القاء نفوذپذیری در سد خونی مغزی با کمک امواج متمرکز فراصوت برای افزایش تاثیر عوامل محافظت‌کننده عصبی در بیماری پارکینسون

نرگس نصراللهی بروجنی[۱و۲]، فرهنگ علی‌اکبری[۱و۳]، دینا مرشدی[۱*]

۱-گروه مهندسی زیست فرایند، پژوهشکده صنعت و محیط زیست، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.

۲-گروه پیشگیری و زیست پزشکی، دانشگاه تورورگاتا، رم، ایتالیا.

۳-گروه تحقیقات پزشکی مولکولی، موسسه تحقیقاتی روبارتز، دانشکده پزشکی و دندانپزشکی اسکولیچ، دانشگاه انتاریو، انتاریو، کانادا.

*صندوق پستی ۱۴۹۶۵/۱۶۱، تهران، ایران

morshedi@nigeb.ac.ir

دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۹ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۶

چکیده

بیماری پارکینسون، بعد از آلزایمر دومین بیماری شایع تحلیل‌برنده سلول‌های عصبی محسوب می‌شود و میزان ابتلابه آن در جهان روبه افزایش ا ست. در بیماری پارکینسون تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در قسمت فشرده‌ی جسم سیاه مغز اتفاق می‌افتد که منجر به اختلالات شدید حرکتی می شود که با ازدست رفتن پایانه‌های نورونی به‌طور عمده در پوتامن خلفی همراه است. ویژگی دیگر بیماری پارکینسون در نواحی آسیب دیده مغزی، گسترش تجمعات آمیلوئیدی آلفاسینوکلئین در پلاک‌های پروتئینی به نام لویی بادی است. متاسفانه هنوز درمان موثری در راستای محافظت نورونی برای این بیماری پیدا نشده است و داروهای تایید شده صرفا برای کاهش یا رفع علائم بیماری تجویز می‌شوند. در حال حاضر داروهای مورد استفاده در درمان پارکینسون، با افزایش ترشح دوپامین و یا کاهش فعالیت استیل‌کولین در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند و ارائه یک روش درمانی موثر و بهبود دهنده بیماران مبتلا به پارکینسون در مراحل اولیه بیماری ضرورت دارد. پیشرفت‌های قابل توجهی در توسعه داروهای کاهنده مرگ سلول عصبی و محافظت کننده از نورون‌ها در برابر آسیب حاصل شده است، اما دارورسانی هدفمند، یک مشکل اساسی در این زمینه می باشد. بنابراین، استفاده از فناوری‌های به روز برای عبوردهی داروها از سدخونی مغزی بدون آسیب به مغز ارزشمند است. در این زمینه امواج متمرکز فراصوت، امکان باز شدن موقتی سد خونی- مغزی برای تسهیل نفوذ فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی را به مناطق عمقی مغز بدون نیاز به جراحی فراهم می‌کند. در این مطالعه مروری، کاربرد امواج متمرکز فراصوت به‌عنوان راهکار جدید دارورسانی در مدل‌های بیماری پارکینسون و کاربرد بالقوه بالینی عوامل محافظت‌کننده عصبی ارائه می‌شود.

کلید واژگان: بیماری پارکینسون، آلفا سینوکلین، سد خونی- مغزی، امواج متمرکز فراصوت، عوامل محافظت‌کننده عصبی.

۱-مقدمه

بازشـــدن ســـد خونی- مغزی ناشـــی از امواج متمرکز فراصـــوت[1] یک رویکرد نوآورانه و غیرتهاجمی برای دستیابی به دارورسانی هدفمند در سیستم عصبی مرکزی (CNS[2]) است. پیشرفت‌های اخیر در ساخت ریزحباب‌ها[3] به‌عنوان ســـامانه انتقال دارو در فناوری امواج متمرکز فراصـــوت، به کارآمدی این فناوری به‌عنوان یک روش انتخابی، هدفمند، غیرتهاجمی و برگشت پذیر منجر شده اســت. امواج فراصــوت در حضــور ریزحباب‌ها می‌تواند درابعاد میلی‌متری بر ناحیه مورد نظر متمرکز شود و انرژی مکانیکی خود را در ابعاد نانو در عروق منطقه توزیع کند و با انتقال هدفمند دارو به ســـمت بافت، امکان اســـتقرار انتخابی دارو فراهم کند. فناوری امواج متمرکز فراصـــوت به‌عنوان یک جایگزین امیدوار کننده در انتقال دارو به مغز با غلبه بر ســـد خونی-مغزی و همزمان به دور از عوارض جانبی مرتبط با مصـــرف بیش از حد داروها اســـت که می‌تواند به توسـعه روش‌های نوین درمانی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی منجر شود[۱].

بیماری پارکینسـون یکی از اختلالات پیشـرونده سـیسـتم اعصاب مرکزی است و متاسفانه هنوز درمان موثری برای این بیماری پیدا نشـــده اســـت و درمان‌ها صـــرفا موجب کاهش یا رفع موقتی علائم بیماری می‌شـود. علت بیماری به‌طور دقیق شناخته شده نیست و این موضوع، یافتن راه درمانی مناســـب را دشـــوار می‌کند[۲]. با توجه به افزایش روز افزون بیماری و عوارض ســـخت و طولانی مدت بیماری، عزم جهانی برای توســـعه راهکارهای درمانی با هدف کاهش یا توقف تظاهرات بالینی پارکینســـون وجود دارد[۳]. یکی از موانع درمانی، عدم دســـترســـی به نواحی آسیب دیده مغز است که در عمق مغز قرار دارند. در این جهت مطالعات بســـیاری برای اســـتفاده از امواج متمرکز فراصوت و بررسی تاثیر آن بر روی تجمعات پروتئینی در مغز صورت گرفته است. در حال حاضر، روش‌های مبتنی بر امواج متمرکز فراصـــوت و ریزحباب ها، توان بالقوه زیادی برای هدف قرار دادن تالاموس میانی قدامی، هسـته زیر تـالاموس یـا پـالیـدوم داخلی دارنـد. امواج متمرکز فراصـــوت و ریزحباب‌ها با ایجاد اختلال در اتصـــالات محکم سد خونی- مغزی و باز کردن آن به‌صورت کانونی و موقتی و تسهیل ورود ترکیبات مختلف، می‌توانند گزینه درمانی بسیار امیدوار کننده برای درمان پارکینسون باشند.

۲- پارکینســـون دومین ناهنجاری تحلیل برنده عصـــبی شایع بعد از آلزایمر

بیماری پارکینسون شایع‌ترین ناهنجاری حرکتی و دومین بیماری شناخته شده تحلیل‌برنده‌ی عصبی است. کاهش نسبت دوپامین به استیل کولین در عقده‌های قاعده‌ای مغز موجب اختلالات حرکتی مانند رعشه، سفتی عضلات و کندی حرکات می‌شـــود[٤]. علائم اولیه‌ی ایجاد شـــده در بیماری پارکینســـون تا حد زیادی به‌دلیل کاهش فعالیت سلول‌های ترشح‌کننده‌ی دوپامین (دوپامینرژیک) است که از مرگ سلول‌های عصبی در ناحیه جسم سیاه مغز ناشی می‌شـــود[٦و٥]. براســـاس گزارشـــات، تخریب ســـلول‌های عصبی دوپامینرژیک در قسمت فشرده‌ی جسم سیاه مغز می‌تواند به دنبال اختلال عملکرد میتوکندری و لیزوزوم و افزایش استرس اکسیداتیو باشد[۷]. همچنین، یافته‌ها نشان می‌دهند تجمعات غیر طبیعی پروتئین آلفاســـینوکلئین در تخریب ســـلول‌های عصـــبی دوپامینرژیک و برهم خوردن تنظیم متابولیســـم دوپامین نقش کلیدی دارند[۸]. تجمع آهن در جســـم ســـیاه مغز به‌طور معمول در ارتباط با تجمعات پروتئینی دیده می‌شود که ممکن است به استرس اکسیداتیو، تجمع پروتئین و مرگ نورونی مربوط باشد اما مکانیسم‌ها به خوبی شناخته نشده‌اند[۹].

بیماری پارکینســـون همانند دیگر بیماری‌های پیچیده طی برهم‌کُنش فـاکتورهـای ژنتیکی و محیطی بروز می‌کنـد.

[1] Focused Ultrasound
[2] Centra Nervous System
[3] Microbubbles

حدود ۱۰ درصد از افراد مبتلا به این بیماری دارای جهش‌هایی با توارث مندلی در دسته‌ای از ژن‌های شناخته شده، از جمله جهش غالب در ژن‌های کد کننده (leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2 یا آلفا-سینوکلئین و یا جهش مغلوب در PTEN-induced putative kinase (PINK1), Parkin (PARK2) یا DJ-1 (PARK7) هستند. بیش بیان پروتئین آلفاسینوکلئین یا ایجاد جهش های نقطه‌ای (A30P، A53T، A53E، A53V، H50Q، G51D و E46K) در آن موجب بروز بیماری پارکینسون در سنین جوانی و با شدت بیشتری می‌شوند[۱۰].

با توجه به اینکه ساز و کار اصلی دخیل در تحلیل سلول های عصبی در این بیماری شناخته نشده و همچنین با توجه به آسیب شدید نورنی در زمان بروز علائم بیماری، به ناچار روش‌های موجود درمانی بیشتر برای جبران و جایگزین دارویی دوپامین با استفاده از ال دوپا یا آگونیست‌های دوپامین، و یا تحریک درون مغزی می‌باشند اما این درمان‌ها نمی‌توانند از پیشرفت بیماری جلوگیری کنند[۱۱].

۳- امواج متمرکز فراصوت FUS

آشفتگی مکانیکی در جامد، مایع یا گاز را موج صوتی گویند، که از منبعی تولید شده و با سرعتی معین حرکت می‌کند. امواج فراصوت یک موج فشار با فرکانس بالای ۲۰ کیلو هرتز است. زمانی که این امواج در یک نقطه کانونی متمرکز می‌شوند به آن امواج متمرکز فراصوت می‌گویند که در بازه فرکانس بین یک تا ۲۰ مگاهرتز و تا ماگزیمم شدت متوسط ۷۲۰ میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع به‌عنوان یک ابزار تشخیص بیماری در بیمارستان‌ها و فرکانس ۳/۵- ۰/۸ مگاهرتز و شدت ۱۰۰۰۰-۱۰۰ وات بر سانتی‌متر مربع برای درمان به‌کار می‌رود[۱۳و۱۲]. امواج متمرکز فراصوت به علت توانایی خود در تمرکز عمیق در بدن، در حالی که غیر تهاجمی، غیر یونیزه و ارزان است، به‌عنوان یک ابزار تصویر برداری و روشی شناخته شده در پزشکی، استفاده می‌شود. این امواج در شدت کم (LIFU)[1]، می‌توانند هیپرترمی خفیف را برای کمک به بهبودی ایجاد کنند، در حالی‌که در شدت‌های بالا (HIFU)[2] برای گرم کردن نواحی از بدن (۶۰ تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد) استفاده می‌شود. همچنین، توانایی ایجاد شوک‌هایی را جهت خرد کردن سنگ کلیه و صفرا دارند. از امواج فراصوت با شدت ۰/۰۰۰۱ تا ۰/۵ وات بر سانتی‌متر مربع برای تصویر برداری معمولی استفاده می‌شود. برای درمان، نیز امواج فراصوت با شدت ۰/۵ تا ۳ وات بر سانتی‌متر مربع و در امواج فراصوت متمرکز با شدت بالا توانی بیش از ۵ وات بر سانتی‌متر مربع استفاده می‌کنند[۱۷-۱۴]. انرژی فراصوت می‌تواند در زمانی کمتر از ۱۰ ثانیه دما را در ناحیه کانونی از ۵۵ تا ۹۰ سانتی‌گراد افزایش داده و امکان فرسایش متمرکز را بدون ایجاد آسیب به بافت‌های مجاور فراهم کند[۱۸]. انتخاب روش های بهینه ارتعاش امواج فرا صوت برای نفوذ بهتر به عمق بافت مورد مطالعه و همچنین انتخاب پارامترهای زمانی مناسب فراصوت مانند پهنای زمان پالس، فرکانس و شدت امواج فراصوت از مهمترین ویژگی‌های این روش نوظهور می باشد. مطالعات بسیاری برروی اثرات فیزیکی، شیمیایی و زیستی امواج فراصوت صورت گرفته است (جدول ۲). استفاده از امواج صوتی در مقایسه با روش‌های الکتریکی و دارویی به‌دلیل سرعت و دقت بالاتر و آسیب‌رسانی کمتر، ابزار مناسبی در علوم زیستی به‌ویژه در علوم اعصاب هستند.

FUS در درمان تومورهای بدخیم جامد از جمله سرطان متاستاتیک کبد، تومورهای بدخیم استخوان، سرطان پستان، سارکوم بافت نرم، سرطان کلیه، سرطان لوزالمعده، سرطان پروستات، همچنین آلزایمر و پارکینسون کاربرد دارد. FUS علاوه برکاربرد در درمان شفابخش

[1] Low Intensity Focused Ultrasound

[2] High Intensity Focused Ultrasound

تومورهای سرطانی و افزایش امید بـه زنـدگی در بیماران، باعث کاهش درد مزمن و شـدید در بیماران شـده و در نتیجه زندگی را برای بیماران مبـتلا بـه سـرطان‌های پیشـرفته راحت‌تر می‌کند[۲۳-۱۸]. همچنین، آزمایش‌های انجام شـده، نشـان‌می‌دهد که اسـتفاده همزمان از FUS و ریزحباب‌ها در انتقال هدفمند دارو کاربرد دارد[۲٤].

در حال حاضـر، تکنیک‌های مبتنی بر فراصـوت متمرکز دربرخی کشـورها ازجمله ایالات متحده، اروپا، کانادا، ژاپن، روسـیه، کره و تایوان اسـتفاده درمانی دارد. اولین کاربردهای درمانی امواج متمرکز فراصـوت در دهه‌ی ۱۹۳۱ مطرح شـد. کاربردهای اولیه این امواج، گرم کردن بافت‌های بدن و ایجاد حرارت موضعی بود. در سال‌های اخیر، دانشـمندان با ارتقا و بهبود کاربردهای درمانی امواج متمرکز فراصـوت، از آنها در درمان بیماری منییر [1] که در آن اعصـاب وسـتیبولار تخریب می‌شـود و پارکینسـون اسـتفاده کردند. درمان از طریق امواج متمرکز فراصـوت متمرکز، برای ایجاد تخریب در نقاط خاصـی از بافت مغز صـورت گرفت. خلاصـه‌ای از تاریخچه شـکل‌گیری و اسـتفاده از امواج متمرکز فراصـوت در حوزه درمان در جدول ۱ خلاصه شده است. در سال ۲۰۱۸ سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) مجوز اسـتفاده از دسـتگاه امواج متمرکز فراصـوت برای درمان بیماران مبتلا به پارکینسـون پیشـرفته که از علائم ترمور (لرزش)، سـفتی عضـلات و کندی در حرکت رنج می‌برند صـادر کرد. تصـمیم FDA بر اسـاس تاثیر مثبت به کارگیری FUS در بیماران مبتلا به پارکینسون پیشرفته و مقاوم به دارو گرفته شد. توجه به این نکته مهم است که در حال حاضر امواج متمرکز فراصـوت نه برای درمان بیماری پارکینسـون را، بلکه برای کنترل و رفع علائم بیماری در بیمارانی که دیگر به دارو پاسخ نمی‌دهند استفاده می‌شود. با توجه به گذشت ۲۰ سـال از دریافت مجوز FDA برای اسـتفاده بالینی از ریزحباب‌ها در مراکز درمانی، نتایج به‌دسـت آمده از تحقیقات مبتنی بر ادغام فراصـوت و ریزحباب‌ها می‌تواند منجر به افزایش کارایی حامل‌های انتقال دارو در بیماری‌ها و ارائه راهکارهای جدید درمانی شـود[۲٥و۲٤]. کاربرد درمانی امواج متمرکز فراصـوت قوی، خطراتی را نیز به دنبال دارد که می‌تواند سـلامت بیمار را تهدید کند. از این رو استانداردسازی، دوز امواج متمرکز فراصوت و کاهش خطرات جانبی باید به دقت مدنظر قرار داده شـود تا خروجی بهینه‌ای برای بیمار حاصل شود.

جدول۱ تاریخچه شکل‌گیری فناوری فراصوت متمرکز [۸٦]

کشف فناوری فراصوت	۱۸۸۰	پیر کوری و برادرش، ژاک کوری، اثر پیزوالکتریک را در فرانسه کشف کردند که منجر به تکامل تکنیک‌های بازگشت صدا با فرکانس بالا شد.
اولین دستگاه سونوگرافی	۱۹۱۵	پروفسور فرانسوی پل لانگوین و فیزیکدان سوئیسی کنستانتین چیلوفسکی یک دستگاه فراصوت با فرکانس بالا به نام هیدروفون ساختند که در نظارت بر قایق‌های زیردریایی و زیردریایی آلمان استفاده می شد.
کشف پل لانگوین	۱۹۱۷	پل لانگوین کشف کرد که یک مخزن آبی که با امواج فراصوت با شدت بالا همراه بود، بلافاصله ماهی‌ها را می کشد و برخی از داوطلبان «احساس دردناکی در هنگام فرو رفتن دست در مخزن آب» را تجربه کردند.
اولین کاربردهای درمانی فراصوت	۱۹۳۲	فروندلیچ، کولنر و روگوفسکی استفاده از اثر حرارتی فراصوت را برای اهداف درمانی پیشنهاد کردند.
کشف فراصوت متمرکز	۱۹۳۵	یوهانس گروتزماخر دریافت که وقتی یک سطح مقعر را روی یک ژنراتور پیزوالکتریک قرار می دهد، می‌توان سونوگرافی را متمرکز کرد.

[1] Ménétrier's disease

تاثیر فراصوت بر ضایعه بافتی	۱۹۴۲	جان جی لین و همکاران دریافتند فراصوت متمرکز با شدت بالا می‌تواند منجر به تولید گرمای شدید و تخریب غیر تهاجمی بافت بیمار ، بدون آسیب به بافت اطراف شود.
اولین دستگاه فراصوت متمرکز	۱۹۴۲	ویلیام فرای، در آزمایشگاه تحقیقاتی بیوآکوستیک (دانشگاه ایلینوی) یک دستگاه فراصوت متمرکز برای تخریب دقیق بافت بیمار بدون آسیب به بافت اطراف را توسعه دادند.
ادغام فراصوت متمرکز و MRI	۱۹۹۱	هینینن و همکاران استفاده همزمان از فراصوت متمرکز غیرتهاجمی و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی برای هدایت و نظارت بر آسیب بافتی را ارائه کردند. اصطلاح فراصوت متمرکز با رزونانس مغناطیسی (MRgFUS) برای اولین بار ابداع شد.
باز کردن سدخونی–مغزی	۱۹۹۶	هینینن و همکاران از MRgFUS به‌عنوان روشی کنترل شده، برگشت پذیر و قابل تکرار برای باز کردن سد خونی – مغزی استفاده کردند.
فراصوت متمرکز و پاسخ‌های ایمنی	۲۰۰۳	ژنگ و همکاران دریافتند درمان مبتنی بر فراصوت متمرکز می‌تواند پاسخ ایمنی قوی در برابر سلول‌های توموری و سرکوب متاستاز در بیماران سرطانی ایجاد کند.
اولین کارآزمایی بالینی بر روی مغز	۲۰۰۶	کارآزمایی بالینی برای درمان بیماران مبتلا به گلیوما، به‌عنوان یک روش موثر برای تخریب بافت انجام شد.
دارورسانی به مغز	۲۰۰۷	اولین تلاش‌ها برای دارورسانی به مغز با انتقال ماده شیمی درمانی (Doxil) انجام شد.
بکارگیری فراصوت متمرکز برای تسکین درد	۲۰۰۹	کارآزمایی‌های بالینی موفقیت‌آمیزی با هدف قرار دادن تالاموس، برای درمان درد نوروپاتیک استفاده کرد.
مقابله با سرطان	۲۰۱۳	گائو و همکاران اولین کارآزمایی بالینی فراصوت متمرکز برای درمان سرطان لوزالمعده پیشرفته انجام داد.
درمان حرارتی (هایپرترمی) سرطان رکتوم	۲۰۱۵	در مرکز Sunnybrook در تورنتو، امکان سنجی و ایمنی هیپرترمی فراصوت متمرکز با هدایت رزونانس مغناطیسی (MR) در یک مطالعه آزمایشی بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم انجام شد.
تاییدیه درمان سرطان پروستات	۲۰۱۵	این تکنیک مجوز FDA برای برداشتن بافت پروستات را دریافت کرد.
کارآزمایی بالینی بر روی بیماری آلزایمر	۲۰۱۷	اولین آزمایش‌های بالینی برای بیماری آلزایمر در مرکز Sunnybrook در تورنتو، کانادا آغاز شد.
درمان ترکیبی با ایمونوتراپی	۲۰۱۷	اولین کارآزمایی بالینی ادغام فراصوت متمرکز با یک داروی ایمونوتراپی برای بیماران مبتلا به سرطان سینه متاستاتیک در دانشگاه ویرجینیا آغاز شد.
کارآزمایی دارورسانی با فراصوت متمرکز	۲۰۱۸	اولین کارآزمایی بالینی دارورسانی موضعی با استفاده از فراصوت متمرکز و لیپوزوم‌های حساس به دما در آکسفورد انجام شد و در سال ۲۰۱۸ در Lancet Oncology منتشر شد.
تاییدیه FDA برای کاهش علائم بیماری پارکینسون	۲۰۱۸	دستگاه Exablate Neuro شرکتInsightec تأییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) را برای درمان لرزش دست (ترمور) در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون را دریافت کرد.
تاییدیه FDA برای درمان استئومای استوئیدی	۲۰۲۰	FDA فراصوت متمرکز با شدت بالا (MR-HIFU) را برای درمان تومورهای استخوانی دردناک –استئومای استوئیدی –تایید کرد.
پیشرفت در روش‌های درمانی بیماری پارکینسون	۲۰۲۲	یک تیم مشترک از محققان در اسپانیا با موفقیت از فراصوت متمرکز برای باز کردن سد خونی مغزی در افراد مبتلا به پارکینسون استفاده کردند و این روش به‌عنوان یک روش درمانی جایگزین ارائه شد.
آزمایشات بالینی جدید در درمان تومور مغزی	۲۰۲۲	محققان در میلان، از اثرات مکانیکی فراصوت متمرکز در مراحل اولیه بیماری گلیوبلاستوما استفاده کردند.

٤- کاربردهای فراصوت

امواج فراصـــوت به واســطه ماهیت آن و شــدت و مدت اعمال آن می‌توانند با ســازوکارهای متفاوت در حوزه درمانی بکار رود (جدول ٢). از جمله کاربردهای امواج متمرکز فراصـــوت در درمـان، می‌توان بـه فیزیوتراپی، هایپرترمیا[1] و هایفو[2] اشـــاره کرد که از طریق گرمـا اثرگذارهستند. از کاربردهای دیگر می‌توان از سنگ شکن برون اندامی[3]، ســنگ شــکن درون اندامی[4]، با اســتفاده از دستگاه‌های امواج متمرکز فراصوت کم توان و دستگاه‌های اولترا سونیک با فرکانس در محدوده کیلوهرتز[5] نام برد. در روش تلفیقی امواج متمرکز فراصـــوت و ریزحباب های پایدار برای انتقال دارو از فرکانس‌های پایین و توان‌های متوســطی از امواج متمرکز فراصــوت اســتفاده می‌شــود. تراوش عوامل دارویی از داخل رگ‌ها به بافت‌ها، از طریق نفوذپذیری رگ‌ها با امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها میســر می‌شــود. از دیگر کاربردهای نوظهور بر پایه FUS، لخته زدایی با صوت[6] است، در این روش به کمک امواج متمرکز فرا صوت و ریزحباب‌ها، لخته‌های خونی در بافت مانند مغز را تجزیه می‌کنند. این کاربرد می‌تواند، یکی از جالب توجه ترین موارد در حوزه ســکته مغزی[7] یا کم خونی ماهیچه قلب[8] باشــد[١٩-١٦]. اگر چه نتایج امیدوارکننده‌ای از مدل های مختلف حیوانی در مرحله مطالعات پیش بالینی به‌دســت آمده، ولی همچنان تعداد نمونه های کمی گزارش شــده اســت و این خود لزوم پرداختن بیشــتر محققان به این موضــوع را ثابت می کند[٨٧].

جدول ٢ سازوکارهای فیزیکی، شیمیایی و زیستی ارتعاشات فراصوت در درمان

غیر حرارتی	ارتعاشات فراصوت با شدت کم به گونه ای اعمال می شود که کمتر از دو درجه سیلیسیوس افزایش دما ایجاد می کند و اثرات زیستی توسط نیروهای مکانیکی اعمال می شود. ارتعاشات فراصوت ممکن است به‌صورت پالس یا مداوم باشد[١٦].
اثر مکانیکی بر روی بافت (هیستوتریپسی)	امواج فراصوت متمرکز با شدت بالا که قادر به تخریب بافت از طریق اثرات مکانیکی به جای حرارتی است. این اثر به تولید و تخریب ریزحباب‌ها در بافت هدف بستگی دارد، فرایندی که حفره‌زایی[9] نامیده می شود. هیستوتریپسی[10] باعث پدیده حفره‌زایی کنترل شده برای همگن سازی مکانیکی بافت هدف می شود [١٧،١٨].
اثر حرارتی	افزایش خفیف دما تا ٤٢ درجه سیلیسیوس به طور مداوم طی چند دقیقه برای القای پرفیوژن، یک پاسخ فیزیولوژیکی است که منجربه افزایش جریان خون در ناحیه هدف ودر نتیجه افزایش غلظت دارو در موضع می شود [٢٠].
فرسایش بافت	گرم کردن بافت، پروتئین‌ها را واسرشته می کند و منجر به مرگ سلولی صرف نظر از طبیعی یا غیر طبیعی بودن آنها (به‌عنوان مثال، تومور) می شود. دوز حرارتی مورد نیاز برای ایجاد آسیب برگشت ناپذیر و نکروز انعقادی، به نوع سلول، دما و مدت در معرض بودن آن بستگی دارد که از یک ثانیه در دمای ٥٦ درجه سیلیسیوس تا ٢٤٠ دقیقه در دمای ٤٣ درجه سیلیسیوس متغیر است [١٩].

[1] Hyperthermia
[2] High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)
[3] Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)
[4] Intracorporeal lithotripsy
[5] Kilohertz- frequency ultrasound devices
[6] Sonothrombolysis
[7] Ischemic stroke
[8] Myocardial ischemia
[9] Cavitaion
[10] Histotripsy

ویژگی‌های رگ‌های خونی در مغز؛ سد خونی-مغزی

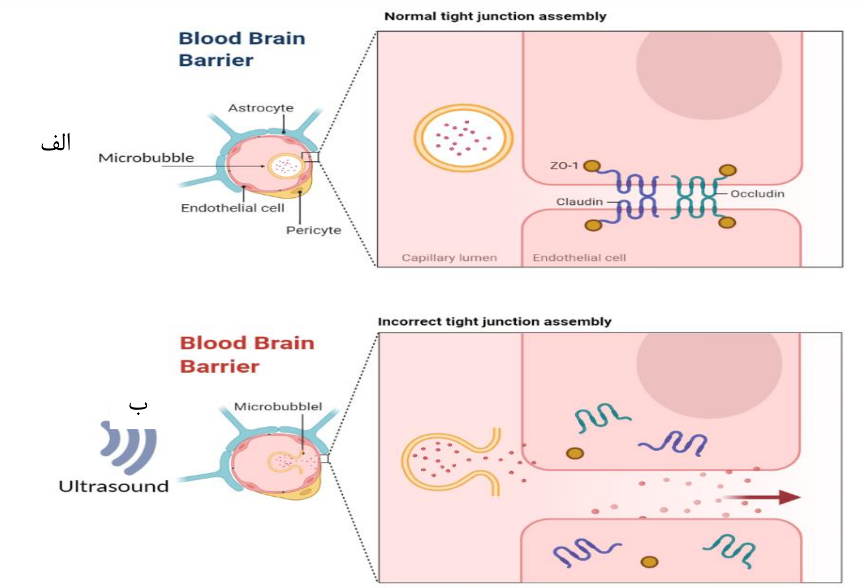
در این بخش به‌صورت ویژه به بحث القاء نفوذپذیری در سد خونی مغزی با کمک امواج متمرکز فراصوت می پردازیم. سد خونی- مغزی اصطلاحی است که برای توصیف ویژگی‌های منحصر به فرد مویرگ‌های سیستم عصبی مرکزی به کار می‌رود. سد خونی- مغزی محدوده جداکننده بین مایع برون‌سلولی در مغز و جریان خون گردشی در بدن است. سلول‌های اندوتلیال دیواره مویرگ های خونی را تشکیل می‌دهند. تعامل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ایمنی، آستروسیت‌ها، پریسیت‌ها و سلول‌های عصبی ویژگی‌های منحصر به فرد سد خونی- مغزی را حفظ می‌کند[۲۶]. در شرایط عادی سد خونی- مغزی مانع از ورود سلول‌های خونی، عوامل بیماری‌زا و سم‌های عصبی از پلاسما[1] به مغز می شود. همچنین، این سازوکار در مویرگ‌های مغزی برای تنظیم انتقال مولکول‌های مختلف از طریق CNS، حفظ کنترل محیط و هومئوستاز مورد نیاز مغز؛ برای عملکرد صحیح عصبی لازم است. با اینحال، سد خونی-مغزی مانع انتقال دارو به CNS می شود. بنابراین، تلاش های زیادی برای انتقال ترکیبات درمانی و داروها از آن انجام شده است[۲۸و۲۷]. با بررسی ساختاری مشخص شده است سد خونی-مغزی، برخلاف ساختار عادی در مویرگ‌های عمومی بدن دارای منافذ معمول نبوده و در نتیجه بسیاری از مولکول‌ها و ریزمولکول‌ها توانایی عبور از آن و رسیدن به مایع مغزی نخاعی در مغز را ندارند. در حالی که، به واسطه پروتئین‌های ویژه‌ای که در سطح اندوتلیال این مویرگ‌ها قرار دارند ورود گلوکز به مغز امکان‌پذیر است. همچنین، تبادل گازی (اکسیژن- دی‌اکسیدکربن) بین خون گردشی و مغز بدون مشکل انجام می شود. اتصال بین سلولی در مویرگ‌های سد خونی-مغزی از نوع اتصالات محکم[2] است که به واسطه پروتئین‌هایی مانند کلادینس[3]، اکلودین[4] و مولکول اتصال چسبنده[5] که همگی درون سلول‌های اندوتلیال لنگر انداخته‌اند است و احتمالا یکی از دلایل اصلی تفاوت عملکردی مویرگ های خونی می باشد (تصویر ۱- الف). سد خونی-مغزی از سلول‌های با چگالی بالا تشکیل شده است و تبادل بین سلول‌ها یعنی انتقال غیرفعال، بسیار محدودتر از سایر سلول‌های اندوتلیال مویرگی در دیگر نقاط بدن است. پشتیبانی بیوشیمیایی از این سلول‌ها به عهده سلول‌های ستاره‌ای یا آستروسیت[6] است. این سد تمامی بخش‌های مغز را دربر نمی‌گیرد و در قسمت‌هایی چون سقف بطن سوم و چهارم مغز و همچنین اطراف غده پینه‌آل که ترشحات هورمونی به‌طور مستقیم وارد گردش خون می‌شو، وجود ندارد[۲۸و۲۷].

۵- عبور دارو از سد خونی- مغزی به واسطه سامانه‌های دارویی

در درمان بیماری های مغزی، نفوذ ناپذیری مویرگ های خونی نسبت به داروها یکی از عوامل بازدارنده محسوب می‌شود. استفاده از سامانه‌های دارویی[7] برای دارورسانی به بخش‌های خاصی از مغز اهمیت ویژه‌ای دارد که می‌توان به نانولیپوزوم‌ها و انواع نانوذرات اشاره کرد. در تصویر ۲ شمایی از برخی از سامانه های به کار گرفته شده در دارورسانی نشان داده شده است. نانولیپوزوم‌ها رایج‌ترین نانوحامل‌های مورد استفاده برای دارورسانی هستند[۲۹]. هدف اصلی ساخت نانولیپوزوم‌ها کنترل اندازه و خواص سطحی و امکان رهایش دارو در بافت مناسب، برای اثرگذاری هرچه بیشتر دارو می باشد. نانولیپوزوم ها

[1] Neurotoxic Plasma Components
[2] Tight Junctions
[3] Claudins
4 Occludin
[5] Junctional Adhesion Molecule
[6] Astrocyte
[7] Pharmaceutical systems

خ صو صیات مطلوب دیگری مانند زی ست سازگاری بالا، ایمنی‌زایی کم و محافظت مناسب از دارو را نیز دارند[۳۰].



تصویر ۱ تاثیر امواج متمرکز فراصوت بر اتصالات محکم در سد خونی- مغزی. (الف) اتصالات محکم در شرایط عادی مانع از انتقال دارو به مغز می شود. (ب) در فناوری امواج متمرکز فراصوت، برهمکنش ریزحباب‌ها و ارتعاشات فراصوت، به‌صورت موقتی و برگشت‌پذیر اتصالات محکم در سد خونی- مغزی را مختل می کند تا به فاکتورهای درمانی اجازه بدهد به مغز نفوذ کنند.

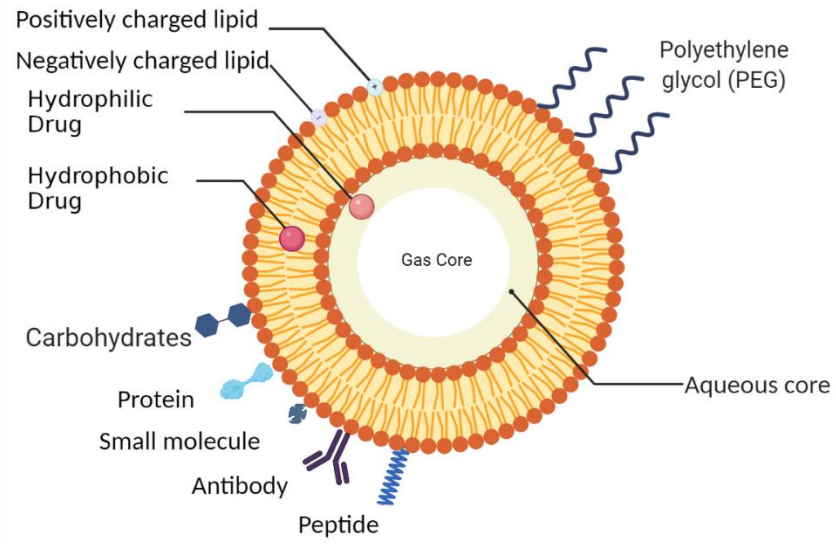
تصویر ۲ شمایی ازریخت شناسی برخی از انواع سامانه‌های ریزساختار برای انتقال دارو با محتوی ترکیبی متفاوت

دارورسانی از طریق بینی نیز یک راهکار ارزشمند و غیرتهاجمی برای انتقال دارو در بیماری های مرتبط با CNS مانند پارکینسون، آلزایمر و تومورهای مغزی است. انواع متفاوتی از نانوذرات برای دارورسانی به مغز از طریق بینی استفاده می‌شود. در این روش می‌توان دارو را با کمک نانوذرات لیپیدی، نانوذرات پلیمری، نانوذرات غیر آلی، نانوذرات لیپیدی جامد و دندریمرها انتقال داد که ایراد آن غیر هدفمند بودن است[۳۲]. یکی دیگر از راهکارهای نوین

درمانی، مبتنی بر تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای[1] است که یک جریان بسیار ضعیف با استفاده از الکترودها از سر عبور می‌کند و عبور این جریان باعث تغییر در فعالیت نورون‌ها می‌شود و می‌تواند از طریق انتقال دارو به واسطه حامل، به واسطه گیرنده یا انتقال فعال از سد خونی-مغزی باشد. این روش تهاجمی، غیر هدفمند و با تغییر ماهیت دارو همراه است. تزریق مستقیم و اختلال اسمتیک در سد خونی-مغزی نمونه‌هایی از روش‌های هدفمند اما تهاجمی هستند [۳۳].

٦- بازشدن سد خونی-مغزی با امواج متمرکز فراصوت

فناوری امواج متمرکز فرا صوت همراه با تزریق ریز حباب ها به‌عنوان یک جایگزین امیدوارکننده و غیر تهاجمی در انتقال دارو به مغز با غلبه بر سد خونی-مغزی و همزمان به دور از عوارض جانبی مرتبط با مصرف بیش از حد داروها است. ویژگی‌های منحصر به‌فرد امواج متمرکز فرا صوت امکان تصویربرداری، دارور سانی هدفمند و باز شدن سد خونی- مغزی به صورت موقت و برگشت‌پذیر را فراهم می‌آورد (تصویر۱- ب). در فناوری امواج متمرکز فراصوت، امواج صوتی از طریق آب یا بافت منتشر شده و در یک منطقه کانونی همگرا می‌شوند در حالی که بافت اطراف نقطه کانونی، نسبتا بی تاثیر می‌ماند. در این روش، ریزحباب‌ها مولفه اصلی در تحویل دارو به مغز هستند. ریزحباب‌ها، حباب‌هایی با قطر بین ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر و حاوی گاز پایدار هستند که توسط یک غشاء متشکل از پروتئین، لیپید یا پلیمر تثبیت می شود[۳٤]. بارگذاری دارو در داخل یا بر روی غشاء ریزحباب‌ها با روش‌های مختلفی انجام می‌شود (تصویر ۳).

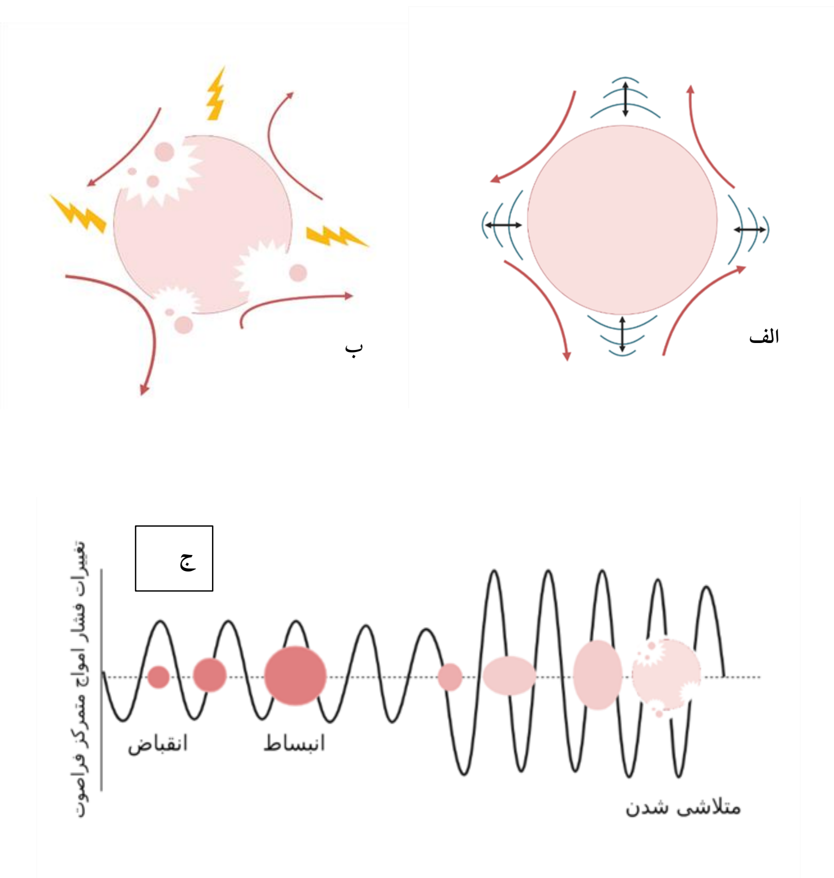


تصویر ۳ نمایش انواع داروهای بارگذاری شده در ریزحباب. ریزحباب ها از یک غشاء دو لایه لیپیدی تشکیل شده‌اند که می‌تواند از لیپیدهای کاتیونی، آنیونی یا خنثی و کلسترول تشکیل شده باشد که فاز آبدوست را در بر می‌گیرد و گاز پایدار در مرکز آن قرار می‌گیرد. ترکیبات آبدوست و آبگریز به ترتیب در فاز آبدوست و فضای بین دو لایه غشاء لیپیدی قرار می‌گیرند. پلی اتیلن گلیکول (PEG) و

[1] Transcranial Direct-Current Stimulation

لیگاندها مانند کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، کوچک مولکول‌ها، آنتی بادی‌ها و پپتیدها از جمله ترکیباتی هستند که می‌توانند بر روی سطح ریزحباب متصل شوند.

اصلی‌ترین ویژگی ریزحباب‌ها به‌عنوان ناقل دارو، فعالیت رزونانسی آنها هنگام قرار گرفتن در معرض امواج فراصوت است. این ذرات به تغییرات فشار حساس هستند. در حین انتشار امواج متمرکز فراصوت، نیرویی ایجاد می‌شود که باعث انبساط و انقباض و یا فروپاشی ریزحباب‌ها شده که اصطلاحا به آن حفره‌زایی گفته می‌شود (تصویر ٤). در پدیده حفره‌زایی هنگامی‌که این ذرات در معرض امواج فراصوت قرار می‌گیرند، حباب‌های ریزی درون غشاء آنها تولید می‌شوند و کم کم به تعداد آنها افزوده می‌شود تا جایی که حامل، تحمل افزایش بیشتر فشار داخلی را ندارد و به این ترتیب دارو در محل مطلوب خود رها می‌شود. ریزحباب‌ها، به دلیل انحلال گازهای داخلی آن ها در درون مایعی که اطراف آنها است، به تدریج شروع به کوچک شدن کرده و پس از آن از بین می‌روند. سینتیک انحلال ریزحباب‌ها نسبت به ترکیب لایه لیپیدی مشخص می شود. ثبات آن‌ها در رگ‌های خونی با افزایش طول زنجیره هیدروکربن لیپیدهای سازنده افزایش می‌یابد و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن‌ها بهبود می‌یابد. رفتار رزونانس ریزحباب ها در درجه اول به اندازه و واکنش آن‌ها به میدان آکوستیک وابسته است و با توجه به ویژگی‌های فراصوت مانند فرکانس و فشار اعمال شده و طول پالس، متفاوت است[۳۵]. نوسان ریزحباب‌ها منجر به افزایش نفوذپذیری عروق می شود. ادغام ریزحباب‌ها با احتمال آسیب به بافت اطراف همراه است[۳۷و۳۶].



تصویر٤ (الف) حفره زایی پایدار: فرکانس های پایین امواج متمرکز فراصوت موجب نوسان (انقباض و انبساط) ریزحباب شده و این نوسان باعث جابجایی ریزحباب در خون می شود. (ب) حفره زائی گذرا: فشار آکوستیک ناشی از فرکانس های بالای امواج، موجب تولید جریان های ناپایدار و امواج ضربه ای با فشار زیاد می شود. (ج) تاثیر نوسانات فشار امواج فراصوت بر ریز حباب.

فرکانس‌های نسبتا کوتاه منجر به باز شدن موفقیت آمیز سد خونی- مغزی می‌شود. عملکرد بهینه و نتایج بهتر با توزیع ریزحباب‌ها با اندازه کوچکتر قابل انتظار است[۳۹و۳۸].

زمان بازگشت سد خونی-مغزی باز شده به حال اولیه برای ارزیابی این فناوری، به‌طور گسترده بررسی شده است. با جایگزینی باز شدن گسترده با باز شدن‌های چند کاناله کوچک، زمان لازم برای ترمیم سد خونی- مغزی کاهش می‌یابد[٤٠]. مطالعات در مورد جوندگان و پریمات ها نشان داده است که باز شدن سد خونی-مغزی ناشی از امواج فراصوت در صورت عدم آسیب عروقی به صورت زودگذر و برگشت‌پذیر است. ترمیم سد خونی- مغزی نه تنها از لحاظ ماکروسکوپی توسط تصویربرداری رزونانس مغناطیسی ارزیابی شده است، بلکه از نظر عصبی به واسطه آزمایش‌های رفتاری بینایی، شناختی، انگیزشی و عملکرد حرکتی نیز انجام شده است[٤١].

۷- تاثیر امواج متمرکز فراصوت بر مسیرهای تنظیمی در مغز

تجزیه‌وتحلیل محتوای mRNA سلول، با اعمال فراصوت شدت بالا[1] و در دوره زمانی کوتاه مدت، فعال شدن یک مسیر تنظیمی در سیتوکین‌های پیش التهابی را نشان می دهد. سیتوکین‌ها به‌عنوان عامل القا مهاجرت، تکثیر، تمایز و بقای سلول‌های پیش ساز عصبی منجر به عصب‌زایی می‌شود. حضور سلول‌های برموداکسی‌اوریدین[2] مثبت در موش‌هایی که به مدت یک هفته پس از آخرین ارتعاش امواج فراصوت زنده مانده‌اند، نشانگر افزایش عصب‌زایی است که منجر به بیان فاکتورهای نورون‌زایی[3] در مغز، مانند فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز[4] (BDNF) می‌شود. همزمان با بیان بیش از حد نشانگرهای التهابی که عمدتا طی ٢٤ ساعت کاهش می‌یابد، افزایش بیان ژن‌های مرتبط با رگ‌زایی و فعال سازی آستروسیتیک مشاهده می شود[٤١]. علیرغم نتایج مشاهده در مسیرهای تنظیمی سیتوکین های پیش التهابی، اعمال مکرر ارتعاشات فراصوت، در پروتئین تائو متصل به میکروتوبول، فسفریله شدن اپی‌توپ آنتی بادی مونوکلونال در فسفو تائو (Thr231) و عامل فعال هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا در مسیر سلول‌های B فعال شده (Nf-κB[5])، اثربخش نبوده است. اگرچه فسفوریلاسیون کنترل نشده پروتئین تائو با بیماری آلزایمر مرتبط است، اما فسفوریلاسیون در اپی‌توپ‌های خاصی رخ می‌دهد که بیماری‌زایی آن اثبات شده است. فسفوریلاسیون تائو در اپی توپ Thr231 به طور همزمان با هر دو فرایند فیزیولوژیک و پاتولوژیک همراه است[٤٢]. چندین گزارش در خصوص اینکه آیا راه‌اندازی مسیر Nf-κB محصول جانبی اعمال ارتعاشات فراصوت است ارائه شده‌اند. یافته‌های ضد و نقیض و تفسیرهای مبهم حاکی از لزوم توصیف کامل تغییرات مسیرهای زیستی در فناوری امواج فراصوت است.

۸- ارزیابی اثر امواج متمرکز فراصوت در مدل های بیماری پارکینسون

[1] High-Intensity Ultrasound
[2] Bromodeoxyuridine
[3] Neurotrophic Factors
[4] Brain-Derived Neurotrophic Factor
[5] Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

زیست فناوری دانشگاه تربیت مدرس ـــ

تاکنون امواج متمرکز فراصوت در بسیاری از مطالعات در گونه‌های مختلف جانوری مدل بیماری پارکینسون (از جمله خرگوش، موش و پریمات ها) مورد مطالعه قرار گرفته است[۴۸-۴۳]. در این مطالعات نشان داد سد خونی- مغزی طی چند ساعت مجددا به حالت قبل باز می‌گردد و شاخص‌های مربوط به ارتعاش امواج متمرکز فراصوت بر روی نفوذپذیری سد خونی- مغزی و زمان بندی بازگشت به حالت اولیه بین موش‌های تراریخته و وحشی فاقد تفاوت معنادار بوده است. اثربخشی شاخص های فرا صوت در انتقال ترکیبات با وزن مولکولی مختلف از جمله مواد حاجب[1]، قند، آنتی‌بادی، داروهای شیمی درمانی و فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی به پارانشیم مغز نیز بررسی شده است[۵۲-۴۹]. گذشته از تحویل مستقیم دارو، تحویل حامل های ویروسی و غیر ویروسی برای افزایش بیان طولانی مدت پروتئین‌های درون‌زا[2] با استفاده از امواج متمرکز فراصوت انام شده است[۵۴و۵۳].

یکی ازاهداف مهم مغز برای دارورسانی، توده سیاه[3] (SNc) است. مدل های مبتنی بر استفاده از سموم سلول‌های عصبی دوپامینرژیک (MPTP[4] و 6-OHDA[5]) از انتخاب های مناسب برای مطالعاتی است که برای بررسی عوامل محافظت‌کننده عصبی در SNc انجام می شود. گزینه درمانی دیگری که باید در بیماران مبتلا به پارکینسون مورد توجه قرار گیرد، مهار تجمع یافتگی وسمیت آلفا سینوکلئین در مغز است. برای مدل سازی در این حالت، گزینه‌های مختلفی پیش روی ما است: (الف) تلقیح داخل صفاقی فیبریل‌های آلفا سینوکلئین. (ب) موش تراریخته و (ج) مدل های حیوانی که در آن ها بیش بیان آلفا سینوکلئین با انتقال حامل ویروسی ایجاد می‌شود.

ژن درمانی و اثر امواج متمرکز فراصوت بر سیستم دوپامینرژیک

علیرغم نتایج بسیار مثبتی که از مطالعات پیش بالینی وجود دارد، کارآزمایی بالینی بر روی بیماری پارکینسون با هدف تحویل فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی، بهینه سازی دوز مصرفی، توزیع مناسب در مغز و دارورسانی به نقاط عمیق مغز نیاز به بررسی های بیشتری دارد. با بهبود توزیع مناسب دارو در ناحیه هدف در مغز و در نتیجه تنظیم دوز دارویی می‌توان فاکتور های محافظت‌کننده را به‌عنوان گزینه مناسب برای درمان بیماری پارکینسون درنظر گرفت[۵۶]. مطالعات مختلف استفاده همزمان از امواج متمرکز فراصوت و فاکتورهای محافظت‌کننده را بر سیستم دوپامینرژیک اثربخش نشان داده است. به نظر می‌رسد که این روش، مرگ نورونی‌های را در SNc به تاخیر می‌اندازد و با ترمیم، بازیابی یا بهبود ظرفیت مغز منجر به تولید و ترشح دوپامین می شود. فاکتور نورون‌زائی مشتق شده از گلیال[6] (GDNF) معمولا اولین انتخاب است، اما نوروتورین (NTN)[7] و BDNF نیز بررسی شده‌اند. این پروتئین‌ها در رشد، زنده‌ماندن و تمایز سلول‌های عصبی نابالغ و بالغ موثر هستند و منجر به گسترش شبکه عصبی می‌شوند.

در مطالعه‌ای، کاراکاتسانی و همکاران، آدنو ویروس حامل ژن بیان‌کننده فاکتور GDNF را در جسم مخطط چپ و مغز میانی موش‌های پارکینسونی شده با MPTP القا کردند[]. [۵۷].پس از القا حامل ویروسی، افزایش بیش از دو برابری(۵۸ درصد) در تراکم پایانه‌های سلول‌های عصبی دوپامینرژیک مشاهده شد. انتشار حامل ویروسی در مغز از طریق باز کردن سد خونی- مغزی ناشی از امواج متمرکز فراصوت انجام شد که با رنگ‌آمیزی ایمونولوژ یک تیروزین هیدروکسیلاز[8] که نشانگر مخصوص سلول‌های تولیدکننده دوپامین است تایید شد. مطالعات مشابهی در جسم مخطط انجام شده است که طی

[1] Contrast materials
[2] Endogenous
[3] Substantia Nigra pars Compacta
[4] 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
[5] 6-hydroxydopamine
[6] Glial cell-derived neurotrophic factor
[7] Neurturin
[8] Tyrosine hydroxylase

افزایش تراکم پایانه‌های سیناپسی به ۳۰٪ رسیده است. بررسی داده های رفتاری مرتبط با دوپامین، پیشرفت فیزیولوژیکی دارورسانی تسهیل شده توسط امواج متمرکز فراصوت را تایید می‌کند.

در مطالعه‌ای دیگر برای بیان فاکتور GDNF در مدل موش پارکینسونی شده با MPTP، لیپوزوم‌های حامل ژن با استفاده از امواج متمرکز فراصوت به مغز انتقال داده شد. باز شدن سد خونی- مغزی تحت اثر امواج متمرکز فراصوت با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی تایید شد. آنالیزهای رفتاری بهبود ناهنجاری‌های حرکتی ناشی از مسیرهای دوپامینرژیک را تایید کرد[۵۸].

در مطالعه‌ی دیگری، از نانوذرات به همراه امواج متمرکز فراصوت برای انتقال ژن GDNF در مغز به‌صورت تجویز خوراکی در موش‌های پارکینسونی القا شده با 6-OHDA استفاده کردند. پس از یک دوره درمان که حداقل ۱۰ هفته به طول انجامید، این راهکار منجر به دستیابی به سطوح درمانی مرتبط با پروتئین GDNF در جسم مخطط شد. همچنین، سطح دوپامین در جسم مخطط و تراکم آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز در نورون‌های دوپامینرژیک در SNc افزایش یافت و بدون هیچ گونه اثری از سمیت موضعی یا سیستمیک، ناهنجاری‌های رفتاری را بهبود داد[٥٤]. همچنین، بارگذاری ژن GDNF در ریزحباب‌های کاتیونی و انتقال ژن تحت تاثیر امواج متمرکز فراصوت امکان دستیابی به بیان GDNF در سطح بالاتری نسبت به تزریق داخل جمجمه‌ای را فراهم کرد. نقص حرکتی و مرگ سلول‌های عصبی در SNc کاهش و سطح دوپامین در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی القا شده با 6-OHDA افزایش یافت. در یک مطالعه مشابه با استفاده از امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌های الحاق شده به لیپوزوم‌های پلی‌اتیلن گلیکوله شده با هدف انتقال و بیان GDNF به تنهایی یا در ترکیب با NF-κB، کاهش مرگ سلول‌های عصبی در موش های القا شده با 6-OHDA مشاهده شد[۵۹].

۹- تاثیر فاکتورهای محافظت کننده عصبی و امواج متمرکز فراصوت بر سلول‌های دوپامینرژیک

ژن درمانی فرایندی چند مرحله‌ای است که شامل انتقال ژن، بیان ژن، توزیع مناسب فاکتور بیانی و اتصال فاکتور با گیرنده است. این فرایند طولانی اثربخشی محدودی دارد و درنتیجه مطالعات بر روی انتقال مستقیم پروتئین متمرکز است[۸٤]. سامیوتاکی و همکارانش اثربخشی NTN بر روی سیستم ایمنی بدن را با استفاده از امواج متمرکز فراصوت در جسم مخطط و مغز میانی موش نشان داده اند[٤٠]. ناحیه دسترسی در جسم مخطط ۰,٦٤±۵,۰۷ میلی‌متر مربع و ۱,۱٤ ±۲,۲۵ میلی‌متر مربع در مغز میانی است. ارتعاشات امواج فراصوت باعث می شود کل ناحیه مغزی تحت درمان، به NTN دسترسی یابد. این درحالی است که در تزریق مستقیم داروها به مغز، ناحیه کوچکتری در مغز تحت تاثیر NTN قرار می‌گیرد[۵۰].

اخیرا تاثیر شدت امواج متمرکز فراصوت در نفوذپذیری سد خونی- مغزی و میزان سطح تیروزین هیدروکسیلاز، بین نیمکره‌های موش‌های مدل پارکینسونی که تزریق یک یا سه گانه NTN را دریافت کردند مقایسه شده است. افزایش بیان تیروزین هیدروکسیلاز در مغز میانی به دنبال تزریق NTN مشاهده شد. با قرارگیری در معرض ارتعاشات امواج متمرکز فراصوت، رنگ‌پذیری سلول‌های عصبی دوپامینرژیک با آنتی‌بادی برعلیه تیروزین هیدروکسیلاز در سطح جسم مخطط در ۲۰ تا ۲۲ درصد از شبکه متراکم دندریت‌ها، دوبرابر شد. این مشاهده ترمیم عصبی سلول‌های از دست رفته را تایید می‌کرد. افزایش قابل توجه دوپامین در مغز میانی قدامی، با تجزیه‌وتحلیل نتایج حاصل از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا تایید شد و تاثیر امواج متمرکز فراصوت را برای انتقال موثر دارو

برای دستیابی به بهبود عملکرد مغز در مدل موش پارکینسونی ثابت کرد[٥۷].

۱۰- تاثیر امواج فراصوت در بهبود عملکرد سایر روش های دارورسانی

یکی دیگر از روش های غیرتهاجمی دارورسانی که در مدل‌های حیوانی و آزمایش‌های پیش بالینی ارزیابی شده است، دارور سانی از طریق بینی است که از طریق اپیتلیوم بویایی منجر به دسترسی به CNS و باز شدن سد خونی- مغزی می‌شود[۳٤]. مهمترین مشکل در انتقال دارو از طریق بینی، بازدهی پایین دارورسانی است. استفاده از امواج متمرکز فراصوت کارایی این روش را بهبود می‌بخشد. چن و همکارانش انتقال BDNF از طریق بینی به جسم مخطط سمت چپ موش‌های نوع وحشی که در معرض ارتعا شات امواج فرا صوت قرار گرفتند را برر سی کردند. یافته‌های ایمونوهیستوشیمی نشان داد انتقال BDNF به جسم مخطط سمت چپ که در معرض امواج متمرکز فراصوت قرار گرفته بود در مقایسه با طرف مقابل افزایش یافته است. این نتایج نشان می‌دهد دارور سانی از طریق بینی تحت تاثیر امواج متمرکز فراصوت جایگزینی مناسب برای دارورسانی وریدی است، به خصوص هنگامی که میزان دوز دارو به‌صورت خوراکی با ید به صورت کنترل شده با شد[٦۰]. جی و همکارانش، تاثیر فاکتور درمانیBDNF و امواج متمرکز فراصوت در موش‌های مدل پارکینسونی شده با القا MPTP را برر سی کردند که افزایش طولانی مدت سطح دوپامین را نشان داد[٦۱]. در مطالعه‌ای دیگر ارزیابی ایمونوهیستوشیمی تیروزین هیدروکسیلاز نشان داد؛ چگالی سلول‌های عصبی در مغز میانی قدامی تا ۱۳درصد و چگالی نورون‌های دوپامینرژیک در جسم مخطط تا ۲۰ درصد افزایش یافته است. موش‌های تحت درمان پس از تزریق آمفتامین در تست دایره باز، ترجیحات حرکتی قابل توجهی مطابق با جهت چرخش نشان دادند که نشان دهنده بهبود ناحیه آسیب زده در نیمکره تحت درمان است. مطالعات مشابهی با فاکتورهای درمانی غیر از فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی با نتایج مشابه اتخاذ شده است. به‌عنوان مثال، تحویل فاکتور هسته‌ای E2 [1] با امواج متمرکز فراصوت و ریزحباب‌ها به SNc موش‌های القا شده با 6-OHDA منجر به کاهش سطح گونه‌های فعال اکسیژن[2] می شود و از این طریق از سلول های عصبی دو پامینرژیک محافظت می‌شود[٦۲].

بررسی مطالعات، کارآمدی امواج متمرکز فراصوت برای تحویل مستقیم پروتئین، در تنظیم عملکرد عصبی را نشان داده‌است. با این حال، گذار از مطالعات پیش بالینی به مرحله بالینی مستلزم اقداماتی است که به‌طور قابل توجه باعث بهبود یکپارچگی عصبی در مسیر جسم سیاه-جسم مخطط[3] شود. ژن درمانی به‌عنوان یک راهکار، امکان دارورسانی عوامل محافظت‌کننده عصبی با یک جلسه سونوگرافی (فراصوت درمانی) را فراهم می‌کند.

۱۱- تاثیر امواج متمرکز فراصوت در برهمکنش با تجمعات آلفا سینوکلئین

چندین مطالعه، اثربخشی هدف قرار دادن تجمعات آلفا سینوکلئین با استفاده از امواج متمرکز فراصوت، در مدل‌های حیوانی را نشان داده است[٦۷-٦٥]. همچنین، اثرگذاری امواج متمرکز فرا صوت به تنهایی و در صورت عدم دارورسانی، برای بازشدن سد خونی- مغزی و پاکسازی پلاک‌های بتا آمیلوئید یا تائو بررسی شده است[٦۳،٦٤،٨٥]. از طرف دیگر امواج متمرکز فراصوت باعث انتقال موثر آنتی‌بادی و افزایش پاکسازی تجمعات پروتئینی می شود[٦۳]. در مطالعه‌ای، باز شدن سد خونی- مغزی با استفاده از امواج متمرکز فراصوت در بیماران مبتلا به آلزایمر که در مرحله متوسط پیشرفت بیماری خود بودند، انجام شد[٦٦]. در تمام این بیماران سد خونی-

[1] Nuclear factor-erythroid 2 related factor 2
[2] Reactive oxygen species ROS
[3] Nigrostriata

مغزی به‌صورت برگشت‌پذیر و تکرارپذیر باز شد. با اینحال، با وجود نتایج اولیه دلگرم‌کننده در بیماری آلزایمر، تا به امروز درمان مبتنی بر امواج متمرکز فراصوت در برابر تجمعات غیرطبیعی آلفاسینوکلئین در بیماری پارکینسون ارائه نشده است وتاکنون فقط چند مطالعه پیش بالینی انجام شده است و همه آن‌ها با نتایج مثبت همراه بوده‌اند.

در یک مطالعه در سطح سلولی نشان داده شد؛ امواج متمرکز فرا صوت باعث کاهش تجمعات آلفا سینوکلئین با کاهش ضریب گونه‌های اکسیژن فعال در میتوکندری سلول‌های PC12 تحت اثر MPP [1] می شود[٦٧].. ژانگ و هم کارانش م طالعه‌ای را بر روی موش های تراریخ ته A53T انجام دادند که بیان‌کننده آلفاسینوکلئین انسانی بودند. موش‌هایی که ۳ بار در معرض امواج متمرکز فراصوت همراه با تزریق یک آنتی‌بادی ضد آلفاسینوکلئین قرار گرفتند، یک ماه پس از پایان دارورسانی کاهش ۱,۵ برابری در میزان تجمعات آلفاسینوکلئین در نیمکره تحت درمان را نشان دادند. این یافته‌ها اثربخشی این روش در پاکسازی تجمعات غیرطبیعی پروتئینی در مغز را نشان می دهد[٦٨].

در م طالعه‌ای دیگر، موش های تراریخ ته که بیان‌کننده آلفا سینوکلئین نوع طبیعی انسانی بودند، به صورت کانونی در مناطق مختلف مغز که مستعد تجمع آلفا سینوکلئین هستند (هیپوکامپ، SNC، لوب بویایی و هسته حرکتی پشتی) تحت تاثیر ارتعاشات فراصوت قرار گرفتند و با تزریق دا خل ور یدی ریزحباب های محتوی حا مل آدنو ویروس که حامل یک shRNA بودند، آلفا سینوکلئین را هدف قرار داد ند[٦٩]. یک ماه پس از در مان، مطالعات ایمونوهیستوشیمی کاهش میزان آلفاسینوکلئین را نشان داد، در حالی‌که سایر نشانگرهای عصبی مانند سیناپتوفیزین یا تیروزین هیدروکسیلاز بدون تغییر بودند و مرگ سلولی و فعال‌سازی گلیال در سطح پایه باقی ماند. این نتایج نشان می‌دهد که امواج متمرکز فراصوت می‌تواند حامل‌های ویروسی را به ناحیه مورد نظر برساند و آلفا سینوکلئین را در نواحی مختلف مغزی هدف قرار دهد. این روش درمانی می‌تواند روند پیشرفت تشکیل لوئی بادی در بیماران مبتلا به پارکینسون را به تاخیر اندازد، و در نتیجه به بهبودی کامل بیماری منجر شود.

۱۲- محدودیت‌ها

کاربرد پز شکی امواج متمرکز فرا صوت با شدت بالا برای درمان بیماری های مغزی به دلیل تغییرات فاز و دامنه که به وا سطه ناهمگونی های ا ستخوان های جمجمه القاء می شود، بسیار محدود مانده ا ست. عدم انطباق نتایج آ سیب شنا سی نا شی از پروتکل‌های مختلف فرا صوت تاکید بر ضرورت ایجاد روش‌های ا ستاندارد برای نظارت صحیح بر الگو های فراصوت دارد. علاوه بر پارامتر های امواج فراصوت، دوز و توزیع ریزحباب‌ها نیز باید به طور کامل مشخص شود. همچنین، بررسی حساسیت ساختار مغز به سونوگرافی هنگام دارورسانی بسیار مهم است. با توجه به اینکه تاکنون فقط GDNF در چندین مطالعه مستقل مورد آزمایش قرار گرفته ا ست، مطالعات بی شتری لازم ا ست تا اثرات آنتی‌بادی‌ها و سایر داروها مانند ترکیبات ضد التهابی یا فاکتور های تنظیم‌کننده بیان ژن‌ها و آنزیم های مربوط به بیماری پارکینسون مانند گلوکزوسروبیدیداز همراه با امواج متمرکز فراصوت بر روی مغز بررسی شود. در حال حاضر هیچکدام از مدل‌های حیوانی پارکینسون، همه علائم آسیب شناسی مشاهده شده در بیماری پارکینسون (مانند فقدان لوئی‌بادی در مدل های القا شده با تزریق سموم؛ یا عدم تخریب عصبی گسترده در مدل‌هایی که با القا آلفاسینوکلئین ایجاد می شوند) را نشان نمی‌د هد[٧٦]. تاکنون م طالعاتی با هدف کاهش بیان آلفاسینوکلئین تحت تاثیر امواج متمرکز فراصوت در صورت وجود محافظت عصبی انجام نشده است.

[1] 1-methyl-4-phenylpyridinium

گزینه های امیدوارکننده زیادی مانند تیمار با GDNF و تعدیل‌کننده‌های گلوکزو سروبدیداز، شلاته‌کننده‌های آهن، آنتی‌بادی‌های ضد آلفاسینوکلئین یا داروهای ضد التهابی را می‌توان در بررسی‌های همراه با امواج متمرکز فراصوت در تسهیل دارورسانی استفاده کرد[۷۷]. در خصوص ژن درمانی ضرورت انجام آزمایش‌های بیشتر وجود دارد؛ به‌عنوان مثال، کارآزمایی‌های بالینی اخیر شامل تزریق‌های تهاجمی به قسمت خارجی و تیره‌تر هسته عدسی شکل مغز نشان داده‌است دارورسانی آدنوویروس حامل ژن بیان‌کننده آنزیم آروماتیک ال آمینو دکربوکسیلاز منجر به بهبود عملکرد حرکتی می‌شود[۷۸]، در حالی که آدنوویروس حامل ژن فاکتور GDNF این هدف را برآورده نمی‌کند و مزایای بالینی را ارائه نمی‌دهد[۷۹]. اگر حامل‌های ویروسی به‌صورت کانونی با امواج متمرکز فراصوت تحویل داده شوند، این رویکردها می‌تواند در بیماران مبتلا به پارکینسون موثرتر باشد. درنهایت با بکارگیری این فناوری در درمان بیماری پارکینسون در سطح بالینی، چند سوال مهم حل نشده باقی می‌ماند. این موارد شامل تعریف مناطقی از مغز که باید مورد هدف قرار بگیرند، دفعات تکرار این روش در بیماران و مدت زمان انجام روند دارورسانی است تا اثر قابل توجهی در برابر فرایندهای عصبی داشته باشد. موضوع اساسی دیگر تعامل بین افزایش نفوذپذیری در سد خونی- مغزی در SNc و جسم مخطط در بیماران مبتلا به پارکینسون با استفاده از امواج متمرکز فرا صوت است[۸۳-۸۰]. با این حال، دارورسانی، فاکتورهای محافظت‌کننده عصبی را به صورت موضعی و به میزان کافی در معرض سلول‌های عصبی مغز قرار می‌دهد. مطالعات، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مورد کاربرد احتمالی این فناوری برای بیماری پارکینسون نشان می‌دهد. با این‌حال، قبل از استفاده از این روش در مرحله بالینی، شواهد تجربی بیشتری مورد نیاز است. بسیاری از مطالعات با بررسی این محدوده از جمله مدل‌های حیوانی مربوطه می‌توانند به طور چشمگیری در انتقال این فناوری به مرحله بالینی و موفقیت این روش درمانی موثر باشند[۷۳-۷۰].

نتیجه‌گیری

استفاده از امواج متمرکز فراصوت برای ایجاد اختلال در اتصالات محکم سد خونی- مغزی و باز کردن آن به‌صورت کانونی و موقتی و تسهیل ورود ترکیبات مختلف مانند فاکتورهای نورونزایی، داروهای ضد التهابی و یا آنتی بادی‌ها نه تنها به‌عنوان عامل موثر در کاهش علائم و عوارض بیماری، بلکه یک گزینه درمانی بسیار امیدوارکننده برای درمان پارکینسون و حتی سایر بیماری‌های عصبی، از جمله آلزایمر یا اسکلروز جانبی باشد[۵۳و۵۲]. به‌طور خلاصه روش‌های مبتنی بر امواج متمرکز فراصوت دارای توان بالقوه زیادی برای درمان پارکینسون است، اما نیاز به تحقیقات تجربی بیشتر برای مطالعه بهتر دامنه قابلیت‌های آن و همچنین بهینه‌سازی پارامترهای مورد نظر دارد.

منابع

[1] Gorick CM, Breza VR, Nowak KM, Cheng VWT, Fisher DG, Debski AC, Hoch MR, Demir ZEF, Tran NM, Schwartz MR, Sheybani ND, Price RJ. Applications of focused ultrasound-mediated blood-brain barrier opening. Adv Drug Deliv Rev. 2022 Dec; 191:114583.
[2] Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017; 18:101–113.
[3] Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? Ageing Res Rev. 2014 Mar; 14:100:19-30.
[5] Wegrzynowicz M, BarCalo' L. et al. The rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. Acta Neuropathol. 2019;138: 575–595.
[6] Somayaji M, Cataldi S, Choi S, Et al. A dual role for α-synuclein in facilitation and depression of dopamine release from substantia nigra neurons in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020; 117 (51): 32701-32710
[7] Chang KH, Chen CM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. Antioxidants. 2020; 9(7):597.

[8] Meade RM, Fairlie DP & Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease – lessons and emerging principles. Mol Neurodegeneration. 2019;14: 29.
[9] Venda LL, Cragg SJ, Buchman VL, Wade-Martins R. α-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2010;33(12):559-68.
[10] Selvaraj S, Piramanayagam S, Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease, Genes & Diseases, 2019; 6(2): 120-128,
[11] Del Rey NL-G, Quiroga-Varela A, Garbayo E, et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later. Front Neuroanat. 2018; 12:113
[12] Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. Phys Ther. 2001;81:1351–1358.
[13] Miller DL, Smith NB, Bailey MR, Czarnota GJ, Hynynen K, Makin IR; Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. J Ultrasound Med. 2012 Apr;31(4):623-34.
[14] Eisenmenger W. The mechanisms of stone fragmentation in ESWL. Ultrasound Med Biol. 2001;27:683–93.
[15] Zhang C, Xie Y, Luo X, Ji Q, Lu C, He C, Wang P. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2016 Oct;30(10):960-971.
[16] Wang S, Zderic V, Frenkel V. Extracorporeal, low-energy focused ultrasound for noninvasive and nondestructive targeted hyperthermia. Future Oncol. 2010 Sep;6(9):1497-511.
[17] Uchida T, Nakano M, Hongo S, Shoji S, Nagata Y, Satoh T, Baba S, Usui Y, Terachi T. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer. Int J Urol. 2012 Mar;19(3):187-201.
[18] Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. World J Clin Oncol. 2011 Jan 10;2(1):8-27.
[19] Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, Frysinger RC, Sperling SA, Wylie S, Monteith SJ, Druzgal J, Shah BB, Harrison M, Wintermark M. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med. 2013 Aug 15;369(7):640-8.
[20] Wang S, Frenkel V, Zderic V. Optimization of pulsed focused ultrasound exposures for hyperthermia applications. J Acoust Soc Am. 2011 Jul;130(1):599-609.
[21] Arthur RM, Straube WL, Trobaugh JW, Moros EG. Non-invasive estimation of hyperthermia temperatures with ultrasound. Int J Hyperthermia. 2005 Sep;21(6):589-600.
[22] Thanou M, Gedroyc W. MRI-Guided Focused Ultrasound as a New Method of Drug Delivery. J Drug Deliv. 2013;2013:616197.
[23]Versluis M, Stride E, Lajoinie G, Dollet B, Ultrasound Contrast Agent Modeling: A Review. Ultrasound in Medicine & Biology. 2020;46(9): 2117-2144,
[24] Omata D, Unga J, Suzuki R, Maruyama K. Lipid-based microbubbles and ultrasound for therapeutic application. Adv Drug Deliv Rev. 2020;154-155:236-244.
[25] Endo-Takahashi Y, Negishi Y. Microbubbles and Nanobubbles with Ultrasound for Systemic Drug Delivery. Pharmaceutics. 2020;12(10):964.
[26] Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. Harb Perspect Biol. 2015;7(1): a020412.
[27] He Q, Liu J, Liang J, et al. Towards improvements for penetrating the blood–brain barrier—recent progress from a material and pharmaceutical perspective. Cells. 2018; 7:24.
[28] Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. Mol Interv. 2003; 3:90–105.
[29] Haumann R, Videira JC, Kaspers GJL. et al. Overview of Current Drug Delivery Methods Across the Blood–Brain Barrier for the Treatment of Primary Brain Tumors. CNS Drugs. 2020. 34, 1121–113.
[30] Aliakbari F, Mohammad-Beigi H, Abbasi S, Rezaei-Ghaleh N, Lermyte F, Parsafar S, et al. Multiple Protective Roles of Nanoliposome-Incorporated Baicalein against Alpha-Synuclein Aggregates. Adv Funct Mater. 2020.
[31] Gul S, Khan SB, Rehman IU, Khan MA, & KhanMI. A Comprehensive Review of Magnetic Nanomaterials Modern Day Theranostics. Frontiers in Materials. 2019. 6.
[32] Ansari MA, Chung IM, Rajakumar G, Alzohairy MA, Alomary MN, Thiruvengadam M, Pottoo FH, Ahmad N. Current Nanoparticle Approaches in Nose to Brain Drug Delivery and Anticancer Therapy - A Review. Curr Pharm Des. 2020;26(11):1128-1137.
[33] Spencer BJ, Verma IM. Targeted delivery of proteins across the blood-brain barrier. Proc Natl Acad Sci. 2007; 104:7594–7599.
[34] Stockwell J, Abdi N, Lu X, et al. Novel central nervous system drug delivery systems. Chem Biol Drug Des. 2014; 83:507–520.
[35] Ferrara K, Pollard R, Borden M. Ultrasound microbubble contrast agents: fundamentals and application to gene and drug delivery. Annu Rev Biomed Eng. 2006; 9:415–447.
[36] Qin S, Ferrara KW. Acoustic response of compliable microvessels containing ultrasound contrast agents. PhysMed Biol. 2006; 51:5065–5088.
[37] Tung YS, Choi JJ, Baseri B, Konofagou EE. Identifying the inertial cavitation threshold and skull effects in a vessel phantom using focused ultrasound

زیست فناوری دانشگاه تربیت مدرس ـــ
brain-derived neurotrophic factor. Sci Rep. 2016; 6:28599.
[51] Jordão JF, Thévenot E, Markham-Coultes K, et al. Amyloid-β plaque reduction, endogenous antibody delivery and glial activation by braintargeted, transcranial focused ultrasound. ExpNeurol. 2013; 248:16–29.
[52] Park J, Aryal M, Vykhodtseva N, et al. Evaluation of permeability, doxorubicin delivery, and drug retention in a rat brain tumor model after ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *J Control Release*. 2017; 250:77–85.
[53] Fan C-H, Ting C-Y, Lin C, et al. Noninvasive, targeted and nonviral ultrasound-mediated GDNF-plasmid delivery for treatment of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2016; 6:19579.
[54] Mead BP, Kim N, MillerGW, et al. Novel focused ultrasound gene therapy approach noninvasively restores dopaminergic neuron function in a rat Parkinson's disease model. *Nano Lett*. 2017; 17:3533–3542.
[55] Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014; 8:155.
[56] Samiotaki G, Karakatsani ME, Buch A, et al. Pharmacokinetic analysis and drug delivery efficiency of the focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in non-human primates. Magn Reson
Imaging. 2017; 37:273–281.
[57] Karakatsani ME, Wang S, Samiotaki G, et al. Amelioration of the nigrostriatal pathway facilitated by ultrasound-mediated neurotrophic delivery in early Parkinson's disease. J Control Release. 2019; 303:289-301
[58] LinC-Y, HsiehH-Y, ChenC-M, et al. Non-invasive, neuron-specific gene therapy by focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in Parkinson's diseasemousemodel. J Control Release. 2016; 235:72–81.
[59] Fan C-H, Lin C-Y, Liu H-L, Yeh C-K. Ultrasound targeted CNS gene delivery for Parkinson's disease treatment. J Control Release. 2017; 261:246–262.
[60] Chen H, Yang GZX, Getachew H, et al. Focused ultrasoundenhanced intranasal brain delivery of brain-derived neurotrophic factor. Sci Rep. 2016; 6:28599.
[61] Ji R, Konofagou E. Determining a cavitation threshold for focused ultrasound enhanced intranasal drug delivery. 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), Washington, DC, 2017, pp. 1– 1.
[62] Long L, Cai X, Guo R, et al. Treatment of Parkinson's disease in rats by Nrf2 transfection using MRI-guided focused ultrasound delivery of nanomicrobubbles. *BiochemBiophysRes Commun*. 2017; 482:75–80.
and microbubbles. UltrasoundMed Biol. 2010; 36:840–852.
[38] Song KH, Harvey BK, Borden MA. State-of-the-art of microbubbleassisted blood-brain barrier disruption. Theranostics. 2018; 8:4393–4408.
[39] Samiotaki G, Konofagou EE. Dependence of the reversibility of focused-length in vivo. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2013;60(11):2257–2265.
[40] Samiotaki G, Acosta C, Wang S, Konofagou EE. Enhanced delivery and bioactivity of the neurturin neurotrophic factor through focused ultrasound-mediated blood–brain barrier opening in vivo. J Cereb Blood Flow Metab. 2015; 35:611–22.
[41] McMahon D, Bendayan R, Hynynen K. Acute effects of focused ultrasound-induced increases in blood-brain barrier permeability on rat microvascular transcriptome. Sci Rep. 2017; 7:45657.
[42] Simic G, Babic Leko M, Wray S, et al. Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. Biomolecules. 2016;6(1):6.
[43] Hynynen K, McDannold N, Sheikov NA, et al. Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications. Neuroimage. 2005; 24(1):12–20.
[44] McDannold N, Vykhodtseva N, Raymond S, et al. MRI-guided targeted blood-brain barrier disruption with focused ultrasound: histological findings in rabbits. Ultrasound Med Biol. 2005;31(11):1527–1537.
[45] Choi JJ, Pernot M, Small SA, Konofagou EE. Noninvasive, transcranial and localized opening of the blood-brain barrier using focused ultrasound inmice. UltrasoundMed Biol. 2007;33(1):95–104.
[46] O'Reilly MA, Waspe AC, Chopra R, Hynynen K. MRI-guided disruption of the blood-brain barrier using transcranial focused ultrasound in a rat model. J Vis Exp. 2012.
[47] Marquet F, Tung Y-S, Teichert T, et al. Noninvasive, transient and selective blood-brain barrier opening in non-human primates in vivo. PLoS ONE. 2011;6: e22598.
[48] DownsME, Buch A, KarakatsaniME, et al. Blood-brain barrier opening in behaving non-human primates via focused ultrasound with systemically administeredmicrobubbles. Sci Rep. 2015; 5:15076.
[49] Samiotaki G, Vlachos F, Tung YS, Konofagou EE. A quantitative pressure and microbubble-size dependence study of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening reversibility in vivo
using MRI. Magn Reson Med. 2012; 67:769–777.
[50] Chen H, Yang GZX, Getachew H, et al. Focused ultrasoundenhanced intranasal brain delivery of

barrier opening reduces phosphorylated tau from the rTg4510 mouse model. Theranostics. 2019;9(18): 5396
[76] Trigo-Damas I, Del ReyNL-G, Blesa J. Novelmodels for Parkinson's disease and their impact on future drug discovery. ExpertOpin Drug Discov. 2018; 13:229–239.
[77] Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease—repurposed drugs and new approaches. Nat Rev Neurol. 2019; 15:204–223.
[78] Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. Brain. 2019; 142:322–333.
[79] Whone A, Luz M, Boca M, et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. Brain. 2019; 142:512–525.
[80] Brochard V, Combadière B, Prigent A, et al. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. J Clin Invest. 2009; 119:182–192.
[81] Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JCH, et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*. 2005; 57:176–179.
[82] Pisani V, Stefani A, Pierantozzi M, et al. Increased bloodcerebrospinal fluid transfer of albumin in advanced Parkinson's disease. J Neuroinflammation. 2012;9(1):670.
[83] Gray MT, Woulfe JM. Striatal blood–brain barrier permeability in Parkinson's disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2015; 35:747–750.
[84] Sharma AR, Kundu SK, Nam JS, Sharma G, Priya Doss CG, Lee SS, Chakraborty C. Next generation delivery system for proteins and genes of therapeutic purpose: why and how? Biomed Res Int. 2014; 2014:327950.
[85] Poon C, Pellow C, Hynynen K. Neutrophil recruitment and leukocyte response following focused ultrasound and microbubble mediated blood-brain barrier treatments. Theranostics. 2021 Jan 1;11(4):1655-1671.
[86] Harary M, Segar DJ, Huang KT, Tafel IJ, Valdes PA, Cosgrove GR. Focused ultrasound in neurosurgery: a historical perspective. Neurosurg Focus. 2018 Feb;44(2):E2.
[87] Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. J Clin Med. 2020 Feb 7;9(2):460.
[63] Nisbet RM, Van der Jeugd A, Leinenga G, et al. Combined effects of scanning ultrasound and a tau-specific single chain antibody in a tau transgenic mouse model. *Brain.* 2017; 140:1220–1230.
[64] Leinenga G, Gotz J, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloidand restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med.* 2015;7(278):278ra33–278ra33.
[65] Alecou T, Giannakou M, Damianou C. Amyloid β plaque reduction with antibodies crossing the blood-brain barrier, which was opened in 3 sessions of focused ultrasound in a rabbit model. *J Ultrasound Med*. 2017; 36:2257–2270.
[66] Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun*. 2018; 9:2336.
[67] Karmacharya MB, Hada B, Park SR, Choi BH. Low-intensity ultrasound decreases α-synuclein aggregation via attenuation of mitochondrial reactive oxygen species in MPP (+)-treated PC12 cells. *Mol Neurobiol*. 2017; 54:6235–6244.
[68] Zhang H, Sierra C, Kwon N, et al. Focused-ultrasound Mediated Anti-Alpha-Synuclein Antibody Delivery for the Treatment of Parkinson's Disease. *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2018, pp. 1–4.
[69] Xhima K, Nabbouh F, Hynynen K, et al. Noninvasive delivery of an α-synuclein gene silencing vector with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Mov Disord*. 2018; 33:1567–1579.
[70] Bond AE, Shah BB, Elias WJ. Assessing tremor and adverse events in patients with tremor-dominant Parkinson disease undergoing focused ultrasound thalamotomy—reply. J*AMANeurol*. 2018; 75:633.
[71] Martinez-Fernandez R, Rodriguez-Rojas R, Del Alamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018; 17:54–63.
[72] Jung NY, Park CK, Kim M, et al. The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a phase I clinical trial. *J Neurosurg*. 2018.2.
[73] Moosa S, Martinez-Fernandez R, Elias WJ, Del Alamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019 Jul 10. [Epub ahead of print] Review.
[74] Leinenga G, Langton C, Nisbet R, Götz J. Ultrasound treatment of neurological diseases—current and emerging applications. Nat Rev Neurol. 2016; 12:161–174.
[75] Karakatsani ME, Kugelman T, Ji R, et al. Unilateral focused ultrasound- induced blood-brain

زیست فناوری دانشگاه تربیت مدرس ـــ

Induction of Permeability in the Blood-Brain Barrier Using Focused Ultrasound to Increase the Effect of Neuroprotective Agents on Parkinson's Disease

Narges Nasrollahi Boroujeni[1,2], Farhang Ali Akbari[1,3], Dina Morshedi[1]

[1] Bioprocess Engineering Research Group, Department of Industrial and Environmental Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran.
[2] Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy.
[3] Molecular Medicine Research Group, Robarts Research Institute, Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

morshedi@nigeb.ac.ir

Receipt: 2021/08/31 Accepted: 2023/02/25

Abstract:
Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease and the prevalence of it has increased worldwide. PD primarily causes severe damage to degenerative loss of midbrain dopaminergic neurons (DN) in the substantia nigra which involves in the movement control. The synaptic terminals of DNs are mainly destroyed in the posterior putamen. PD is also characterized by the accumulation of misfolded and amyloid α-synuclein into proteinous inclusions named Lewy bodies. Unfortunately, so far there is no effective treatment for PD and approved medications for PD can only help to slow down clinical progression, control motor and non-motor symptoms. So, research into new and improved treatments is vital. Currently, the approved medications just induce the release of dopamine and prevent the release of acetylcholine from nerve terminals of caudate cholinergic interneurons and it is necessary to provide more effective treatment methods that improve Parkinson's patients in the early stages of the disease. Significant progress has been achieved in the development of drugs that can reduce neuronal cell death and lead up to neuroprotection, however targeting delivery of drugs to improve the pharmaceutical effects of drugs is remained as a challenge. Therefore, there is a pressing demand to find practical strategies for delivering these pharmaceuticals *in vivo* through the BBB without disrupting the brain's functions. In this regard, Focused ultrasound (FUS) technology eliminates the need for brain surgery and temporarily opens the blood-brain barrier to allow drugs to pass through. In this review, the application of FUS as a new drug delivery application in the PD models and the potential clinical application of neuroprotective agents are provided briefly.

Keywords: Parkinson's disease; alpha-synuclein; blood-brain barrier; focused ultrasound; neuroprotective factors