

## وقایع بیوشیمیایی و سلولی در آسیب‌های نخاعی: از پاتوفیزیولوژی تا درمان

حوری عدالت<sup>۱</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

هنوز درمان قطعی برای آسیب‌های نخاعی که در اثر عوامل ترومایی (ناشی از حادثه) و غیر ترومایی (ناشی از بیماری‌ها) ایجاد می‌شوند، یافت نشده است و این امر به دلیل پاتوفیزیولوژی پیچیده‌ای است که این آسیب‌ها دارند؛ به ویژه اگر بیماری در مراحل مزمن باشد. این مسأله هزینه‌های اقتصادی و روانی گزافی را به خانواده و اجتماع تحمیل می‌نماید. از نظر بالینی، پاتوفیزیولوژی این بیماران به دو فاز اصلی آسیب اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌گردد. آسیب اولیه با ضایعه به نخاع شروع می‌شود و طی یک سری وقایع مولکولی ثانویه که به صورت آبشاری اتفاق می‌افتد، یک حفره‌ی بزرگ در ناحیه‌ی آسیب تشکیل می‌دهد و زخم گلیایی را ایجاد می‌کند که سد فیزیکی و شیمیایی در مقابل ترمیم نخاع آسیب‌دیده می‌باشد. به طور کلی، موانعی بر سر راه ترمیم نورون‌ها و درمان قطعی آسیب‌های نخاعی وجود دارد که استراتژی‌های ترمیمی مورد استفاده در درمان این بیماری باید بر این سدها غلبه کند. بسیاری از استراتژی‌های پیشنهادی، در مراحل آزمایشگاهی و پیش‌بالینی موفق بوده و حتی به مرحله‌ی بالینی نیز رسیده‌اند. پژوهش مروری حاضر، خلاصه‌ای از آخرین یافته‌های درمانی مؤثر در این بیماری را ارائه نمود.

**واژگان کلیدی:** آسیب‌های نخاعی، درمان، جنبه‌های سلولی، مدل‌های مولکولی

**ارجاع:** عدالت حوری. وقایع بیوشیمیایی و سلولی در آسیب‌های نخاعی: از پاتوفیزیولوژی تا درمان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۱):

۳۱۶-۳۲۷

دنیای پزشکی را تشکیل می‌دهد. شوک نخاعی، پنومونی، زخم بستر، پوکی استخوان، عفونت‌های مجاری ادراری، اسپاسم و سندرم‌های درد، تنها بخش کوچکی از مشکلات عدیده این بیماری شبه طاعونی می‌باشد. نقایص عملکردی ذکر شده در قسمت تحتانی ناحیه‌ی آسیب‌دیده اتفاق می‌افتد (۳). در طی دهه‌های گذشته، روش‌های درمانی متعددی از جمله تجویز داروها، جراحی و درمان‌های توان‌بخشی برای بهبودی این بیماران صورت گرفته، اما تاکنون هیچ روش درمانی قدرتمندی برای درمان آسیب‌های نخاعی مزمن وجود نداشته و بهبودی عصبی ایجاد نشده است و اغلب بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی، همچنان با ناتوانی‌ها و نقایص عصبی مادام‌العمر روبه‌رو هستند (۴-۷). درمان‌های جراحی جهت کاهش فشار و تثبیت ناحیه‌ی آسیب دیده و داروها نیز بیشتر به منظور جلوگیری از آسیب‌های ثانویه مورد استفاده قرار می‌گیرند (۸).

## آپدیمولوژی، سبب‌شناسی و شیوع آسیب‌های نخاعی

فهم پاتوفیزیولوژی تمام بیماری‌ها، از جمله پیش‌نیازهای اصلی درمان بیماران مختلف محسوب می‌شود (۹-۱۵). به طور کلی، بین ۱۵ تا

## نخاع و آسیب‌های نخاعی

نخاع و مغز، هر دو سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system) بدن را تشکیل می‌دهند. نخاع، ساختمانی استوانه‌ای (Cylindrical) متشکل از اعصاب می‌باشد که درون ستون مهره‌ها جای گرفته و از مغز تا سطح مهره‌ی اول یا دوم کمری امتداد یافته است. مهم‌ترین عملکرد نخاع، انتقال اطلاعات بین مغز و بدن می‌باشد که به ما امکان می‌دهد تا حرکات اختیاری ماهیچه‌های بدنمان را هدایت نماییم و احساس لمس، فشار، دما، درد و تنظیم فعالیت‌های خودکار غیر ارادی (Autonomous) مانند بلع را داشته باشیم.

آسیب‌های وارد آمده به نخاع، به دلیل ایجاد انقطاع در رشته‌های آکسونی صعودی و نزولی و قطع ارتباط میان مغز و بدن، موجب از بین رفتن فعالیت‌های حسی - حرکتی در سطح تحتانی ناحیه‌ی آسیب‌دیده می‌گردد. در واقع، آسیب اعصاب حسی، حرکتی و خودکار (متشکل از سمپاتیک و پاراسمپاتیک)، منجر به از دست رفتن حس، فلج (Paralysis)، از دست دادن کنترل ادرار و مدفوع و ناتوانی جنسی می‌گردد (۱-۲). عوارض حاد و مزمن مرتبط با آسیب‌های نخاعی، بخش عمده‌ای از ناخوشی و مرگ و میرهای

۱- دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران

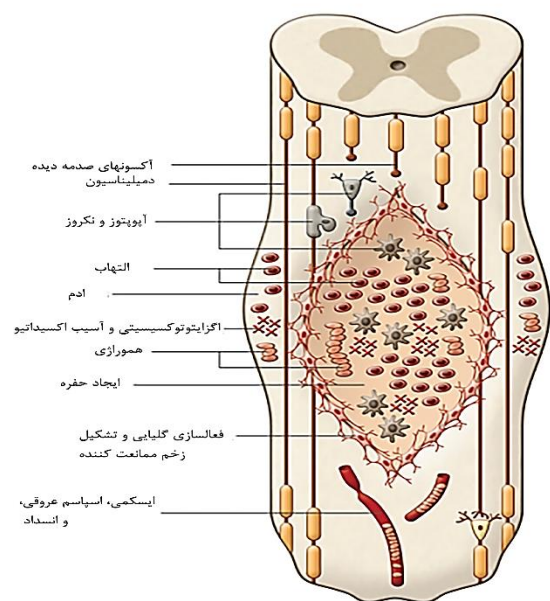
نویسنده‌ی مسؤول: حوری عدالت

Email: h597782@yahoo.com

آن‌جایی که هزینه‌های مدیریت آسیب‌های نخاعی تأثیر زیادی را متوجه جامعه می‌کند، تلاش برای پیشگیری، مدیریت و درمان آن از اهمیت جهانی برخوردار است. در آمریکا، هدررفت سالانه اقتصادی-اجتماعی مربوط به این بیماری برای هر فرد تا ۲ میلیون دلار و به طور کلی برای این بیماران، تا ۸ میلیارد دلار برآورد شده است (۱۷).

### پاتوفیزیولوژی آسیب‌های نخاعی

پاتوفیزیولوژی آسیب‌های نخاعی از نظر بالینی به دو فاز آسیب اولیه (Primary injury phase) و فاز آسیب ثانویه (Secondary injury phase) قابل تقسیم می‌باشد (شکل ۱ و جدول ۱) (۲۰). طبیعت دو فازی آسیب‌های نخاعی در واقع با یک آسیب ابتدایی شروع می‌شود. این آسیب ابتدایی که می‌تواند در نتیجه‌ی انحراف (Distraction)، شکستگی (Fracture) و جابه‌جایی (Dislocation) ستون مهره‌ها اتفاق بیفتد، تأثیرات مستقیمی همچون خونریزی، کانتیوژن یا همان له‌شدگی و یا نکروز را بر روی نخاع می‌گذارد (۲۱). به عبارت دیگر، ترومای مکانیکی اولیه منجر به نکروز، ادم، خونریزی و اسپاسم عروقی می‌گردد. سپس یک آبشار (Cascade) مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیکی ثانویه شامل ایسکمی، آپوپتوز، توزیع‌های الکترولیت و سیال، آگزایتوتاکسیسیته (Excitotoxicity)، پراکسیداسیون لیپیدها، تولید رادیکال‌های آزاد و پاسخ التهابی روی می‌دهد که منجر به آسیب بیشتر می‌شود و در نتیجه، تورم (ادم بیشتر) و کاهش جریان خون اتفاق می‌افتد.



شکل ۱. پاتوفیزیولوژی آسیب‌های نخاعی

۴۰ نفر در یک میلیون انسان در دنیا، سالانه از آسیب‌های نخاعی متضرر می‌شوند، اما بر طبق آمارهای سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO)، تنها ۲۵۰ تا ۵۰۰ هزار نفر سالانه به این بیماری مبتلا می‌شوند که حدود ۱۰ تا ۱۲ هزار مورد آن در آمریکا اتفاق می‌افتد و بیش از یک میلیون بیمار از فلجی حاصل از این بیماری رنج می‌برند. بنیاد Christopher and Dana Reeve (Christopher and Dana Reeve Foundation) پروژه‌ای را در سال ۲۰۰۹ به منظور جمع‌آوری یک بانک داده‌ی اپیدمیولوژیک با کیفیت از افراد مبتلا به آسیب‌های نخاعی انجام دادند. این مطالعه‌ی جامع مشخص نمود که نزدیک به ۲ درصد جمعیت آمریکا (بالغ بر ۵/۵ میلیون نفر) نوعی فلجی را گزارش کرده‌اند و آسیب‌های نخاعی حدود ۰/۴ درصد آن افراد فلج (حدود یک میلیون و ۲۷۵ هزار نفر) را در برمی‌گیرد (۱۶). همچنین، بر طبق تخمین‌های انستیتو Rick Hansen، در حال حاضر ۸۵ هزار فرد مبتلا به آسیب‌های نخاعی در کانادا زندگی می‌کنند و بیش از ۴ هزار مورد جدید از این بیماری، در این کشور به طور سالانه اتفاق می‌افتد (۱۷). در اروپا نیز حدود ۱۰ تا ۳۰ مورد جدید این بیماری در یک میلیون نفر گزارش شده است (۱۸).

به طور کلی، آسیب‌های نخاعی بر حسب علت ایجاد ضایعه، به دو نوع ترومایی (Traumatic) و غیر ترومایی (Non-traumatic) تقسیم‌بندی می‌گردد. از علل شایع ایجاد آسیب‌های نخاعی ترومایی می‌توان به تصادفات با وسایل نقلیه‌ی موتوری، سقوط، خشم، آسیب‌های ورزشی و آسیب‌های شغلی در صنعت اشاره نمود. بیماری‌های متابولیکی و ژنتیکی مربوط به سیستم عصبی مرکزی، بیماری‌های دژنراتیو (از بین برنده) سیستم عصبی مرکزی، تومورهای اولیه و متاستازی (داخل نخاعی و خارج نخاعی)، بیماری‌های تکوینی و مادرزادی سیستم عصبی مرکزی، بیماری‌های عفونی (ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی) و التهابی، توکسین‌ها و بیماری‌های ایسکمیک (Ischemic) سیستم عصبی مرکزی نیز از عوامل غیر ترومایی ایجاد آسیب‌های نخاعی به شمار می‌روند (۱۹).

در واقع، در میان اشخاص بالغ و جوان، افراد مذکر ۴ برابر افراد مؤنث به این بیماری مبتلا می‌شوند. شیوع آسیب، یک توزیع دو قله‌ای را نشان می‌دهد و بیشترین شیوع مربوط به جوانان با میانگین سنی ۱۶ تا ۳۰ سال است. دومین پیک شیوع نیز در افراد مسن می‌باشد که اغلب در اثر سقوط از ارتفاع اتفاق می‌افتد. اثرات مخرب روانی، اجتماعی و اقتصادی به دنبال بروز آسیب‌های نخاعی، تنها به خود فرد مبتلا به این ضایعه منحصر نمی‌شود و کل خانواده و حتی جامعه را درگیر خود می‌کند. بنابراین، از این بیماری به عنوان یکی از ویرانگرترین بیماری‌ها که نوع بشر را گرفتار می‌نماید، نام می‌برند. از

## جدول ۱. وقایع پاتوفیزیولوژیک ایجاد شده پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی

فاز ثانویه آسیب	فاز اولیه آسیب
اگزایتوتاکسیسیته به علت آزادسازی گلوتامات از سلول‌های آسیب‌دیده، آکسون‌ها و عروق خونی	فشرده‌گی و له‌شدگی نخاع در اثر شکستگی یا جابه‌جایی قطعات استخوانی و ماده‌ی دیسک
عدم تعادل الکترولیتی، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو	آسیب سلول عصبی و قطع آکسون‌ها
التهاب به علت از دست رفتن سد مغزی-خونی و مهاجرت لوکوسیت‌ها به محل آسیب	تغییر در تعادل یونی و آزادسازی توکسین‌ها از غشاهای عصبی
پاسخ ایمنی شامل ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، فعال‌سازی میکروگلیایی، تکثیر آستروسیت‌ها و تشکیل زخم گلیایی	میکروهموراژی و ایسکمی ثانویه به علت آسیب به رگ‌های خونی
فعال شدن گیرنده‌ی Fas و شروع آبخار کاسپازی (Caspase)	-
آپوپتوز و نکروز سلول‌های عصبی	-
آسیب‌های آکسونی و دمیلینه شدن	-

بسیار سریع و تنها ۹۰ ثانیه پس از آسیب اولیه به نخاع اتفاق می‌افتد) و مولکول‌های مرتبط با آن، نقش مهمی را در از هم‌گسیختگی سد خونی-نخاعی و ایجاد ادم از نوع وازوژنیک ایفا می‌کند. همچنین، کانال آبی آکواپورین (Aquaporin-4 یا AQP4) نقش مهمی در ایجاد هر دو نوع ادم سیتوتوکسیک و وازوژنیک دارد؛ به طوری که حذف آن، ادم را در مدت ۴۸ ساعت از بین می‌برد (۲۱).

## انواع درمان‌های رایج در آسیب‌های نخاعی

درمان آسیب‌های نخاعی در مراحل مختلف، متفاوت است. در مراحل ابتدایی و حاد بیماری، بیمار با استراحت و بی‌حرکی مطلق تمام وقت قبل و بعد از عمل تا بهبودی کامل مورد تیمار قرار می‌گیرد. در این مرحله، بیماران به منظور رفع مواردی همچون زخم‌های بستر، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، لخته‌های وریدی و انقباضات عضلانی تحت درمان قرار می‌گیرند. در مرحله‌ی فعال و توان‌بخشی که مرحله‌ی تحرکی نیز نام دارد، بیمار قادر است روی صندلی چرخدار قرار گیرد. مرحله‌ی ترخیص نیز تا زمان کسب استقلال بیمار به طول می‌انجامد. پس از ترخیص، بیماران به منظور انجام خدمات توان‌بخشی به مراکز بالینی مراجعه می‌نمایند. کاردرمانی از جمله روش‌های رایج بازتوانی بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی می‌باشد. از بین داروهای رایج مورد استفاده برای درمان و کنترل بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی می‌توان به گولوکسیل، دوفالاک یا لاکتولوز، نورماکول، آگارول، متاموسیل، سنوکوت، نولاکس، بیزاکودیل و میکرولاکس انما اشاره کرد که برای درمان بی‌اختیاری اجابت مزاج مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروهایی همچون هاپیرکس، اکسی‌بوتینین (دیتروپان)، کرنبری و فنوکسی بنزآمین (دی‌بنیلین) نیز به منظور کنترل دفع ادرار مورد استفاده می‌باشد. لیورسال، تری‌پانتانول (آمی‌تریپتیلین)، تگراتول (کاربامازپین)، گاباپنتین و والیوم (دیازپام) نیز جهت کنترل درد و اسپاسم بیماران توسط پزشکان تجویز می‌شوند (۲۲).

در نهایت، یک حفره‌ی بزرگ پر شده با سیال یا اشکال کیست ماندنی در مرکز نخاع ایجاد می‌گردد که با حاشیه‌ای از آکسون‌های سالم مانده، ولی اغلب دمیلینه شده، احاطه گشته است. آستروسیت‌های هاپیرتروفیک، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های ممانعت‌کننده را ترشح می‌کنند که زخم گلیایی (Glial scar) را تشکیل می‌دهد و در نهایت، یک سد فیزیکی و شیمیایی (Physical and chemical barrier) را در برابر ترمیم و شیمیایی (Regeneration) ایجاد می‌نماید (۱۹).

ادم در نخاع، اثرات آسیب ابتدایی را بدتر می‌نماید. ادم نخاعی در فاز حاد پس از آسیب‌های نخاعی ایجاد می‌شود که حدود ۲ تا ۳ روز پس از ایجاد آسیب اولیه است. به طور کلی، علائم ادم به سرعت تا ۵ دقیقه پس از ایجاد آسیب بروز می‌کند و اغلب تا ۱۴ روز پس از ایجاد ضایعه یعنی زمانی که آستروسیت‌ها زخم گلیایی و سد خونی-نخاعی (Blood-spinal cord barrier) را تشکیل می‌دهند، از بین می‌رود. یکی از مکانیزم‌هایی که ادم توسط آن آسیب اولیه را بدتر می‌کند، افزایش فشار داخل کانال نخاعی می‌باشد که منجر به کاهش جریان خون، ایسکمی، مرگ سلولی و در نهایت، بدتر شدن وضعیت می‌گردد. به نظر می‌رسد که ادم ایجاد شده در اثر آسیب‌های نخاعی، از نظر طبیعی شامل هر دو نوع سیتوتوکسیک (Cytotoxic) و وازوژنیک (Vasogenic) می‌باشد که به ترتیب با تورم سلولی و افزایش مایع خارج سلولی در مدل‌های حیوانی آسیب‌های نخاعی مشاهده می‌شود. ادم سیتوتوکسیک در نتیجه‌ی ایسکمی، کاهش ATP Adenosine triphosphate (ATP) و از کار افتادن پمپ‌های سدیم پتاسیمی که با ATP عمل می‌کنند، ایجاد می‌گردد. این مکانیزم منجر به افزایش محتویات یونی داخل سلول و در نتیجه، افزایش شارش آب به داخل سلول می‌شود. ادم وازوژنیک نیز در اثر اختلال سد خونی-نخاعی پس از ایجاد آسیب اتفاق می‌افتد. از کار افتادن اتصالات گپ (Gap junctions) موجود در سلول‌های اندوتلیالی (که

### داروها و برخی آزمایش‌های بالینی اخیر مورد استفاده در آسیب‌های نخاعی

در سال‌های اخیر، ابزارهای الکتریکی کاشته شده در زیر پوست به منظور جایگزینی عملکردهای حسی و حرکتی از دست رفته‌ی بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۲).

پروفسور Michael G. Fehlings استاد برجسته‌ی جراحی اعصاب دانشگاه تورنتو و ریاست AOSpine آمریکای شمالی و انجمن دانش آسیب نخاعی AOSpine، در نشستی که در اورلاندو فلوریدا در سال ۲۰۱۶ برگزار گردید، گزارش کرد که تحقیقات و یافته‌های اخیر دانشمندان شاید تا ۵ الی ۱۰ سال آینده قابل کاربرد در بالین باشد. او همچنین به مخاطبان یک شمای کلی از وضعیت کنونی اکتشافات اخیر در درمان آسیب‌های نخاعی را ارائه نمود. بدین صورت که کلیه روش‌های محافظ عصبی و همچنین، روش‌های ترمیم‌کننده باید در زمینه‌ی نخاعی که از حالت لهیدگی درآمده و مجدد بازسازی کرده است، صورت پذیرد. بدین منظور، لازم است تا شروع درمان به سرعت انجام پذیرد و روشن است که مداخله‌ی زودهنگام در آسیب نخاعی آسیب‌دیده می‌تواند مسیر را کاملاً تغییر دهد. تحقیقات نشان داده است بیمارانی که به سرعت طی مدت ۲۴ ساعت پس از ایجاد ضایعه تحت عمل جراحی ضد فشردگی نخاع قرار می‌گیرند، احتمال بهبودی آن‌ها بسیار بالا می‌باشد. علاوه بر این، استراتژی‌های حفاظت عصبی همچون مینوسایکلین (Minocycline)، ریلوزول (Riluzole) و فاکتور تحریک‌کننده‌ی کلونی گرانولوسیتی (Granulocyte-Colony stimulating factor یا G-CSF) برای درمان آسیب‌های حاد نخاعی (که به برخی از آن‌ها در ادامه اشاره شده است)، در آزمایش‌های کنترل شده‌ی بالینی تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. بقیه‌ی استراتژی‌ها مانند هیپوترمی (Hypothermia)، تحریک اپیدورال (Epidural stimulation) و منیزیم در پلی اتیلن گلیکول (Polyethylene glycol) در مراحل اولیه‌ی تحقیقات قرار دارند (۲۲).

مینوسایکلین، آنالوگ تتراسایکلین است که جهت درمان آکنه در کودکان استفاده می‌گردد، اما استفاده آن در آسیب‌های نخاعی به دلیل خصوصیت ضد التهابی و ممانعت‌کنندگی ماتریکس متالوپروتئینازی (Matrix metalloproteinase inhibitor یا MMPi) آن می‌باشد. کاربرد این دارو در فاز ۲ آزمایش‌های بالینی، بهبود عملکردی معنی‌داری را در مقایسه با دارونماها نشان نداد، اما در مورد آسیب‌های نخاعی گردنی ناقص، بهبودی معنی‌داری مشاهده گردید (۲۲).

ریلوزول نیز یک مسدودکننده‌ی کانال سدیمی است که اغلب در درمان بیماری Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) مورد استفاده قرار می‌گیرد تا از دژنراسیون سلول عصبی محافظت نماید.

این ماده از سمیت گلوتامات نیز جلوگیری می‌کند. در سری آزمایش‌های بالینی فاز ۱ که توسط دکتر Fehlings انجام گرفت، بهبودی معنی‌داری در گروه تیمار شده با دارو در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید. بر این اساس، داروی مذکور در آزمایش‌های فاز ۳ و بر روی بیماران صورت می‌پذیرد (۲۲).

تحریک اپیدورال و سلول درمانی نیز در درمان آسیب‌های نخاعی در حال بررسی می‌باشد. از میان انواع سلول‌ها، سلول‌های شوان و سلول‌های بنیادی عصبی به تازگی توسط سازمان غذا و دارو جهت کاربرد در تحقیقات بالینی انسانی مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۲۲). به انواع درمان‌های سلولی به صورت کامل در ادامه اشاره شده است. استفاده از مواد یا اسکفلدهای مهندسی شده‌ی زیستی نیز در مدل‌های حیوانی پرمات‌ها نتایج مثبتی را در اتصالات سلولی و رشد نوریت‌ها نشان داده است. فاز ۱ و ۲ بالینی این مواد در انسان در حال انجام می‌باشد (۲۲).

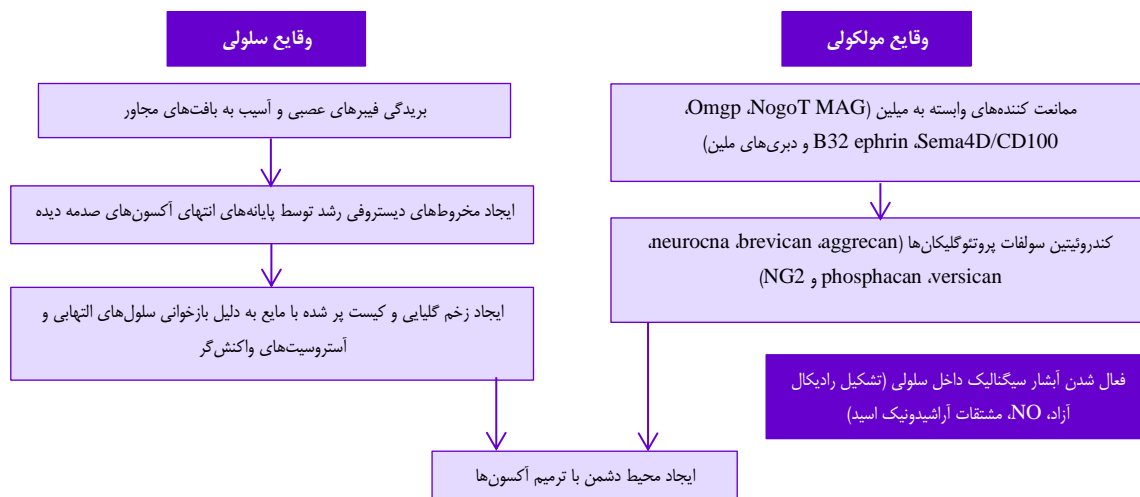
یکی از مشکلات عمده در ترمیم آسیب‌های نخاعی، نبود ترمیم سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. در بین مولکول‌های کلیدی که از ترمیم جلوگیری می‌کند، می‌توان به ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین همچون Nogo، Myelin-associated glycoprotein (MAG) و Oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) اشاره نمود که می‌توانند پس از اتصال به گیرنده‌ی Nogo، یک GTPase کوچک به نام Rho را تحریک نمایند که در نهایت، سیگنال جمع شدن و پس زده شدن مخروط رشد (که جهت ترمیم سلول عصبی مورد نیاز است) را می‌دهند و موجب نقص در ترمیم می‌شوند. آنتی‌بادی علیه Nogo در حیوانات مثبت می‌باشد و فاز ۱ آن نیز در انسان در حال انجام است. همچنین، فاز ۱ و ۲ استفاده از داروی نوترکیب ممانعت‌کننده‌ی Rho که با نام تجاری Cethrin شناخته می‌شود، در بیماران بهبودی معنی‌داری را نشان داده است (۲۲).

هایپوترمی نیز به عنوان روش مؤثر و ایمنی در مطالعات بالینی فاز ۱ مشخص شده است (۲۲).

### فاز اولیه‌ی آسیب

آسیب اولیه به دلیل فشردگی یا له‌شدگی نخاع توسط شکستگی یا جابه‌جایی قطعات استخوانی و ماده‌ی دیسک در نتیجه‌ی شکستگی - جابه‌جایی یا شکستگی انفجاری مهره‌ها ایجاد می‌گردد. در این حالت سلول‌های عصبی آسیب می‌بینند، آکسون‌ها پاره می‌شوند و غشاهای سلول عصبی از هم گسیخته می‌گردند (شکل ۲).

آسیب به رگ‌های خونی، با میکروهموراژی در جسم خاکستری مرکزی همراه خواهد بود که به صورت شعاعی و محوری گسترش پیدا می‌کند و منجر به تورم نخاع و ایسکمی ثانویه می‌گردد.



شکل ۲. نمای شماتیکی از وقایع سلولی و مولکولی پس از ایجاد ضایعه

به رادیکال، غشاهای سلولی را از طریق اکسیداسیون غشاهای دو لایه‌ی لیپیدی تحت تأثیر قرار می‌دهند و بخش زنجیره‌ی انتقال الکترون فرایند متابولیسمی را متأثر می‌سازد. از دست رفتن هموستازی یونی همراه با آگزایتوتوکسیسیته و استرس اکسیداتیو، منجر به مرگ سلولی عمده در آسیب‌های نخاعی می‌گردد. بسیاری از نورون‌های عملکردی و گلیاها شامل الیگودندروسیت‌ها (که سلول‌های سازنده‌ی میلین در سیستم عصبی می‌باشند) به دلیل نکروز یا آپوپتوز می‌میرند. هنوز مکانیزم دقیق آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها شناخته شده نیست، اما می‌تواند در اثر مرگ سلولی آگزایتوتاکسیک در اثر گیرنده‌های گلوتامات یا در نتیجه‌ی اتصال لیگاندهای Fas ترشح شده از میکروگلیاهای فعال شده به گیرنده‌های Fas بر روی سطح الیگودندروسیت‌ها اتفاق بیفتد و جرقه‌ی آبشار مرگ سلولی آپوپتوزی وابسته به کاسپاز را در الیگودندروسیت‌ها بزند. فقدان الیگودندروسیت‌ها به طور مؤثری منجر به شروع دمی‌لیناسیون آکسون‌ها و ممانعت از انتقال پتانسیل عمل می‌گردد (۲۴).

نفوذپذیری سد خونی- مغزی که به طور طبیعی به عنوان یک فیلتر بسیار انتخابی عمل می‌نماید و از شارش سلول‌های تک هسته‌ای خون به داخل سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌کند، در نتیجه‌ی آسیب‌های نخاعی افزایش می‌یابد و منجر به تراوش عمده‌ی سلول‌های تک هسته‌ای به داخل بافت مدولار می‌گردد و پاسخ التهابی را تحریک می‌نماید (۲۵). در محل آسیب، میزان سیتوکین‌های پیش‌التهابی به ویژه ایتروکین  $1\alpha$  و  $\beta$  و شاخص نکروز تومور  $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha یا  $TNF-\alpha$ ) افزایش می‌یابد و منجر به فعال شدن سلول‌های میکروگلیایی می‌گردد. در سلول‌های میکروگلیایی فعال شده نیز بیان پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیتی ۱ و کموکین‌ها افزایش می‌یابد و در نتیجه، لوکوسیت‌ها را به سمت

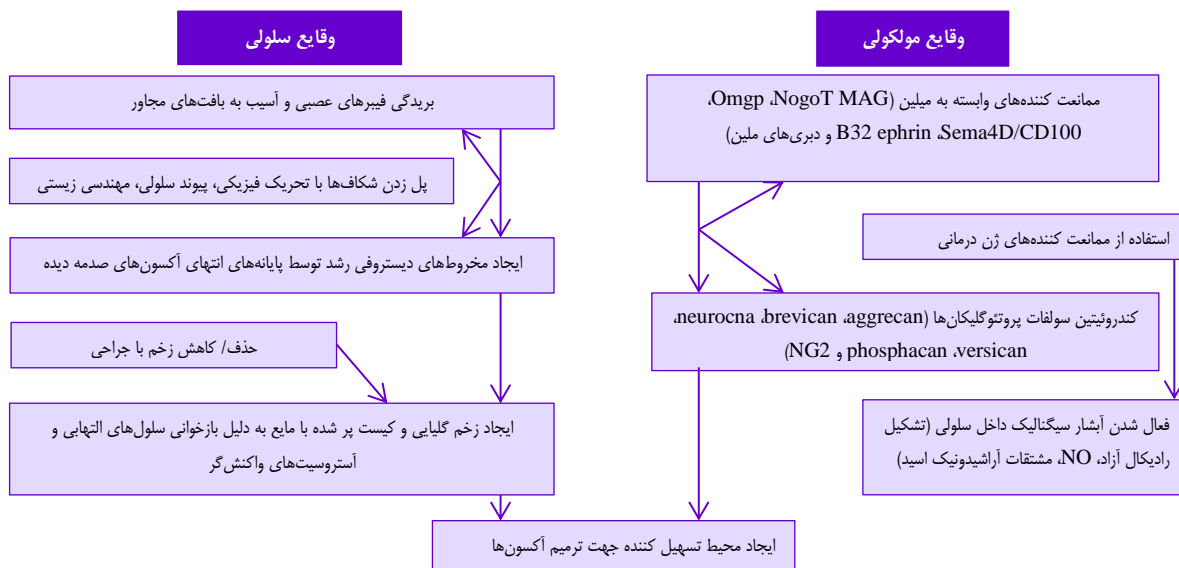
ایسکمی، تعادل به هم ریخته و توکسین‌های آزاد شده از غشاهای عصبی، یک آبشار ثانویه‌ی آسیب را ایجاد می‌نماید که شرایط را در آسیب‌های نخاعی وخیم‌تر می‌کند (۲۳).

### فاز ثانویه‌ی آسیب

فاز ثانویه، آسیب پیچیده‌ای است که در سطح سلولی و در نتیجه‌ی یک سری فرایندهای پاتوفیزیولوژیک شامل عدم تعادل یونی، ایسکمی، آگزایتوتاکسیسیته، استرس اکسیداتیو (Oxidative stress)، التهاب و مرگ سلولی عمده‌ای که به دلیل پاسخ ایمنی به آسیب اتفاق می‌افتد، رخ می‌دهد. آسیب ثانویه با دیپلاریزاسیون و باز شدن وابسته به ولتاژ کانال‌های یونی کلسیم، سدیم و پتاسیم اتفاق می‌افتد. افزایش بار یون‌های کلسیم، موجب نقص عملکرد میتوکندری و فعال‌سازی نیتريت اکسید سنتاز سیتوپلاسمی و فسفولیپاز A2 می‌شود که در نهایت، به آسیب مویرگی و ایسکمی ختم می‌گردد. سلول‌های آسیب‌دیده، آکسون‌ها و رگ‌های خونی، مواد شیمیایی سمی همچون گلوتامات را آزاد می‌کنند که طی یک فرایند فوق مخرب، به سلول‌های سالم همسایه حمله می‌کنند و آگزایتوتاکسیسیته شکل می‌گیرد. گلوتامات که به طور طبیعی به میزان بسیار کمی از انتهای بسیاری از آکسون‌ها ترشح می‌شود و به گیرنده‌های نورون‌های هدف خود متصل می‌گردد تا جریان الکتریکی در آنها هدایت شود، پس از آسیب‌های نخاعی به مقادیر بسیار زیادی توسط آستروسیت‌ها، آکسون‌ها و نورون‌های آسیب‌دیده‌ی نخاع آزاد می‌شود که این امر منجر به بیش‌تحریکی نورون‌های همسایه و تحریک به تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. در حین پیشرفت آسیب‌های نخاعی، میزان رادیکال‌های آزاد نیز به تدریج در محل آسیب افزایش می‌یابد و منجر به کاهش نفوذپذیری غشا می‌گردد. آبشارهای پراکسیداسیون وابسته

محل آسیب هدایت می‌کند و موجب پیشرفت التهاب می‌گردد. علاوه بر این، سلول‌های میکروگلیایی فعال شده، لیگاند های Fas را بیان می‌نمایند که با گیرنده‌های Fas بر روی نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها واکنش می‌دهند و شروع به القای مرگ سلولی می‌نمایند. در بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی، سلول‌های میکروگلیایی، سلول‌های T را فعال می‌کنند تا از سد خونی- مغزی عبور و به داخل نخاع آسیب‌دیده تراوش نمایند. لنفوسیت‌های T و سلول‌های گلیایی از طریق آزادسازی نوروتروفین‌ها (از سلول‌های T) یا تشکیل زخم‌هایی (از سلول‌های گلیایی)، از ایجاد دژنراسیون و آسیب ثانویه به نورون‌ها جلوگیری می‌کنند (۲۶). این زخم‌ها بافت عصبی را از سلول‌های التهابی جدا می‌نماید و التهاب عصبی را کاهش می‌دهد. چندین ساعت پس از بروز آسیب‌های نخاعی، آستروسیت‌ها در محل آسیب تکثیر و محکم به یکدیگر متصل می‌شوند و زخم‌های آستروسیتی (گلیایی) را تشکیل می‌دهند. این زخم‌ها برای پایه‌گذاری مجدد تمامیت فیزیکی و شیمیایی نخاع مفید می‌باشد، اما از سوی دیگر، مسئول جلوگیری و پیچیدگی‌های ایجاد شده در بازسازی عصبی نیز هستند. از جمله نواحی که به طور شایع در آسیب‌های نخاعی متأثر می‌شود، می‌توان به مهره‌های گردنی و کمری اشاره نمود. آسیب به نورون‌های حرکتی فوقانی، منجر به افزایش رفلاکس، افزایش حجم عضلانی و ضعف عضلانی می‌گردد؛ در حالی که آسیب به نورون‌های حرکتی تحتانی، موجب کاهش رفلاکس، کاهش حجم عضلانی و آتروفی عضلانی می‌شود.

پس از آسیب‌های نخاعی، کل سیستم عصبی باید به دقت بررسی گردد؛ چرا که آسیب به نخاع در سطوح مختلف نادر نیست و شکل ۳ ترکیبی از وقایع پاتوفیزیولوژیک که پس از آسیب‌های نخاعی اتفاق می‌افتد را نشان می‌دهد که شامل فازهای حاد (مانند ادم و خونریزی)، تحت حاد (مانند التهاب) و مزمن (مانند ایجاد حفره) می‌باشد. مکانیزم‌های اولیه و ثانویه آسیب شامل ادم، خونریزی، التهاب، آپوپتوز، نکروز، اگزایتوتوکسیسیته، پراکسیداسیون لیپید، عدم تعادل الکترولیت، ایسکمی/ اسپاسم رگی و انسداد عروق خونی است. در آسیب، الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها می‌میرند و در نتیجه، دمیالیناسیون آکسون و انقطاع انتقال سیناپسی اتفاق می‌افتد. در فازهای تحت حاد و مزمن، یک سری اشکال کیست مانند یا حفره‌ی عدسی شکلی در مرکز نخاع شکل می‌گیرد که در اطراف آن ماکروفازها و آستروسیت‌های هایپر تروفی شده قرار گرفته‌اند.



شکل ۳. استراتژی‌های مختلف آزمایش شده به منظور غلبه بر سدهای ترمیمی

استراتژی‌های به کار رفته در جعبه‌های تیره نشان داده شده‌اند. پیکان‌ها نیز بیان‌کننده اهداف استراتژی به کار رفته می‌باشند.



میلین و آستروسیتی را تشکیل می‌دهد و از ترمیم آکسون‌ها و میلین‌سازی مجدد جلوگیری می‌کند (شکل ۳).

بازسازی نورون‌های سیستم اعصاب مرکزی بالغ، فرایندی یک مرحله‌ای نیست، بلکه نیاز دارد که نورون در ابتدا زنده بماند (جلوگیری از آپوپتوز)، زوایدش را به سمت بافت عصبی اصلی خود گسترش دهد (مهاجرت هدفدار به سوی محل)، میلین‌سازی مجدد انجام دهد و سیناپس تشکیل دهد. از این رو، یک سری وقایع بازسازی (شامل رشد و بقای سلولی) و وقایع غیر بازسازی (همچون فیزیکی و بیوشیمیایی) باید به صورت پشت سر هم عمل کنند تا این که عملکرد نورون‌های آسیب‌دیده را برگردانند (۲۸) (شکل ۳) (جدول ۲).

### برخی مداخلات آزمایشگاهی جهت تسهیل در بهبودی

روش‌های درمانی متعددی برای آسیب‌های نخاعی پیشنهاد شده است (۵۱). وقایع سلولی و مولکولی مشخص شده در شکل ۲، اهداف بالقوه‌ی تسهیل بهبود عصبی را پس از آسیب‌های نخاعی نشان می‌دهد (۵۲). شکل ۳ نیز استراتژی‌های متعددی که به منظور غلبه بر سدهای ترمیمی مورد آزمایش قرار گرفته است (۵۳، ۲۰) را نشان می‌دهد که موارد آن در ادامه آمده است.

۱- ممانعت از کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ و جلوگیری از آسیب‌های عصبی القا شده با موج پتانسیل‌های عمل که در ابتدای فاز آسیب و پیوند سلولی اتفاق می‌افتد تا این که بتوان با این روش به کمبودهای دمی‌لیناسیون و هدایتی غلبه نمود.

۲- جلوگیری/ تجزیه‌ی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، حذف آستروسیت‌ها، عرضه‌ی موضعی نوروتروفین‌ها و هدف قرار دادن مستقیم مکانیزم‌های داخل سلولی به منظور پیشبرد رشد نوریت با بهبود محیط خارج سلولی

۳- بازیابی عملکرد با وارد نمودن سلول‌ها به منظور جایگزینی سلول‌های از دست رفته؛ با این هدف که این بافت‌ها/ سلول‌ها قادر هستند زنده بمانند و جایگزینی را به منظور ایجاد مسیر بازسازی برای نورون‌های بالغ آسیب دیده انجام دهند و در نهایت، انگره می‌شوند یا ترمیم مدار نخاعی را پیش می‌برند و عملکرد را پس از ایجاد ضایعه بازیابی می‌نمایند (۵۴).

۴- قادر ساختن فیبرهای عصبی آسیب ندیده با این قابلیت که رشد ترمیمی یا جوانه‌زنی پهلوی به پهلوی را انجام دهند تا این که با ایجاد یک پل، به شکاف فیزیکی ممانعت‌کننده‌ی حاصل شده در آسیب‌های نخاعی غلبه نمایند. این می‌تواند شامل استفاده از سلول‌ها، بافت جنینی به صورت کلی و مواد/ اسکفلدهای مصنوعی شود که می‌توانند به تنهایی یا همراه با شاخص‌های رشد مختلف به کار گرفته شوند.

این سلول‌ها و سایر سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های ممانعت‌کننده مانند کاندروئیتین سولفات پروتئوگلیکان‌ها (Chondroitin sulfate proteoglycans یا CSPGs) را ترشح می‌کنند که زخم گلیایی را تشکیل می‌دهند و موجبات ایجاد سد فیزیکی و شیمیایی را در مقابل ترمیم ایجاد می‌نمایند.

### سدهای ترمیمی پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی

تاکنون استراتژی‌های متعددی به منظور دستیابی به ترمیم نورون‌های آسیب‌دیده به کار گرفته شده است (۲۹-۲۷)، اما هنوز یک سری سدهایی باقی مانده‌اند که باید به طور رضایت‌بخشی رفع شوند تا این که مطمئن شویم دستکاری‌های آزمایشگاهی به منظور بازسازی و ترمیم پس از آسیب‌های نخاعی موفق خواهد بود (۳۰). از جمله وقایعی که در سطح مولکولی از رشد مجدد آکسون‌ها ممانعت می‌نماید، می‌توان به ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین مشتق از الیگودندروسیت‌های دست نخورده، زواید میلین و CSPGs مرتبط با آستروسیت‌های واکنشگر (Reactive astrocytes) مشتق از زخم گلیایی اشاره نمود. ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین مشتمل بر مولکول‌های Nogo، MAG، 4D، Semaphorin (Sema4D/CD100)، ephrin B32 و نیز زواید یا همان دبری‌های میلینی (Myelin Debris) می‌باشد. بسیاری از آستروسیت‌های ناحیه‌ی آسیب‌دیده به صورت هاپیروتروفیک درمی‌آید و شکل واکنشگری را اتخاذ می‌نماید که در آن مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی ممانعت‌کننده‌ای همچون CSPGs را آزاد می‌کند. Aggrecan، NG2، Phosphacan، Versican، Neurocan، Brevican در دسته‌ی CSPGs جای می‌گیرند. این مواد طبقه‌ای از مولکول‌ها هستند که با یک هسته‌ی پروتئینی متصل به زنجیره‌های بزرگ سولفات شده به نام Glycosaminoglycan (GAG) تشخیص داده می‌شوند (۳۱) (شکل ۲).

وقایع سلولی که پیش‌تر شرح داده شد، در ادامه آمده است. بدین نحو که در اثر بریدگی فیبرهای عصبی و آسیب به بافت‌های مجاور آن، مخروط‌های رشد دیستروفیک توسط پایانه‌های انتهایی آکسون‌های صدمه دیده تشکیل می‌گردند. این مخروط‌ها، کشیدگی‌های بلند بر روی نوریت‌های در حال ترمیم می‌باشند که در جستجوی هدف سیناپسی خود و با حمایت رشته‌های اکتین کشیده می‌شوند. در سیستم عصبی مرکزی به ویژه پس از ایجاد آسیب، محیطی وجود دارد که با ترمیم نورون‌ها و میلین مخالفت می‌نماید. به طور مثال، شاخص‌های رشد دیگر ترشح نمی‌شود. علاوه بر این، زخم‌های گلیایی نیز به سرعت ایجاد می‌گردد که شاخص‌هایی همچون ممانعت‌کننده‌های وابسته به

جدول ۲. استراتژی‌های غلبه بر سدهای ترمیم

منابع	شواهد پایه	مداخله / واسطه‌های بررسی شده	استراتژی	نقصی که باید ترمیم شود.
۳۲	پیش‌بالینی: نجات بافت عصبی و بهبود رفتار	ممانعت‌کننده‌ی کانال سدیم تحت عنوان Tetrodotoxin	ممانعت کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ	نقص دمیالیناسیون یا هدایتی
۳۳	بالینی: آزمایش‌های بالینی فاز II و III دز دانشگاه واشنگتن و آکوردا	ممانعت‌کننده‌ی کانال پتاسیم حساس به ولتاژ تحت عنوان 4AP	ممانعت از سرقت پتانسیل عمل	
۳۴-۳۵	پیش‌بالینی: کارایی را نشان داده است.	سلول‌های غلاف بویایی، الیگودندروسیت‌ها، سلول‌های شوان	پیوند سلول	
۳۶-۳۷	پیش‌بالینی: نجات بافت عصبی و بهبود رفتار با کندروئیتیناز	Chondroitinase ABC	جلوگیری / تجزیه‌ی پروتئین‌های ECM	ممانعت از رشد اعصاب
	بالینی: آزمایش‌های بالینی فاز I و فاز II چند ملیتی و چند مرکزی با استفاده از آنتی‌بادی ضد Nogo-A در بیماران حاد با موفقیت به انجام رسیده است.	آنتی‌بادی IN-1 تحت عنوان ضد Nogo		
۳۸	پیش‌بالینی: با توجه به خطرات مربوط، تنها در آزمایشگاه انجام شده است	اتیدیوم بروماید، اشعه‌ی X، سیتوتوکسین‌های گلیایی	حذف آستروسیت‌ها	
۳۹	پیش‌بالینی: تزریق داخل نخاعی تا حدی موفقیت در ترمیم را در ریشه‌های پشتی قطع شده نشان داد.	BDNF, GDNF, NT-3, NGF	عرضه‌ی موضعی نوروتروفین‌ها	
	GDNF بهترین بهبودی رفتاری، آنا‌تومیکی و عملکردی را نشان داد.			
۴۰-۴۱	پیش‌بالینی: بهبود رشد اعصاب در in-vitro و در نخاع جوندگان	اینوزین، نوکلئوزید پورینی و cAMP	هدف قرار دادن مستقیم مکانیزم‌های داخل سلولی	
	بالینی: AIT-082، مشتق هیپوزانتین سنتتیک که محتوی جزئی از پارآمینوبنزوتیک اسید می‌باشد و تحت عنوان Neotrofin یا NeoTherapeutics نامیده می‌شود، نشان داده شد که جوانه‌زنی آکسون و هم تولید NGF، NT-3 و bFGF را در آستروسیت‌ها در سیستم‌های کشت سلولی و in-vivo افزایش می‌دهد. چهار مرکز بازتوانی این ماده را در مراحل تحت حاد (۲۱ روز پس از ایجاد آسیب) آزمایش کرده‌اند که شامل مراکز Rancho Los Amigos، Thomas Jefferson و Craig, Gaylor می‌باشد.			
۴۲-۴۳	سلول‌هایی که موفقیت را در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند شامل سلول‌های غلاف بویایی، الیگودندروسیت‌ها، سلول‌های شوان و سلول‌های بنیادی می‌باشند.	سلول‌های غلاف بویایی، سلول‌های شوان، سلول‌های شوان	بازیابی عملکرد با وارد کردن سلول‌های از دست رفته در نتیجه‌ی دژنراسیون	از دست رفتن عملکرد
	اطلاعات پیش‌بالینی فراوانی در دسترس می‌باشد که تا حدی بهبودی عملکردی را توسط هر یک از انواع این سلول‌ها نشان داده‌اند، اما تنها تعداد اندکی آزمایش بر روی انسان انجام شده است. از آنجایی که در برخی موارد طراحی آزمایش مناسب نبوده است، اطلاعات کاملی در این خصوص در دسترس نمی‌باشد.	فرآوری شده، لوله‌های پیوندی سلول‌های شوان، گانگلیون		
	ریشه‌ی پشتی، بافت آدرنال، هیبریدوماها، اعصاب محیطی			
۴۴-۴۵	پیش‌بالینی: سلول‌های فیبروبلاستی سینژنیک جوندگان ترانسفکت شده با NGF موفقیت‌هایی را در زمینه‌ی رشد اعصاب و سلول‌هایی که به NT3 پاسخ می‌دهند، نشان داد.	سلول‌های ترانسفکت شده با NGF و NT3	ژن درمانی	اسکار گلیایی / شکاف
	سایر سلول‌های ترانسفکت شده با نوروتروفین‌ها همچون سلول‌های شوان و سلول‌های پیش‌ساز عصبی جنینی نیز تا حدی بهبودی عملکردی و افزایش رشد اعصاب را نشان دادند.			



جدول ۲. استراتژی‌های غلبه بر سدهای ترمیم (ادامه)

منابع	شواهد پایه	مداخله / واسطه‌های بررسی شده	استراتژی	نقصی که باید ترمیم شود.
۴۳، ۴۶	پیش‌بالینی: شواهد امیدبخش بالینی: فقدان شاهد قوی سطح I	پیوندهای سلول، سلول‌های شوان، پیوندهای متعدد اعصاب اینترکوستال، سلول‌های پروژنیتور عصبی انسان، سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی خون بند ناف، سلول‌های بنیادی جنینی بافت جنینی به صورت کلی	اغلب بر شکاف فیزیکی غیر مجاز با فراهم نمودن ماده‌ی پل زنده‌ی مجاز	
۴۲، ۴۷-۴۸	پیش‌بالینی: نتایج امیدبخش با استفاده از پیوندهای نخاع جنینی به داخل نخاع موش، رت و پرمات‌ها گزارش شده است. بالینی: در بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی مزمن واجد سیرنگومیلیا تروماتیک استفاده شده است که به دلیل طراحی ضعیف نتایج کاملی وجود ندارد.	اسکفلد / مواد مصنوعی ابزارهای هدایت آکسونی		
۴۹	پیش‌بالینی: قابلیت افزایش بقای NPCها			
۵۰	اغلب به صورت ترکیبی با سایر استراتژی‌های مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرد. موفقیت‌های حاصل شده در رشد عصب محیطی، ترمیم لوله‌ی عصبی مغز متغیر بوده است. ترمیم عصب محیطی موفقیت بیشتری داشته است. افزایش ترمیم ژن‌های وابسته (c-Jun، GAP-43 و ...) ... حضور سلول‌های شوان (ایجاد میلین، و حتی فراهم کردن مواد غذایی و کمک به هدایت)			

4AP: 4-aminopyridine; ECM: Extracellular matrix; GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor; NGF: Nerve growth factor; NT-3: Neurotrophin-3; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; bFGF: basic Fibroblast growth factor; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; NPC: Neural precursor cells; GAP-43: Growth Associated Protein

آزمایش و فقدان کنترل‌ها، محدود است. قبل از طراحی هر نوع آزمایش بالینی، باید اساس پیچیده‌ی پاتوفیزیولوژی مولکولی آسیب‌های نخاعی در نظر گرفته شود. پیش‌بینی می‌شود که بررسی‌های بالینی در آینده توسط شبکه‌ی همکاری جهانی متشکل از پزشکان، محققان، داروسازان و مهندسان زیست مواد صورت پذیرد تا بتواند مسأله‌ی تسهیل ترمیم و بازسازی پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی را بهتر حل کنند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه تربیت مدرس که در انجام این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، از جناب آقای دکتر وحید پیرحاجاتی سپاسگزاری می‌گردد.

استراتژی‌های مذکور به خوبی گسترش پیدا می‌کند و از نظر ایمنی و کارایی در سطح پیش‌بالینی و حتی در برخی موارد در سطوح بالینی نیز مورد آزمایش قرار گرفته‌اند (۵۵).

### نتیجه‌گیری

درمان‌های آزمایشگاهی بسیاری به مدل‌های حیوانی گسترش پیدا کرده و منجر به بهبودی عملکرد شده است. به ویژه، درمان با سلول‌های بنیادی که قابلیت بالقوه‌ای در تسهیل ترمیم/ بازسازی نخاع پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی دارد. به هر حال، بررسی‌های پیش‌بالینی دارای محدودیت‌های ذاتی است که مرتبط با مکانیزم ایجاد ضایعه یا مدل حیوانی به کار رفته می‌باشد. کارایی گزارش شده در بیشتر آزمایش‌های بالینی منتشر شده نیز به دلیل طراحی ضعیف

### References

- Anderson R, Moses R, Lenherr S, Hotaling JM, Myers J. Spinal cord injury and male infertility-a review of current literature, knowledge gaps, and future research. *Transl Androl Urol* 2018; 7(Suppl 3): S373-S382.
- Qi Z, Middleton JW, Malcolm A. Bowel dysfunction in spinal cord injury. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(10): 47.
- Sweis R, Biller J. Systemic complications of spinal cord injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(2): 8.
- Festoff BW. Designing drugs that encourage spinal cord injury healing. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9(10): 1151-65.
- Karsy M, Hawryluk G. Pharmacologic management of acute spinal cord injury. *Neurosurg Clin N Am* 2017; 28(1): 49-62.
- Chen X, Liu X, Li B, Zhang Q, Wang J, Zhang W, et al. Cold inducible RNA binding protein is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1 $\alpha$  expression and regulated by microRNA-23a. *Int J Biol Sci* 2017; 13(4): 518-31.
- Mousavi SA, Kooshki M, Mehrabi Kooshki A. Physical and mental illness in capable in compare to disable veterans with spinal cord injury. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(145): 831-9. [In Persian].
- Mekki M, Delgado AD, Fry A, Putrino D, Huang V. Robotic rehabilitation and spinal cord injury: A narrative review. *Neurotherapeutics* 2018; 15(3): 604-17.
- Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Evaluating the epigenetic effects of the miR17/92 cluster in noninvasive screening of genetically-based respiratory diseases. *J Mil Med* 2018; 20(1): 116-26. [In Persian].
- Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, Tavallaei M. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness. *Inhal Toxicol* 2015; 27(13): 682-8.
- Ansari MH, Irani S, Edalat H, Amin R, Mohammadi RA. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 3097-103.
- Edalat H, Hajebrabimi Z, Movahedin M, Tavallaei M, Amiri S, Mowla SJ. p75NTR suppression in rat bone marrow stromal stem cells significantly reduced their rate of apoptosis during neural differentiation. *Neurosci Lett* 2011; 498(1): 15-9.
- Edalat H, Hajebrabimi Z, Pirhajati V, Tavallaei M, Movahedin M, Mowla SJ. Exogenous expression of Nt-3 and TrkC genes in bone marrow stromal cells elevated the survival rate of the cells in the course of neural differentiation. *Cell Mol Neurobiol* 2017; 37(7): 1187-94.
- Edalat H, Sadeghizadeh M, Jamali Zavarehei M. Codon 12 K-ras mutation detection in Iranian patients with colorectal cancer using PCR-RFLP method. *Modares J Med Sci* 2010; 9(2): 33-8. [In Persian].
- Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Severe decline in Mir-20a and Mir-92a in the context of the Mir-17-92 cluster: Ideal biomarkers of various COPD subtypes. *Acta Med Iran* 2019; 57(1):17-26.
- Christopher and Dana Reeve Foundation. One degree of separation: paralysis and spinal cord injury in the united states. Short Hills, NJ: Christopher and Dana Reeve Foundation; 2009.
- Farry A, Baxter D. The incidence and prevalence of spinal cord injury in canada: overview and estimates based on current evidence. Vancouver, BC, Canada: Rick Hansen Institute; 2011.
- Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 2006; 44(9): 523-9.
- Volarevic V, Erceg S, Bhattacharya SS, Stojkovic P, Horner P, Stojkovic M. Stem cell-based therapy for spinal cord injury. *Cell Transplant* 2013; 22(8): 1309-23.
- Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury - Are we there yet? *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 120: 41-9.
- Cho N, Hachem LD, Fehlings MG. Spinal cord edema after spinal cord injury: From pathogenesis to management. In: Badaut J, Plesnila N, editors. Brain

- Edema. San Diego, CA: Academic Press; 2017. p. 261-75.
22. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: A review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2018; 30(1): 1-18.
  23. Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Zafar A, Khan MA, Suriya SS, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury. *Neurosurg Rev* 2018.
  24. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: A nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2011; 71(2): 281-99.
  25. Okada S. The pathophysiological role of acute inflammation after spinal cord injury. *Inflammation and Regeneration* 2016; 36(1): 20.
  26. Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 98.
  27. McIntyre A, Benton B, Janzen S, Iruthayarajah J, Wiener J, Eng JJ, et al. A mapping review of randomized controlled trials in the spinal cord injury research literature. *Spinal Cord* 2018; 56(8): 725-32.
  28. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A, Seifalian AM. translational regenerative therapies for chronic spinal cord injury. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6).
  29. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration. *Neurosurgery* 2017; 80(3S): S9-S22.
  30. Ahuja CS, Martin AR, Fehlings M. Recent advances in managing a spinal cord injury secondary to trauma. *F1000Res* 2016; 5.
  31. Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(8): 617-27.
  32. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR. 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline reduces glial loss and acute white matter pathology after experimental spinal cord contusion. *J Neurosci* 1999; 19(1): 464-75.
  33. Hulsebosch CE, Hains BC, Waldrep K, Young W. Bridging the gap: From discovery to clinical trials in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2000; 17(12): 1117-28.
  34. Lu J, Ashwell K. Olfactory ensheathing cells: Their potential use for repairing the injured spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(8): 887-92.
  35. Xu XM, Chen A, Guenard V, Kleitman N, Bunge MB. Bridging Schwann cell transplants promote axonal regeneration from both the rostral and caudal stumps of transected adult rat spinal cord. *J Neurocytol* 1997; 26(1): 1-16.
  36. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 2002; 416(6881): 636-40.
  37. Zorner B, Schwab ME. Anti-Nogo on the go: from animal models to a clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1198(Suppl 1): E22-E34.
  38. McGraw J, Hiebert GW, Steeves JD. Modulating astrogliosis after neurotrauma. *J Neurosci Res* 2001; 63(2): 109-15.
  39. Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature* 2000; 403(6767): 312-6.
  40. Benowitz LI, Goldberg DE, Madsen JR, Soni D, Irwin N. Inosine stimulates extensive axon collateral growth in the rat corticospinal tract after injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(23): 13486-90.
  41. Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Adv Physiol Educ* 2002; 26(1-4): 238-55.
  42. Zompa EA, Cain LD, Everhart AW, Moyer MP, Hulsebosch CE. Transplant therapy: Recovery of function after spinal cord Injury. *J Neurotrauma* 1997; 14(8): 479-506.
  43. Sarda K, Chhabra HS. Cellular Transplantation for human spinal cord injury: An overview. In: Chhabra HS, editor. *Textbook on comprehensive management of spinal cord*. New Delhi, India: Wolters Kluwer; 2015. p. 1048-58.
  44. Grill R, Murai K, Blesch A, Gage FH, Tuszynski MH. Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 1997; 17(14): 5560-72.
  45. Murray M, Fischer I. Transplantation and gene therapy: combined approaches for repair of spinal cord injury. *Neuroscientist* 2001; 7(1): 28-41.
  46. Lammertse DP, Jones LA, Charlifue SB, Kirshblum SC, Apple DF, Ragnarsson KT, et al. Autologous incubated macrophage therapy in acute, complete spinal cord injury: results of the phase 2 randomized controlled multicenter trial. *Spinal Cord* 2012; 50(9): 661-71.
  47. Falci S, Holtz A, Akesson E, Azizi M, Ertzgaard P, Hultling C, et al. Obliteration of a posttraumatic spinal cord cyst with solid human embryonic spinal cord grafts: first clinical attempt. *J Neurotrauma* 1997; 14(11): 875-84.
  48. Thompson FJ, Reier PJ, Uthman B, Mott S, Fessler RG, Behrman A, et al. Neurophysiological assessment of the feasibility and safety of neural tissue transplantation in patients with syringomyelia. *J Neurotrauma* 2001; 18(9): 931-45.
  49. Johnson PJ, Tatar A, McCreedy DA, Shiu A, Sakiyama-Elbert SE. Tissue-engineered fibrin scaffolds containing neural progenitors enhance functional recovery in a subacute model of SCI. *Soft Matter* 2010; 6(20): 5127-37.
  50. Hollis ER. Axon guidance molecules and neural circuit remodeling after spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 2016; 13(2): 360-9.
  51. Aasdi A, Erfanian Omidvar A. Restoring the stepping-like movement in spinal rat by electrical micro-stimulation of motor primitive blocks. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(250): 1324-8. [In Persian].
  52. Liu NK, Xu XM. Neuroprotection and its molecular mechanism following spinal cord injury. *Neural Regen Res* 2012; 7(26): 2051-62.
  53. Cheriyan T, Ryan DJ, Weinreb JH, Cheriyan J, Paul JC, Lafage V, et al. Spinal cord injury models: A review. *Spinal Cord* 2014; 52(8): 588-95.
  54. Edalat H. Cell therapy and gene therapy in spinal cord injuries. *J Isfahan Med Sch* 2019; 36(501): 1297-307. [In Persian].
  55. Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: Novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med* 2016; 5(7): 914-24.

## Biochemical and Cellular Events in Spinal Cord Injury: From Pathophysiology to Treatment

Houri Edalat<sup>1</sup> 

### Review Article

#### Abstract

No definite treatment has been reported thus far for spinal cord injuries (SCI) that is mainly due to its complex nature and pathophysiology, specifically in chronic stages of the disease. The disease imposes lots of financial and psychological costs to the families and society. From pathophysiological aspects, the disease can be divided into two phases of primary and secondary injuries. The primary damage begins with an initial lesion which -during a series of secondary molecular events in the form of a cascade- produces a large cavity in the initial damaged area called glial scar. The glial scar creates a physical and chemical barrier against repairing the injured spinal cord. In fact, there are many barriers against recovery of neurons that regenerative treatment strategies have to overcome. Many of methods suggested to cure SCI have been shown to be successful in vitro and pre-clinical studies, and have not reached clinical trial phases. This review study provides some of the latest strategies shown to be effective for treatment of SCI.

**Keywords:** Spinal cord injury, Treatment, cellular aspects, Molecular models

**Citation:** Edalat H. **Biochemical and Cellular Events in Spinal Cord Injury: From Pathophysiology to Treatment.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(521): 316-27.

1- PhD in Molecular Genetics, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
**Corresponding Author:** Houry Edalat, Email: h597782@yahoo.com