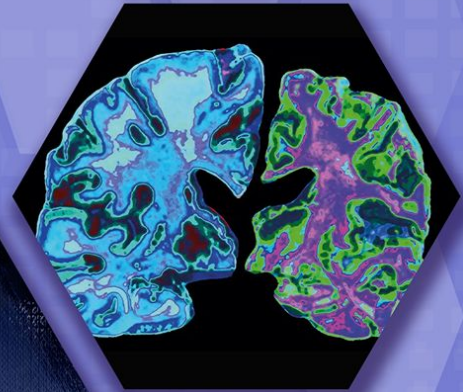
**Abstract:** Rutin is a nontoxic bioactive agent that extensively exists in fruits and vegetables with several therapeutic properties, essentially attributed to its effective anti-inflammatory and antioxidant actions. Rutin possesses poor bioavailability and low aqueous solubility, limiting its therapeutic applications. The expansion of nanoparticulate systems is one of the technical routes to enhance the solubility and bioavailability of rutin. The present study aimed to examine the antimicrobial effects of rutin nanocrystals (RNs). A minimum inhibitory concentration (MIC), biofilm, and attachment inhibitory effects of RNs were evaluated for several bacterial strains compared with bulk rutin. It was shown that the aqueous dispersion of RNs was much more effective than rutin against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii*. The results revealed that rutin's antimicrobial activity improved by reducing particle size up to the nano-sized range in the MIC test. RNs and rutin didn't show any biofilm inhibitory effect.

**Keywords:** rutin; nanocrystals; antimicrobial activity.

© 2022 by the authors. This article is an open-access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Curcumin, rutin, quercetin, and resveratrol are well-known natural compounds that are helpful in biomedicine due to their excellent safety, cost-effectiveness, and broad biological impacts [1-4]. Flavonoids' many pharmacological/biological effects, including ROS scavenging, anti-inflammatory, immunomodulatory, antibacterial, and cancer-fighting properties, have made them excellent prospective medicines [4-6]. As a lipophilic component, Rutin is soluble in organic solvents such as pyridine, methanol, and ethanol [7, 8]. In addition, rutin has limited stability and bioavailability, and these physicochemical characteristics are mostly attributable to its low water solubility [8, 9]. Rutin has significant antioxidant capabilities due to its reducing characteristics on various oxidizing species such as superoxide, peroxy, and hydroxyl radicals [10]. Besides, it has pharmacological properties such as anticancer, antibacterial, and anti-inflammatory properties [11-13]. Rutin has been demonstrated to prevent the prooxidant effects of certain flavonoids by accelerating the production of oxygen radicals [14]. Rutin could be useful in biomedical applications due to its nontoxic chemical structure [15, 16].



نشریه کنکاش از با سابقه ترین نشریات کمیته تحقیقات دانشجویی کشور است که از سال ۱۳۷۹ منتشر میشود. هدف ما انتشار نشریه ای است که بتواند علاوه بر تبیین مطالب جذاب و کارآمد، بستری را جهت ارائه مقالات پژوهشی که توسط اساتید و دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی کاشان و بر روی جمعیت هدف شهرستان کاشان به انجام رسیده است فراهم آورد. در کنار بررسی این دست از مقالات به بررسی مطالب به روز و کارآمد جهان میپردازیم و از تازه های فناوری و فعالیت های پژوهش محور در عرصه بین الملل خواهیم خواند.