



فصلنامه علمی-تخصصی دانشجویی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء(س)

شماره ۴۶- پاییز ۱۴۰۲

آنچه در این شماره می خوانیم

اپی ژنتیک و سرطان؛ جرقه‌ی امید
کاربرد ماشین لرنینگ در تشخیص دیابت
در آینه چه می بینیم؟
نگاهی بر پارکینسون با عینک بیوتکنولوژی



به نام او

فصلنامه علمی - تخصصی دانشجویی
بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء(س)

فصلنامه پاییز ۱۴۰۲
شماره ۴۶ - سال هجدهم

صاحب امتیاز:

انجمن بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء(س)

مدیر مسئول:

سمیرا کمیجانی

سر دبیر:

یگانه کاظمی

هیئت تحریریه:

المیرا زمانی، الهه حسین نیا

فاطمه مرادی، فائزه مقدوری

حدیث قاسمیان

ویراستاری:

سمیرا کمیجانی، یگانه کاظمی

صفحه آرا و طراح جلد:

بیبا سعادتیان مقدم

استاد مشاور:

دکتر ابوالقاسم قدمی



چاپ:

دانشگاه الزهراء(س)

نشانی:

تهران، ونک، دانشگاه الزهراء(س)،
ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی
دانشگاه الزهراء(س)

رایانامه:

DNAmagazine1401@gmail.com

سخن سرد پیر

در چهل و ششمین شماره از نشریه‌ی DNA، شما را با چراغ‌قوه‌ای از جنس امید، به سیر و سفری قدیمی می‌بریم. سرطان، بیماری نام‌آشنایی است که تاریخی طولانی دارد اما این بار از دریچه‌ی اپی‌ژنتیک و بیوتکنولوژی آن را بررسی می‌کنیم و به این جرعه‌ی امید چنگ می‌زنیم. بعدتر، پا به دنیای پرشور تکنولوژی، هوش مصنوعی و ماشین لرنینگ گذاشته و از تاثیر فوق‌العاده‌ی آن در تشخیص زودهنگام دیابت با شما سخن می‌گوییم. چرا که لحظه به لحظه، استفاده از این سیستم‌های پیشرفته و هوش مصنوعی برای ساخت جامعه‌ای سالم و مفید ضروری‌تر می‌شود.

در ادامه‌ی مسیر می‌ایستیم، برمی‌گردیم و نگاهی به نقطه‌ی شروعمان می‌اندازیم؛ معمای ژن‌ها و سوغات اجدادمان از روزهای نخستین پیدایش. در این راه پرپیچ‌وخم و شگفت‌آور، معنای حقیقی بیوتکنولوژی را درمی‌یابیم.

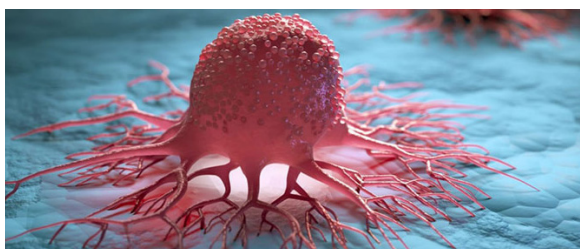
در انتها دوباره با یک بیماری نام‌آشنا هم‌صحبت می‌شویم و از راز و رمز ژن‌ها در درمان پارکینسون می‌نویسیم. که بیوتکنولوژی در نهایت چیزی نیست جز کلیدی طلایی برای گشودن درهایی که سال‌هاست به روی انسان بسته مانده‌اند؛ کلیدی از جنس امید و آینده.

یگانه کاظمی

پاییز ۱۴۰۲



فهم درست



اپی ژنتیک و سرطان؛ جرقه‌ی امید



کاربرد ماشین لرنینگ در تشخیص دیابت



در آینه چه می‌بینیم؟



نگاهی بر پارکینسون با عینک بیوتکنولوژی

اپی ژنتیک و سرطان؛ جرقه‌ی امید

المیرا زمانی

فارغ‌التحصیل کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد واحد مشهد

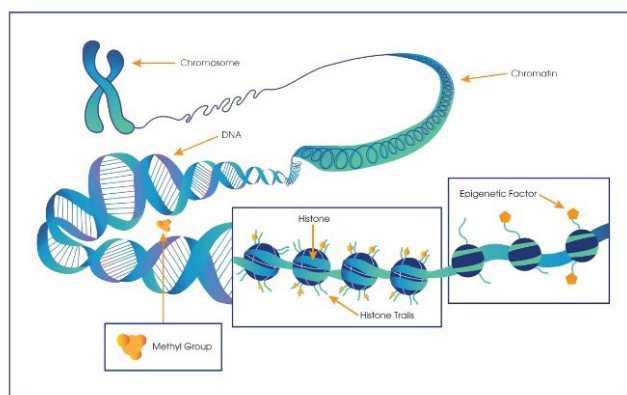
یا به عبارت دیگر، مکانیسم‌های اپی ژنتیکی به ارگانیسم اجازه می‌دهد تا از طریق تغییر در بیان ژن به محیط پاسخ دهد. سه مکانیسم مولکولی منتشر شده که واسطه پدیده‌های اپی ژنتیکی هستند عبارتند از متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون پس از ترجمه و تنظیم RNA های غیر کدکننده.

در توسعه سرطان، مکانیسم‌های اپی ژنتیکی ممکن است مستقیماً بیان انکوژن‌ها، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور و سایر ژن‌های مرتبط با تومور را تغییر دهند. هایپرمتیلاسیون یا هیپومتیلاسیون به‌ویژه در نواحی پروموتور ژن، بیان نادرست DNMT¹، اختلالات اصلاح هیستون و بیان غیرطبیعی RNA های غیر کدکننده شایع‌ترین تغییرات اپی ژنتیکی مشاهده شده در سرطان هستند.

وجود همزمان تغییرات اپی ژنتیکی متعدد و ایجاد مقاومت دارویی، ضرورت درمان ترکیبی را در درمان سرطان آشکار می‌کند. همچنین ممکن است با معکوس کردن تغییرات اپی ژنتیکی که منجر به آن می‌شود، بر مقاومت شیمی‌درمانی غلبه شود.

رویکردهای درمانی اپی ژنتیک بیشتر امکان شخصی‌سازی درمان را با در نظر گرفتن تاریخچه خود بیمار و همچنین سبک زندگی و سابقه سلامتی او فراهم می‌کند. علاوه بر تمام مزایای آن، کار با تغییرات اپی ژنتیک می‌تواند دشوار باشد.

اپی ژنوم چیست؟ اپی ژنوم از ترکیبات شیمیایی تشکیل شده است که ژنوم را به گونه‌ای تغییر می‌دهند یا علامت‌گذاری می‌کنند که به آن می‌گویند چه کاری را، در کجا و چه زمانی انجام دهد.



شکل ۱: اپی ژنتیک و تنظیم بیان ژن (۱)

شروع و پیشرفت سرطان توسط هر دو رویداد ژنتیکی و اپی ژنتیکی کنترل می‌شود. بر خلاف تغییرات ژنتیکی، مدولاسیون‌های اپی ژنتیکی به طور بالقوه برگشت‌پذیر هستند. بدیهی است که با گسترش دانش ما در مورد مکانیسم‌های اپی ژنتیک، درمان‌های هدفمند اپی ژنومیک در درمان سرطان، چه به عنوان درمان اولیه و چه به عنوان گزینه‌های درمانی مکمل و جایگزین برای افزایش اثربخشی درمان‌های مرسوم اپی ژنتیک شامل مطالعات واریانس بیان ژن در طول رشد و تکثیر سلول‌های سوماتیک است.

۱ DNA متیل ترانسفراز

کنند و تغییرات درمانی لازم را بر این اساس انجام دهند.

متیلاسیون DNA در سرطان:

تومورزایی نتیجه فعال شدن انکوژن و یا غیرفعال شدن مسیره‌های پرواپوپتوز یا سرکوبگر تومور است. در ابتدا، اعتقاد بر این بود که اینها منحصرآ ناشی از رویدادهای ژنتیکی مانند جهش، تقویت، بازآرایی ژن، یا حذف است. اکنون می‌دانیم که متیلاسیون DNA یک روش جایگزین برای خاموش کردن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور است.

اثرات متیلاسیون DNA بر تغییرات مسیر می‌تواند مستقیم باشد، با تأثیر بر پروموتورهای ژن‌های سرکوبگر تومور، یا غیرمستقیم، با خاموش کردن مهارکننده‌های شناخته شده انکوژن‌ها، مانند خاموش کردن خانواده ژن‌های پروتئینی ترشح شده (SFRP) که منجر به فعال سازی مسیر در سرطان‌های مختلف می‌شود. از جمله مسیرهایی مانند جهش‌ها، خاموش کردن ژن‌های سرکوبگر تومور مزیت تکثیر انتخابی را به سلول‌های مربوطه می‌دهد، متاستاز را تسهیل می‌کند.

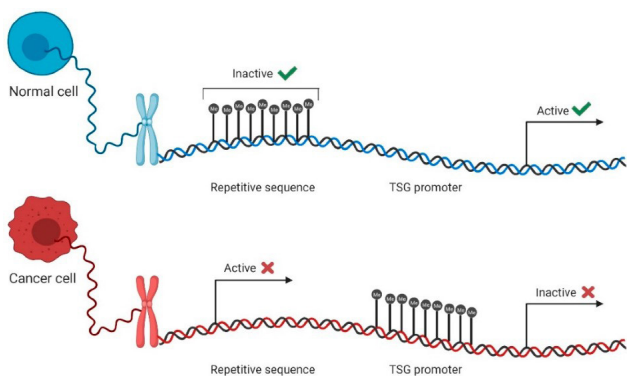
هیپرمتیلاسیون DNA یک رویداد اولیه در تومورزایی است که به احتمال زیاد نقش عمده‌ای در شروع و پیشرفت تومور ایفا می‌کند و زمینه مناسبی را برای تجمع بسیاری از ناهنجاری‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی همزمان ایجاد می‌کند. این داده‌ها منجر به تفکر جدیدی در مورد مکانیسم‌های پشت سر شروع و پیشرفت تومور، حتی در مراحل اولیه سرطان‌زایی شد.

الگوهای ناهنجار متیلاسیون DNA در سرطان دارای تنوع بین فردی قابل توجهی است که نه تنها ویژگی نوع تومور بلکه تنوع شخصی

هنگامی که نشانگرهای زیستی متیلاسیون DNA تجزیه و تحلیل می‌شوند، ناهمگونی سلولی موجود در بافت‌های نمونه‌های بالینی ممکن است نتایج متغیر، پویا و پیچیده‌ای را به همراه داشته باشد. این نتایج متغیر باید در زمینه تغییرات زمان واقعی در بافت‌ها تفسیر شوند که به نوبه خود ممکن است بر تغییرات اپی‌ژنتیکی تأثیر بگذارد، که به شدت به عوامل محلی مانند متابولیسم سلولی، اکسیژن رسانی، تشکیل رادیکال‌های آزاد و التهاب حساس هستند.

علاوه بر این، تراکم سلولی طبیعی در مایعات بدن مانند سرم، پلاسما، ادرار و خلط کم است که ممکن است تشخیص بیومارکرهای اپی‌ژنتیک در سلول‌های سرطانی نادر را دشوار کند. با این حال، فناوری‌های جدید شناسایی و تصویربرداری سلولی بسیار حساس، امکان تجزیه و تحلیل دقیق سلول‌های سرطانی منفرد موجود در بافت‌ها و گردش خون، و همچنین جمعیت‌های مختلف سلولی در ریزمحیط را فراهم می‌کند. در حال حاضر می‌توان چندین نمونه خون و بافت را در طول دوره درمان سرطان برای ارزیابی تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی دریافت کرد که ممکن است بر انتخاب درمان‌های مختلف ضد سرطان تأثیر بگذارد. ناهمگونی در وضعیت تمایز در سلول‌های سرطانی و تغییر در درجه بافت‌شناسی تومور در طول بیماری ممکن است باعث نتایج مبهم در ارتباط وضعیت بالینی شود.

در حالی که فرآیندهای درمانی بیماری دنبال می‌شود، ممکن است نتایج نامشخصی در نمونه‌های بیماران به دست آید، بنابراین، پزشکان ممکن است مجبور باشند برای درک تغییرات در مشخصات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بیماری، نمونه‌های خون و بافت‌ها را دریافت



شکل ۲: متیلاسیون DNA در سرطان (۲)

تغییرات هیستون‌ها در سرطان:

اطلاعات محدودی در مورد اصلاح هیستون در رده‌های سلولی سرطانی و تومورهای اولیه وجود دارد. مطالعات اخیر کاهش هیستون H₄ لیزین ۱۶ مونواستیل‌اسیون و هیستون H₄ لیزین ۲۰ تری متیلاسیون در سرطان را نشان داده است. مشخص شد که این تغییرات در سرتاسر ژنوم اتفاق می‌افتد، به‌ویژه با نواحی هیپومتیلاسیون DNA در توالی‌های تکراری همپوشانی دارند.

برعکس، از دست دادن استیل‌اسیون هیستون H₃ لیزین ۹ و دی متیلاسیون یا تری متیلاسیون لیزین ۴ و افزایش دی متیلاسیون یا تری متیلاسیون هیستون H₃ لیزین ۹ را می‌توان در پروموتورهای ژن خاص یافت و می‌تواند با خاموش کردن ژن‌های سرکوبگر تومور حیاتی به تومورزایی کمک کند. یکی از مشاهدات جالب، همبستگی بین ژن‌هایی است که با متیلاسیون DNA در سرطان مشخص شده اند و ژن‌هایی که به پروتئین‌های گروه پلی کمب سرکوب کننده (PcG) در سلول‌های جنینی متصل هستند.

به نظر می‌رسد که این دو گروه با هم همپوشانی دارند، که نشان می‌دهد ژن‌های خاصی آماده خاموش شدن هستند و از پیش تعیین شده‌اند که هدف نشانه‌های هیستون

را نیز در بر می‌گیرد. پدیده‌ای که اکنون به عنوان فنوتیپ متیلاتور شناخته می‌شود، یکی از پیامدهای بالقوه هیپومتیلاسیون عمیق، بی‌ثباتی ژنومی است که بیماران را مستعد جهش، حذف، تقویت، وارونگی و جابجایی می‌کند. در واقع، هیپومتیلاسیون با نرخ بالاتر تغییرات کروموزومی در بیماران مبتلا به سرطان کولون ارتباط دارد و با پیش‌آگهی ضعیف همراه است.

یکی دیگر از پیامدهای بالقوه هیپومتیلاسیون DNA، فعال شدن مجدد ژن‌هایی است که به طور معمول خاموش می‌شوند. این می‌تواند منجر به اختلال در بیان طبیعی ژن و فعال شدن بالقوه مسیرهای محرک رشد و ضد آپوپتوز شود. علاوه بر این، هیپومتیلاسیون پروموتور می‌تواند منجر به فعال‌سازی مجدد miRNAهای تعبیه‌شده در مناطق کدکننده ژن‌های خاص شود که منجر به خاموش شدن یا بیان ناهنجار پروتئین مربوطه می‌شود. هیپومتیلاسیون توسط اختلال ژنتیکی DNA متیل ترانسفراز ۱ در برخی از مدل‌ها در برابر سرطان‌زایی محافظت می‌کند، اما همچنین می‌تواند باعث ایجاد تومور در مدل‌های دیگر شود. داروهای اپی‌ژنتیکی که متیلاسیون DNA یا استیل‌اسیون هیستون را مهار می‌کنند، امکان فعال‌سازی مجدد ژن‌های سرکوبگر تومور و سرکوب رشد سلول‌های سرطانی را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، نتایج بالینی، مانند داروهای اپی‌ژنتیکی که آنزیم‌های خاص را برای درمان سرطان هدف قرار می‌دهند و سلول‌هایی را که به درمان پاسخ نمی‌دهند، دوباره حساس می‌شوند، به عنوان درمان سرطان امیدوارکننده هستند.

در واقع، مطالعات ثابت کرده که تغییرات کلی در بیان miRNA در سرطان با بسیاری از miRNA ها وجود دارد که توسط رویدادهای ژنتیکی یا اپی ژنتیکی تنظیم می‌شوند و برخی از آنها تنظیم مثبت می‌شوند.

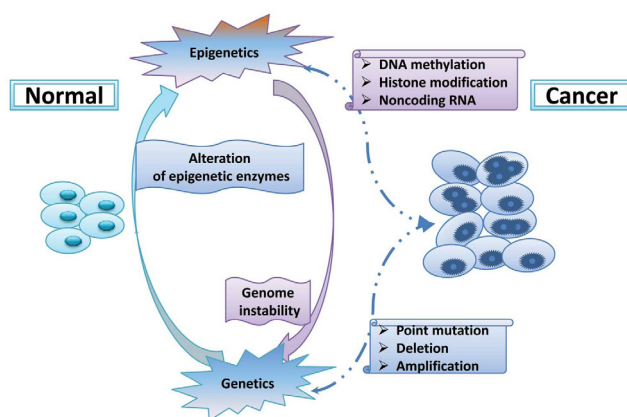
miRNA های بیان شده بیش از حد شامل دسته miR-17-92 است که با هدف قرار دادن فاکتور رونویسی E2F1، یک تنظیم کننده اصلی چرخه سلولی، در ایجاد سرطان های ریه و پستان و همچنین لوسمی میلوئیدی مزمن نقش دارد. دسته miR-17-92 همچنین نشان داده شده است که تقویت غالباً در ایجاد لنفوم سلول B نقش دارد.

بیان بیش از حد آن منجر به افزایش تهاجمی بیماری در مدل‌های موش شد.

همچنین نشان داده شده است که این دسته از miRNA ها توسط انکوژن c-myc فعال می‌شود که اهمیت آن را در تومورزایی برجسته می‌کند. بسیاری از miRNA ها از طریق رونویسی به روشی مشابه ژن‌های کدکننده پروتئین تنظیم می‌شوند و می‌توانند توسط مکانیسم‌های ژنتیکی (مثلاً تقویت) بیش از حد بیان شوند یا توسط عامل ژنتیکی (مثلاً حذف) یا عامل اپی ژنتیکی (مانند هیپرمتیلاسیون) سرکوب شوند. در متیلاسیون RNA ثابت شده است که با انواع دیگر مدولاسیون‌های اپی ژنتیکی نیز تعامل دارد و به نقش تنظیمی آن اشاره می‌کند. با طیف گسترده‌ای از اثرات بیولوژیکی، اصلاحات متیلاسیون RNA پتانسیل زیادی برای کشف مکانیسم‌های سلولی پیچیده در سلامت و بیماری دارند و اهداف درمانی اپی ژنتیکی قدرتمندی هستند.

سرکوب کننده خاص در سرطان باشند. بر خلاف متیلاسیون DNA، که در آن هنوز یک DNA دمتیلاز با حسن نیت شناسایی نشده است، اصلاحات هیستون پس از ترجمه به خوبی به عنوان یک خیابان دو طرفه که توسط تعادل آنزیم‌های کاتالیزوری اداره می‌شود، مشخص می‌شود.

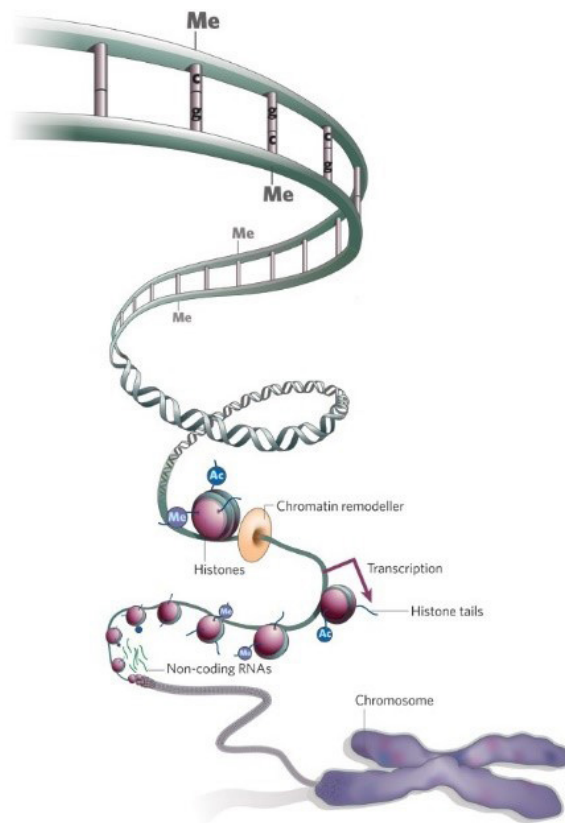
تغییر این تعادل در سرطان می‌تواند از طریق تغییر بیان ژن و عملکرد اصلاح کننده‌های اپی ژنتیک مشخص شود که هم در نئوپلازی موش و هم در انسان نقش دارد. EZH2 همچنین به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص تومورهای تهاجمی پروستات و پستان از تومورهای ضعیف‌تر مفید است. جهش EZH2 در لنفوم‌ها یافت شده است. از محدودیت‌های مطالعه تغییرات هیستون در سرطان، نیاز به تعداد نسبتاً زیادی سلول تازه یا تازه منجمد شده دارد و نمونه‌های بافت بالینی را محدود کرده است.



شکل ۳: تغییرات هیستون در سرطان (۳)

RNA های غیر کد کننده در سرطان:

مشاهدات نشان داده است که miRNA ها ممکن است در نئوپلازی انسان نقش داشته باشند.



شکل ۴: RNA های غیر کننده (۴)

نتیجه گیری :

از حالت متیلاسیون و استیلاسیون و سطوح miRNA در ژنوم را با دقت بالا فراهم می کند که به شناسایی نشانگرهای زیستی برای بیماری های مختلف کمک می کند. درک ارتباط بین تنظیم زدایی اپی ژنتیک و سرطان به طراحی استراتژی های درمانی بهتر کمک می کند. علاوه بر این، برگشت پذیری ذاتی تغییرات اپی ژنتیک یک فرصت هیجان انگیز برای توسعه استراتژی های جدید برای پیشگیری از سرطان است.

درک پیچیدگی اپی ژنوم و همه ی عواملی که در تعدیل برهمکنش های آن با توالی های ژنومی نقش دارند در سلامت و بیماری اهمیت اساسی دارد. این درک به ما امکان می دهد در جستجوی مکانیسم های حاکم بر سرنوشت سلولی به افق های جدیدتری دست یابیم. در طیف تومورزا، زمانی که از سمیت سلولی غیر هدفمند به برگشت فنوتیپ بدخیم تغییر می کنیم، نزدیک می شود. پیشرفت های اخیر در رویکردهای اپی ژنومیک امکان نقشه برداری



کاربرد ماشین لرنینگ در تشخیص دیابت

الهه حسین نیا

دانشجوی ترم سه بیوفیزیک دانشگاه الزهرا (س)

گروه سنی جوان ۳۰ تا ۴۰ سال رخ می‌دهد و وابسته به انسولین است. بیماران باید انسولین مصرف کنند. در مقابل نوع ۲، در میان گروه سنی بالای ۴۰ سال غالب است. دیابت نوع ۲ در سطح جهانی شیوع بیشتری دارد و بیش از ۹۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد. از این رو بسیاری از محققان الگوریتم‌ها و روش‌هایی را برای درمان و تشخیص آن پیشنهاد کرده‌اند. پیاده سازی این الگوریتم‌ها ریشه در یادگیری عمیق و یادگیری ماشین دارد. الگوریتم‌های یادگیری ماشین، با توانایی خود در تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌های گسترده و تشخیص الگوهای پیچیده، نتایج امیدوار کننده‌ای را در افزایش دقت و کارایی تشخیص نشان داده‌اند. (Haritha et al., ۲۰۱۹)

با استفاده از الگوریتم‌های مورد استفاده در داده‌کاوی، یادگیری ماشین یا هر زمینه‌ای از هوش مصنوعی، مدل‌سازی را انجام می‌دهند، یعنی از داده‌های موجود از گذشته تا زمان کنونی برای

با توجه به جمعیت رو به رشد، توسعه‌ی سیستم‌هایی برای تقویت سلامت و کاهش نگرانی‌های روزافزون در سراسر جهان ضروری است. سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی به گونه‌ای طراحی شده‌اند که طبق روش‌های مرسوم، شرایط لازم برای سلامتی افراد را فراهم کنند و تشخیص بیماری را به درستی و با کارایی بیشتر انجام دهند. بهبود در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی به طور مستقیم بر سلامتی افراد تأثیر می‌گذارد. استفاده از قابلیت‌های روش‌های محاسباتی و هوش مصنوعی در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی برای ارتقای جامعه‌ای سالم و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌ها ضروری است.

دیابت میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. تشخیص به موقع و دقیق برای مدیریت موثر بیماری و پیشگیری از عوارض بسیار مهم است. چند نوع دیابت شناخته شده است، از جمله نوع ۱، نوع ۲، حاملگی، و انواع دیگر، که شایع‌ترین آنها نوع ۱ و نوع ۲ است. دیابت نوع ۱ معمولاً در



مدت زمانی که فرد دیابت داشته است، سطح کلسترول، اینکه آیا فرد سیگار می کشد و همچنین سایر عوامل مرتبط با عوارض دیابت و استفاده از داروهای خاص برای دیابت و فشار خون بودند. این مطالعه دقت بسیار بالایی (۰,۹۶) را ارائه می دهد که در پیش بینی خطر بیماری قلبی در بیماران دیابت نوع ۲ چشم گیر است. (Dalakleidi et al, ۲۰۱۳)

Islam و همکاران از الگوریتم های مختلف برای مطالعه ی یک مجموعه داده استفاده کردند. آنها روش NB و LR و همچنین روش RF را به کار بردند. این مجموعه اطلاعاتی از ۵۲۰ نفر داشت که پس از پاکسازی داده ها، ۳۱۴ مورد دیابت داشتند (مثبت) و ۱۸۶ مورد نداشتند (منفی). بهترین نتایج از روش RF بدست آمد که دقت ۹۹٪ داشت. (Islam et al, ۲۰۲۰)

Harris و همکاران در مطالعه ی خود با روش Weighted linear regression از یک روش بالینی برای تشخیص دیابت وابسته به انسولین استفاده کردند. آن ها ارتباط بین وقوع رتینوپاتی و مدت زمان ابتلا به دیابت را بررسی کردند و داده ها را تجزیه و تحلیل نمودند. این مطالعه نشان داد که وجود رتینوپاتی یک عامل مهم برای تشخیص زودرس این نوع دیابت است. (Harris et al, ۱۹۹۲)

Ameena و Ashadevi از زبان R برای ساخت مدلی بر روی RF، DTs، SVM و LR استفاده کردند. آن ها از مجموعه داده ای از ۷۶۸ زن استفاده کردند که همگی بالای ۲۰ سال سن داشتند. این داده شامل اطلاعاتی در رابطه با BMI، قند خون، تعداد بارداری، و پیشینه ی دیابت در خانواده بود. الگوریتم RF دقتی تقریباً ۷۷ درصد در مقایسه با مدل های دیگر نشان

پیش بینی نتایج در آینده استفاده می شود. از شایع ترین علائم دیابت مانند متابولیسم غیرطبیعی برای جمع آوری داده ها استفاده می شود و سپس مدل سازی بر اساس سن و جنسیت انجام می شود. در ادامه به الگوریتم های یادگیری ماشین و تحقیقات انجام شده در این حوزه می پردازیم:

Choudhury و Gupta مطالعه ای انجام دادند که در آن سعی کردند افراد را به دو گروه پرخطر و کم خطر دسته بندی کنند.

آنها برای این کار از الگوریتم های مختلفی استفاده کردند. الگوریتم های مورد استفاده NB^۵، RF^۴، DT^۳، KNN^۲، SVM^۱ و LR^۶ بودند. نتایج خروجی نشان داد که LR بهترین و دقیق ترین مدل بود و DT کمترین امتیاز را داشت. (Choudhury & Gupta, ۲۰۱۹)

Shukla از الگوریتم LR برای این مطالعه استفاده کرد. داده های استفاده شده شامل مواردی مانند سطح گلوکز، شاخص توده بدنی (BMI) و بارداری بودند. در واقع پارامترهایی که در تعیین خطر ابتلا به بیماری در آینده مرتبط هستند مورد استفاده قرار گرفت. این مدل دقت ۸۲,۹۲٪ را نشان داد. (Shukla, ۲۰۲۰)

Dalakleidi و تیمش با دو مجموعه داده کار کردند. در مجموعه ی ۱ آن ها داده ها را به دو قسمت مساوی برای آموزش و آزمایش تقسیم کردند و در مجموعه ی ۲، داده ها به دو قسمت نامساوی (۷۰٪ برای آموزش و ۳۰٪ برای آزمایش) تقسیم شدند. آن ها از داده های پرونده پزشکی ۵۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دوم استفاده کردند که شامل مهم ترین عوامل مرتبط با بیماری های قلبی عروقی مبتلایان به دیابت نوع ۲، مانند سن تشخیص دیابت،

۱ Support Vector Machine

۲ K-Nearest Neighbors

۳ Decision Tree

۴ Random forest

۵ Naive Bayes

۶ Logistic Regression

می‌دهد. (Ameena & Ashadevi, ۲۰۲۰)

Daanouni و همکاران از KNN و DT روی دو مجموعه داده استفاده کردند که اولی دارای ۲۰۰۰ نمونه و دومی دارای ۷۶۸ نمونه بود. آن‌ها از هشت ویژگی مانند BMI، گلوکز، قند خون و بارداری برای آموزش مدل استفاده کردند. ۸۰ درصد داده را برای آموزش و ۲۰ درصد بقیه را برای آزمایش به کار بردند. KNN دارای حداکثر دقت ۹۷٫۵۳٪ است. (Daanouni et al, ۲۰۱۹)

Sisodia از سه الگوریتم شامل NB، SVM و DT استفاده کرد. ویژگی‌های مورد استفاده عبارت بودند از غلظت گلوکز، فشار خون، BMI، سن، تعداد حاملگی، غلظت انسولین و پیشینه‌ی خانوادگی. NB حداکثر دقت را با ۵۸۶ نمونه دارد. (Sisodia & Sisodia, ۲۰۱۸)

این موارد تنها چند مورد از کارهای انجام شده در این حوزه بود. اگرچه روش‌ها و الگوریتم‌های زیادی در زمینه یادگیری ماشینی یا یادگیری عمیق ارائه شده است، اما چالش‌های زیادی باقی مانده است.

اولین نگرانی که هنگام ساخت یک مدل به ذهن خطور می‌کند داده است. یکی از مشکلات این است که مجموعه‌ی داده‌ها خیلی کوچک و ناکافی هستند. مجموعه داده‌های کوچک ممکن است دقت بالاتری را نشان دهند، اما در پیش بینی داده‌ی جدید برای آزمایش ضعیف عمل کنند. از این رو، قابل اعتماد بودن و استفاده از این مدل‌ها در عمل چالش برانگیز است. تفسیر پذیر بودن مدل و انتخاب ویژگی‌های مناسب برای برآوردن نیازهای یک الگوریتم نیز می‌تواند از محدودیت‌های دیگر باشد. (Iyer et al, ۲۰۱۵)

این مدل‌ها تنها زمانی مفید است که بتوان از آن به نفع مردم استفاده کرد. در اینجا، استقرار مدل در کاربردهای عملی بسیار مهم است. بسیاری از محققان استقرار مدل‌ها را بر روی پلتفرم‌های تلفن همراه پیشنهاد کرده‌اند. در این فرآیند مستمر، بسیاری از مسائل مانند تعداد دفعات نمایش پیش‌بینی‌ها یا تعداد برنامه‌های مورد نیاز برای پردازش مدل باید در نظر گرفته شوند.

در انتها باید اشاره کرد روش‌های یادگیری ماشینی زیادی برای افزایش دقت و عملکرد مدل‌ها مورد بحث قرار گرفته‌اند. الگوریتم‌های یادگیری ماشینی در سیستم‌های تشخیص پزشکی ثابت کرده‌اند که دقیق و مقرون به صرفه‌تر هستند. محققان و پزشکان بالینی به طور گسترده بر این باورند که هوش مصنوعی این قدرت را دارد که تشخیص دیر هنگام بیماری را تغییر دهد و سیستم‌های تشخیص پزشکی کارآمد و قابل اعتمادی بسازد. یادگیری ماشینی با استفاده از مدل‌های پیش‌بینی و طبقه‌بندی قدرتمند خود، نقش مهمی در کمک به دستیابی به این مهم ایفا می‌کند. (Sharma & Shah, ۲۰۲۱)



در آینه چه می‌بینیم؟

فاطمه مرادی | دانشجوی رشته مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

ردپای انسان نئاندرتال در زندگی انسان امروزی

کرده‌اند. نئاندرتال‌ها نشأت گرفته از این نوع انسان‌ها هستند. در آن زمان، نئاندرتال‌ها سازگاری‌های منحصر به فردی را کسب کردند که به آن‌ها کمک کرد در محیط‌های سرد اروپا و آسیا زنده بمانند. اندام کوتاه و نیم‌تنه آن‌ها به حفظ گرما و بینی پهن آن‌ها به گرم و مرطوب شدن هوا در هنگام تنفس کمک می‌کرد. اما گروهی از انسان‌های هایدلبرگ که در آفریقا باقی ماندند، گسترش پیدا کردند و بعد از چند صد هزار سال توسعه، تکامل و انتخاب طبیعی، انسان هوشمند یا همان هموساپینس را تشکیل دادند.

از آن جهت به آن‌ها انسان هوشمند

گروهی از هموساپینس‌ها حدود ۱۰۰۰۰۰ سال پیش تصمیم گرفتند از آفریقا به سرزمین‌های دیگر مهاجرت کنند. آنچه که آن‌ها را مصمم کرد تا این تصمیم بزرگ را بگیرند برتری‌هایی از جمله داشتن روش‌های نوین شکار، افزایش تولید مثل و تفکر انتزاعی بود. تا قبل از سال ۲۰۱۰ باستان‌شناسان نمی‌دانستند که نئاندرتال‌ها و هموساپینس‌ها همدیگر را دیده‌اند. اما شواهد نشان می‌دهد این دو گونه با هم آمیختگی داشتند. بنابراین می‌توان بازه‌ای از تاریخ کره زمین را هم‌زیستی این دو گونه کنار هم تصور کرد. سوال اینجاست که آیا نئاندرتال‌ها و انسان‌های مدرن با هم آمیخته بودند؟ اگر بله کجا و تا چه حد؟ آیا نئاندرتال‌ها به ژنوم انسان مدرن کمک کردند؟ چقدر؟ ژن‌های نئاندرتال در ژنوم انسان واقعاً چه می‌کنند؟

سرگذشت پسر عموهایمان

اولین فسیل‌هایی که نئاندرتال نامیده می‌شوند، در سال ۱۸۵۶ در آلمان، در مکانی در دره نئاندر^۱ (جایی که نام نئاندرتال‌ها از آنجا گرفته شده است) پیدا شدند. حدود ۵۰۰۰۰۰ سال پیش، گروهی از انسان‌های هایدلبرگ^۲ که در آفریقا زندگی می‌کردند، از جمعیت خود جدا شده و به مناطقی در اروپا و آسیا مهاجرت

۱ Homo sapiens

۲ Neanderthal

۳ Neander Valley

۴ Homo heidelbergensis

هوشمند گفته می‌شود که هم فرم فیزیکی بدن و هم مغزشان خیلی شبیه انسان‌های امروزی بوده است و آثار تفکر انتزاعی در آن‌ها دیده شده؛ برخلاف انسان‌های نئاندرتال و انسان‌های هوشمند!

به همین دلیل دانشمندان و باستان‌شناسان معتقدند که اجداد راستین ما هموساپینس‌ها محسوب می‌شوند. این گروه از افراد بین ۲۵۰۰۰۰ تا ۲۷۰۰۰۰ سال پیش آفریقا را ترک کردند. آن‌ها به نوعی پسرعموهای همه انسان‌های زنده امروزی بودند و بسیار شبیه ما بودند تا نئاندرتال‌ها.

رمزگشایی ژنوم نئاندرتال‌ها

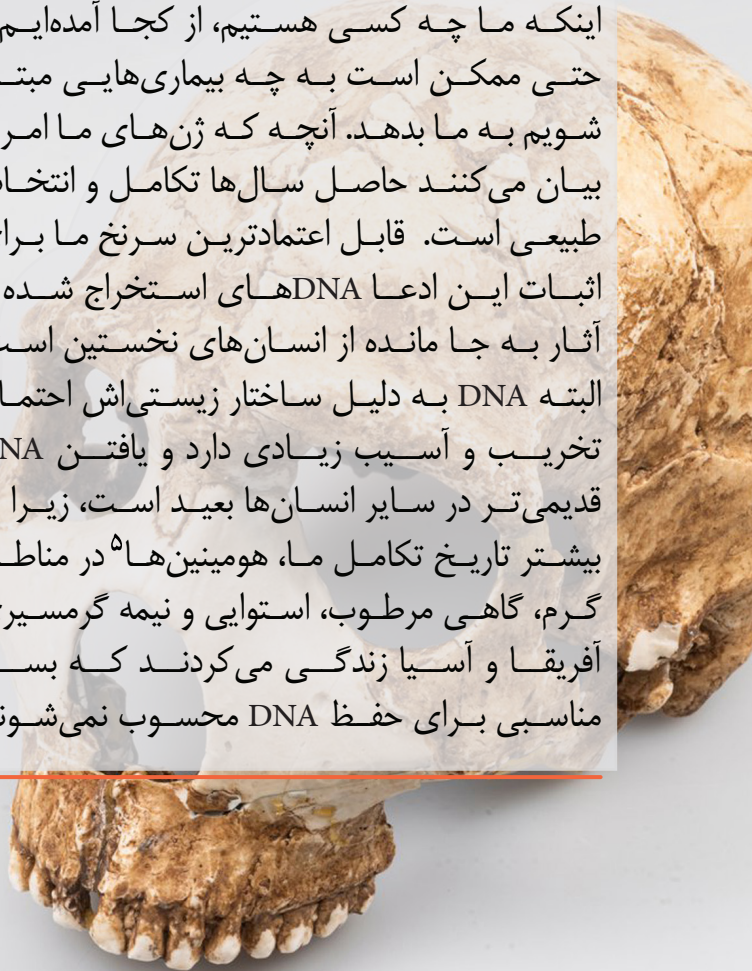
همان‌طور که اشاره کردیم رابطه‌های زیستی بین هموساپینس‌ها و نئاندرتال‌ها وجود داشته است؛ حتی این را هم گفتیم که هموساپینس‌ها اجداد ما محسوب می‌شوند. اما چطور به این نظریه رسیده‌ایم؟

کد ژنتیکی ما می‌تواند اطلاعات زیادی درباره اینکه ما چه کسی هستیم، از کجا آمده‌ایم و حتی ممکن است به چه بیماری‌هایی مبتلا شویم به ما بدهد. آنچه که ژن‌های ما امروز بیان می‌کنند حاصل سال‌ها تکامل و انتخاب طبیعی است. قابل اعتمادترین سرخ ما برای اثبات این ادعا DNA‌های استخراج شده از آثار به جا مانده از انسان‌های نخستین است. البته DNA به دلیل ساختار زیستی‌اش احتمال تخریب و آسیب زیادی دارد و یافتن DNA قدیمی‌تر در سایر انسان‌ها بعید است، زیرا در بیشتر تاریخ تکامل ما، هومینین‌ها^۵ در مناطق گرم، گاهی مرطوب، استوایی و نیمه گرمسیری آفریقا و آسیا زندگی می‌کردند که بستر مناسبی برای حفظ DNA محسوب نمی‌شوند.

هنگامی که دانشمندان به اندازه کافی خوش شانس باشند و نمونه‌ای را پیدا کنند که DNA خود را حفظ کرده، باید نهایت دقت را برای استخراج آن انجام داده و آن را حفظ کرده و از آلودگی جلوگیری کنند. این DNA، اغلب به شدت تکه تکه و تخریب شده است و تغییرات قابل توجهی نسبت به DNAی که ما در موجودات زنده می‌شناسیم، دارد. برای تعیین توالی DNA، یا خواندن رمزگذاری جفت پایه، این آسیب‌ها و تغییرات باید در نظر گرفته شوند و تاجایی که ممکن است برطرف شوند. DNA به صورت رشته‌های پاره‌پاره و تکه‌تکه شده است که خواندن و تجزیه و تحلیل آن‌ها دشوار است. یکی از راه‌هایی که دانشمندان با این موضوع مقابله می‌کنند، تقویت DNA حفظ شده است که از طریق فرآیندی به نام واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) انجام می‌شود. PCR اساساً DNA را وادار می‌کند تا به صورت تصاعدی، خود را تکثیر کند، به طوری که نسخه‌های بیشتری از همان توالی برای مقایسه وجود داشته باشد.

ردپای ژنوم نئاندرتال‌ها در بازی کیش‌ومات تکامل

زمانی که هموساپینس‌ها به دیدار نئاندرتال‌ها رفته‌اند، جمعیت نئاندرتال‌ها به شدت کاهش یافته بود و در حال انقراض بودند. آن‌ها در رقابت با حیوانات شکارچی دیگر، برتری خاصی نداشتند. شواهد باستان‌شناسی نشان می‌دهند ابزار سنگی‌های نئاندرتال‌ها نیزه‌هایی کند بودند و آثار شکستگی‌های عمیق بر روی استخوان‌هایشان نشان می‌دهد آن‌ها برای شکار غذا، درگیری‌های تن‌به‌تن داشتند که این خود باعث کاهش شانس دستیابی به غذا، تهدید و عامل خطر بزرگی برای انقراض



آن‌ها به شمار می‌رفت.

اما هموساپینس‌ها به دلیل هوش بالاتری که از آن برای ساخت ابزارهای نوین استفاده می‌کردند و اهلی کردن سگ‌ها که به شکار آن‌ها کمک می‌کرد، توانستند نسل خود را ادامه دهند. آمیختگی نئاندرتال‌ها و انسان‌های هوشمند هوشمند در اروپا و قسمت‌هایی از آسیا و همزیستی آن‌ها، موجب شارش ژن و بروز صفتهای جدید در جمعیت هر کدام از آن‌ها شد. این ویژگی‌ها کمک بزرگی برای افزایش شانس بقای آن‌ها محسوب می‌شد. تحقیقات نشان می‌دهند ۱ تا ۴ درصد ژنوم ما از نئاندرتال‌ها به ارث رسیده است.

برخی از صفاتی که همچنان بیان می‌شوند عبارتند از:

پوست رنگ‌پریده: اگر انسان‌های مدرن و نئاندرتال‌هایی که در یک دوره زمانی در اروپا زندگی می‌کردند، هر دو این کاهش رنگدانه را تکامل دادند، احتمالاً مزیتی برای این ویژگی وجود داشته است. یک فرضیه برای توضیح مزیت این سازگاری شامل تولید ویتامین D است. بدن ما به جای تکیه بر ویتامین D از منابع غذایی، اساساً منبع ویتامین D خود را سنتز می‌کند. ویتامین D زمانی سنتز می‌شود که اشعه UV خورشید به پوست ما نفوذ کند. پوست تیره‌تر نفوذ نور خورشید به بیرونی‌ترین لایه‌ها و تحریک تولید ویتامین D را سخت‌تر می‌کند، افرادی که دور از خط استوا زندگی می‌کنند در معرض این ویتامین قرار نمی‌گیرند، چراکه نور خورشید زیاد است و نیاز به بهینه‌سازی قرار گرفتن در معرض نور خورشید دارند. بنابراین، جمعیت‌هایی که در آب و هوای سردتر هستند، باید پوست رنگ‌پریده‌تری داشته باشند تا بتوانند ویتامین D

کافی را حتی با قرار گرفتن کمتر در معرض نور خورشید، تولید کنند.

پوست ضخیم کف دست: اگر دقت کرده باشید پوست کف دستمان ضخیم‌تر از سایر قسمت‌های دست است. این ضخیم بودن کمک می‌کند تا در برابر سرما مقاوم‌تر باشیم. این ویژگی را انسان‌های هوشمند هوشمند کسب نکرده بودند. چرا که آن‌ها در آفریقا زندگی می‌کردند و اصلاً نیازی به داشتن پوست کف دست ضخیم نداشتند ولی نئاندرتال‌ها که در اروپا و با مناطق سردسیر مواجه شده بودند، این ویژگی را کسب کردند و ما هم از آن‌ها به ارث برده‌ایم.

تولد انسان نارس: آمیزش بین این دو گونه باعث شد تا احتمال تولد نوزادان نارس در انسان‌های هوشمند هوشمند افزایش پیدا کند. این بچه‌های نئاندرتال‌ها بودند که به‌خاطر جمجمه بزرگشان زودتر به دنیا می‌آمدند تا راحت‌تر از کانال زایمان رد شوند و احتمال سقط کمتر شود. برای همین در نسل‌های بعدی می‌بینیم که احتمال تولد نوزاد نارس بیشتر و احتمال سقط کمتر شده است.

افسردگی: مشاهدات نشان می‌دهد افسردگی در آن‌هایی که ژن نئاندرتال‌شان بیشتر است، شایع‌تر است.

حساسیت‌ها: در تحقیقات چندسال اخیر متوجه شده‌اند، ژن نئاندرتال‌ها، ما را نسبت به کووید آسیب‌پذیرتر می‌کند. آن‌هایی که در شرق و جنوب شرق آسیا بودند (که این افراد بیشترین سهم ژن نئاندرتالی و آفریقایی‌ها کمترین سهم را دارند) میزان ابتلا و مرگ‌ومیر بیشتری دارند. این ژن با اینکه حساسیت انسان را به برخی بیماری‌ها بالا برده است، تا به امروز باقی مانده است. علت این موضوع را

نئاندرتال‌ها در رقابت با هموساپینس‌ها و حیوانات دیگر نتوانستند مقاومت کنند و نزدیک به ۴۰۰۰۰ سال پیش تسلیم انتخاب طبیعی شدند. با این حال شواهد نشان می‌دهد که انسان نئاندرتال کاملاً منقرض نشده، بلکه بخشی از ژنوم خود را منتقل کرده و هنوز هم رگه‌هایی از آن را می‌توانیم در خودمان ببینیم؛ کفایت همین الان به کف دستتان نگاه کنید.



می‌توان اینطور عنوان کرد که آن‌هایی که این ژن را دارند گیرنده‌های ویروس HIV روی سطح سلول‌شان بهتر عمل کرده و به ایدز مقاوم‌ترند.

لخته شدن خون: یکی از ژن‌های منتقل شده از نئاندرتال‌ها که به خون ما اجازه می‌دهد تا به سرعت منعقد شود (یا لخته شود)، سازگاری مفیدی در موجوداتی که اغلب هنگام شکار زخمی می‌شوند محسوب می‌شود. با این حال، در افراد مدرنی که عمر طولانی‌تری دارند، همین ویژگی خون با لخته شدن سریع می‌تواند باعث ایجاد لخته‌های خونی مضر در مراحل بعدی زندگی شود.



نگاهی بر پارکینسون با عینک بیوتکنولوژی

فائزه مقدوری، حدیث قاسمیان

دانشجویان کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء (س)

میتوکندریایی در این نورون‌ها و استرس اکسیداتیو متعاقباً را عامل بیماری می‌داند (Zeinab Rezaee, ۱۳۹۸).

با توجه به اینکه گونه‌های اشتباه تاخورد و توده‌های رسوب کرده α -سینوکلئین از اجزای اصلی اجسام لوی هستند؛ پارکینسون در دسته بیماری‌های سینوکلئینوپاتی^۶ طبقه بندی می‌شود (Eduardo Tolosa, May, ۲۰۲۱). پروتئین پیش‌سیناپسی α -سینوکلئین به فسفولیپیدها متصل شده و در متابولیسم لیپیدها نقش دارد. این پروتئین کوچک اسیدی ۱۴۰ آمینواسید دارد و به میزان زیادی در ترمینال‌های عصبی پیش‌سیناپسی نورون‌های مرکزی و محیطی بیان می‌شود (Paolo Calabresi, ۲۰۲۳).

این بیماری عموماً به صورت ترمور^۸ (لرزش) عضو در حال استراحت، کندی حرکات، اشکال در انجام کارهای ظریف و سفتی و درد عضلات بروز می‌کند. برای تشخیص بالینی وجود علامت برادی‌کینزی^۹ (کندی حرکات) و حداقل یک از علائم ترمور در حال استراحت، سفتی عضلانی و عدم ثبات وضعیت بدنی

بیماری پارکینسون (Parkinson disease) یکی از اختلالات پیش‌رونده و تحلیل‌برنده عصبی^۱ می‌باشد و پس از آلزایمر در جایگاه دوم بیماری‌های تخریب‌کننده نورونی قرار دارد. شیوع جهانی این بیماری به بیش از ۶ میلیون نفر می‌رسد، این عدد ناشی از افزایش ۵/۲ برابری شیوع در ۳۰ سال گذشته است (Eduardo Tolosa, May, ۲۰۲۱). مشخصه پاتوبیولوژیک این بیماری ایجاد اینکلوزن‌های عصبی سیتوپلاسمیک به شکل اجسام لوی^۲، همراه با از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک ناشی از استرس اکسیداتیو، در جسم سیاه^۳ مغز میانی و سایر نواحی مغز است (Zeinab Rezaee, ۱۳۹۸). با این حال علاوه بر نورون‌های دوپامینرژیک، سیستم‌های ناقلین عصبی نورآدرژیک^۴ و سروتونرژیک^۵ نیز در این بیماری دچار آسیب می‌شوند (T Tuon, Sep, ۲۰۱۴). در مورد مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در این بیماری دو فرضیه مطرح است، یک فرضیه تاخوردن نادرست و سپس انباشتگی پروتئین α -سینوکلئین^۶ را عامل آپوپتوز و دیگری نقص

۱ Neurodegenerative

۲ Lewy bodies

۳ Substantia nigra

۴ Noradrenergic

۵ Serotonergic

۶ α -synuclein

۷ Synucleinopathy

۸ Tremor

۹ Bradykinesia

لازم است (روحانی، بهار ۱۳۸۹). از آنجایی که در این بیماری به سیستم‌های ناقلین عصبی آسیب وارد می‌شود؛ بی‌تفاوتی، اضطراب، افسردگی، اختلالات خواب همراه با بی‌خوابی و فراموشی نیز از علائم غیر حرکتی بیماری محسوب می‌شوند (Silvia Cerri, ۲۰۱۹).

از عوامل موثر در ایجاد این بیماری می‌توان به افزایش سن، التهاب عصبی، اکسیتوتوکسیستی، محیط، وضعیت سیستم ایمنی و علل ژنتیکی اشاره کرد (Mohammad Shahverdi Shahraki, June ۲۰۲۲). پس از تحلیل پیوستگی^{۱۰} بر روی خانواده‌های بزرگ، شش ژن مرتبط با پارکینسون شناخته شده که عبارتند از: SCNA, PARK1, LRRK2, DJ1 و ATP13A2. بین اشکال ژنتیکی متفاوت بیماری تفاوت خفیف فنوتیپی دیده می‌شود (قاسمی، ۱۳۹۲). برای مثال، در ناقلان جهش‌های PARKIN سن شروع پایین‌تر، پیشرفت بیماری کندتر و علائم متفاوت‌تر است؛ در مقابل جهش در ژن SCNA باعث علائم بیشتر مانند دمانس شدید، سیر سریع‌تر بیماری و کاهش طول عمر دیده می‌شود (روحانی، بهار ۱۳۸۹). جهش در LRRK2 به عنوان شایع‌ترین جهش عامل بیماری شناخته شده است. LRRK2 یک ژن بزرگ و شامل ۵۱ اگزون است؛ جهش‌ها در این ژن عمدتاً در چند اگزون تمرکز یافته‌اند و اغلب انتهای کربوکسیل پروتئین را رمزگذاری می‌کنند. پروتئین LRRK2 یک پروتئین کیناز سیتوپلاسمی است که در اجسام لوی نیز دیده می‌شود؛ جهش در آن باعث تقویت فعالیت فسفریلاسیون و باعث تخریب نورون می‌شود (روحانی، بهار ۱۳۸۹).

علاوه بر عوامل اشاره شده در ایجاد بیماری، امروزه برای جنسیت نیز نقش ویژه‌ای در روند ایجاد و پیشرفت بیماری در نظر گرفته می‌شود. تفاوت‌های مرتبط با جنسیت در ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری مشاهده می‌شود: پارکینسون مردان را حدود ۲ برابر بیشتر از زنان مبتلا می‌کند، هرچند زنان سیر پیشرفت سریع‌تر و نرخ مرگ‌ومیر بالاتری نشان می‌دهند. علاوه بر این زنان در پاسخ به درمان‌های دارویی و در ارزیابی شخصی کیفیت زندگی هنگام بیماری، پاسخ متفاوتی نسبت به مردان بروز می‌دهند (Silvia Cerri, ۲۰۱۹). تشخیص پارکینسون معمولاً براساس وجود علائم حرکتی است؛ در نظر داشتن تفاوت‌های احتمالی مربوط به جنس، در الگوهای حرکتی بیماری نقش مهمی در افزایش دقت تشخیصی و استراتژی‌های درمانی ایفا می‌کند. معمولاً علائم حرکتی در زنان دیرتر از مردان و با ویژگی‌های خاصی مانند تومور به عنوان اولین علامت حرکتی، عدم ثبات وضعیتی و رژیدیتی تخفیف حدت یافته ظاهر می‌شود. از سوی دیگر امروزه در مردان علائم پیشرفته‌تر حرکتی همچون انجماد راه رفتن^{۱۱} که ناتوان کننده‌ترین اختلال حرکتی در پارکینسون است دیده می‌شود. از دیگر اختلالات خاص در پارکینسون کمپتوکورمیا^{۱۲} است که منجر به خمیدگی شدید و غیرطبیعی تنه به جلو می‌شود. احتمال ابتلاء به اختلال کمپتوکورمیا در مردان مبتلا به پارکینسون بیشتر از زنان است (Silvia Cerri, ۲۰۱۹).

در اکثر موارد علت ابتلا به پارکینسون ناشناخته است. درک بهتری از عوامل محیطی (مثل قرار گرفتن طولانی مدت در معرض سموم و فلزات

۱۰ Linkage analysis

۱۱ Freezing of gait

۱۲ Camptocormia

دادند. در این تحقیقات که بر روی موش صحرایی انجام شد، اثر دو ماده‌ی فوق موجب کاهش علائم پارکینسون شد. (حق دوست و همکاران، ۱۳۹۴) ژن درمانی:

چندین جهش ژنتیکی به نظر می‌رسد با پارکینسون ارتباط داشته باشند. تحقیقات نشان می‌دهد عوامل ژنتیکی حدود ۱۵٪ موارد ابتلا را شامل می‌شود. این ژنها عبارتند:

SNCA: نقش این ژن در ساخت پروتئین آلفا سینوکلئین است. تغییرات یا جهش ژن SNCA ممکن است باعث پارکینسون شود.

PARK2: این ژن پروتئین پارکین را می‌سازد که به طور معمول به سلول‌ها کمک می‌کند تا پروتئین‌ها را شکسته و بازسازی کند. اختلال در بازسازی پروتئین‌ها و ایجاد فولدینگ اشتباه در پروتئین‌ها نیز می‌تواند باعث ابتلا به پارکینسون شود.

PARK7 این ژن پروتئین DJ-1 را می‌سازد که کاهش آن باعث استرس اکسیداتیو می‌شود که علت آن اختلال در عملکرد میتوکندری‌هاست. به دلیل اهمیت میتوکندری، اختلال در این اندامک موجب مرگ و تخریب سلول‌های عصبی در مغز می‌شود.

PINK1: پروتئین ساخته شده توسط این ژن به میتوکندری‌ها کمک کرده و آنها را از استرس حفظ می‌کند. افزایش استرس اکسیداتیو، یکی از عوامل موثر در ابتلا به پارکینسون است.

LRRK2: پروتئین ساخته شده توسط این ژن یک پروتئین کیناس است که در تنظیم همه‌ی جنبه‌های حیات یک سلول نقش دارد (دوستی و همکاران، ۱۴۰۰).

سنگین مثل منگنز)، ژنتیکی، افزایش سن و ... روش‌های پیشگیری و درمان را تغییر می‌دهد. بطور کلی برای درمان پارکینسون روش‌هایی به ثبت رسیده و روش‌های دیگری در حال بررسی در فاز تحقیقاتی‌اند. این روش‌ها عبارتند از: دارو درمانی، روش‌های تحریک مغزی، ایمونوتراپی، سلول درمانی با سلول‌های بنیادین و ژن درمانی.

درمان دارویی:

درمان دارویی پارکینسون بر مبنی تعدیل میزان تولید دوپامین و یا تقلید عملکرد دوپامین است. در حال حاضر، داروی لوودوپا موثرترین درمان در کنترل علائم پارکینسون است اما مصرف طولانی مدت آن با بروز عوارض حرکتی مثل دیس‌کینزیا (اختلالی شامل کندی حرکات و ایجاد تیک عصبی) همراه است

برخی از داروهایی که در درمان پارکینسون استفاده می‌شوند عبارتند از: کپسول Opicapone، قرص Co-beneldopa، Saffinamide، قرص و آمپول Pramipexole و Benzotropine و قرص

به عنوان راه‌های جدید درمانی به وسیله‌ی دارو، داروهایی برای مهار کانال پتاسیم با سم 6هیدروکسی دپامین^۳ و گلی‌بن‌کلامید را پیشنهاد



بیان ژن LRRK2 که باعث تولید پروتئین کیناز 2 غنی از لوسین می‌شود، در این افراد افزایش می‌یابد و منجر به ایجاد علائم بیماری در افراد می‌شود.

پروتئین مذکور فعالیت‌های مهمی مثل تکثیر سلول، آپوپتوز، اوتوفازی برای تنظیم عملکرد سلول و گسترش آکسون را بر عهده دارد. برای بی اثر کردن افزایش این پروتئین، دانشمندان بتازگی از آنتی بادی‌های کوچکی به نام نانو بادی‌ها بهره‌گیری کرده‌اند. نانوبادی‌ها به طور طبیعی در لامها و شترها وجود دارند و با آنتی بادی‌هایی که در حالت عادی در بدن انسان تولید می‌شوند، متفاوت هستند. نانوبادی‌ها با اتصال به پروتئین کیناز 2 غنی از لوسین، آن را مهار کرده و اثرات مخربش را روی سلول‌های مغزی بویژه اجسام مخطط، کاهش می‌دهد. (Maekawa and others, 2019)

سلول درمانی با سلول‌های بنیادی:

مشکلات زیادی در مورد کاربرد موفقیت آمیز سلول‌های بنیادی وجود دارد. به عنوان مثال، سد خونی مغزی یکی از موانع اصلی انتقال سلول‌های بنیادی به مغز بعد از کاربرد سیستمیک آنها می‌باشد. تزریق مستقیم آنها به مغز نیز ممکن نیست و می‌تواند خطرات زیادی داشته باشد. لذا علی‌رغم موفقیت آمیز بودن استفاده‌ی سلول‌های بنیادین بر روی حیوانات آزمایشگاهی، برای درمان انسان هنوز مجوز رسمی دریافت نشده و بصورت محدود استفاده می‌شود. یکی از راه‌های موثر و غیرتهاجمی انتقال سلول‌های بنیادین، ویروس‌ها و سایر مواردی که می‌خواهیم به مغز منتقل کنیم، از راه بینی است. تحقیقات اخیر نشان داده که استفاده از سلول‌های بنیادی

AADC: این ژن مسئول تولید آمینواسید لوودوپا بعنوان پیش‌ساز دوپامین است. در صورت ایجاد جهش و کمتر تولید کردن لوودوپا، علام کاهش دوپامین ظاهر می‌شود.

در روش ژن درمانی برای پارکینسون، از وکتر های ویروسی آدنوویروس استفاده می‌کنند؛ ژن‌های مورد نظر را در ویروس وارد کرده و به بیمار تزریق می‌کنند. وارد کردن ژن AADC به منظور افزایش تولید دوپامین در موش‌ها نتایج قابل قبولی را به همراه داشت. در آزمایشات دیگری روی آنزیم‌های واسطه در تبدیل محصولات به مواد دیگر تحقیق شده است. در این آزمایش روی آنزیم TH⁴ که مسئول تبدیل L-tyrosine به L-dopa است، بررسی شده است. در این روش ژن تولید TH به همراه چندین ژن دیگر در وکتور آدنوویروسی قرار گرفته و به بیمار تزریق می‌شود. تاثیر روش فوق بر روی بیماران مورد بررسی بسیار خوب بود و حتی بیماری را تا حد خاموشی برد. (Stoker, T. B., & Barker, R. A, 2020)

در پژوهش‌های جدید، از تکنیک کریسپر نیز استفاده به عمل آمده است. از این تکنیک برای خاموش کردن ژن دارای جهش در پارکینسون استفاده شده است. در پژوهشی، ژن LRRK2 جهش یافته را وارد باکتری Escherichia coli کردند و توانستند با کریسپر آن را خاموش کنند (غلامی و همکاران، ۱۳۹۸).

ایمونوتراپی:

یکی از جدیدترین روش‌های در حال توسعه برای درمان بیماری پارکینسون، ایمونوتراپی است. در تحقیقات اخیر، ژن خاصی که بتوان فقط آن را عامل اصلی پارکینسون محسوب کرد، نیافته‌اند اما بررسی‌ها نشان داده که

جینی، چندتوان تحریک شده و سلول‌های مزانشیمی مشتق از آندومتر انسانی به عنوان روش‌های سلول درمانی، می‌توانند نوید بخش درمان جدید برای پارکینسون باشند. هرچند مشکلات اخلاقی، تهیه و نگهداری سلول‌های بنیادی جنینی، ریسک بالای تومورزائی سلول‌های بنیادی جنینی و چندتوانی تحریک شده از جمله موانع و محدودیت‌های کاربرد این سلول‌ها در درمان این بیماری‌ها می‌باشد اما استفاده از سلول‌های مزانشیمی مخصوصا سلول‌های آندومتری، ریسک بسیار کمتری دارد و ایمن است. سلول‌های آندومتری به راحتی از سد خونی مغزی عبور کرده و خود را به مغز می‌رسانند و واکنش‌های ایمنولوژیک کمی را در فرد ایجاد می‌کنند. (باقری محمدی و همکاران، ۱۳۹۸).

همچنین دریافت نمونه از آندومتر بسیار راحت بوده و حتی از بانک خون قاعدگی فرد نیز می‌توان به این منظور استفاده کرد. در سال‌ها اخیر از بانک خون قاعدگی برای درمان بیماری‌های دیگری همچون ناباروری، ماتریپل اسکروزیس، ایسکمی اندام حیاتی و نوعی نقص مادرزادی قلبی انجام شده که تا سال ۲۰۱۳ در هفده بیمار دریافت کننده این رده‌ی سلولی هیچ علائمی مبنی بر مضر بودن رده‌ی سلولی مذکور مشاهده نشده است.

روش دیگر دریافت سلول‌های بنیادی آندومتری، با یک بیوپسی ساده از رحم به روش پاپ اسمیر است. این سلول‌ها با راندمان خوبی به قسمت‌هایی از مغز (نواحی پیااز بویایی هسته بویایی قدامی - اینتورینال کورتکس - لایه‌ی سلولی پورکینز مخچه - جسم سیاه - هیپوکامپ و کورتکس مغز) مهاجرت می‌کنند. البته مهاجرت به نواحی دستگاه عصبی

محیطی ناچیز است. انتقال سلول‌ها از طریق بینی علاوه بر غیر تهاجمی بودن، باعث کاهش خطر تومورزایی در مقابل روش تزریق مستقیم به مغز و پاسخ ایمنی ناچیز می‌گردد. در پژوهش فوق، اثربخشی خوبی در انتقال سلول‌های آندومتری انسان از طریق بینی به موش در کاهش علائم پارکینسون در ۱۲۰ روز پس از سلول درمانی مشاهده گردید. (باقری محمدی و همکاران، ۱۳۹۸).

به‌طور کلی پژوهش‌هایی که در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی انجام شده، شامل سلول‌های بنیادی جنینی (ESC)^{۱۵}، سلول‌های بنیادی عصبی اوتولوگ (Ipsc^{۱۶})، سلول‌های بنیادی عصبی مشتق شده از ESC پارتنوژنیک و سلول‌های بنیادی آندومتر رحم هستند (Stoker, T. B., & Barker, R. A 2020).

در پژوهش‌های دیگری از سایر رده‌های سلول‌های بنیادین که از بلاستوسیت جنین مشتق می‌شوند، در بررسی درمان PD استفاده شد. در این سلول‌ها احتمال تومورزایی وجود دارد بنابراین همزمان با سلول درمانی از داروهایی برای جلوگیری از تومورزایی نظیر متیومایسین استفاده شد.

استفاده از رده‌ی سلولی جنینی در مدل غیر انسانی، همراه با تزریق فاکتور سرکوبگر ایمنی CyA انجام شد. بطور کلی استفاده از سلول‌های بنیادی رده جنینی، ریسک بالایی در تومورزایی و تحریک ایمنی دارد. (ابراهیمی کیا و همکاران، ۱۳۹۷)

یکی از علل مهم ابتلا به پارکینسون، وجود پروتئین تغییر شکل یافته‌ی α -سینوکلئین است. این پروتئین باعث ایجاد توده‌های سمی در مغز شده که با اثر بر نورون‌ها، تولید آنزیم TH و دوپامین را کاهش می‌دهد.

۱۵ Embryonic stem cell

۱۶ Induced pluripotent stem cell

در پژوهش فروزنده و همکاران، با استفاده از سلول‌های بنیادین چشم رت‌ها و پیوند به مغز، میزان این پروتئین غیر طبیعی را کاهش دادند و علائم بیماری نیز با موفقیت کاهش یافت (فروزنده و همکاران، ۱۴۰۱).

پروتئین Nurr1 در تمایز سلول‌های مغز به نورون‌های دوپامینرژیک تأثیر بسیار زیادی دارد. همچنین پس از تمایز سلول، اثر تنظیمی بر روی ژن‌های تولید TH، دوپامین، تیروزین هیدروکسیلاز دارد. کمبود آن در افراد می‌تواند آغازگر بیماری پارکینسون شود. در پژوهش میرشاه جعفر اصفهانی، با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی در موش، سعی در افزایش پروتئین Nurr1 در مغز را داشتند. در این پژوهش، با پیوند سلول‌های بنیادی جنینی که توانایی تولید پروتئین مذکور را داشتند، میزان دوپامین افزایش یافت و علائم پارکینسون رو به بهبودی رفت. (میرشاه جعفر اصفهانی، ۱۴۰۱)

روش تحریک عمیق مغزی (DBS):
یک روش تهاجمی است و با جراحی انجام می‌شود. در این روش قطعات الکترودی در بخش‌های مختلف مغز بیماران مبتلا به PD قرار می‌دهند. این قطعات به ژنراتوری در ناحیه‌ای بین قفسه سینه و گردن قرار می‌گیرد و با کاهش پالس‌های منتقل شونده به مغز، علائم را کاهش می‌دهد. همچنین شدت کاهش پالس را می‌توان با توجه به نیاز بیمار تنظیم کرد. از این روش بیشتر برای موارد مقاوم به دارو استفاده می‌شود. تحریک هسته‌ی میانی شکمی تالاموس برای درمان PD، در سال ۲۰۰۲ از FDA مجوز گرفت. (Shah, H and others ۲۰۲۲)



 DNAmagazine

 Biotech.au

 DNAmagazine1401@gmail.com

راه‌های ارتباطی:



