IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۱، دوره ٦، پیاپی ١٦، صفحه ١٨٤-١٦٧

مقاله مروری

نقش الیگودندروسیت‌ها در بیماری‌های مرتبط با زوال عقل

مهناز بیات[1]*، مجتبی قبادی[2]

[1] مرکز تحقیقات نورولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
[2] گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

دریافت: ۲۰ مهر ۱۴۰۱ پذیرش: ۱۱ آبان ۱۴۰۱

چکیده

زوال عقل یا دمانس (Dementia) اصطلاحی است که برای مجموعه ای از بیماری‌ها استفاده می‌شود که وجه مشترک آن‌ها بروز اختلالات شناختی، علائم رفتاری و مشکلات حافظه است و معمولاً در سنین بالا رخ می‌دهد از این رو به عنوان یکی از مشکلات رایج در پیری شناخته می‌شود. مهمترین انواع زوال عقل شامل زوال ناشی از بیماری آلزایمر، زوال مغز عروقی، زوال ناشی از بیماری اجسام لوی و زوال عقل فرونتوتمپورال است. علی رغم پیشرفت فناوری پزشکی در سال‌های اخیر، به دلیل چند وجهی بودن بیماری زوال عقل و علل آن، شناخت کاملی از روند آسیب شناسی این بیماری‌ها وجود ندارد. یکی از این وجوه، بررسی آسیب وارده به ماده سفید مغز است که توجهات را به خود جلب کرده است. الیگودندروسیت‌ها به عنوان سلول‌های اصلی میلینه کننده اعصاب در سیستم عصبی مرکزی، از اصلی ترین سلول‌های ماده سفید مغزی هستند که بنا بر نتایج حاصل از پژوهش‌های متعدد، در انواع زوال عقل به طرق مختلف مانند آسیب اکسیداتیو یا رسوب پروتئین‌های جهش یافته، آسیب دیده و به تشدید این اختلالات کمک نماید. از سویی تقسیم و تمایز پیش سازهای الیگودندروسیتی و ممانعت از مرگ این سلول‌ها تا حدی از بروز زوال عقل جلوگیری کرده است. از این رو بررسی ساختار و عملکرد آن طی بروز انواع زوال مغزی می‌تواند چشم اندازی جدید را پیش روی متخصصین امر در جهت بررسی‌های بیشتر باز نماید.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، آلزایمر، الیگودندروسیت، آمیلوئید بتا، زوال عقل

مقدمه

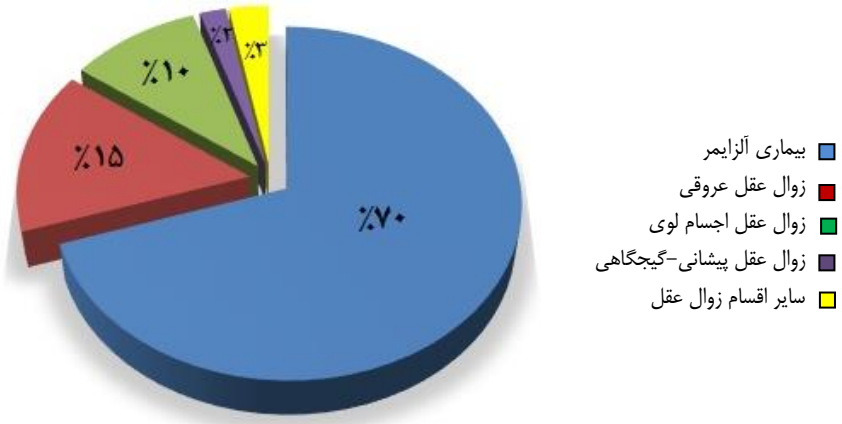
۱-۱- تعریف زوال عقل

زوال عقل یا دمانس[1] اصطلاحی عمومی است که جهت دسته بندی چند نشانگان بالینی مغزی با مشخصات نسبتاً مشابه استفاده می‌شود. این نشانگان‌ها با از دست دادن توانایی‌های شناختی و عاطفی مزمن همراه بوده که منجر به ناتوانی در عملکرد روزانه و اختلال در کیفیت زندگی فرد بیمار می‌گردند. بیش از ۵۵ بیماری پیشرونده و غیر پیشرونده شناسایی شده اند که می‌توانند باعث زوال عقل شوند. انواع رایج بیماری‌های مرتبط با زوال عقل شامل بیماری آلزایمر[2]، زوال عقل عروقی[3]، بیماری اجسام لوی[4] و زوال عقل پیشانی-گیجگاهی[5] و هانتینگتون[6] است که در این بین بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت است (شکل ۱). تظاهرات بالینی زوال عقل در بین افراد بسیار متفاوت است و نقایص شناختی ناشی از آن می‌تواند به‌صورت از دست دادن حافظه، اختلالات ارتباطی و زبانی، آگنوزیا[7] (ناتوانی در تشخیص اشیاء)، آپراکسی[8] (ناتوانی در انجام وظایفی که قبلاً آموخته شده) و اختلال در عملکرد اجرایی (استدلال، قضاوت و برنامه‌ریزی) باشد. به‌نظر می‌رسد که اختلال شناختی ناشی از التهاب مغزی است که منجر به نارسایی سیناپسی، التهاب و تغییر در متابولیسم مغز می‌شود [۱].

[1] Dementia
[2] Alzheimer's disease (AD)
[3] Vascular dementia (VaD)
[4] Lewy Body disease (DLB)
[5] Frontotemporal dementia (FTD)
[6] Huntington's disease
[7] Agnosia
[8] Apraxia

* نویسندگان مسئول مکاتبات: Ma_bayat@Sums.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-3625-9107)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۱- میزان شیوع انواع زوال عقل [۱].

۱-۲- اپیدمیولوژی

شیوع ابتلا به زوال عقل ضمن بالارفتن سن افزایش می‌یابد به نحوی که خطر ابتلا به آن در سن ۶۰ سالگی حدود ۱ درصد بوده که این میزان با هر پنج سال افزایش سن دو برابر شده و در سن ۸۵ سالگی به ۳۰ تا ۵۰ درصد می‌رسد. از نظر بالینی افرادی که قبل از سن ۶۵ سالگی به زوال عقل مبتلا می‌شوند دچار زوال عقل زودرس (در سن کار) و افرادی که بعد از این سن تحت تأثیر عوارض این بیماری قرار می‌گیرند به زوال عقل دیررس مبتلا هستند [۲]. شیوع زوال مغز روندی صعودی دارد. بنا بر آمار منتشر شده در سال ۲۰۰۱ حدود ۲۴ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به زوال عقل بودند و این میزان در سال ۲۰۱۰ به حدود ۳۵ میلیون نفر افزایش یافت. پیش بینی می‌شود که تعداد افراد مبتلا در سراسر جهان تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۶۵ میلیون نفر و در سال ۲۰۵۰ به حدود ۱۱۵ میلیون نفر افزایش یابد که تقریباً دو سوم از آن‌ها در کشورهای در حال توسعه و با درآمد کم زندگی خواهند کرد [۳].

۱-۳- عوامل خطر بروز زوال عقل

در حالی که قوی ترین عامل خطر شناخته شده در بروز زوال عقل سن فرد بیمار است اما این بیماری منحصراً افراد مسن را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و عوامل دیگری نیز در بروز آن نقش دارند. رایج‌ترین عوامل خطر شناخته شده در بروز زوال مغز شامل مواردی نظیر فشار خون بالا در میانسالی، سطح تحصیلات پایین، دیابت شیرین، مصرف دخانیات، عدم تحرک بدنی، چاقی، رژیم‌های غذایی نامتعادل، استفاده از الکل، افسردگی در میانسالی، انزوای اجتماعی، عدم تحرک شناختی، جراحت به مغز ناشی از صدمات (TBI)[9] و آلودگی هوا است. همچنین انواع اختلالات ژنتیکی نظیر جهش در ژن‌های APP[10]، PSEN1[11]، PSEN2[12]، MAPT[13]، GRN[14] و C9ORF72 نیز از عوامل افزایش‌دهنده احتمال بروز این بیماری محسوب می‌شوند [۴، ۱].

۲- الیگودندروسیت ها

۲-۱- ساختار و عملکرد الیگودندروسیت‌ها

الیگودندروسیت‌ها[15] (OLs) سلول‌های میلین ساز سیستم عصبی مرکزی (CNS)[16] هستند. آن‌ها محصول نهایی تمایز سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیتی اند (OPCs)[17] که تحت برنامه‌ای پیچیده تکثیر شده و مهاجرت کرده و میلین سازی را انجام می‌دهند (شکل ۲الف). غلاف میلین امتداد غشای پلاسمایی الیگودندروسیت‌هاست که به‌صورت هم مرکز به دور آکسون‌های عصبی می‌پیچد و به این فرایند میلینه‌شدن می‌گویند. در فرایند میلینه‌شدن، زوائد الیگودندروسیت‌ها با حس‌کردن سلول‌های مجاور از غیرمیلینه‌بودن آکسون نورونی اطمینان حاصل کرده و پس از اتصال به آن دچار تغییر شکل

[9] Traumatic brain injury
[10] Amyloid precursor protein
[11] Presenilin-1
[12] Presenilin-2
[13] Microtubule-associated protein tau
[14] Granulin
[15] Oligodendrocytes
[16] Central nervous system
[17] Oligodendrocyte precursors

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

در غشای پلاسمایی شده و به دور آکسون می‌پیچد. به‌نظر می‌رسد که پیچش این غشاء در اطراف آکسون مجاور، تابع دو فرضیه گسترش میلین با زبان داخلی و به‌طور مکرر در اطراف آکسون یا فرضیه تشکیل لایه‌های کروسان مانند غلاف میلین بر روی لایه‌های از قبل موجود به طور متناوب باشد (شکل ۲ب). میلین‌دارشدن آکسون‌ها باعث تسهیل انتشار و افزایش سرعت هدایت عصبی می‌شود به قسمی که اختلاف سرعت هدایت پیام عصبی میان یک نورون میلینه در برابر نورون بدون میلین هم اندازه، حدود ۱۰ برابر یا بیشتر است که زمینه را برای انتقال مناسب پیام و پاسخ به‌موقع ازطریق شبکه عصبی و ایجاد حافظه فراهم می‌کند [۵]. همچنین الیگودندروسیت‌ها سیگنال‌های تغذیه‌ای را به نورون‌های مجاور ارسال و فاکتورهای رشد نظیر IGF-1 [18]، NGF [19]، BDNF [20]، نورِگولین ها (NRGs) [21] و GDNF [22] را سنتز می‌کنند. بیان عوامل رشد تحت تاثیر سیگنال‌های عصبی است. این فاکتورهای می‌توانند عملکرد الیگودندروسیت‌ها را نیز تعدیل کنند [۶].

۲-۲- روند مرگ الیگودندروسیت‌ها

ضخامت غشای الیگودندروسیت‌ها در هنگام میلینه کردن افزایشی سه برابری می‌یابد. این پدیده پاشنه آشیل این سلول‌ها است. الیگودندروسیت‌ها جهت میلینه کردن مناسب باید به سطح بالایی از متابولیسم دست یابند و میزان زیادی اکسیژن و ATP مصرف کنند. تولید ATP منجر به تولید هیدروژن پراکسید به عنوان محصول فرعی سمی شده و متابولیسم بالای سلول به تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن ختم می‌شود که باید متابولیزه گردند. همچنین میلینه کردن، تحت کنترل آنزیم‌هایی است که نیازمند وجود آهن به عنوان فاکتور همراه (کوفاکتور) خود هستند. این موضوع سبب می‌شود که ذخایر بالایی از آهن در پیش سازهای الیگودندروسیتی و الیگودندروسیت‌ها مشاهده شود که ممکن است عواقب خطرناکی برای سلول داشته باشد و باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و پر اکسیداسیون لیپیدی گردد. از سویی طی میلینه کردن، ظرفیت شبکه آندوپلاسمی (که برای تولید و تاخوردگی مناسب پروتئین‌ها ضروری است) افزایش می‌یابد. این اتفاق منجر به تحت فشار قرار گرفتن سلول شده و سیستم پروتئین سازی را مختل کرده و منجر به آسیب سلول می‌شود. از این رو آسیب اکسیداتیو رویداد شایعی است که منجر به کاهش الیگودندروسیت‌ها در وضعیت های آسیب شناختی می‌شود. سایتوکاین های التهابی نیز می‌توانند باعث القای آپوپتوز و مرگ الیگودندروسیت‌ها شوند. به‌عنوان مثال TNFα [23] از طریق گیرنده‌ی P55TNF می‌تواند منجر به آپوپتوز این سلول‌ها گردد. در کنار این اثرات مستقیم، برخی از میانجی‌های التهابی نیز به صورت غیرمستقیم و با تولید رادیکال‌های آزاد در میکروگلیا و انسداد پروتئین‌های مختلف زنجیره تنفسی باعث آسیب به این سلول‌ها می‌شوند. ممکن است تمامی این مکانیزم‌های شرح داده شده، باعث مرگ الیگودندروسیت ها نشوند امّا به‌طور قطع باعث نقص عملکردی این سلول‌ها می‌گردند چرا که آن‌ها حساس‌ترین سلول‌های سیستم عصبی مرکزی هستند (شکل ۳) [۷].

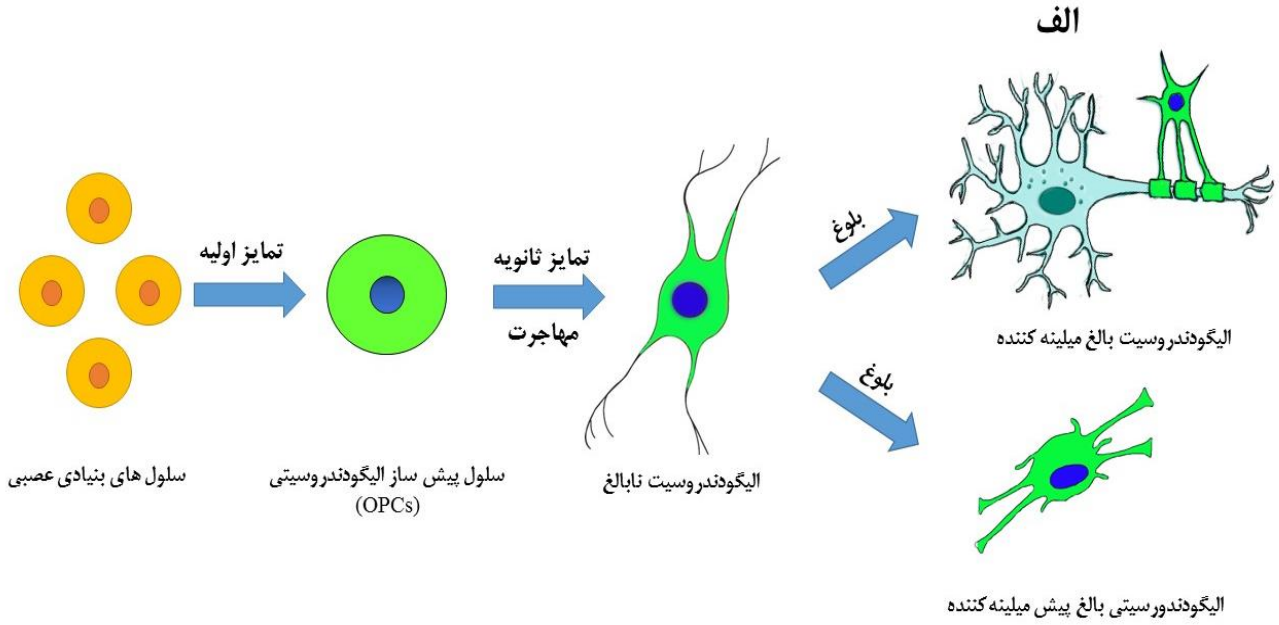
۲-۳- اثر سموم و عوامل بیماری‌زا بر مرگ الیگودندروسیت‌ها

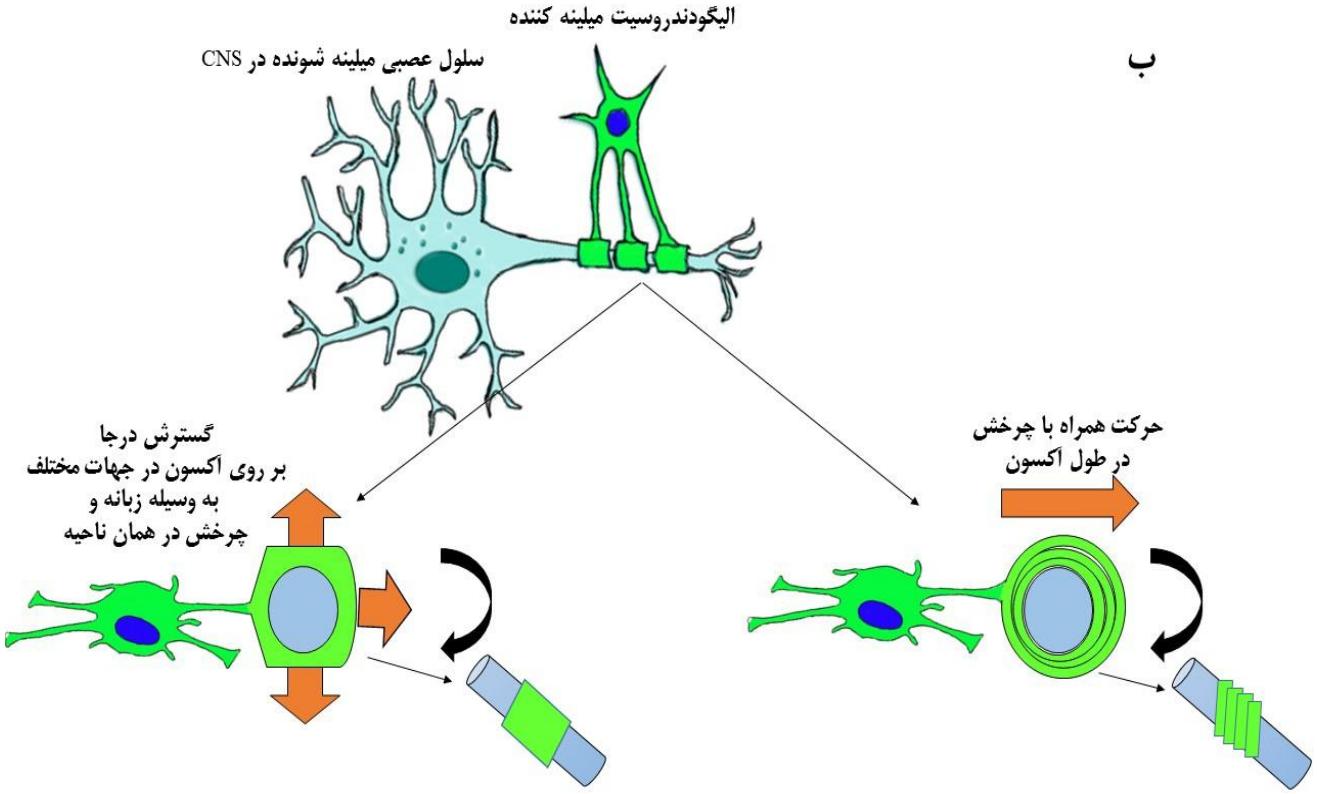
الیگودندروسیت‌ها علاوه بر بیماری‌ها، به‌دلیل حساسیت بالا در معرض مرگ سریع ناشی از سموم و عوامل بیماری‌زای مختلف نیز قرار دارند که می‌تواند منجر به بروز اختلالات مختلف مانند انسفالوپاتی گردد که در ادامه به برخی از این عوامل اشاره می‌شود. پژوهش‌های پیشین نشان داده اند که مسمومیت با مونواکسید کربن از طرفی سبب انسفالوپاتی و مرگ الیگودندروسیت‌ها به‌واسطه آسیب اکسیداتیو و ایجاد التهاب شده و ازطرف‌دیگر، مانع تمایز پیش سازهای الیگودندروسیتی به الیگودندروسیت بالغ جهت ترمیم نواحی دمیلینه به دلیل عمل فعالسازی میکروگلیاها و آستروسیت‌ها می‌گردد [۸]. مس نیز برای عملکرد الیگودندروسیت‌ها ضروری است به نحوی که استفاده از کوپریزون [24] به‌عنوان خنثی‌کننده مس به‌طور وسیعی در دل‌های حیوانی القاء دمیلینه‌شدن استفاده می‌شود. کوپریزون از عملکرد میتوکندری جلوگیری کرده و تخریب میلین را در جسم پینه ای، کپسول داخلی و کورتکس را با مرگ الیگودندروسیت‌ها القاء می‌کند. همچنین

[18] Insulin-like growth factor 1
[19] Nerve growth factor
[20] Brain-derived neurotrophic factor
[21] Neuregulins
[22] Glial cell line-derived neurotrophic factor
[23] Tumor necrosis factor alpha
[24] Cuprizone

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

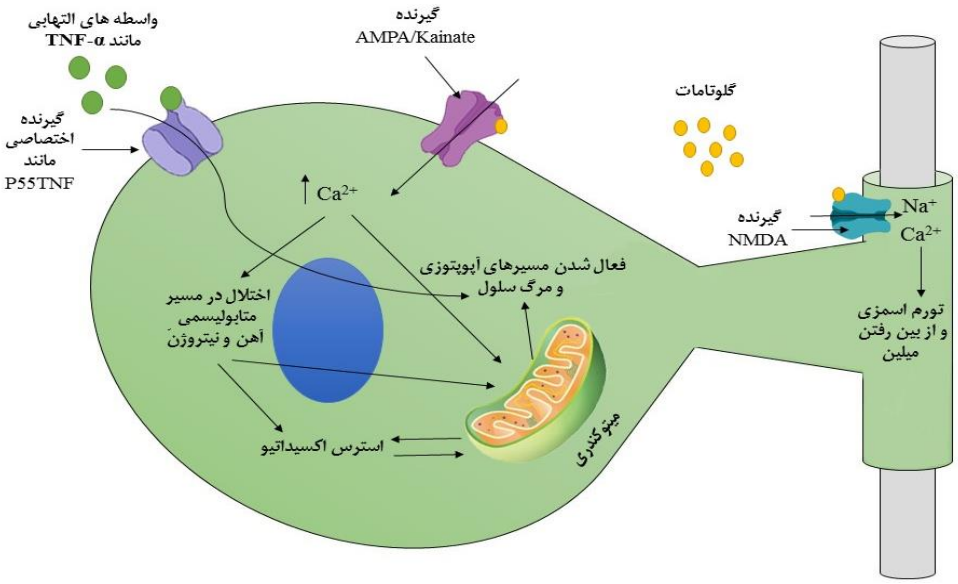
کوپریزون باعث فعال شدن زیاد آستروسیت‌ها و میکروگلیاها در نواحی ناهمگن بین نواحی مختلف ماده‌ی خاکستری و سفید





شکل ۲- (الف) روند تمایز الیگودندروسیت‌ها، (ب) فرضیات میلینه‌شدن نورون‌ها توسط الیگودندروسیت‌ها، فرضیه ایجاد زبانه و گسترش آن در یک ناحیه و پیچیدن غشای الیگودندروسیتی (سمت چپ) و فرضیه پیچش کروسان مانند در طول آکسون (سمت راست).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۳- روند مرگ الیگودندروسیت‌ها.

می‌شود. در واقع القاء تخریب میلین با کوپریزون وابسته به پاسخ میکروگلیا/ماکروفاژ و پاسخ التهابی است. سرب نیز از دیگر مواد سمی مضر برای الیگودندروسیت‌هاست. تجمع سرب در می‌تواند تمایز الیگودندروسیت‌ها را مختل کند و سبب دمیلینه‌شدن مغز گردد. این اثر سرب احتمالاً با کاهش بیان مبادله‌گر غشایی سدیم/کلسیم نوع ۳[۲۵] در پیش‌سازهای الیگودندروسیتی است که باعث برهم خوردن تعادل کلسیم درون سلولی و تجمع آن در سلول می‌شود که می‌تواند به مرگ سلول ختم شود [۹]. ازسویی عوامل بیماری‌زای متعددی می‌توانند سبب مرگ و اختلال عملکرد الیگودندروسیت‌ها شوند. به‌عنوان‌مثال، ویروس‌های اپشتین-بار[۲۶]، هرپس و ویروس نقص ایمنی انسانی[۲۷] با اثر بر تقسیم، تمایز و بلوغ الیگودندروسیت‌ها منجر به الیگودندروپاتی و نیز آسیب مغزی می‌شوند [۱۰]. همچنین سموم قارچ‌های بیماری‌زا مانند آسپرژیلوس[۲۸] و کاندیدا[۲۹] نیز با ورود به خون و عبور از سد خونی-مغزی و اثر بر آستروسیت‌ها منجر به تغییراتی در این سد می‌شوند که در انتها ارتباط میان الیگودندروسیت‌ها و عروق خونی را تخریب کرده و منجر به ازبین‌رفتن غلاف میلین و برانگیخته‌شدن پاسخ ایمنی در سیستم عصبی مرکزی می‌گردد [۱۱]. به‌همین‌دلیل توجه به این عوامل در هنگام بروز بیماری‌های مرتبط با الیگودندروسیت‌ها ضروری است.

۳- نقش الیگودندروسیت ها در انواع بیماری‌های منجر به زوال عقل

۳-۱- بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال پیشرونده از بین برنده اعصاب مغز است که با پلاک‌های خارج‌سلولی حاوی آمیلوئید بتا (Aβ) و کلافه های نوروفیبریلاری[۳۰] درون‌سلولی حاوی پروتئین تائو (تائوپاتی) مشخص می‌شود. شایع‌ترین تظاهر بیماری آلزایمر اشکال در حافظه کوتاه مدت است اما سایر اختلالات نظیر اختلال در گفتار بیانی، پردازش دیداری-فضایی و عملکردهای اجرایی (چابکی ذهنی) نیز رخ می‌دهد. اکثر موارد بیماری آلزایمر ارثی نیستند اما در برخی از افراد مبتلا به بیماری آلزایمر یک رابطه پیچیده با ژنتیک فرد وجود دارد. علائم بیماری آلزایمر ناشی از اختلال عملکردی سیناپسی شامل تخریب مدارهای عصبی قشری و تحلیل رفتن (آتروفی) به ویژه در قشر مربوط به شناخت در مغز است. در واقع در این بیماری شاهد از دست رفتن پایداری (هومئوستاز) سیناپسی، نورون ها و یکپارچگی شبکه عصبی هستیم اما فرآیندهایی که زمینه ساز ازدست‌دادن سیناپسی و عصبی می‌شوند تاحدی ناشناخته باقی مانده‌اند [۱۲].

[25] Sodium/calcium exchanger 3 (NCX3)
[26] Epstein–Barr virus
[27] Human immunodeficiency viruses
[28] Aspergillus
[29] Candida
[30] Neurofibrillary tangles (NFT)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

عمده یافته‌های مغزی آلزایمر در نواحی مختلف ماده خاکستری از جمله قشر مغز، هیپوکامپ، جسم مخطط و لوکوس سرولئوس و سایر مراکز ماده خاکستری بوده و توجه کمی به ماده سفید مغزی حاوی آکسون های میلین‌دار و بدون میلین، الیگودندروسیت‌ها، آستروسیت های فیبری، میکروگلیا و عروق خونی شده است [۱۳]. پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه حاکی از دو نقش متمایز برای الیگودندروسیت‌ها یعنی تولید آمیلوئیدهای بتا و آسیب‌زایی در بیماران مبتلا به آلزایمر و مدل‌های حیوانی آن و نقش محافظتی آنان با ترشح عوامل مختلف در برابر این بیماری بوده که در زیر به آن‌ها اشاره شده است. نقش الیگودندروسیت در آسیب‌های ناشی از آلزایمر را بنابر پاتوفیزیولوژی این بیماری می‌توان در دو بخش پلاک آمیلوئیدی و تائوپاتی به‌عنوان آسیب‌های اصلی دخیل در بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار داد.

۳-۱-۱- آمیلوئید بتا، الیگودندروسیت‌ها و آلزایمر

تجمع آمیلوئید بتا در سلول عصبی مرحله کلیدی روند بیماری آلزایمر است. پپتیدهای آمیلوئید بتا عمدتاً از نوع $A\beta_{1-40}$ و $A\beta_{1-42}$ هستند که ازطریق برش پروتئولیتیک متوالی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) توسط β- و γ-سکرتازها تولید می‌شوند [۱۴]. بر اساس پژوهش ریچاردسون[31] و همکاران، $A\beta_{1-40}$ و یک قطعه کوتاه از $A\beta_{25-35}$، باعث مرگ الیگودندروسیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی به‌طور وابسته به دوز می‌شود. در این پژوهش مرگ الیگودندروسیت‌ها ناشی از آمیلوئید بتا با تکه‌تکه‌شدن DNA هسته‌ای، اختلال عملکرد میتوکندری و تجزیه اسکلت سلولی همراه بود [۱۵]. ازسویی این تیم پژوهشی نشان داد که فعال شدن وابسته به آمیلوئید بتا عوامل رونویسی حساس به استرس اکسیداتیو NF-kB و AP-1 در بروز آسیب اکسیداتیو و سمیت سلولی الیگودندروسیت‌ها نقش دارند. همچنین گزارش کردند که آمیلوئید بتا ازطریق فعال‌سازی اسفنگومیلیناز خنثی[32] و تولید سرامید، آپوپتوز را در الیگودندروسیت‌ها القا می‌کند [۱۶]. علاوه‌براین، مشخص گردید که آمیلوئید بتا و سرامید بیان پروتئین پروآپوپتوتیک DP5/Hrk و انتشار سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوپلاسم در الیگودندروسیت‌ها را افزایش می‌دهند که به مرگ این سلول‌ها ختم می‌شود [۱۷]. همچنین نشان داده شد که الیگودندروسیت ایزوفرم‌های مختلف پیش سازهای آمیلوئیدهای بتا را بیان می‌کند. همچنین الیگودندروسیت‌های بالغ ۴۰ Aβ و ۴۲ (Aβ40 و Aβ42) را ترشح می‌کنند که این ترشح با انکوباسیون این سلول‌ها با مهارکننده‌های α- و β-سکرتاز یا یک مهارکننده γ-سکرتاز کاهش یافت [۱۸]. والتر و همکاران نیز اثبات کردند که پپتیدهای Aβ4-x که نوعی آمیلوئید بتا با قابلیت پلاک‌سازی بالاست توسط الیگودندروسیت تولید می‌شود. ضمن آنکه بیان انواع دیگر آمیلوئید بتا نیز مشاهده شد [۱۹]. در جهت اثبات نقش الیگودندروسیت در بیماری آلزایمر ژانگ[33] و همکاران اثبات کردند که تعداد زیادی از سلول‌های دارای نشانگر اختصاصی پیش‌سازهای الیگودندروسیتی یعنی Olig2 در نواحی جانبی و مرکزی پلاک آمیلوئیدی موجود در بافت مغزی بیماران و حیوانات مبتلا به بیماری آلزایمر وجود دارد. این یافته نشان داد که پیش سازهای الیگودندروسیتی دارای فنوتیپ پیر هستند و نمی‌توانند به الیگودندروسیت‌های میلینه‌کننده تمایز یابند. علت این فنوتیپ، اثر مستقیم سیتوکین‌های التهابی مترشحه از تجمعات آمیلوئیدی بتا بر روی این سلول‌ها ذکر شد. این اتفاق مانع از ترمیم ناحیه آسیب توسط تمایز پیش سازهای الگیودندروسیتی به سلول میلینه‌کننده می‌شد. از این رو این پژوهشگران با انجام درمان سنولیتیک[34] موش‌های دارای بیماری آلزایمر در مدت ۹ روز با کاهش سلول‌های پیش ساز پیر از محیط و کم‌کردن التهاب، شرایط بهتری برای ورود و تمایز الگیودندروسیت‌ها در ناحیه آسیب فراهم آوردند. با این درمان، نقایص شناختی در گروه درمان بهبود یافت. این یافته‌ها حاکی از نقش سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت در بهبود بیماری آلزایمر بود [۲۰]. تمامی این یافته‌ها و نتایج حاصل از سایر مطالعات اثبات‌کننده نقش آمیلوئید بتا در ایجاد آسیب الیگودندروسیتی در مدل‌ها و بیماری آلزایمر و عمدتاً از راه فعال‌کردن التهاب و آسیب اکسیداتیو بوده است (جدول ۱).

۳-۱-۲- تائوپاتی و الیگودندروسیت‌ها

فیلامان پروتئینی تائو در نورون‌های سالم حامل چندین گروه فسفات است و عمدتاً در ساخت میکروتوبول نقش دارد.

[31] Richardson
[32] nSMase
[33] Zhang
[34] داروهای سنولیتیک با هدف قراردادن و ازبین‌بردن سلول‌های پیر، از روند پیری جلوگیری می‌کنند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

عملکرد این پروتئین در سیستم عصبی مرکزی توسط تغییرات چندگانه پس از ترجمه در بیش از ۵۰ نقطه تنظیم می شود. اخلال در این روند و افزایش فسفوریلاسیون و تجمع تائو به‌طورگسترده از علائم پاتولوژیک در بیماری آلزایمر و سایر تائوپاتی‌ها در نظر گرفته می‌شود [۲۵]. هرچند ارتباط واضحی میان تائوپاتی و آسیب به الیگودندروسیت در بیماری آلزایمر مشاهده نشده است اما در پژوهش‌های مختلف مشخص گردیده است که تائوپاتی سبب آسیب به الیگودندروسیت‌ها می‌شود. به‌عنوان‌مثال فرر[35] و همکاران در پژوهشی نشان دادند که تزریق مخلوط مغزی حاوی پروتئین تائو به دست آمده از بیماران مبتلا به تائوپاتی در جسم پینه‌ای موش، سبب جایگیری پروتئین تائو و ایجاد کلافه نوروفیبریلاری در الیگودندروسیت‌ها شده که به آسیب گسترده الیگودندروسیتی و اختلال در میلین ختم گردیده است. هرچند مسیر بروز این اختلال شناسایی نگردید [۲۶]. آبی[36] و همکاران نیز آسیب مشابهی در الیگودندروسیت‌ها به دلیل تائوپاتی گزارش نمودند اما روند احتمالی آن شرح داده نشده است [۲۷]. به نظر می‌رسد که جهت فهم بهتر اثر تائوپاتی اختصاصی بیماری آلزایمر بر الیگودندروسیت و نقش متقابل آن نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتری است. هرچند مجموع شواهد ذکر شده نشان می‌دهد که ممکن است هدف قرار دادن الیگودندروسیت‌ها یک مداخله درمانی جدید برای پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر باشد.

۳-۲- زوال عقل عروقی (VaD[37])

زوال عقل عروقی یکی از شایع ترین علل زوال عقل پس از بیماری آلزایمر است که حدود ۱۵ درصد موارد را به خود اختصاص داده است. طی این بیماری و به دلیل مشکلات عروقی، خونرسانی به مغز مختل شده که منجر به ازبین‌رفتن اعصاب و آسیب مغزی و بروز مشکلات شناختی و حافظه می‌شود [۲۸]. بااین‌حال، به‌دلیل عدم‌قطعیت در طبقه‌بندی بیماری و معیارهای تشخیصی، بحث بر سر ماهیت دقیق رابطه بین آسیب‌شناسی عروق مغزی و بروز اختلال شناختی دشوار است زیرا نوع آسیب بافتی در انواع زوال عقل عروقی به‌دلیل تفاوت در عروق درگیر شده از انفارکتوس قشری مغز و از بین رفتن ماده سفید در زوال عروقی مغز با منشأ عروق بزرگ[38] ناشی از نارسایی‌های آئورت و کرونر یا عروق داخل جمجمه، نکروز لامینار و سکته‌های ریز قشری به دلیل مشکل در عروق کوچک نظیر شریان‌های Lenticulostriate متفاوت است [۲۹]. آترواسکلروزیس اصلی‌ترین علت این نوع زوال عقلی است اما موارد دیگری نظیر افزایش سن، بیماری عروق کرونری، هیپرکلسترولمی میانسالی، مصرف بالای چربی و کلسترول اشباع شده در رژیم غذایی، هیپرهموسیستئینمی، دیابت میانسالی، فشار خون میانسالی، چاقی، سندرم متابولیک، تصلب شرایین، سیگارکشیدن و تحصیلات ضعیف از دیگر عوامل خطر بروز آن هستند [۳۰]. ازسوی‌دیگر، اثبات شده است که ارتباط تنگاتنگی میان اندوتلیوم عروق مغزی با سلول‌های مجاور عروق به ویژه الیگودندروسیت‌ها وجود دارد. این ارتباط ممکن است جایگاه (Nich) اولیگووسکولار را برای حفظ عملکرد سلولی و حفظ رگ زایی–الیگودندروسیت زایی را ازطریق عوامل خونی و مترشحه از الیگودندروسیت تشکیل دهند. پس بدیهیست که آسیب عروقی سبب ازبین‌رفتن این ارتباط و مرگ الیگودندروسیت‌ها و اضمحلال ماده سفید مغز شود [۳۱]. هرچند به‌دلیل روند متفاوت انواع زوال عقل عروقی، نقش الیگودندروسیت در هر یک متفاوت است (جدول ۲). به‌عنوان‌مثال، نتایج پژوهش اکنمو[39] و همکاران نشان داد که افزایش قابل توجهی در تعداد سلول‌های پیش‌ساز مختلف عصبی ازجمله الیگودندروسیت در هر دو ناحیه زیر بطنی و ناحیه اطراف محل سکته در مغز بیماران مبتلا به زوال عقل عروقی فوت شده نسبت به گروه کنترل وجود دارد و حتی در بیمارانی که سکته آن‌ها بیش از سه ماه قبل از کالبد شکافی رخ داده بود نیز این افزایش را نشان داده بودند که نشان می‌داد نورون‌زایی در بیماران مبتلا به دمانس عروقی تحریک می‌گردد تا بافت ازبین‌رفته را بازسازی نماید. ازسویی تعداد الیگودندروسیت بالغ نیز در این افراد کاهش یافته بود که ناشی از آسیب ناحیه به‌دلیل کاهش خونرسانی قلمداد شد. بااین‌وجود بهبود وضعیت شناختی بیماران مشاهده نگردیده که احتمالاً نشان می‌دهد که یک مکانیسم درون‌زا برای الیگودندروسیت‌زایی در مغز بیماران زوال عقل عروقی وجود دارد که قادر به کنترل کامل انحطاط نواحی آسیب دیده نیست.

[35] Ferrer
[36] Abey
[37] Vascular dementia
[38] Multi-infarct dementia
[39] Ekonomou

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- رفتار الیگودندروسیت‌ها در برابر پلاک‌های Aβ

پژوهش	مدل	یافته
سو و همکاران [۲۱]	خارج از محیط بدن کشت الیگودندروسیت	- مرگ پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها به واسطه آمیلوئید بتا از طریق آسیب میتوکندری - ایجاد استرس اکسیداتیو - فعالسازی رونویسی فاکتور التهابی NF-κB
دزایی و همکاران [۲۲]	در محیط بدن، خارج از محیط بدن کشت سلول پیش ساز الیگودندروسیت موش تراریخته 3xTg-AD/CNP-EGFP	- افزایش مرگ پیش‌سازهای الیگودندروسیتی به واسطه آمیلوئید بتا - کاهش تمایز الیگودندروسیت‌ها به واسطه آمیلوئید بتا - اختلال عملکرد میلین در حضور آمیلوئید بتا - آسیب میکروتوبولی به واسطه افزایش GSK-3b kinase
سی و همکاران [۲۳]	در محیط بدن موش APPSwe/PS1dE9	- افزایش میزان پیش‌ساز الیگودندروسیتی، الیگودندروسیت‌ها و میلین با جلوگیری از رسوب و عملکرد آمیلوئید بتا - کاهش پروتئین پایه میلین (نشانگر تخریب میلین) با پیشگیری از اثر آمیلوئید بتا - بهبود حافظه کوتاه مدت با ممانعت از عمل مخرب آمیلوئید بتا
وانزولی و همکاران [۲۴]	در محیط بدن موش تراریخته	- کاهش پیش‌سازهای الیگودندروسیتی با افزایش سن - تغییر شکل و افزایش قطر پیش سازهای الیگودندروسیتی در حضور آمیلوئید بتا که منجر به پیشرفت بیماری آلزایمر و بروز مشکلات شناختی گردید

ممکن است این موضوع تاحدی به‌دلیل کمبود فاکتورهای رشد باشد که می‌تواند تمایز مناسب سلول‌های پیش‌ساز را تحت شرایط کاهش خونرسانی مزمن مغزی پشتیبانی کند [۳۲]. همچنین ازآنجایی‌که شیوع زوال عقل عروقی با افزایش سن بیشتر می‌شود، ممکن است پیری نیز اثرات منفی در جهت بازسازی ماده سفید ایجاد کند و احتمالاً با خونرسانی ضعیف به ناحیه ضایعه و یا عدم‌وجود عوامل سیستمیک ضروری برای پاسخ‌های جبرانی، شاهد بهبود نباشیم [۳۳].

۳-۳- الیگودندروسیت در بیماری اجسام لوی

زوال عقل با اجسام لوی و زوال عقل ناشی از بیماری پارکینسون علی‌رغم تفاوت در نحوه آغاز، به‌دلیل روند آسیب‌شناسی یکسان در یک دسته جای می‌گیرند که مجموعاً به نام زوال عقل اجسام لوی شناخته‌شده و از شایعترین انواع زوال عقل محسوب می‌شود. ویژگی بارز این نوع زوال عقل، وجود آلفا-سینوکلئین (اجسام لوی و نوریت‌های لوی) در نورون‌ها به همراه مرگ نورونی است. هرچند به‌طورواضح مشخص نیست که آیا اجسام لوی و نوریت‌های لوی نقش محافظتی یا تخریب گر دارند و شواهدی دو سویه مشاهده شده است اما می‌توان نتیجه گرفت که آسیب‌شناسی آلفا-سینوکلئین قشر مغز قوی‌ترین فرضیه بروز زوال عقل در بیماری پارکینسون است و آمیلوئید بتا نقش برجسته‌تری در زوال عقل با اجسام لوی دارد. بااین‌حال، حتی در زوال عقل ناشی از بیماری پارکینسون نیز وجود کلافه‌های نوروفیبریلاری حاوی پروتئین تائو و آمیلوئید بتا نیز منجر به زوال عقل پیشرفته‌تر می‌شود که نشان می‌دهد این دو در کنار هم عمل می‌کنند. بعلاوه، مدت‌هاست وجود آلفا-سینوکلئین در الیگودندروسیت‌ها در بیماری پارکینسون اثبات شده است. احتمالاً آلفا-سینوکلئین ازطریق انتقال سلول به سلول احتمال آسیب و تخریب نورونی را افزایش می‌دهد [۳۹]. به‌نظر می‌رسد که اتصال الیگومرهای آلفا-سینوکلئین به پروتئین اتصال شکافی[40] کانکسین-۳۲ (Cx32)[41] متصل شده و وارد الیگودندروسیت می‌شود که سبب ازبین‌رفتن الیگودندروسیت به‌ویژه در بیماری پارکینسون خواهد شد [۴۰].

در این نوع زوال مغز بنا بر پژوهش‌های صورت گرفته نظیر مطالعه گاگای[42] و همکاران، کاهش قطر هسته‌ای نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها در نواحی منتخب لوب گیجگاهی در بافت

[40] Gap Junction
[41] Connexin 32
[42] Gagyi

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

کالبد شکافی‌شده از بیماران مبتلا به دمانس اجسام لوی

جدول ۲- نقش الیگودندروسیت‌ها در انواع زوال عقل عروقی

پژوهش	مدل	یافته
رومانیتان و همکاران [۳۴]	خارج از محیط بدن ماده مغز	- افزایش بیان پروتئین کلودین ۲ (Cl-2) الیگودندروسیت‌ها نسبت مغز آلزایمری و کاهش بیان پروئین کلودین ۵ (Cl-5) در همین مقیاس - پاسخ الیگودندروسیت‌ها به استرس سلولی ناشی از زوال عقل عروقی
هوکسونن و همکاران [۳۵]	در محیط بدن موش C57BL/6J	- حفظ حیات الیگودندروسیت‌ها، میلین و ساختار ماده سفید مغز در مدل ایسکمی مغزی از طریق فعال شدن گیرنده های PAR1 و PAR3 به واسطه ی فعالیت مسیر سیگنالی 3K3A-APC
اُتُمو و همکاران [۳۶]	در محیط بدن موش C57BL/6J	- بهبود وضعیت شناخت و حافظه ناشی از کاهش خونرسانی به مغز - افزایش پروتئین نشانگر پیش ساز الیگودندروسیتی بعد از آسیب در ماده سفید مغز - افزایش میزان پیش سازهای الیگودندروسیتی بعد از آسیب در ماده سفید مغز
لورنته و همکاران [۳۷]	در محیط بدن مدل جوندگان	- بهبود وضعیت شناخت، حافظه و حرکت پس از پیوند پیش ساز گلیال مشتق از بیماران به واسطه القا تقسیم سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت - بهبود وضعیت میلینه شدن محل آسیب
ایارا و همکاران [۳۸]	خارج از محیط بدن مغز انسان	- میلین در لوب پیشانی بیماران زوال عقل عروقی نسبت به بیماران آلزایمر و بیماری اجسام لوی کاهش محسوسی داشته است و قطعات تخریب شده میلین در این گروه بیشتر بود که احتمالاً به دلیل آسیب نارسایی اکسیژنی الیگودندروسیت ها بوده است

مشاهده شده است [۴۱]. همچنین پمفلت[43] و همکاران نیز گزارش کردند که در الیگودندروسیت‌های مجاور با نوریت‌ها و اجسام لوی در نقاط مختلف مغزی، ماده سمی جیوه مشاهده شده است که احتمال آسیب به الیگودندروسیت‌ها را افزایش داده است و ممکن است در آسیب‌شناسی بیماری زوال عقل اجسام لوی نقش داشته باشد [۴۲]. همچنین بر اساس نتایج به دست آمده از پژوهش ازودو[44] و همکاران، تغییرات مدارهای عصبی در الیگودندروسیت‌ها و آتروفی مغز در سینوکلینوپاتی آلفا ناشی از بیماری پارکینسون به‌دلیل اخلال در بلوغ پیش سازهای الیگودندروسیت بر اساس پلی‌مورفیسم ژنی جز C4b سیستم کمپلمان سیستم ایمنی برای پروتئین آلفا-سینوکلئین صورت می‌گیرد که هم راستای پژوهش‌های سیوکاس[45] و فریگ[46] در تأیید از نقش پلی‌مورفیسم ژنی بروز اختلال در الیگودندروسیت و درنتیجه مشکلات ماده سفید در این نوع زوال عقلی است [۴۴، ۴۳]. شواهد موجود که اذعان می دارد در بیماری پارکینسون، آلفا-سینوکلئین پس از ورود به الیگودندروسیت ازطریق آسیب اکسیداتیو ناشی از عملکرد پروتئین اتصال دهنده به اسید چرب ۷ (FABP7)[47] الیگومریزه‌شده و تجمع یافته که درنهایت منجر به مرگ سلول می‌گردد [۴۵]. علاوه‌براین به‌نظر می‌رسد که الیگودندروسیت‌ها ازطریق افزایش بیان پروتئین پایه الیگودندروسیتی مرتبط با میلین (MOBP)[48] که در برخی از بیماری‌های عصبی جهش می‌یابد و نیز تجمع این جزء الیگودندروسیتی در اجسام لوی، دارای عمل محافظتی در بیماری اجسام لوی هستند [۴۶]. به عبارت ساده‌تر هر واقعه‌ای که بتواند ورود آلفا-سینوکلئین به درون الیگودندروسیت را تسهیل کند و سبب الیگومریزه‌شدن آن شود، می‌تواند با مرگ الیگودندروسیت‌ها سبب آسیب‌های متعاقب نظیر زوال عقل و نواقص حرکتی در بیماری لوی بادی گردد و محافظت از این سلول‌ها به عنوان هدف درمانی می‌تواند از آسیب بیشتر جلوگیری کند که مستلزم پژوهش‌های

[43] Pamphlett
[44] Azevedo
[45] Siokas
[46] Frieg
[47] Fatty acid binding protein 7
[48] Myelin-associated oligodendrocyte basic *protein*

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

بیشتر است.

۳-٤- زوال عقل پیشانی-گیجگاهی

زوال عقل پیشانی-گیجگاهی یک نشانگان بالینی تخریب‌کننده عصبی مرموز است که با نقص پیشرونده در رفتار، عملکرد اجرایی و زبان مشخص می‌شود. این اختلال از انواع شایع زوال عقل در تمام گروه‌های سنی بوده و یکی از انواع زودرس زوال عقل محسوب می‌شود. این نوع زوال عقل شامل نوع رفتاری زوال عقل پیشانی-گیجگاهی (bvFTD)[۴۹] که عمدتاً با تغییرات شخصیتی و عملکرد اجتماعی-عاطفی همراه است و نوع آفازی پیشرونده اولیه (PPA)[۵۰] شامل انواع معنایی آفازی پیشرونده اولیه (svPPA)[۵۱] و نوع غیر مسلط-آگراماتیک آفازی پیشرونده اولیه (nfv-PPA)[۵۲] است و اکثر بیماران با علائم ترکیبی رفتاری، زبانی و حرکتی مراجعه می‌کنند [۴۷]. درمورد آسیب‌شناسی این نوع از زوال مغز پژوهش‌های متعددی صورت گرفته و مشخص گردیده که این بیماری چند عاملی است. این بیماری با علامت مشخصه آتروفی لوب‌های پیشانی و گیجگاهی مشخص می‌شود و همانند بیشتر انواع زوال عقل ناشی از اختلال در تاخوردن صحیح پروتئین‌ها و رسوب آن‌ها در سلول‌های سیستم عصبی مرکزی است زیرا تجمعات پروتئین‌های TDP-43[۵۳]، MAPT و FUS[۵۴] به ترتیب در ۵۰، ۴۰ و ۱۰ درصد موارد دیده شده است. علت این مشکلات پروتئینی عمدتاً ژنتیکی است زیرا در یک چهارم موارد ابتلا زمینه ی ژنتیکی از جمله جهش در کروموزوم *C9orf72*، پروگرانولین و پروتئین مرتبط با میکروتوبول تائو مشاهده شده است. همچنین میزان بالای آمیلوئید بتا در مایع مغزی نخاعی افراد جوان دارای زوال عقل پیشرونده نیز با بروز این بیماری مرتبط است. بعلاوه وقوع آسیب گسترده ماده سفید مغز در این بیماری قطعی است [۴۸].

در ارتباط با نقش الیگودندروسیت در این بیماری با توجه به آسیب گسترده ماده سفید در آن، پژوهش‌های ارزشمندی صورت گرفته است. در این نوع زوال مغز نیز همانند بیماری اجسام لوی، افزایش خطر ابتلا در پلی مورفیسم‌های خاص پروتئین‌های الیگودندروسیتی مشاهده شده و آلل *rs1768208* به‌عنوان نشانگری مهم در بیماری نوع رفتاری زوال عقل پیشانی-گیجگاهی شناخته شده است [۴۹]. ازسویی تنوع ژنتیکی در جایگاه *TMEM106B* و کاهش آن در الیگودندروسیت‌ها با آسیب به لیزوزومی و اختلال عملکرد PLP1[۵۵] سبب اخلال در میلینه‌کردن و بروز آسیب‌های مرتبط در زوال عقل پیشانی-گیجگاهی می‌شود [۵۰]. همچنین افراد دارای زوال عقل پیشانی-گیجگاهی فاقد علائم حرکتی، دارای پروتئین p62 در الیگودندروسیت خود بوده اند که در یوبی‌کوئیتینه‌کردن پروتئین‌های دخیل در فعال‌سازی سیتوکین NF-κβ[۵۶] نقش داشته و باعث آسیب به ماده سفید می‌شود [۵۱]. نتایج حاصل از پژوهش صورت گرفته توسط رحان[۵۷] و همکاران نیز حاکی از وجود تجمعات پروتئین‌های تغییر یافته TDP-43 در الیگودندروسیت‌های نخاع و کاهش میزان پروتئین میلینی پایه بود. این پژوهش حاکی از آن بود که پس از ایجاد آسیب، الیگودندروسیت‌های دیگر به ناحیه آسیب ورود کرده و تعداد سلول در آن ناحیه افزایش می‌یابد که از نقش احتمالی محافظتی این سلول‌ها در آسیب‌شناسی بیماری پرده برداشت [۵۲]. این موضوع توسط پژوهش وانگ[۵۸] تأیید شد و مشخص گردید که که TDP-43 طبیعی برای بقا الیگودندروسیت و میلیناسیون ضروری است اما ازدست‌دادن TDP-43 در الیگودندروسیت هیچ سمیت ظاهری بر نورون‌های حرکتی اعمال نکرد هرچند به پژوهش‌های بیشتری در این زمینه نیاز است [۵۳].

۳-۵- الیگودرندروسیت‌ها و هانتینگتون

بیماری هانتینگتون یک اختلال عصبی ژنتیکی است که منجر به علائم ناتوان‌کننده شناختی، روانپزشکی و حرکتی (مانند ناتوانی در حفظ حرکات ارادی ساده) می شود. این بیماری در اثر جهش در ژن هانتینگتین اتفاق می‌افتد. طی این جهش، توالی تکراری اسید آمینه های سیتوزین-آدنین-

[49] Behavioral variant of frontotemporal dementia
[50] Primary progressive aphasia
[51] Semantic variant of primary progressive aphasia
[52] Non-fluent variant of primary progressive aphasia
[53] TAR DNA-binding protein 43
[54] FUS RNA binding *protein*

[55] Proteolipid protein 1
[56] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
[57] Rohan
[58] Wang

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

گوانین[59] (CAG) در ژن فرد افزایش می‌یابد. مشخصه اصلی این بیماری از بین رفتن ماده خاکستری جسم مخطط[60] (GM) مغز است اما تغییرات در ماده سفید مغز نیز مشاهده شده است [۵۴]. پژوهش‌های بسیار زیادی پیرامون آسیب ماده سفید مغز و سلول‌های آن به‌ویژه الیگودندروسیت‌ها در بیماری هانتینگتون صورت پذیرفته است. عمده پژوهش‌ها نشان داده‌اند که سه مشخصه اصلی الیگودندروسیتی یعنی پروتئین‌های میلینی، بیان عامل تنظیم‌گر میلین و تعداد الیگودندروسیت‌ها در این بیماری دستخوش تغییرات می‌شوند. به‌عنوان‌مثال، تئو[61] و همکاران در پژوهش خود اثبات کردند که تخریب نورونی الزاماً پس از تخریب ماده سفید رخ می‌دهد. آن‌ها گزارش کردند که بیان ژن‌های وابسته به میلین نیز در این حیوانات کاهش محسوسی داشت و ضخامت غلاف میلین کمتر از ضخامت میلین حیوانات سالم بود [۵۵]. هونگ[62] نیز در پژوهش خود با استفاده از موش تراریخته دارای الیگودندروسیت با جهش مرتبط به هانتینگتون، کاهش ضخامت غلاف میلین در جسم مخطط[63] و همچنین کاهش بیان mRNA و پروتئین ژن‌های ضروری میلین را گزارش نمود. پژوهش او نشان داد که بیان اختصاصی هانتینگتین جهش‌یافته در الیگودندروسیت باعث اختلال در تنظیم بیان ژن میلین وابسته به سن می‌شود. همچنین نتایج حاکی از اتصال هانتینگتین به عامل رونویسی تنظیم گر میلین[64]، که برای بیان ژن میلین و حفظ میلین ضروری است، متصل می‌شود. همانطور که هانتینگتین جهش یافته در سلول انباشته می‌شود، به عامل رونویسی تنظیم‌گر میلین متصل می‌شود به‌طوری‌که این عامل قادر به فعال‌سازی رونویسی ژن‌های میلین، مانند پروتئین پایه میلین نیست. هرچند هونگ اختلالاتی را در تمایز یا تکثیر الیگودندروسیت مشاهده نکرد و بیان ژن میلین و ضخامت میلین در موش‌های جوان طبیعی بود. این یافته‌ها حاکی از آن بود که هانتینگتین جهش‌یافته عملکرد الیگودندروسیت‌ها را در موش‌های بالغ مختل می‌کند که منجر به دمیلینه‌شدن می‌شود و احتمالاً به مرگ عصبی کمک می‌کند [۵۶]. جین[65] نیز در پژوهش خود اثبات نمود که بیان پروتئین‌های اختصاصی میلین و نیز بیان عامل رونویسی تنظیم‌گر میلین در جسم مخطط مغز حیوانات دچار هانتینگتون به‌طوروابسته به سن کاهش معناداری نسبت به حیوانات سالم داشته است. همچنین جسم پینه‌ای حیوانات مبتلا به هانتینگتون میزان میلین کمتری نسبت به گروه کنترل داشت. این یافته‌ها همسو با دیگر یافته این پژوهش و متمایز از پژوهش هونگ یعنی عدم‌تقسیم و تمایز پیش‌سازهای الیگودندروسیتی در محیط آزمایشگاهی یا مدل حیوانی هانتینگتون بود [۵۷]. ازسوی‌دیگر، مایر[66] و همکاران نشان دادند که میزان الیگودندروسیت‌ها در هسته دم دار افراد مبتلا به هانتینگتون نسبت به گروه کنترل افزایش قابل‌توجهی داشته که احتمالاً به‌دلیل تفاوت در تعداد از ابتدای تکامل مغز فرد دچار این بیماری و ناشی از بیان ژن جهش‌یافته هانتینگتون بوده است زیرا هیچ ارتباط معناداری میان نواحی با آسیب نورونی و نواحی دارای الیگودندروسیت بالا در زمان بروز بیماری یافت نشد. در واقع این پژوهش نیز حاکی از وابسته به سن بودن اثر هانتینگتون بر الیگودندروسیت‌ها بود [۵۸]. آلیتونز[67] نیز دریچه‌ای دیگر در روند درگیری الیگودندروسیت‌ها و دمیلینه‌شدن نورون‌ها در بیماری هانتینگتون باز نمود. او نشان داد که داروهایی که بر گیرنده دلتای فعال‌شده با پراکسی زوم[68] که برای بازسازی الیگودندروسیت‌ها و میلینه‌شدن نورون‌ها ضروریست می‌توان آسیب ناشی از بیماری هانتینگتون را کاهش داد. فعالسازی این گیرنده منجر به کاهش آسیب اکسیداتیو و آسیب التهابی ازطریق مهار ترومبین و الاستاز می‌شود. درواقع آسیب اکسیداتیو و التهابی سبب اختلال در عملکرد الیگودندروسیت‌ها در بیماری هانتینگتون می‌شود و مهار این آسیب‌ها گزینه‌های مناسب درمانی خواهند بود [۵۹] (جدول ۳).

۳-۶- نقش الیگودندروسیت در زوال عقل ناشی از بیماری مولتیپل اسکلروزیس

بیماری مولتیپل اسکلروزیس شایع‌ترین بیماری خودایمن در بین افراد جوان با میانگین سنی ۳۰ سال است و تقریباً دو میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر کرده است. تخریب میلین

[59] CAG
[60] GM
[61] Teo
[62] Huang
[63] Corpus striatum
[64] Myelin Regulatory Factor
[65] Jin
[66] Myers
[67] Altinoz
[68] PPARσ

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

و التهاب نشانه‌ی اصلی آسیب فعال مولتیپل اسکلروزیس است. علاوه‌براین درجات متفاوتی از چرخه‌ی مکرر و پیش‌رونده از بین رفتن و تشکیل مجدد میلین، التهاب نورون، کاهش الیگودندروسیت‌ها، بروز پلاک مغزی و آسیب آکسونی در آن دیده می‌شود. تخریب مداوم میلین در مولتیپل اسکلروزیس در نتیجه عدم تعادل عملکردی الیگودندروسیت‌ها و سپس مرگ این سلول‌ها و پیش سازهای الیگودندروسیتی به دو دلیل اثر مستقیم سیستم ایمنی و سلوهای ایمنی نوع T و الیگودندروگلیوپاتی اولیه به دلیل سیتوکین‌های التهابی از سلول‌های میکروگلیا و ماکروفاژ است که هر دو سبب مرگ الیگودندروسیت‌ها می‌شوند. مرگ الیگودندروسیت‌ها در بیماری مولتیپل اسکلروزیس به دلیل فعال شدن گیرنده‌های مرگ توسط سیتوکین‌های التهابی و فعال شدن میکروگلیاها و برهم خوردن تعادل یونی سلول و بروز آسیب اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی است. طی فرایند مرگ، در ابتدا زوائد دورتر الیگودندروسیت‌ها آسیب می بیند و با پیشرفت بیماری سلول به کام مرگ آپوپتوزی فرو می‌رود [۶۴]. با توجه به بروز آسیب در نواحی مختلف مغز در این بیماری، اختلالات شناختی نظیر اختلال حافظه و کندی شناختی یکی از پیامدهای آن در نظر گرفته می‌شود که از مشخصه‌های بارز زوال مغز محسوب می‌شوند. هرچند باید به این نکته توجه داشت که این نوع زوال مغز ناشی از ماده سفید بوده و از این حیث با زوال مغز ناشی از بیماری‌های تخریب‌گر ماده خاکستری مغز تفاوت دارد [۶۵]. از سویی جاکل[۶۹] و همکاران اثبات کردند که زیر خوشه‌های الیگودندروسیتی در ماده سفید انسان دارای ناهمگنی[۷۰] بودند. این تفاوت‌ها در زیر خوشه‌های الیگودندروسیت بالغ ممکن است نشان‌دهنده حالت‌های عملکردی متفاوت الیگودندروسیت‌ها در ضایعات مولتیپل اسکلروزیس باشد. این تفاوت‌ها در ماده سفید با ظاهر طبیعی افراد نیز وجود داشت که نشان می داد مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری منتشرتر از دمیلیناسیون کانونی است و سبب تفاوت در علامت‌های بیماری در افراد مختلف می‌شود [۶۶]. گورتز[۷۱] و همکاران نشان دادند که یکی از دلایل اصلی آسیب شناختی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس دمیلینه شدن گسترده در هیپوکمپ افراد مبتلا بوده است. در واقع مرگ الیگودندروسیت‌ها به‌دلیل التهاب فعال ناشی از میکروگلیاها در این ناحیه منجر به تخریب مدارهای نورونی حافظه در این ناحیه شده و فرد علائم نقص حافظه را بروز داده است. همچنین مشخص گردید که میزان تخریب هیپوکمپ وابسته به محل آناتومیکی، اندازه و میزان التهاب ناحیه ضایعه دارد [۶۷]. سان[۷۲] و همکاران نیز گزارش کردند که مهار LINGO-1[۷۳] که مهارگر تمایز الیگودندروسیت‌ها و تنظیم میلینه‌کردن نورون‌ها ازطریق مسیر پیام‌رسانی AKT/mTOR توسط این سلول‌هاست سبب کاهش نقایص شناختی به همراه افزایش بیان پروتئین پایه‌ای میلین بوده است. علاوه‌براین، میزان میلینیه‌بودن قشر پاراهیپوکمپ و مثلث مغزی–فیمبریا افزایش یافت که حاکی از نقش این مناطق مغزی در نقایص شناختی بود [۶۸]. کاپور[۷۴] و همکاران در پژوهش خود دریافتند که مسیر پیام‌رسان داخل‌سلولی AC/cAMP/CREB[۷۵] در حفظ ماده سفید مغز و کاهش التهاب این ناحیه و پیشگیری از آسیب میتوکندریایی الیگودندروسیت نقش دارد و با ممانعت از مرگ الیگودندروسیت نقص حافظه را در حیوانات مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس کاهش می‌دهد [۶۹]. پژوهش‌های بیشمار دیگری نیز نقش الیگودندروسیت‌ها در بروز علائم شناختی در بیماری مولتیپل اسکلروزیس را اثبات کرده‌اند که عمده آنان آسیب اکسیداتیو و مرگ این سلول‌ها را عامل اصلی می‌دانند و معتقدند که مهار التهابات ناشی از نقاط ضایعه با تضعیف سیستم ایمنی یا مهار میکروگلیاها می‌تواند سبب پیشگیری از علائم شناختی این بیماری شوند [۷۰].

۳-۷- درمان زوال عقل بر مبنای اثر بر الیگودندروسیت‌ها

علی‌رغم تمام تلاش‌ها برای درمان زوال عقل با روش‌های جدید مانند ژن درمانی و سلول‌درمانی، خط مقدم درمان بیماری‌های مرتبط با زوال عقل استفاده از داروهای مرسوم مانند مهارگرهای آنزیم کولین استراز، مهارگرهای گیرنده

[69] Jäkel
[70] Heterogeneity
[71] Geurts

[72] Sun
[73] LRR and Ig domain containing NOGO receptor interacting protein 1
[74] Kapoor
[75] Adenylyl cyclase-cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A -cAMP response element-binding protein

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

NMDA [۷۶] و داروهای ضد افسردگی است. ازطرفی اثرات طیف وسیعی از داروهای مرسوم بر پیشبرد تقسیم و تمایز الیگودندروسیت‌ها تا کنون اثبات شده است [۷۱] (جدول ۴). به‌عنوان‌مثال، هالوپریدول[۷۷] به‌عنوان یک داروی مرسوم اعصاب

[76] N-methyl-D-aspartate receptor
[77] Haloperidol

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۳- نقش الیگودندروسیت‌ها در بیماری هانتینگتون

پژوهش	مدل	یافته
گابری و همکاران [۶۰]	در محیط بدن و محیط ازمایشگاهی مغز انسان	- کاهش حجم مثلث (فورنیکس) مغز بیماران مبتلا به هانتینگتون نسبت به افراد سالم - ازبین‌رفتن میلین و کاهش عامل رونویسی تنظیم گرمیلین - عدم کاهش تعداد میلین اما کاهش بیان نشانگرهای میلینی در مثلث مغزی
بلاکس و همکاران [۶۱]	در محیط بدن موش صحرایی tgHD	- افزایش تعداد الیگودندروسیت‌ها در جسم مخطط مغز - کاهش میکروگلیا در قشر پیشانی
تئو و همکاران [۶۲]	در محیط بدن موش YAC128	- کاهش تعداد الیگودندروسیت‌های بالغ پس از آسیب - اختلال در بازسازی میلین پس از آسیب نسبت به گروه سالم - مشاهده غلاف میلین نازکتر در گروه هانتینگتون نسبت به گروه کنترل
باردیل و همکاران [۶۳]	در محیط بدن موش آزمایشگاهی	- از بین رفتن ماده سفید و میلین - مرگ نورونی بعد از اضمحلال ماده سفید و میلین - بروز نقایص رفتاری بعد از آسیب ماده سفید و میلین - پیشگیری از آسیب میلین و نقص رفتاری با مهار جهش هانتینگتون در الیگودندروسیت علی رغم وجود جهش در نورون و آستروسیت و اثبات نقش جهش الیگودندروسیتی در بیماری

و روان در دوزهای پایین توانسته است که در محیط آزمایشگاهی سبب تسهیل تقسیم پیش‌سازهای الیگودندروسیتی شود اما در دوزهای بالاتر اثر مهاری بر تمایز این سلول‌ها دارد و به‌دلیل کاهش بیان پروتئین‌های میلینی و کاهش تعداد گیرنده‌های دوپامینی نوع ۳ (D3) سبب سرکوب این سلول‌ها می‌شود [۷۲]. مواجهه پیش از زایمان با سطوح پایین بوپرنورفین به عنوان آگونیست گیرنده‌های مخدر در بدن نیز باعث تسریع و افزایش بیان پروتئین‌های پایه میلین، اجزای سلولی و میلین می‌شود که نشانگر الیگودندروسیت‌های بالغ هستند که این اثر را احتمالا ازطریق گیرنده‌های ضددرد اپیوئیدی اعمال می‌کند [۷۳]. ازسویی استفاده از طب مکمل و تجویز ترکیبات گیاهی مختلف مانند فرولیک اسید می‌تواند نجر به کاهش میزان آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها و افزایش تعداد پیش‌سازهای الیگودندروسیتی در محل آسیب جهت جبران ضایعه گردد [۷۴]. بنابراین پژوهش‌های مبتنی بر ترکیب داروها با دوزهای مناسب جهت حفظ همزمان ماده سفید و ماده خاکستری مغز می‌تواند افق‌های جدیدی در درمان بیماری‌های مرتبط با زوال عقل باز کند.

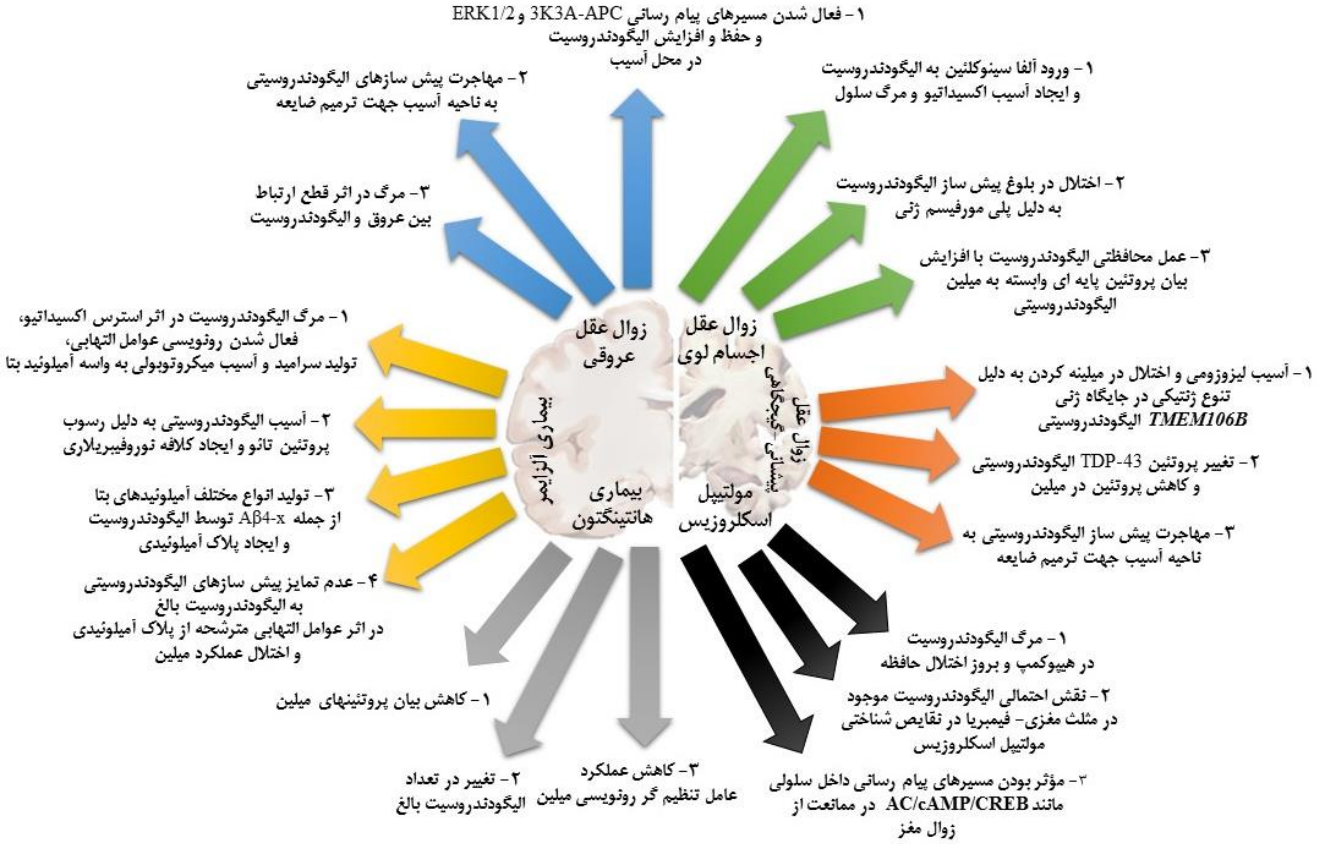
نتیجه‌گیری

زوال عقل از جمله مشکلات شایع در جهان به‌خصوص کشورهای با درآمد کمتر است که درصد قابل‌توجهی از افراد به ویژه سالمندان را درگیر کرده و میزان آن رو به رشد است. این بیماری تظاهرات فراوانی دارد اما اختلالات شناختی از مهمترین علائم آن است. علی‌رغم آنکه فرآیندهای منتهی به بروز زوال عقل در بیماری‌های مختلف تفاوت‌های چشمگیری دارند امّا در مواردی نیز دارای همپوشانی هستند که آسیب به الیگودندروسیت‌ها به‌عنوان سلول‌های میلینه کننده آکسون انواع نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی و فراهم آورنده‌ی عوامل پروتئینی نظیر فاکتورهای رشد و حفظ هومئوستاز محیط عصبی، یکی از این موارد است. بااین‌وجود، درگیری ماده سفید مغز که غنی از سلول‌های گلیالی مانند الیگودندروسیت و آستروسیت است کمتر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است و عمده پژوهش‌ها پیرامون روند آسیب‌شناسی ماده‌ی خاکستری مغزی بوده است. بیشتر پژوهش‌های حاضر پیرامون نقش الیگودندروسیت‌ها در زوال

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ٤- برخی از داروهای مؤثر بر الیگودندروسیت‌ها

خانواده دارویی	مثال	ساز و کار اثر بر الیگودندروسیت‌ها
ضد افسردگی ۳ حلقه‌ای	- فلوفنازین - کوئتیاپین	- مهار بازجذب سروتونین/نوراپی‌نفرین با مهار انتقال دهنده سروتونین و نوراپی‌نفرین - اثر فرعی بر گیرنده موسکارینی الیگودندروسیت و پیشبرد تمایز این سلول‌ها
ضد افسردگی غیر ۳ حلقه‌ای	- پروسپیرون - اس سیتالوپرام	- مهار انتخابی بازجذب سروتونین یا آنتاگونیست گیرنده دوپامینی - اثر بر نوروترانسمیترهای مؤثر بر گیرنده‌های سروتونینی و دوپامینی الیگودندروسیت پیش‌میلینه‌کننده و تمایز این سلول‌ها
موسکارینی	- دونزپیل	- پیشبرد تمایز الیگودندروسیت‌ها
آدرنرژیک	- بتاکسولول - اسمولول	- اثر برگیرنده آدرنرژیکی به خصوص آلفا-۱ پیش‌سازهای الیگودندروسیتی و تعیین مشخصات و تمایز سلول‌ها
مؤثر بر کانال یونی	- دی متیل فنیل پیپرازینیوم - ایفنپرودیل	- اثر تحریکی بر کیرنده نیکوتینی استیل کولین و یا اثر مهاری بر گیرنده NMDA تمام رده‌های الیگودندروسیتی و افزایش تمایز این سلول‌ها



شکل ٤- چکیده روند اختلال عملکرد و مرگ الیگودندروسیت‌ها در بیماری‌های مرتبط با زوال مغز.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

عقل از نقش تجمعات پروتئین‌های جهش‌یافته در مرگ و آسیب این سلول‌ها حکایت دارد. همچنین مواردی مانند پلی مورفیسم ژن‌های مختلف الیگودندروسیتی مانند جایگاه *TMEM106B* نیز در افزایش احتمال بروز بیماری‌های مرتبط با زوال عقل گزارش گردیده است (شکل ۴). بعلاوه مشخص شده است که الیگودندروسیت‌ها می‌توانند نقشی مقابله گر با بروز آسیب‌های ناشی از علل بیماری‌زا نظیر حضور بیشتر پیش‌سازهای الیگودندروسیتی در محل آسیب داشته باشند اما به‌دلیل پژوهش‌های کم در این زمینه، هنوز راه زیادی تا ادراک کامل این نقش‌ها که به واسطه‌ی فرآیندهای مولکولی متعدد ایفا می‌شود باقی مانده است؛ بنابراین ضروریست تا با بررسی بیشتر فرآیندهای دخیل در اضمحلال ماده سفید مغزی و به‌خصوص سازوکارهای مرتبط با الیگودندروسیت‌ها و همچنین استفاده از درمان‌های اختصاصی مرتبط با الیگودندروسیت‌ها به درک بهتری از روند آسیب شناسی انواع زوال عقل و درمان این عارضه دست یافت.

ملاحظات مالی

این مطالعه از سوی هیچ مؤسسه ای مورد حمایت مالی قرار نگرفته و به صورت مستقل انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ب.: ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ م.ق.: انجام مطالعه و نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Towards a dementia plan: a WHO guide. [cited 2018 May 18]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241514132.

[2] Dening T, Sandilyan MB, Dementia: definitions and types. ***Nurs Stand (2014)*** 37.

[3] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP, The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. ***Alzheimers Dement*** 9 (2013) 63-75.

[4] Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB, Genetics of dementia. ***Lancet*** 383 (2014) 828-840.

[5] Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y, Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. ***Cells*** 8 (2019) 1424.

[6] Du Y, Dreyfus CF, Oligodendrocytes as providers of growth factors. ***J Neurosci Res*** 68 (2002) 647-654.

[7] Mifsud G, Zammit C, Muscat R, Di Giovanni G, Valentino M, Oligodendrocyte pathophysiology and treatment strategies in cerebral ischemia. ***CNS Neurosci Ther*** 20 (2014) 603-612.

[8] Guo D, Hu H, Pan S, Oligodendrocyte dysfunction and regeneration failure: A novel hypothesis of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. ***Med Hypotheses*** 136 (2020) 109522.

[9] Kim J-J, Kim Y-S, Kumar V, Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. ***Trace Elem Med Biol*** 54 (2019) 226-231.

[10] Das Sarma J, A mechanism of virus-induced demyelination. ***Interdiscip Perspect Infect Dis*** 2010 (2010).

[11] Benito-León J, Laurence M, The role of fungi in the etiology of multiple sclerosis. ***Front Neurol*** 8 (2017) 535.

[12] Knopman DS, Amieva H ,Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT, Alzheimer disease. ***Nat Rev Dis*** 7 (2021) 1-21.

[13] Matute C, Calcium dyshomeostasis in white matter pathology. ***Cell Calcium*** 47 (2010) 150-157.

[14] Finder VH, Glockshuber R, Amyloid-β aggregation. ***J Neurodegener Dis*** 4 (2007) 13-27.

[15] Tse KH, Cheng A, Ma F, Herrup K, DNA damage-associated oligodendrocyte degeneration precedes amyloid pathology and contributes to Alzheimer's disease and dementia. ***Alzheimers Dement*** 14 (2018) 664-679.

[16] Lee JT, Xu J, Lee JM, Ku G, Han X, Yang DI, Chen S, Hsu CY, Amyloid-β peptide induces oligodendrocyte death by activating the neutral sphingomyelinase–ceramide pathway. ***Int J Cell Biol*** 164 (2004) 123-131.

[17] Chen S, Lee JM, Zeng C, Chen H, Hsu CY, Xu J, Amyloid beta peptide increases DP5 expression via activation of neutral sphingomyelinase and JNK in oligodendrocytes. ***J Neurochem*** 97 (2006) 631-640.

[18] Skaper SD, Evans NA, Soden PE, Rosin C, Facci L, Richardson JC, Oligodendrocytes are a novel source of amyloid peptide generation. ***Neurochem Res*** 34 (2009) 2243-2250.

[19] Walter S, Jumpertz T, Hüttenrauch M, Ogorek I, Gerber H, Storck SE, Zampar S, Dimitrov M, Lehmann S, Lepka K, The metalloprotease ADAMTS4 generates N-truncated Aβ4–x species and marks oligodendrocytes as a source of amyloidogenic peptides in Alzheimer's disease. ***Acta Neuropathol*** 137 (2019) 239-257.

[20] Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, Gottimukkala K, Cutler RG, Zhang S, Abdelmohsen K, Bohr VA, Misra Sen J, Gorospe M, Senolytic therapy alleviates Aβ-associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. ***Nat Neurosci*** 22 (2019)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

719-728.
[21] Xu J, Chen S, Ahmed SH, Chen H, Ku G, Goldberg MP, Hsu CY, Amyloid-β peptides are cytotoxic to oligodendrocytes. ***J Neurosci*** 21 (2001) RC118.
[22] Desai MK, Guercio BJ, Narrow WC, Bowers WJ, An Alzheimer's disease- relevant presenilin- 1 mutation augments amyloid- beta- induced oligodendrocyte dysfunction. ***Glia*** 59 (2011) 627-640.
[23] Xie YY, Pan TT, Xu DE, Huang X, Tang Y, Huang W, Chen R, Lu L, Chi H, Ma Q-H, Clemastine ameliorates myelin deficits via preventing senescence of oligodendrocytes precursor cells in Alzheimer's disease model mouse. ***Front Cell Dev Biol*** 9 (2021) 733945.
[24] Vanzulli I, Papanikolaou M, De-La-Rocha IC, Pieropan F, Rivera AD, Gomez-Nicola D, Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Butt AM, Disruption of oligodendrocyte progenitor cells is an early sign of pathology in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. ***Neurobiol Aging*** 94 (2020) 130-139.
[25] Wegmann S, Biernat J,Mandelkow E, A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. ***Curr Opin Neurobiol*** 69 (2021) 131-138.
[26] Ferrer I, Aguiló García M, Carmona M, Andrés-Benito P, Torrejón-Escribano B, Garcia-Esparcia P, Del Rio JA, Involvement of oligodendrocytes in tau seeding and spreading in tauopathies. ***Front Aging Neurosci*** 11 (2019) 112.
[27] Abey A, Davies D, Goldsbury C, Buckland M, Valenzuela M, Duncan T, Distribution of tau hyperphosphorylation in canine dementia resembles early Alzheimer's disease and other tauopathies. ***Brain Pathol*** 31 (2021) 144-162
[28] Bayat M, Sharifi MD, Haghani M, Shabani M, Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats. ***Brain Res Bull*** 119 (2015) 34-40.
[29] T O'Brien J, Thomas A, Vascular dementia. ***Lancet*** 386 (2015) 1698-1706.
[30] Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT, Vascular dementia. ***J Neurol Sci*** 322 (2012) 2-10.
[31] Miyamoto N, Pham L-DD, Seo JH, Kim K-W, Lo EH, Arai K, Crosstalk between cerebral endothelium and oligodendrocyte. ***Cell. Mol Life Sci*** 71 (2014) 1055-1066.
[32] Ekonomou A, Ballard CG, Pathmanaban ON, Perry RH, Perry EK, Kalaria RN, Minger SL, Increased neural progenitors in vascular dementia. ***Neurobiol Aging*** 32 (2011) 2152-2161.
[33] Ohtomo R, Iwata A, Arai K, Molecular mechanisms of oligodendrocyte regeneration in white matter-related diseases. ***Int J Mol Sci*** 19 (2018) 1743.
[34] Romanitan MO, Popescu BO, Spulber Ş, Băjenaru O, Popescu LiM, Winblad B, Bogdanovic N, Altered expression of claudin family proteins in Alzheimer's disease and vascular dementia brains. ***J Cell Mol Med*** 14 (2010) 1088-1100.
[35] Huuskonen MT, Wang Y, Nikolakopoulou AM, Montagne A, Dai Z, Lazic D, Sagare AP ,Zhao Z, Fernandez JA,Griffin JH, Protection of ischemic white matter and oligodendrocytes in mice by 3K3A-activated protein C. ***J Exp Med*** 219 (2021) 20211372.
[36] Ohtomo R, Kinoshita K, Ohtomo G, Takase H, Hamanaka G, Washida K , Islam MR, Wrann CD, Katsuki H, Iwata A, Treadmill exercise suppresses cognitive decline and increases white matter oligodendrocyte precursor cells in a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion. ***Transl Stroke Res*** 11 (2020) 496-502.
[37] Llorente IL, Xie Y, Mazzitelli JA, Hatanaka EA, Cinkornpumin J, Miller DR, Lin Y, Lowry WE, Carmichael ST, Patient-derived glial enriched progenitors repair functional deficits due to white matter stroke and vascular dementia in rodents. ***Sci Transl Med*** 13 (2021) 6747.
[38] Ihara M, Polvikoski TM, Hall R, Slade JY, Perry RH, Oakley AE, Englund E, O'Brien JT, Ince PG, Kalaria RN, Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. ***Acta Neuropathol*** 119 (2010) 579-589.
[39] Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D, Lewy body dementias. ***Lancet*** 386 (2015) 1683-1697.
[40] Reyes JF, Sackmann C, Hoffmann A, Svenningsson P, Winkler J, Ingelsson M, Hallbeck M, Binding of α-synuclein oligomers to Cx32 facilitates protein uptake and transfer in neurons and oligodendrocytes. ***Acta Neuropathol*** 138 (2019) 23-47.
[41] Gagyi E, Kormos B, Castellanos KJ, Valyi- Nagy K, Korneff D, LoPresti P, Woltjer R,Valyi-Nagy T, Decreased oligodendrocyte nuclear diameter in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. ***Brain Pathol*** 22 (2012) 803-810.
[42] Pamphlett R, Bishop DP, Mercury is present in neurons and oligodendrocytes in regions of the brain affected by Parkinson's disease and co-localises with Lewy bodies. ***Plos One*** 17 (2022) 262464.
[43] Azevedo C, Teku G, Pomeshchik Y, Reyes JF, Chumarina M, Russ K, Savchenko E, Hammarberg A, Lamas NJ, Collin A, Parkinson's disease and multiple system atrophy patient iPSC-derived oligodendrocytes exhibit alpha-synuclein–induced changes in maturation and immune reactive properties. ***Proc Natl Acad Sci*** 119 (2022) 2111405119.
[44] Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, Bakirtzis C, Tsouris Z, Sgantzos M, Liakos P , Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Myelin- associated oligodendrocyte basic protein rs616147 polymorphism as a risk factor for Parkinson's disease. ***Acta Neurol Scand*** 145 (2022) 223-228.
[45] Cheng A, Wang YF, Shinoda Y, Kawahata I, Yamamoto T, Jia W-b, Yamamoto H, Mizobata T, Kawata Y, Fukunaga K, Fatty acid-binding protein 7 triggers α-synuclein oligomerization in glial cells and oligodendrocytes associated with oxidative stress. ***Acta Pharmacol Sin*** 43 (2022) 552-562.
[46] Kon T, Tanji K, Mori F, Kimura A, Kakita A, Wakabayashi K, Immunoreactivity of myelin-associated oligodendrocytic basic protein in Lewy bodies. ***Neuropathology*** 39 (2019) 279-285.
[47] Perry DC, Rosen HJ, Frontotemporal dementia. In: Geschwind MD, Belkoura CR, eds, Non-Alzheimer's and Atypical Dementia. 1st ed. Chicester: Wiley Blackwell, 2016: 49-63.
[48] Mackenzie IR, Neumann M, Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. ***J Neurochem*** 138 (2016) 54-70.
[49] Irwin DJ, McMillan CT, Suh E, Powers J, Rascovsky

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

K, Wood EM, Toledo JB, Arnold SE, Lee VMY, Van Deerlin VM, Myelin oligodendrocyte basic protein and prognosis in behavioral-variant frontotemporal dementia. ***J Neurol*** 83 (2014) 502-509.

[50] Zhou X, Nicholson AM, Ren Y, Brooks M, Jiang P, Zuberi A, Phuoc HN, Perkerson RB, Matchett B, Parsons TM, Loss of TMEM106B leads to myelination deficits: implications for frontotemporal dementia treatment strategies. ***Brain*** 143 (2020) 1905-1919.

[51] Arai T, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Yoshida M, Hashizume Y, Tsuchiya K, Oda T, Ikeda K, Neuronal and glial inclusions in frontotemporal dementia with or without motor neuron disease are immunopositive for p62. ***Neurosci Lett*** 342 (2003) 41-44.

[52] Rohan Z, Matej R, Rusina R, Kovacs GG, Oligodendroglial response in the spinal cord in TDP-43 proteinopathy with motor neuron involvement. ***J Neurodegener Dis*** 14 (2014) 117-124.

[53] Wang J, Ho WY, Lim K, Feng J, Tucker-Kellogg G, Nave K-A, Ling S-C, Cell-autonomous requirement of TDP-43, an ALS/FTD signature protein, for oligodendrocyte survival and myelination. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 115 (2018) 10941-10950.

[54] Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, Guttman M, Johnson S, MacDonald M, Beglinger LJ, Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. ***J Neurol Neurosurg Psychiatry*** 79 (2008) 874-880.

[55] Teo RTY, Hong X, Yu-Taeger L, Huang Y, Tan LJ, Xie Y, To XV, Guo L, Rajendran R, Novati A, Structural and molecular myelination deficits occur prior to neuronal loss in the YAC128 and BACHD models of Huntington disease. ***Hum Mol Genet*** 25 (2016) 2621-2632.

[56] Huang B, *The role of oligodendrocyte dysfunction in huntington's disease [dissertation]*. Emory Univ., 2015.

[57] Jin J, Peng Q, Hou Z, Jiang M, Wang X, Langseth AJ, Tao M, Barker PB, Mori S, Bergles DE, Early white matter abnormalities, progressive brain pathology and motor deficits in a novel knock-in mouse model of Huntington's disease. ***Hum Mol Genet*** 24 (2015) 2508-2527.

[58] Myers R, Vonsattel J, Paskevich P, Kiely D, Stevens T, Cupples L, Richardson Jr E, Bird E, Decreased neuronal and increased oligodendroglial densities in Huntington's disease caudate nucleus. ***J Neuropathol Exp Neurol*** 50 (1991) 729-742.

[59] Altinoz MA, Ozpinar A, Ozpinar A,Hacker E, Erucic acid, a nutritional PPARδ-ligand may influence Huntington's disease pathogenesis. ***Metab Brain Dis*** 35 (2020) 1-9.

[60] Gabery S, Kwa JE, Cheong RY, Baldo B, Ferrari Bardile C, Tan B, McLean C, Georgiou-Karistianis N, Poudel GR, Halliday G, Early white matter pathology in the fornix of the limbic system in Huntington disease. ***Acta Neuropathol*** 142 (2021) 791-806.

[61] Blockx I, Verhoye M ,Van Audekerke J, Bergwerf I, Kane JX, y Palacios RD, Veraart J, Jeurissen B, Raber K,Von Hörsten S, Identification and characterization of Huntington related pathology: an in vivo DKI imaging study. ***Neuroimage*** 63 (2012) 653-662.

[62] Teo RTY, Ferrari Bardile C, Tay YL, Yusof NABM, Kreidy CA, Tan LJ, Pouladi MA, Impaired remyelination in a mouse model of Huntington disease. ***Mol Neurobiol*** 56 (2019) 6873-6882.

[63] Ferrari Bardile C, Garcia-Miralles M, Caron NS, Rayan NA, Langley SR, Harmston N, Rondelli AM, Teo RTY, Waltl S, Anderson LM, Intrinsic mutant HTT-mediated defects in oligodendroglia cause myelination deficits and behavioral abnormalities in Huntington disease. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 116 (2019) 9622-9627.

[64] Lassmann H, Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. ***Exp Neurol*** 262 (2014) 2-7.

[65] Westervelt HJ, Dementia in multiple sclerosis: why is it rarely discussed? ***Arch Clin Neuropsychol*** 30 (2015) 174-177.

[66] Jäkel S , Agirre E, Mendanha Falcão A, Van Bruggen D, Lee KW, Knuesel I, Malhotra D, Williams A, Castelo-Branco G, Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis. ***Nature*** 566 (2019) 543-547.

[67] Geurts JJ, Bö L, Roosendaal SD, Hazes T, Daniëls R , Barkhof F, Witter MP, Huitinga I, van der Valk P, Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. ***J Neuropathol Exp Neurol*** 66 (2007) 819-827.

[68] Sun J-J, Ren Q-G, Xu L, Zhang Z-J, LINGO-1 antibody ameliorates myelin impairment and spatial memory deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. ***Sci Rep*** 5 (2015) 1-12.

[69] Kapoor T, Mehan S, Suri M, Sharma N, Kumar N, Narula AS, Alshammari A, Alasmari AF, Alharbi M, Assiri MA, Forskolin, an Adenylcyclase/cAMP/ CREB Signaling Activator Restoring Myelin-Associated Oligodendrocyte Destruction in Experimental Ethidium Bromide Model of Multiple Sclerosis. ***Cell J*** 11 (2022) 2771.

[70] Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP, New approaches in the management of multiple sclerosis. ***Drug Des Devel Ther*** (2010) 343-366.

[71] Mendez MF, Managing the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. ***Curr Treat Options Neurol*** (2022) 1-19.

[72] Niu J, Mei F, Li N, Wang H, Li X, Kong J, Xiao L, Haloperidol promotes proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte progenitor cell cultures. ***Biochem Cell Biol*** 88 (2010) 611-620.

[73] Eschenroeder AC, Vestal-Laborde AA, Sanchez ES, Robinson SE, Sato- Bigbee C , Oligodendrocyte responses to buprenorphine uncover novel and opposing roles of μ- opioid- and nociceptin/orphanin FQ receptors in cell development: Implications for drug addiction treatment during pregnancy. ***Glia*** 60 (2012) 125-136.

[74] Rezvani ME, Ghobadi M, Arji B, Yadegari M, Esmailidehaj M, Homayouni Moghadam F, Ferulic acid ameliorates cognitive and motor impairments in cuprizone-induced demyelination model of multiple sclerosis. ***Cell J*** 24 (2022) 681-688.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Review paper

The role of oligodendrocytes in disorders linked to dementia

Mahnaz Bayat[1*], Mojtaba Ghobadi[2]

[1] *Clinical Neurology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*
[2]*Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

Received: 12 October 2022 Accepted: 2 November 2022

Abstract

Dementia is an age-related disease occurring in older people associated with symptoms like cognitive disorders, behavioral disturbance, and memory loss. The common types of dementia include Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy bodies' disease, and frontotemporal dementia. With the growing body of medicine, there is still an unclear question about dementia pathology due to the multifactorial nature of dementia. One aspect is the damage to the brain white matter, which has attracted attention. Oligodendrocytes (OLs), the essential myelinating cells of the axons in the central nervous system, are one of the pivotal cells in the white matter. According to the literature, either oxidative stress or deposition of unfolded proteins cause OLs damage in dementia. On the other hand, dementia is ameliorated by proliferation and differentiation of the oligodendrocytes precursors (OLP) or preventing these cells from death. Therefore, showing the OLs' structure and function during various types of dementia can open a new window for researchers to conduct further investigations.

Keywords: Oxidative stress, Alzheimer's disease, Oligodendrocyte, Beta amyloid, Dementia

Please cite this article as follows:
Bayat M, Ghobadi M, The role of oligodendrocytes in disorders linked to dementia. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 167-184.

*Corresponding authors: Ma_bayat@Sums.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-3625-9107)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]