ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

تأثیر *Disrupted-in-Schizophrenia 1* (DISC1) بر سیستم دوپامینرژیک: یک مقاله مروری سیستماتیکی

چکیده

Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) یک ژن شناخته شده به عنوان یک عامل خطر برای بیماری‌های روانی است که احتمالا با اختلالات دوپامین مرتبط است. DISCl یک پروتئین داربستی است که با پروتئین های درگیر در سیستم دوپامین ارتباط دارد. در اینجا تاثیر اختلال DISC7 بر سیستم دوپامین در حیوانات مدل، با توجه به تأثیر آن بر عملکرد دوپامینرژیک پیش‌سیناپسی (سطح تیروزین هیدروکسیلاز، سطح انتقال‌دهنده دوپامین، سطح دوپامین در شروع و پس از مصرف آمفتامین) و عملکرد دوپامینرژیک پس‌سیناپسی (سطح گیرنده‌ی دوپامین Dl و D2، پتانسیل اتصال گیرنده دوپامین و فعالیت حرکتی پس از مصرف آمفتامین) نشان داده شده است. یافته‌های ما نشان می‌دهد که بسیاری از مدل های DISC7 (اما نه همه) باعث (1) افزایش تحرک پس از مصرف آمفتامین، (2) افزایش سطح دوپامین پس از مصرف آمفتامین در accumben هسته و (3) سطح اولیه‌ی ناپایدار دوپامین، سطح گیرنده دوپامین و پتانسیل اتصال می‌شوند. همچنین شواهد محدودی برای کاهش سطح تیروسین هیدروکسیلاز در قشر جلویی و افزایش سطح ناقل دوپامین در استریاتوم و نه accumbens هسته وجود دارد، اما این نتیجه‌گیری به تکرار بیشتر نیاز دارد. یافته‌های اصلی دوپامینرژیک در بین مدل‌های مختلف DISC7 دیده می‌شود و شواهدی وجود دارد که DISC7 نقش مهمی در تنظیم عملکرد دوپامینرژیک دارد. این نتایج نشان می‌دهد که اختلال دوپامینرژیک به عنوان یک مکانیسم درگیر در افزایش شیوع اسکیزوفرنی در ناقلین مختلف DISCl است و باعث درک چگونگی کاربرد DISCl و پروتئین‌های در تعامل با DISCl مانند AKT و GSK-3 به عنوان اهداف جدید درمانی برای اسکیزوفرنی می‌شود.

مقدمه

ژن Disrupted-in-Schizophrenia 7 (DISC1) ابتدا در نقطه انفصال جابه جایی متعادل t(l ;11) (q42;ql (4.3 در یک خانواده اسکاتلندی و بعدها در یک خانواده آمریکای شمالی با میزان بالای اسکیزوفرنی شناسایی شد . از آن به بعد، مدل های پیش بالینی نشان دادند که حیوانات موتانت DISC1 ویژگی‌های رفتاری، ساختاری عصبی و شیمیایی عصبی مرتبط با اسکیزوفرنی را نشان می‌دهند (5، 6)، اگرچه اهمیت آن برای بیماری‌های انسانی شک برانگیز است. DISCl به عنوان پروتئین داربستی با چندین عامل مداخله‌ای در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای سلولی از جمله سیگنال‌دهی انتقال‌دهنده‌های عصبی دخیل هستند (10، 11). به طور خاص، شناخته شده است که DISCl با چندین پروتئین درگیر در سیگنال‌دهی دوپامین، شامل پروتئین فاسیاکولاسیون و پروتئین افزایش طول زتا 1، فسفودی استراز 4D9 و فسفودی استراز 48، سرین/ ترئونین پروتئین کیناز Akt و گلیکوژن سنتاز کیناز- 3 (GSK-3) (12-16) و همچنین interactor های سیناپسی از قبیل کالیرین 7 و Traf2،کیناز مرتبط با Nck (17، 18) و پروتئین‌های میکروتوبول/ سنتروزومی ماده پیش‌سنتریولی 1 و پروتئین سندرم Bardet-Biedl (19، 20) در ارتباط است. این برهمکنش‌های چندگانه در پتانسیل DISCl به عنوان یک هدف درمانی برجسته شده است (21، 23).

به طور کلی به نظر می‌رسد که انتقال‌دهنده عصبی دوپامین نقش اصلی را در علت‌شناسی اختلالات روانی ایفا می‌کند (24-26). فرضیه دوپامین اسکیزوفرنی در ابتدا بر اساس این یافته‌ها بود که میل ترکیبی داروهای ضد روان‌پریشی به گیرنده‌های دوپامین ارتباط نزدیکی با توان بالقوه آن‌ها دارد (27-29) و داروهای افزایش‌دهنده‌ی سطح دوپامین، نشانه‌های روان پریشی را در افراد سالم تحریک می‌کنند (30، 31). مطالعات تصویربرداری مولکولی از آن زمان تاکنون، افزایش ظرفیت سنتز دوپامین پیش‌سیناپسی و آزاد شدن آن را در اسکیزوفرنی (32-35) و در افراد مبتلا با علائم مقدماتی اسکیزوفرنی (36-39) نشان می‌دهد. تغییر در گیرنده‌های دوپامین Dl و D2/3، سطح تیروزین هیدروکسیلاز (TH) و سطح اولیه‌ی پایین دوپامین سیناپتیک در بیماران اسکیزوفرنیا گزارش شده است، اگرچه برخی ناسازگاری نیز وجود دارد (40.41).

این یافته‌ها نشان می‌دهند که چرا اختلال عملکرد دوپامینرژیک در اسکیزوفرنی نقش مهمی دارد. با توجه به این

موضوع، ما به دنبال بررسی شواهدی از مدل‌های حیوانی هستیم که در این مدل‌ها، تغییرات مسیر DISC1 ممکن است بر عملکرد دوپامینرژیک تأثیر بگذارد، چرا که قبل از آن به طور جامع سنتز نشده است. هدف از بررسی ما، خلاصه کردن تاثیر DISCl بر سطح TH، ناقل دوپامین (سطوح DAn، سطوح دوپامین اولیه و پس از مصرف آمفتامین، پتانسیل اتصال گیرنده D2 دوپامین (BP[1])، سطح گیرنده‌ی دوپامین Dl (Dl R) و D2 (D2R) و فعالیت حرکتی پس از مصرف آمفتامین برای رفتارهای مرتبط با دوپامین است (43). ما مقالات را با توجه به جمع‌آوری داده‌ها در مغز میانی (زیرا اجسام سلولی بیشتر نورون‌های دوپامینرژیک در مغز در این محل قرار دارد)، هیپوکامپ و استریاتوم انتخاب کردیم، زیرا این قسمت‌ها، محل‌های هدف مسیرهای اصلی دوپامینرژیک مربوط به اختلالات روانی هستند (44.45).

مواد و روش‌ها

انتخاب مطالعات

کل پایگاه داده PubMed به منظور انتخاب مقالات مورد جستجو قرار گرفت. مطالعات براساس اصطلاحات ('dopamine' OR 'tyrosine) AND ('Disrupted-inSchizophrenia-1' OR '0/5C7') hydroxylase' OR 'dopamine receptor' OR 'DAT' OR 'amphetamine' OR 'behavioral alterations' OR 'locomotor activity' OR 'Positron Emission Tomography' OR 'PET' OR 'Single Photon Emission Computed Tomography' OR 'SPECT') غربالگری شدند. تنها مقالاتی که با معیارهای زیر همراه بودند انتخاب شدند: (1) مطالعات اصلی؛ (2) زبان انگلیسی؛ (3) مجلات peer-review؛ (4) یافته‌های گزارش کننده‌ی سطح TH، سطح DAT، سطح دوپامین پایه و/یا سطح دوپامین بعد از مصرف آمفتامین و/یا پتانسیل اتصال به گیرنده دوپامین، سطوح گیرنده دوپامین و/یا تحرک پس از تجویز آمفتامین در مدل DISC1 در مقایسه با یک گروه کنترل؛ و (5) در قشر جلویی، استریاتوم، accumbens هسته، مغز میانی و/یا هیپوکامپ، زیرا این مناطق به عنوان مکان‌های اصلی هدف در فعلیت‌های دوپامینرژیک در مغز بوده و مشخص شده که در پاتوفیزیولوژی

[1] binding potential

شیزوفرنی درگیر هستند. مدل‌های DISC1 بر اساس جهش ژنی در 0/5C7 یا تغییر در بیان کمی پروتئین DISC1 انتخاب شدند. بخش‌های روش‌ها و نتایج مقالات واجد شرایط برای شناسایی موارد ذکر شده در بالا مورد بررسی قرار گرفتند.

استخراج داده‌ها

نتایج اصلی شامل تفاوت بین مدل DISC1 و کنترل از نظر (1) سطح TH؛ (2) سطح DAT؛ (3) سطح اولیه‌ی دوپامین؛ (4) سطح دوپامین بعد از تزریق آمفتامین؛ (5) پتانسیل اتصال گیرنده دوپامین؛ (6) سطح DlR و D2R؛ و (7) تحرک پس از مصرف آمفتامین بود. علاوه بر این، داده‌های زیر استخراج شدند: (8) نویسندگان؛ (9) سال انتشار؛ (10) مدل 0/5C7؛ (11) اندازه نمونه؛ و (12) روش. داده‌ها توسط TD استخراج شده و توسط SVT مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های مربوط به accumbens هسته و برآمدگی‌های بویایی به عنوان بخشی از استریاتوم شکمی ادغام شدند (46).

نتایج

51 مطالعه از مجموع 65 مطالعه‌ی غربال شده جدا شدند (شکل 1). چهارده مطالعه شامل دو مطالعه در مورد سطح TH، سه تا در مورد سطح DAT، 9 تا در مورد سطح اولیه‌ی دپامین ، 6 مورد در رابطه با انتشار دوپامین القا شده، 4 مورد در رابطه با گیرنده دوپامین BP، 4 مطالعه در مورد سطح Dl R، چهار مطالعه در مورد سطح D2R و 13 مطالعه در مورد تحرک پس از مصرف آمفتامین بود. در جدول 1 تمام بررسی‌ها شامل مدل 0/5C7 مورد استفاده، اندازه نمونه و روش‌ها خلاصه شده است. لازم به ذکر است که ما توانستیم شواهدی پیدا کنیم که عملکرد دوپامینرژیک را در مدل‌های DISC1 به تازگی اعلام شده نشان دهد (47، 48).

مدل‌های DISC1

پنج نوع مدل 0/5C7 در طول مطالعات به شرح زیر شناسایی شدند: (1) بیان ترانس‌ژنیک پروتئین ناقص *Disc* I انسانی با اثر غالب منفی (DN[2])؛ (2) haploinsufficiency/خاموش کردن 0/5C7؛ (3) بیان بیش از حد 0/5C7

[2] dominant-negative

انسانی با طول کامل؛ (4) جهش مصنوعی *Disc* I و (5) مدل نوع وحشی (جدول 1). داده‌های مربوط به تحرکت پس از استفاده از آمفتامین به دست آمده از مقاله‌ی Su و همکاران (62) با وجود فقدان یک مقایسه مستقیم بین موش‌های جهش یافته و وحشی در نظر گرفته شد، زیرا یک رابطه عملکردی بین DISC1 و گیرنده دوپامین نشان دادند. هر دو اثر ژنوتیپ (نوع وحشی نسبت به ترانس‌ژنیک) و اثر ژنوتیپ در شرایط تنش (نوع وحشی جدا شده نسبت به ترانس-ژنیک‌های جدا شده) از مقاله‌ی Niwa و همکاران گرفته شد (51).

سطح TH

دو مطالعه در مورد سطح TH در *hDISC1* و مدل RNA مداخله‌گر (RNAi) *Disc1*/ خاموش سازی در مقایسه با شاهد انجام شده بود (51، 54). در این بررسی‌ها، کاهش سطح TH در مناطق قشر جلویی در موش ایزوله شده‌ی *hDISC1* در مقایسه با شاهدهای جدا شده (51) و در مدل RNAi *Disc1*/ خاموش‌سازی در مقایسه با شاهدها مشاهده شد (54) (جدول 3 و شکل 2).

در یک مطالعه، تغییرات قابل توجهی در سطح TH بین *hDISC1* و شاهد و بین موش‌های جدا شده‌ی *hDISC1* و کنترل‌های جدا شده در accumbens هسته مشاهده نشد (51).

سطح اولیه دوپامین

در 9 مطالعه سطح اولیه دوپامین در مدل 0/5C7 در مقایسه با شاهد مورد بررسی قرار گرفت (49-52، 54، 56، 58، 59، 61). میکرودیالیز *In vivo* و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا *post-mortem* با تشخیص الکتروشیمیایی (HPLC-ED) به ترتیب برای بررسی سطح دوپامین کل و خارج سلولی مورد استفاده قرار گرفت.

در هشت مطالعه سطح اولیه‌ی دوپامین در قشر جلویی/mPFC مورد بررسی قرار گرفت که در شش مطالعه از HPLC-ED (50، 55، 58، 59، 61) و در دو مطالعه از HPLC-ED *post-mortem* و میکرودیالیز (51، 54) استفاده شد. در یکی از دو مطالعه انجام شده با استفاده میکرودیالیز، کاهش سطح دوپامین اولیه در مدل خاموشی/ RNAi *Disc1* در مقایسه با شاهدها (54) مشاهده شده، در حالی که سایر بررسی‌ها هیچ تغییر معنی‌داری را بین موش *hDISC1* و شاهدها و موش *hDISC1* جدا شده و شاهدهای جدا شده نشان ندادند (51). برای HPLC-

ED ، کاهش میزان اولیه‌ی دوپامین در روز 56 پس از تولد در مدل خاموشی/ Disc1 RNAi (54) و در وش‌های نر گروه بیان *hDISC1* قبل از تولد (تا روز 17 جنینی)، گروه بیان پس از تولد (از روز 17 جنینی) و گروه بیان *hDISC1* پیش و پس از تولد (کل زندگی) در مقایسه با کنترل مشاهده شد (49). هیچ تفاوت معنی‌داری در سایر مطالعات گزارش نشده است (50، 51، 55، 58، 59، 61).

در شش مطالعه سطح پایه دوپامین در استریاتوم با استفاده از HPLC-ED (49، 51، 55، 53، 61) و یک مطالعه با استفاده از میکرودیالیز و HPLC-ED انجام شد (59). در یک مطالعه، کاهش سطح دوپامین کل را در یک موش مدل با بیان بیش از حد 0/5C7 با طول کامل در مقایسه با شاهدها در استراتیوم پشتی مشاهده شد (58).

در شش مطالعه سطوح پایه‌ای دوپامین در accumbens هسته مورد بررسی قرار گرفت، یکی از آن‌ها با استفاده از میکرودیالیز *in vivo* (52) و چهار مورد با استفاده از HPLC-ED (49، 58، 59، 61) و یکی با استفاده از هر دو تکنیک (54). در دو مطالعه با استفاده از میکرودیالیز *in vivo*، کاهش سطح دوپامین اولیه در مدل RNAi/ خاموشی *Disc1* در مقایسه با شاهد (54) و موش هتروزیگوت لاین 10 و hDISC1 37 در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد (32). در یک مطالعه با استفاده از HPLC-ED، کاهش معنی‌دار در میزان دوپامین اولیه در موش‌های با جهش missense ایجاد شده در L1 OOP ENU مشاهده شد، در حالی که سایر موارد تفاوت معنی‌داری نشان ندادند (49؛ 54، 58، 59).

در یک مطالعه سطح اولیه دوپامین در مغز میانی مورد بررسی قرار گرفت و هیچ اختلاف معنی‌داری بین مدل *Disc1* b.2-3 haploinsufficiency و شاهدها مشاهده نشد.

در هفت مطالعه سطح اولیه دوپامین در هیپوکامپ با استفاده از HPLC-ED مورد بررسی قرار گرفت (49، 50، 54، 55، 53، 59، 61). در یک مطالعه، کاهش سطح دوپامین در موش‌های ماده‌ی گروه بیان *hDISC1* پس از تولد در مقایسه با گروه بیان پیش از تولد و شاهد مشاهده شد (49). در مطالعات دیگر هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

انتشار القا شده‌ی دوپامین

در تمام مطالعات انتشار دوپامین از طریق تجویز داروهای مرتبط با آمفتامین القا شد. در دو مطالعه انتشار القایی

دوپامین در کورتکس جلویی مورد بررسی قرار گرفته و هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، یک مورد از میکرو دیالیز استفاده کرده بود و مورد دیگر با استفاده از HPLC-ED (50).

انتشار القایی دوپامین در استریاتوم، در یک مطالعه با استفاده از میکرو دیالیز *in vivo* (59) و در یک مطالعه با استفاده از HPLCED (50) بررسی شد که در هر دوی آن‌ها هیچ تفاوت معنی‌داری گزارش نشد.

در چهار مطالعه آزادسازی القایی دوپامین در accumbens هسته با استفاده از میکرودیالیز مورد بررسی قرار گرفت (51، 52، 54، 56). در چهار مطالعه افزایش معنی‌دار در آزادسازی دوپامین مشاهده شد که شامل knockdown DISC1 در مقایسه با کنترل (54) در h0/SC7 جدا شده در مقایسه با کنترل‌های جدا شده (51)، در هتروزیگوت لاین 10 و 37 در مقایسه با کنترل (52) و موش‌های ماده‌ی DISC1 b.2-3 (و نه موش‌های نر) در مقایسه با کنترل بود (56).

در یک مطالعه، انتشار القایی دوپامین در هیپوکامپ با استفاده از HPLC-ED مورد بررسی قرار گرفت و تفاوت معنی‌داری بین *hDISC1* و شاهد مشاهده نشد.

گیرنده دوپامین D1

در دو مطالعه سطح Dl R در قشر جلویی مورد بررسی قرار گرفته و اختلاف معنی‌داری بین *hDISC1* و کنترل‌ها و مدل haploinsufficiency *Disclb.2-3* و کنترل‌ها مشاهده نشد (51، 56).

در سه مطالعه سطح Dl R در استریاتوم بررسی شد (52، 56، 58). در یک مطالعه سطوح بالای آن در مدل h0/SC7 در مقایسه با کنترل مشاهده شد (52)، در حالی که سایر موارد تفاوت معنی‌داری نداشتند (56).

دو مطالعه سطوح Dl R را در accumbens هسته بررسی کردند (51، 56). در یک مطالعه افزایش سطح D1 R در موش ماده مشاهده شد و هیچ تغییر معنی‌داری در گروه‌های مخلوط *Disc/* b.2-3 و نرها مشاهده نشد (56)، در حالی که در سایر موارد هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (51).

گیرنده دوپامین D2

سه مطالعه به بررسی سطح D2R در قشر جلویی پرداخته‌اند (51، 54، 56). در یک مطالعه افزایش معنی‌دار سطح

D2R در موش *hDISC1* نسبت به کنترل‌ها و موش‌های جدا شده‌ی hDISC1 در مقایسه با کنترل‌های جدا شده مشاهده شد (51) و در دو مطالعه دیگر تفاوت معنی‌داری بین مدل‌های *Disc7* RNAi/silencing/haploin-sufficiency و شاهد مشاهده نشد (54، 56).

دو مطالعه به بررسی سطح D2R در استراتیوم پرداختند (52، 56). مشاهده شد که در موش h0 / SC7 میزان D2R به طور معنی‌داری افزایش یافت (52)، در حالی که هیچ تفاوت معنی‌داری بین مدل‌های Disc7 b.2-3 و کنترل وجود نداشت (56).

در چهار مطالعه، پتانسیل اتصال گیرنده دوپامین در استریاتوم بررسی شده است (50، 52، 58، 59). مشخص شده که گیرنده D2 دوپامین در دو حالت تبدیلی (interconverting) قرار دارد، حالت میل‌ترکیبی کم (μM) و حالت میل‌ترکیبی بالا (nM) (63). لیپینا و همکاران (59) و Trossbach و همکاران (58) افزایش معنی‌دار سطح گیرنده-های D2 دوپامین با میل ترکیبی بالا را با استفاده از اتصال [^{3}H]domperidone با دوپامین نشان دادند، اما Trossbach و همکاران هیچ تفاوتی در اتصال [3H]raclopride توسط اتورادیوگرافی مشاهده نکردند. از آنجا که راکلوپرید قادر به تشخیص میل ترکیبی کم از زیاد یا گیرنده‌ی D2 از D3 نیست، به طور کلی این بررسی‌ها با تغییر وضعیت با میل ترکیبی بالا بدون تغییر در سطح کل گیرنده‌ی D2/3 سازگار است. Jaaro-Peled و همکاران (52) افزایش معنی‌دار پتانسیل اتصال گیرنده D2/3 را در استریاتوم با استفاده از [^{11}C]raclopride PET و همچنین افزایش معنی‌دار سطح D2/3R را در بخش میانی استریاتوم راست rostral با استفاده از اتورادیوگرافی [^{3}H]spiperone مشاهده کردند، اما هیچ اختلاف معنی‌داری در سطح D2/3 در استریاتوم راست rostral و بخش جانبی استریاتوم راست در *hDISC1* در مقایسه با کنترل مشاهده نشد. Pogorelov و همکاران هیچ تفاوت معنی-داری را در بخش rostral استریاتوم با استفاده از اتورادیوگرافی [1^{1}C]raclopride در موش *h0/SC7* در مقایسه با شاهد مشاهده نکردند.

دو تحقیق به بررسی سطح D2R در accumbens هسته پرداخته است. در یک مطالعه مشخص شد که میزان D2R در موش‌های ماده (نه در موش‌های نر) و در گروه مخلوط *Disc* I t:2-3 افزایش می‌یابد، اما در سایر مطالعات هیچ

اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (51).

در یک مطالعه پتانسیل اتصال D2/3R در accumbens هسته با استفاده از رادیوگرافی PET [^{11}C]raclopride مورد بررسی قرار گرفت و هیچ تفاوت معنی‌داری در accumbens هسته مشاهده نشد، اما کاهش معنی‌دار سطح برآمدگی‌های بویایی موش ماده‌ی *hDISC1* در مقایسه با شاهد مشاهده شد. آن‌ها از همان روش برای بررسی پتانسیل اتصال D2/3R با استفاده از اتورادیوگرافی [^{11}C]raclopride در مغز میانی (substantia nigra/VTA) استفاده کردند و هیچ تفاوت معنی‌داری بین *hDISC1* و شاهدها مشاهده نشد.

در یک مطالعه سطح D2R در هیپوکامپ بررسی شد و هیچ اختلاف معنی‌داری بین *Disc* 1 t:.2-3 haploin-sufficiency و شاهد مشاهده نشد.

تحرک پس از تجویز آمفتامین

13 مطالعه به بررسی تحرک پس از تجویز آمفتامین پرداختند (49-60، 62). در 10 مطالعه، افزایش تحرک پس از تجویز آمفتامین در مدل‌های DISC1 در مقایسه با حیوانات کنترل، در گروه‌های بیان hDISC1 قبل و بعد از تولد (49)، موش‌های hDISC1 (52)، مدل خاموشی *Disc1* RNAi (54)، موش‌های ماده (نه نر) *Disclt:.2-3 (52)*، موش‌های نر (نه ماده) *Disclt:.2-3* (56)، موش‌های با بیان بیش از حد *hDISC1* با طول کامل (57، 58)، موش‌های *Disc1-L* 1 OOP (59)، موش‌های ایزوله شده‌ی *hDISC1* در مقایسه با کنترل‌های ایزوله شده (51) و موش *Disc7* نوع وحشی بدون اختلال 0/5C7-D2R (62) مشاهده شد. در دو مطالعه، کاهش تحرک پس از تجویز آمفاتامین، در ماده‌های (و نه نرها) *hDISC1* پس از افزایش دوز تیمار متامفتامین در مقایسه با کنترل در مقاله‌ی Pogorelov و همکاران (50) و موش‌های وحشی با اختلال *Disc7-D2R* در مقاله‌ی Su و همکاران (62) مشاهده شد. هیچ تغییر معنی‌داری در موش‌های hDISC1 و موش‌های *Disc1-L* 1 OOP/L 1 OOP در مقایسه با شاهد در سه مطالعه مشاهده نشد (51، 53، 60).

بحث

یافته‌های اصلی نشان می‌دهد که در مدل‌های DISC7 در مقایسه با کنترل، (1) افزایش تحرک پس از مصرف آمفتامین، (2) افزایش سطح دوپامین پس از مصرف آمفاتامین accumbens هسته، (3) تغییرات ناپایدار سطح اولیه دوپامین و سطج گیرنده دوپامین و پتانسیل اتصال به طور معقولانه‌ای پایدار است. این یافته‌ها باعث گسترش سایر بررسی‌ها می‌شود که نشان‌دهنده‌ی افزایش آزادسازی دوپامین القا شده توسط متامفتامین را در accumbens هسته-ای و فعالیت بیش از حد تحرکی را در موش فاقد پروتئین‌های درگیر در D1SC1 مانند فاسیاکولاسیون و پروئین افزایش طول زتا 1 (64) و PDE4 (65) بوده و بیان می‌کنند که مسیر *DISC1* بر جنبه‌های خاص از عملکرد دوپامینرژیک تاثیر می‌گذارد.

محدودیت‌ها

یافته‌های ارائه شده در این مقاله مروری سیستماتیک باید با در نظر گرفتن محدودیت‌های زیر در نظر گرفته شود: اول، تعداد مطالعات در برخی از جنبه‌های عملکرد دوپامینرژیک، مانند سطح ناقل‌ها و برخی از مناطق نسبتا کم بود، که باعث ایجاد محدودیت در نتیجه‌گیری در مورد این جنبه‌ها می‌شود و نیاز به مطالعه بیشتر را برجسته می‌کند. دوم، در مطالعات از مجموعه‌ای ناهمگن از مدل‌های DISC1 استفاده می‌شود (جدول 1)، که می‌تواند باعث تغییر در نتایج شود. سوم، شواهد از تعداد کمی از گروه‌های تحقیقاتی به دست آمده است. بنابراین برای تعیین تعمیم پذیری، داشتن تکرار مفید خواهد بود. و چهارم، تغییر در سایر سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند نورآدرنالین ممکن است در فنوتیپ بیش فعالی حرکتی اشاره شده مشارکت داشته باشد. با این حال، چندین گزارش نشان دادند که بیش فعالی حرکتی پس از آمفتامین به طور خاص از طریق دوپامین (و نه انتقال نورآدرنرژیک) در accumbens هسته تعدیل می‌شود (66-68).

مکانیسم‌های بالقوه برای فعالیت بیش از حد حرکتی

در بیشتر مدل‌های DIS17 مورد استفاده، بیش فعالی حرکتی پس از کاربرد آمفتامین مشاهده شد، که نشان‌دهنده‌ی یک فنوتیپ نسبتا محافظت شده از مدل‌های DISC1 است که ممکن است با (1) اثرات پیش‌سیناپسی DISC1 در آزادسازی دوپامین در accumbens هسته یا (2) تاثیر مستقیم مدل‌های DISC1 بر انتقال سیگنال دوپامینرژیک

پس‌سیناپسی، مانند مسیر پروتئین سرین/ ترئونین پروتئین کیناز (Akt) گلیکوژن سنتاز کیناز 3 (GSK-3) توضیح داده شود. در حمایت از فرضیه اول،تصور می‌شود که accumbens هسته نقش مهمی را در تنظیم فعالیت حرکتی ایفا می‌کنند (69، 70). مشخص شده است که تجویز موضعی دوپامین و آمفتامین باعث القای بیش فعالی مشابه با تجویز سیستمیک می‌شود (60، 70-72) و مقاله مروری ما شواهد منطقی سازگاری را نشان می‌دهد که مدل‌های DISC1 با انتشار بیشتر دوپامین به آمفتامین مرتبط است. با توجه به فرضیه دوم، Akt و GSK-3 دو پروتئین تنظیم شده DISCl *bi* به ترتیب با برهمکنش غیر مستقیم و مستقیم هستند. مسیر Akt-GSK-3 باعث تعدیل انتقال عصبی دوپامین و فعالیت تحرک با واسطه‌ی آمفتامین می‌شود (74-76). انتشار دوپامین القا شده توسط آمفتامین/متامفتامین باعث کاهش فعال شدن Akt (وضعیت فسفریلاسیون (77)) می‌شود که منجر به فعل‌سازی GSK-3 از طریق دفسفوریلاسیون محل سرین 9 (79) به منظور تعدیل رفتارهای وابسته به دوپامین می‌شود (74). گرچه پروتئین نوع وحشی Discl باعث کاهش فعال‌سازی Akt و GSK-3 می‌شود (15، 73-79)، تاثیر موتانت DISCl بر Akt و GSK-3 کمتر روشن است. شواهد نشان می‌دهند که افزایش و کاهش فعال‌سازی Akt در *DISC7* knockdown (15، 62، 80)، هیچ تاثیری بر سطوح Akt و GSK-3 در موش‌های hDISC1 (50) و به دنبال آن افزایش فعال شدن GSK-3 در *0/5C7* knockdown و جهش نقطه‌ای Disc1 Q31 L ندارد. جالب است بدانید که در موش‌هایی با بیان بیش از حد GSK-3، بیش‌فعالی حرکتی افزایش یافته (83)، موش با *GSK-3* knockdown، باعث کاهش فعالیت حرکتی شده (84) و استفاده از مهارکننده GSK-3 باعث کاهش بیش‌فعالی القا شده توسط آمفتامین می‌شود (85).

مکانیسم‌های بالقوه موجود در افزایش آزاد سازی دوپامین به آمفتامین

در مطالعات، افزایش سطح دوپامین بعد از تزریق آمفتامین در accumbens هسته با استفاده از مدل *Discll:l.2-3* haploinsufficiency (56)، یک مدل *hDISC1* DN در ترکیب با استرس انزوای نوجوانی (51)، یک knockdown موقت در قشر پیش‌جلویی (54) و یک مدل *hDISC1* DN با هدف نورون‌های هرمی قشر و هیپوکامپ گزارش شده است (52). این مسئله پیش می‌آید که (1) دوره زمانی تغییرات در دوپامین چگونه است و آیا

دوره‌های توسعه‌ای وجود دارد که به طور خاص به تغییرات DISCl حساس باشند، (2) مناطق مغز نیاز دارند که انتشار دوپامین به آمفتامین را افزایش داده و به ویژه، نقش مناطق قشری در تنظیم سطح دوپامین accumbens هسته چیست؟

با توجه به اولین نکته، مطالعات اخیر پیشنهاد می‌دهند که تغییرات DISCl با استرس در تعامل است تا نورون‌های دوپامینرژیک را در طول نوجوانی تحت تاثیر قرار دهند (51، 86). این یافته‌ها مطابق با شواهدی است که نشان می‌دهد که نوجوانی یک دوره حیاتی در زندگی برای گسترش اختلالات روان‌پریشی از جمله اسکیزوفرنی است (87). با توجه به نکته دوم، یک مکانیسم احتمالی که باعث افزایش سطح دوپامین در accumbens هسته می‌شود، کاهش نورون‌های بینابینی parvalbumin مثبت قشری است. مطالعات در حمایت از این قضیه، کاهش تعداد نورون‌های بینابینی پاروالبومین مثبت را در قشر مدل‌های DN 0/5C7 نشان می‌دهند (49، 88-90). نورون‌های بینابینی پاروالبومین مثبت، نورون‌های مهار کننده GABAergic هستند که تصور می‌شود که باعث کنترل فعالیت دوپامینرژیک در accumbens هسته شده و از طریق تعدیل نورون‌های هرمی تحریکی گلوتامات قشری، در اسکیزوفرنی نقش دارد (91-93). در نهایت، استقرار خاص یافته‌ها در accumbens هسته ممکن است با افزایش حساسیت این ناحیه به محرک‌ها مرتبط باشد، زیرا نشان داده شده است که پس از مصرف آمفتامین در مقایسه با سایر تقسیم‌بندی‌های استریاتال، دوپامین بیشتری آزاد می‌شود (94).

سطح متناقض دوپامین پایه و پتانسیل و سطح گیرنده دوپامین

در اینجا خلاصه‌ای از مجموعه یافته‌های متناقض در مورد سطح اولیه دوپامین و پتانسیل اتصال گیرنده دوپامین و سطح آن در قشر جلویی، استریاتوم، accumbens هسته و هیپوکامپ وجود دارد. این یافته‌ها ممکن است ناشی از ناهمگونی مدل DISC1 باشد (جدول 1). در میان این‌ها، فقط در مدل‌های knockdown یا RNA knockout کوچک مداخله‌گر باید از بین بردن عملکرد فنوتیپ‌های باشد، در حالی که در سایر موارد می توان از دست دادن عملکرد یا افزایش عملکرد یا ترکیب فنوتیپ‌ها در یک زمان را مشاهده کرد. با این حال، در صورت در نظر گرفتن مدل‌های با عملکرد از دست رفته، هیچ سازگاری مشاهده نمی‌شود. همچنین باید توجه داشت که موش tgDISC1

به عنوان یک مدل برای پاتولوژی پروتئین مربوط به DISCl به جای یک مدل موتانت *DISC1* در نظر گرفته می‌شود (58، 95). یک توضیح دیگر ممکن است این باشد که این تغییرات سازگار، همیشه پس از تغییر انتشار دوپامین هسته مشاهده نمی‌شوند.

استنباط

تاثیر DISCl بر انتشار دوپامین و اثرات رفتاری آمفتامین مطابق با شواهدی است که افزیش انتشار دوپامین القا شده از آمفتامین را در اسکیزوفرنیا نشان می‌دهد و این امر رابطه‌ی مثبتی با علائم روانی مثبت ناشی از آمفتامین دارد (34، 35، 96، 97). عدم وجود تغییر واضح گیرنده همچنین با عدم تغییر در گیرنده‌های دوپامین D2/3 مشاهده شده در متاآنالیز یافته‌های in vivo در اسکیزوفرنی همراه است (98). با این حال، یافته‌های متناقض در مورد سطح اولیه‌ی دوپامین استریاتومی با شواهد *in vivo* که در توافق نبوده، که نشان‌دهنده‌ی افزایش سطح دوپامین اولیه در اسکیزوفرنی است (33، 99). به طور کلی، این نتایج نشان می‌دهند که تغییرات DISCl ممکن است باعث افزایش خطر ابتلا به اسکیزوفرنی از طریق اختلال در تنظیم پیش‌سیناپسی دوپامین می‌شود، اما منجر به ایجاد فنوتیپ کامل دوپامینرژیک نمی‌شود که پیشنهاد می‌کند که سایر عوامل باید با DISCl در ارتباط باشند. استرس یکی از عوامل کاندید احتمالی است که مشخص شده است که باعث افزایش انتشار دوپامین در روان‌پریشی می‌شود (38).

لازم به ذکر است که DISC1 همچنین با اختلالات عاطفی از جمله افسردگی شدید همراه است (101، 102). استنباط یافته‌ها برای این ارتباط هنوز معلوم نشده است، زیرا در مطالعات PET انسان، کاهش ظرفیت سنتز دوپامین در بیماران مبتلا به افسردگی شدید به ویژه در افراد با کاهش تأثیر یا علائم روانی حرکتی نشان داده است (103-105) و تصور بر این است که برخی از اندوفنوتیپ‌ها مانند اندونیا به واسطه عملکرد دوپامین است (106، 107).

یافته‌های به دست آمده از تحقیقات پیش‌بالینی مورد بررسی ممکن است استنباط جالبی برای تحقیقات بالینی و در نتیجه با توجه به ضرورت شناسایی یک نشانگر زیستی برای شناسایی زیرتیپ‌های بیماری مرتبط با اختلال عملکرد D1SC1، برای هدایت انتخاب درمان و به عنوان یک راهنما برای توسعه درمان‌های جدید، ارزش ترجمه داشته باشد. تعیین اینکه آیا عملکرد DISCl در یک فرد خاص غیرعادی است، می‌تواند برای بیماران زیرتیپ مفیدی باشد. با توجه

به این‌که عملکرد DISCl باعث تعدیل جنبه‌های عملکرد دوپامینرژیک می‌شود، ممکن است به شناسایی بیمارانی کمک کند که این بیماران ممکن است به داروهای تاثیرگذار بر سیستم دوپامینرژیک پاسخ داده و مطابق با شواهد جدید در زیرتیپ دوپامینرژیک و غیر دوپامینرژیک اسکیزوفرنی باشد. دستورالعمل‌های جستجو برای تعیین نشانگرهای زیستی برای عملکرد غیرعادی DISCl چیست؟ غربالگری پلی‌مورفیسم‌های DISCl ممکن است یکی از راه‌های ارزیابی آن باشد؛ زیرا برخی از پلی‌مورفیسم‌ها با عملکردهای مختلف نورونی و اسکیزوفرنی مقاوم به درمان مرتبط هستند (109-111). همانطور که نشان داده شده است پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن‌های در تعامل با DISCl در اسکیزوفرنیا به مقدار زیاد وجود دارد (112). استفاده از یک امتیاز خطر پلی‌ژنیک DISCl- interactome ممکن است به عنوان یک رویکرد مکمل برای طبقه‌بندی خطر مرتبط با یک مسیر سیگنال‌دهی خاص یا پاسخ به درمان باشد. همچنین باید مشخص شود که تشخیص ژنتیکی به تنهایی اطلاعات کافی را ارائه نمی‌دهد،زیرا سطح DISC1 به عوامل دیگر نیز بستگی دارد، به عنوان مثال، شکافتگی neuregulin مرتبط با BACEl (113). مطالعات بزرگ بیماران هم‌سن برای تعیین اینکه آیا پلی‌مورفیسم DISC1 و/یا سطح پروتئین DISCl در سلول‌های پیرامونی باعث تشخیص زیر مجموعه‌ای از بیماران با خصوصیات مشخص بیماری یا پاسخ درمان هستند، مورد نیاز است (114). این قضیه ممکن است به تجزیه و تحلیل ترکیبی عوامل نوروفیزیولوژیک و/یا عوامل تصویربرداری مبتنی بر خون، برای شناسایی بیماران با عملکرد عصبی و DISCI ناقص نیاز داشته باشد. یک نکته کلیدی دیگر، درک این است که چگونه تغییرات *DISC1* که منجر به اختلال در تنظیم دوپامین می‌شود می‌تواند باعث شناخت روش‌های جدید درمانی برای شناسایی اختلال عملکرد دوپامین در اسکیزوفرنی و افرادی که در معرض خطر ابتلا به اسکیزوفرنی هستند، شود. هدف قرار دادن فارماکولوژیکی عملکرد ناقص DISC ممکن است باعث اصلاح اختلال دوپامین، بدون دخالت مستقیم با گیرنده‌های دوپامین شود و یک جایگزین برای داروهای ضد روان‌پریشی است که همگی آن‌ها بلوکه کننده‌ی گیرنده D2/3 هستند. به این ترتیب، گسترش بالینی تشخیص و درمان دارویی اختلالات مرتبط با DISCl می‌تواند به منظور حمایت از توسعه‌ی درمان دقیق در روانپزشکی، دست به دست شود.

دستورالعمل‌های آینده

ما بر اساس یافته‌ها، چهار جهت اصلی برای مطالعات آینده شناسایی می‌شود: اول، بر اساس نتایج به دست آمده از تعداد نسبتا کمی از مطالعات، بررسی عملکرد دوپامین به تازگی توسعه یافته در مدل‌های DISC1 مفید است. دوم، مکانیسمی که از طریق آن DISC1 منجر به افزایش انتشار دوپامین به آمفتامین می‌شود، نیازمند تحقیق بیشتر است، به ویژه برای تعیین این که آیا این مورد می‌تواند توسط بازداری زدایی نورون‌های بینابینی پاروالبومین مثبت یا مسیر Akt-GSK-3 تعدیل شود. جالب توجه است که اخیرا یک مدل DISC1 با knockdown انتخابی DISCl نورون بینابینی در نورون‌های پاروالبومین گسترش یافته است (47)، که ممکن است جنبه‌هایی از دانش را در مکانیسم‌های مرتبط با DISCl و تنظیمات دوپامین ارائه دهد. در ای زمینه، همچنین قابل توجه است که DISCl به عنوان یک عامل واحد، قادر به تنظیم نوروآنتومی دوپامین و همچنین قرار دادن نورون بینابینی پاروالبومین مثبت در لایه‌های قشر است (115). سوم، افزایش ظرفیت سنتز دوپامین، یکی دیگر از جنبه‌های اختلال در تنظیم دوپامین پیش سیناپسی مرتبط با اسکیزوفرنی و افراد در معرض ابتلا به اسکیزوفرنی است (36، 37، 116). بنابراین، بررسی بعدی باید در این راستا باشد که آیاد تغییرات DISCl بر این جنبه از عملکرد دوپامین پیش سیناپسی در انسان‌ها تاثیر می‌گذارد یا خیر؟ چهارم، بررسی تاثیر استرس محیطی بر انتشار دوپامین و سطح دوپامین در مدل‌های DISCl همانطرو که توسط برخی از نویسندگان پیشنهاد شده است نیز مفید است (51، 117).

نتیجه‌گیری

بیشتر مدل‌های DISC1، و نه همه آن‌ها در مقایسه با شاهدها باعث (1) افزایش تجرک پس از مصرف آمفتامین و (2) افزایش سطح دوپامین پس از مصرف آمفتامین در accumbens هسته شده، اما (3) سطح دوپامین پایه و سطح گیرنده دوپامین و پتانسیل اتصال پایدار نبود. این قضیه پیشنهاد می‌دهد که اختلال در تنظیم دوپامین پیش‌سیناپسی، یک مکانیسم بالقوه برای افزایش میزان اختلالات روان‌پریشی مشاهده شده در خانواده‌های اصلی DISC1 و حامل‌های واریانت DISC1 است و برخی از اهداف بالقوه درمانی را برای درمان یا حتی پیشگیری از اسکیزوفرنی بر اساس مسیر DISC1 مشخص می‌کند.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی