

سیگنالینگ mTOR (mechanistic target of rapamycin) در بیماری‌های استحاله عصبی

حمیدرضا صادق نیا^{*۱،۲،۳}

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

حمیدرضا صادق نیا: sadeghniahr@mums.ac.ir

چکیده

هدف: مطالعات نشان داده است که مسیر سیگنالینگ mechanistic target of rapamycin (mTOR) در بیماری‌های استحاله عصبی دارای اهمیت ویژه بوده و نقش آن در کنترل مسیر مشترک در این بیماری‌ها یعنی مرگ سلولی شرح داده شده است. البته با توجه به نقش ویژه آن در حیات و تنظیم متابولیسم سلولی، تنظیم و مدولاسیون فعالیت mTOR بدون بروز عوارض جانبی نخواهد بود. به‌طور کلی می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که در بیماری آلزایمر (AD) فعالیت mTOR افزایش یافته و در بیماری پارکینسون (PD) و بیماری هانتینگتون (HD) فعالیت mTOR کاهش می‌یابد. در خصوص AD مطالعات نشان داده است که فعالیت mTOR در نورون‌های pro-BDNF افزایش یافته و در نورون‌های آپوپتوتیک کاهش می‌یابد. در PD افزایش بیان فاکتور REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1) مسئول اصلی مهار فعالیت mTOR می‌باشد. در بیماری هانتینگتون در مراحل اولیه و بدون علامت بیماری، فعالیت mTOR افزایش یافته ولی با علامت‌دار شدن بیماری معکوس می‌گردد. در خصوص تمام بیماری‌های استحاله عصبی ذکر شده در بالا، مهار mTOR در مدل‌های آزمایشگاهی دارای اثرات درمانی می‌باشد که عمدتاً از طریق تشدید اتوفاژی در پاک‌سازی و تخریب رسوبات پروتئینی نامحلول و نامطلوب می‌باشد. در حقیقت نشان داده شده است که استفاده از عوامل درمانی به‌منظور تشدید اتوفاژی از مسیرهای وابسته به mTOR و یا غیروابسته به آن در کنترل این بیماری‌های نورودژنراتیو دارای اهمیت ویژه است. با این حال تحریک اتوفاژی بایستی کنترل شده و با توجه به شدت بیماری صورت گیرد. به‌خصوص در بیماری آلزایمر که بیشتر مطالعات در مورد آن انجام شده است. در بیماری MS نیز بایستی توجه کرد اصلاح پاتولوژی بیماری با هدف گرفتن مسیر سیگنالینگ mTOR به سختی امکان‌پذیر است، چراکه mTOR در تنظیم فعالیت سلول‌های T رگولاتوری (T_{reg}) و بقای سلول‌های اولیگودندرست و پیش‌سازهای آن (OLPs) نقش ویژه‌ای دارد. در نهایت بایستی توجه داشت که ترکیبات دارویی خاص مهارکننده mTOR محدود هستند و راپامایسین (و سایر راپالوگ‌ها) نیز در مصارف طولانی‌مدت دارای عوارض می‌باشند. با این حال هدف قرار دادن سایر پلتفرم‌های مولکولی تعدیل‌کننده فعالیت mTOR همانند Rheb و Rhes، GTPase می‌توانند در کنترل بیماری‌های AD، PD و HD دارای اهمیت درمانی باشند.

واژه‌های کلیدی: mTOR، استحاله عصبی



The mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in neurodegenerative diseases

Hamid R. Sadeghnia^{*1,2,3}

1- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Division of Neurocognitive Sciences, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Hamid R. Sadeghnia: sadeghniahr@mums.ac.ir

Introduction: All the data reported on the mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway in the various neurodegenerative diseases show the complexity of this signaling pathway in the same process, that is, neuronal loss. Moreover, its essential role in cellular life makes it difficult to modulate its activation without adverse consequences. However, we can retain that mTOR is activated in Alzheimer's disease (AD) and hypoactivated in Parkinson's disease (PD) and in Huntington's disease (HD). For AD, studies raise the kinetics of evolution of the activation of mTOR: an increase in pro-BDNF neurons and inhibition of mTOR in neurons during apoptosis. For PD, overexpression of REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1) as mTOR inhibitor is the major factor responsible for the inhibition of mTOR. Surprisingly, in presymptomatic HD, neurons harbor an mTOR hyperactivation that is inversed with disease onset. For these neurodegenerative diseases, the beneficial effects of mTOR inhibition are widely demonstrated in experimental models of these diseases, especially as this inhibition would stimulate autophagy required for the degradation of aberrant proteins. The combination of therapeutic agents targeting the autophagy enhancement in mTOR-dependent and mTOR-independent manners seems promising. However, the autophagy stimulation must proceed carefully and could be dependent on the disease severity, particularly in AD and not really explored in other diseases. For multiple sclerosis (MS), it seems to be very difficult to use in correcting this pathologic process by targeting the mTOR pathway because it is involved in regulating Treg cells but also in the survival of oligodendrocytes (OL) and oligodendrocytes progenitor cells (OLPs) and regeneration of axonal myelination. Finally, the specific molecules inhibiting mTOR remain limited and rapamycin (and other rapalogs) harbors side effects already known and will not be an adequate therapeutic agent for chronic use. However, other molecular platforms should be considered to modulate mTOR activity, such as GTPase, Rhes, and Rheb, which are particularly implied in AD, PD, and HD.

Keywords: mTOR, neurodegenerative diseases

