

ZHIVAR

ژيوار / هفته نامه انجمن علمی زيست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۱۴ / مطالب برگزیده تابستان



صاحب امتیاز:

انجمن علمی زیست شناسی
دانشگاه شاهد

مدیر مسئول:

مهدی ادریسیان

سردبیر:

محمد صدرا محمدی

دبیر تحریریه:

سید علی حسینی



ژیوار، واژه ای ایرانی به معنای زندگی و حیات است...

مدیر علمی - موضوعی:

سید علی حسینی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

مشاور ارشد علمی:

مهدی ادریسیان

کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد

مشاور محتوایی:

محمد صالح حاجی نصراله

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

طراح گرافیک:

محمد صدرا محمدی

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

هیئت تحریریه:

نگار سادات نادمی

دکترای ژنتیک مولکولی دانشگاه Istanbul Kültür University

دانیال یوسف بیگی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

مریم السادات موسوی مجاب

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

مریم اوصانلو خرمدره

کارشناسی ارشد زیست شناسی تکوینی دانشگاه خوارزمی

نیایش تاج الدینی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه علم و فرهنگ

مریم السادات موسوی مجاب

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

آناهیتا قاسمی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد مشهد

فاطمه سبزی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

فهرست

- ۶ از تروماتاتوارث
۹ فیتوشیمیایی ها
۱۵ تشخیص سرطان با چشمان ماشینی
۲۱ پزشکی بازساختی
۲۸ فروپتوزیس

از تروما تا توارث: چگونه جنگ، خشونت و قحطی در ژن ها حک می شوند؟ نوشته شده توسط دانیال یوسف بیگی

مقدمه

مکانیسم های اپی ژنتیک یکی از حوزه های نوظهور و میان رشته ای در زیست شناسی و علوم اجتماعی است که به بررسی تاثیر تجربیات Traumatic (مانند جنگ، خشونت یا قحطی) بر بیان ژن ها و انتقال این تغییرات به نسل های بعدی می پردازد.

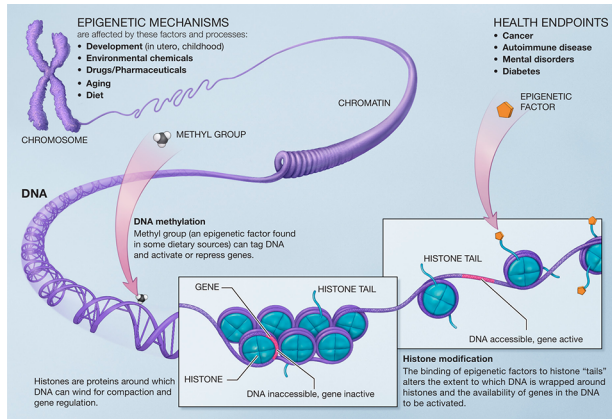
اپی ژنتیک به تغییرات در بیان ژن ها اشاره دارد که بدون تغییر در توالی DNA رخ می دهند و می توانند تحت تاثیر عوامل محیطی (مانند استرس، تغذیه یا تروما) قرار گیرند. این تغییرات شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و نقش RNA های غیر کدکننده است.

تروماهای بین نسلی به پدیده ای گفته می شود که در آن پیامدهای روان شناختی یا فیزیولوژیکی ناشی از تجربیات تروماتیک (مانند جنگ، قحطی، نسل کشی یا برده داری) از والدین یا نسل های پیشین به نسل های بعدی منتقل می شود؛ حتی اگر نسل جدید، خود آن رویدادها را تجربه نکرده باشد.

1. مکانیسم های انتقال اپی ژنتیک تروما:

• متیلاسیون DNA :

استرس شدید می تواند باعث افزایش متیلاسیون در ژن های تنظیم کننده کورتیزول (هورمون استرس) شوند. این تغییر می تواند به اسپرم یا تخمک منتقل شود و پاسخ به استرس را در نسل بعد تغییر دهد. مطالعات روی بازماندگان هولوکاست و قحطی هلند نشان داده اند که فرزندان این افراد الگوهای متیلاسیون DNA متفاوتی در ژن های مرتبط با استرس (مانند ژن گلوکوکورتیکوئید گیرنده، NR3C1) دارند. این تغییرات می تواند منجر به افزایش حساسیت به اختلالات اضطرابی یا متابولیک در نسل های بعد شود.



• تغییرات در اسپرم و تخمک:

تحقیقات روی مدل های حیوانی (مانند موش ها) نشان داده اند که قرار گرفتن در معرض استرس مزمن می تواند باعث تغییرات اپی ژنتیک در اسپرم شود که به نسل های بعد منتقل می شود.



برای مثال، موش های نری که در معرض استرس قرار گرفته اند فرزندان با رفتارهای افسردگی و اختلال در پاسخ استرس داشتند.

• نقش RNAهای کوچک (sRNAs):

برخی مطالعات نشان می دهند که RNAهای کوچک موجود در اسپرم می توانند اطلاعات مربوط به تجربیات استرسزا را به نسل بعد منتقل کنند.

• تغییرات در میکروبیوم مادر:

استرس مادر می تواند روی میکروبیوم روده او تاثیر بگذارد، که این هم به نوزاد منتقل می شود و برسیستم ایمنی-عصبی او اثر می گذارد.

2. مطالعات و شواهد تجربی:

• بازماندگان هولوکاست:

فرزندان بازماندگان هولوکاست سطوح پایین تری از متیلاسیون در ژن FKBP5 (ژن مرتبط با تنظیم استرس) داشتند که با افزایش خطر اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) مرتبط است.

• قحطی هلند (1944-1945):

کودکانی که در دوران قحطی متولد شدند، در بزرگسالی افزایش خطر چاقی، دیابت و اسکیزوفرنی داشتند تغییرات اپی ژنتیک در ژن IGF2 (ژن رشد) در این افراد مشاهده شد.

• جنگ ویتنام و فرزندان سربازان:

برخی مطالعات نشان می دهند که فرزندان سربازان مبتلا به PTSD الگوهای متیلاسیون غیرطبیعی در ژن های مرتبط با سیستم ایمنی و استرس دارند.

• نسل کشی رواندا یا خشونت های اجتماعی در آمریکای لاتین:

مطالعات نشان داده است که نوه های کسانی که دچار نسل کشی یا جنگ شده اند، نرخ بالاتری از اختلال اضطراب یا PTSD دارند.

• آزمایش روی موش ها (ترس از بوی خاص):

در یک آزمایش معروف، موش ها را شرطی کردند تا با بوی گیلان بلرزند (با شوک الکتریکی همراه شد). فرزندان و نوه های این موش ها بدون هیچ آموزشی از همان بو می ترسیدند. این ترس با تغییرات اپی ژنتیکی در ژن های مرتبط با گیرنده های بویایی منتقل شده بود.

3. نقدها و چالش ها:

• اثبات علیت: دشوار است که دقیقا بگوییم که آیا تغییرات اپی ژنتیکی ناشی از ترومای نسل قبل هستند یا سایر عوامل.

• تفکیک زیست از اجتماع: عوامل محیطی و اجتماعی

هم می توانند باعث نتایج مشابهی شوند، پس تمایز نسل زیستی از تربیت سخت است.

• قابل برگشت بودن: برخی تغییرات اپی ژنتیکی قابل بازگشت هستند، اما هنوز دقیق نمیدانیم چگونه.

4. اهمیت موضوع در پزشکی، روان شناسی و سیاست گذاری اجتماعی:

• پزشکی: کمک به درک علل بیماری های مزمن و روان.

• روان شناسی: توسعه درمان های مبتنی بر درک ریشه های ژنتیکی - اپی ژنتیکی تروما.

• سیاست اجتماعی: ضرورت حمایت اجتماعی از گروه هایی با تاریخچه تروما (مانند مهاجران جنگ زده، بازماندگان نسل کشی یا اقلیت ها).

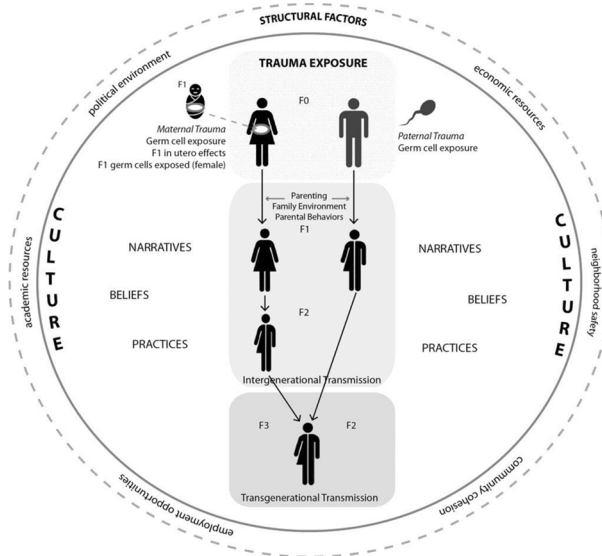
4. آسیب های بین نسلی ناشی از درگیری های کوتاه مدت و بلند مدت:

این آسیب ها با بهبود پس از جنگ در اقتصاد، جوامع و سیستم های بهداشتی و آموزشی کاهش می یابد. با این حال، در درگیری های طولانی مدت این آسیب ها با درگیری های مداوم تشدید می شوند و یک اثر ترکیبی ایجاد می کنند که در آن اثرات فوری درگیری با اثرات بلند مدت و بین نسلی ترکیب می شود.

5. جمع بندی:

اپی ژنتیک نشان می دهد که تاریخ نه تنها در کتاب ها، بلکه در بدن ما ثبت می شود. این کشف، درک ما از وراثت، بیماری های روانی و حتی عدالت اجتماعی را متحول کرده است. همچنین این حوزه تحقیقاتی نشان می دهد که تجربیات تروماتیک می تواند نه تنها بر روان و بدن فرد، بلکه بر سلامت نسل های بعد نیز تغییر بگذارد.

درک این مکانیسم ها می تواند به سیاست های عمومی بهتر (مانند برنامه های حمایتی برای بازماندگان جنگ) و درمان های هدفمند (مانند مداخلات اپی ژنتیک) بینجامد.



شکل ۲. انتقال بین نسلی اثرات بیولوژیکی تروما

منابع:

1. Lehrner, Amy & Yehuda, Rachel. (2018). Cultural trauma and epigenetic inheritance .1 .Development and Psychopathology. 30. 1-15. 10.1017/S0954579418001153
2. Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2016). Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 .methylation. Biological Psychiatry, 80(5), 372-380
3. Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., Slagboom, P. E., & Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(44), 17046-17049
4. Szyf, M. (2015). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. Trends in Molecular Medicine, 21(2), 134-144
5. Turecki, G., & Meaney, M. J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. Biological Psychiatry, 79(2), 87-96
6. Yehuda, R., & Lehrner, A. (2018). Intergenerational transmission of trauma effects: Putative role of epigenetic mechanisms. World Psychiatry, 17(3), 243-257
7. Devakumar, D., Birch, M., Osrin, D., Sondorp, E., & Wells, J. C. K. (2014). The intergenerational effects of war on the health of children. BMC Medicine, 12, 57

فیتوشیمیایی‌ها

عوامل نوظهور در پیشگیری و درمان سرطان

نوشته شده توسط نگار سادات نادمی - مریم اصانلو خرمدره - ریحانه قاسمی - مریم السادات موسوی مجاب

چکیده

گیاهان به عنوان منابع شگفت انگیز ترکیبات فیتوشیمیایی^۱ شناخته می‌شوند که از سلامت انسان حمایت می‌کنند. تغییرات سبک زندگی موجب افزایش نرخ ابتلا به بیماری‌های انسانی، به ویژه سرطان، شده است. آمارهای جهانی نشان می‌دهد که سرطان با ایجاد 10 میلیون مورد مرگ در سراسر جهان، بسیار خطرناک است. از زمان‌های باستان، درمانگران سنتی از فیتوشیمیایی‌ها به عنوان درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده کرده‌اند. مطالعات اخیر اثربخشی انواع مختلف فیتوشیمیایی‌ها را در درمان سرطان نشان داده‌اند.

فیتوشیمیایی‌ها چه هستند؟

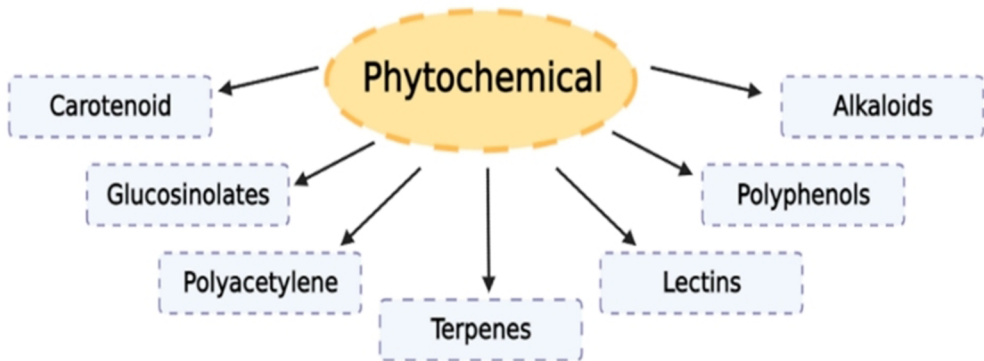


(تصویر ۱) فیتوشیمیایی‌ها ترکیباتی هستند که در مواد غذایی گیاهی یافت می‌شوند. اصطلاحی که برای مصرف‌کنندگان آشناتر است، فیتونوترینت‌ها (مواد مغذی گیاهی) می‌باشد. در حالی که برخی ترکیبات گیاهی ممکن است تأثیر کمی بر بدن ما داشته باشند، بسیاری از آن‌ها هنگام مصرف فعال از نظر زیستی بوده و برای سلامتی مفید هستند.

فیتوشیمیایی‌ها یا متابولیت‌های ثانویه موادی زیستی هستند که توسط گیاهان تولید می‌شوند. در طول چرخه زندگی، گیاه متابولیت‌های اولیه ای^۲ تولید میکند که مسئول رشد ساختار گیاهی هستند. این ترکیبات شامل کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، اسیدهای چرب و سایر اجزای دیواره سلولی می‌شوند که سلول‌های گیاهی را می‌سازند و در فرآیندهایی مانند فتوسنتز و تنفس نقش دارند.



علاوه بر این، زمانی که گیاه با شرایط نامساعد محیطی (تنش های زیستی یا غیرزیستی) مواجه می شود، سلول های آن انواع متابولیت های ثانویه^۳ را که از متابولیت های اولیه مشتق شده اند، تولید می کنند. این ترکیبات اثرات فیزیولوژیک و بوم شناختی دارند و توان رقابت گیاه را در شرایط تنش افزایش می دهند. از سوی دیگر، متابولیت های ثانویه می توانند در انجام وظایف فیزیولوژیک مانند همزیستی، گرده افشانی و سایر فرآیندهای مهم نقش داشته باشند. این ترکیبات ساختار و عملکرد پیچیده ای دارند و بر اساس ماهیت شیمیایی و کارکردشان عمدتاً به دسته های زیر تقسیم میشوند: کاروتنوئیدها^۴، آلکالوئیدها^۵، پلی فنولها^۶، لکتینها^۷، تریپنها^۸، پلی آستیلنها^۹، گلوکوزینولاتها^{۱۰}.



(تصویر ۲) فیتوشیمیایی ها به گروه های بالا تقسیم می شوند.

هر گروه از فیتوشیمیایی ها دارای فعالیت زیستی منحصر به فرد هستند به عنوان مثال فلاونوئیدها باگیرنده های هسته و غشاء تعامل داشته و برمسیرهای متابولیک تأثیر می گذارند. فلاونوئیدها یکی از بزرگ ترین گروه های پلی فنولها هستند عمدتاً در میوه ها، سبزیجات و چای یافت می شوند. دارای خواص آنتی اکسیدانی اند و توانایی در تنظیم مسیرهای انتقال پیام سلولی دارند واز ترکیبات تقویت کننده عملکرد سیستم ایمنی شناخته می شوند. گلوکوزینولاتها^{۱۰} پیش ساز ترکیبات زیست فعالی هستند که در سبزیجات چلیپایی مانند بروکلی، کلم پیچ و گل کلم وجود دارند و اثرات پیش گیرانه در برابر انواع مختلف سرطان از طریق مهار آنزیم های فعال کننده مواد سرطانزا و القای آنزیمهای سم زدا اعمال می کنند. از مزایای استفاده از فیتوشیمیایی ها می توان به سمیت کمتر نسبت به داروهای شیمی درمانی متداول، دسترسی آسان، و امکان ترکیب با درمان های استاندارد اشاره کرد.

۳- Secondary metabolites

۴- Carotenoid

۵- Alkaloids

۶- Polyphenols

۷- Lectins

۸- Terpenes

۹- Polyacetylene

۱۰- Glucosinolates

فیتوشیمیایی ها چگونه با سرطان مبارزه می کنند؟

مسیرهای آپوپتوز^{۱۱} یا همان مرگ برنامه ریزی شده سلولی یکی از مهم ترین راهکارهای طبیعی بدن برای حذف سلول های غیرطبیعی و سرطانی هستند و فیتوشیمیایی ها با تنظیم این مسیرها در مقابله با سرطان نقش کلیدی ایفا می کنند. مواد فیتوشیمیایی می توانند مسیرهای داخلی^{۱۲} وابسته به میتوکندری و کاسپاز 9 و مسیرهای خارجی^{۱۳} وابسته به گیرنده های مرگ مانند FAS و کاسپاز 8 آپوپتوز را فعال کنند. این ترکیبات با چند مکانیسم عمل می کنند:

1. افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن^{۱۴} که می تواند استرس اکسیداتیو ایجاد کند و مسیر آپوپتوز را تحریک کند.
2. تغییر در فعالیت پروتئین های پروآپوپتوتیک مانند Bax و مهار پروتئینهای ضدآپوپتوتیک مانند Bcl-2 که تعادل مرگ یا بقا را به سمت مرگ سلول سوق می دهند.
3. فعالسازی آنزیم های کاسپاز که مسئول اجرای فرایند آپوپتوز هستند.
4. ایجاد استرس در شبکه آندوپلاسمی^{۱۵} که باعث فعال شدن مسیرهای آپوپتوز مرتبط با این استرس می شود.
5. تنظیم چرخه سلولی و میکروRNAها که در کنترل بقای سلول و حساسیت به مرگ برنامه ریزی شده نقش دارند.

به عنوان مثال آلکالوئیدهای وینکا مانند وینکریستین^{۱۶} و لوموستین^{۱۷} در سلول های سرطان پستان BCap37 و سلولهای تومور اپیدرموئید KB نقش مهمی در القای آپوپتوز ایفا می کنند. نکته قابل توجه این است که این آپوپتوز القا شده توسط این ترکیبات بدون ایجاد وقفه در مرحله G2/M چرخه سلولی اتفاق می افتد، به عبارتی این روند مرگ سلولی مستقل از توقف چرخه سلولی است. سیلیبینین^{۱۸} و کورکومین^{۱۹} هر دو ترکیبات طبیعی و مهمی هستند که نقش مؤثری در مهار رشد سلولهای سرطانی دارند. سیلیبینین یک ترکیب فلاونولیگنان که از گیاه خار مریم استخراج شده و با خاصیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی خود، رشد سلول های سرطانی را کاهش می دهد. همچنین می تواند بیان میکروRNAهای تنظیم کننده آپوپتوز و چرخه سلولی مانند miR-21 را مهار کند که این امر به افزایش بیان پروتئین های ضدسرطان مانند PTEN و فعال سازی مسیر آپوپتوز کمک می کند. سیلیبینین موجب القای آپوپتوز در سلول های سرطانی از جمله سرطان سینه شده و باعث توقف چرخه سلولی در این سلول ها می گردد. از دیگر ترکیبات مهم کورکومین، ماده فعال در زردچوبه، ترکیبی ضدالتهابی، آنتی اکسیدان و ضدسرطان است که از طریق مهار مسیرهای سیگنال دهی کلیدی مانند NF- κ B و Wnt/ β -catenin^{۲۰}، رشد و تکثیر سلول های سرطانی را متوقف می کند. این ترکیب موجب القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در سلولهای سرطانی می شود و با مهار فرآیند رگزایی و متاستاز، از پیشرفت سرطان جلوگیری می کند. کورکومین توانایی کاهش استرس اکسیداتیو را دارد و می تواند سیستم ایمنی را تقویت کند تا سلول های سرطانی را بهتر شناسایی و نابود کند. بنابراین، فیتوشیمیایی ها با مکانیسم های مختلف، قادرند سلول های سرطانی را حذف کرده و به مقابله با مقاومت نسبت به شیمی درمانی کمک کنند؛ این ویژگی ها، فیتوشیمیایی ها را به گزینه های امید بخشی در درمان سرطان تبدیل کرده اند.

۱۱- Apoptosis ۱۶- Vincristine

۱۲- Intrinsic apoptotic pathway ۱۷- Lomustine

۱۳- Extrinsic pathways ۱۸- Sillibinin

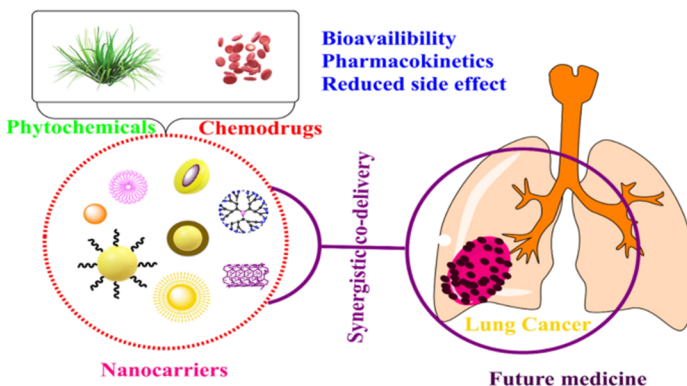
۱۴- Reactive Oxygen Species (ROS) ۱۹- Curcumin

۱۵- Endoplasmic Reticulum (ER)

۲۰- Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

فرصت‌ها و محدودیت‌های استفاده از فیتوشیمیایی‌ها در درمان سرطان

همانطور که در قسمت‌های قبل اشاره شد در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیری در درمان سرطان رخ داده است؛ اما مشکلاتی همچون مقاومت دارویی، عوارض جانبی شدید، متاستاز و عود مجدد تومور همچنان مانع کنترل مؤثر این بیماری مرگبار هستند. در این راستا، فیتوشیمیایی‌های طبیعی مانند فلاونوئیدها، استیلبن‌ها، کاروتنوئیدها و آنتراکینون‌ها به دلیل پتانسیل قوی ضد سرطانی خود، مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند. با این وجود، محدودیت‌هایی از قبیل ناپایداری شیمیایی، حلالیت پایین و نیم عمر کوتاه در گردش خون، استفاده بالینی از این ترکیبات را با چالش مواجه کرده است. برای رفع این محدودیت‌ها، فناوری نانو، به ویژه سیستم‌های حامل چربی‌پایه مانند نانوکپسول‌ها و لیپوزوم‌ها، به منظور افزایش پایداری، تحویل هدفمند و اثرگذاری سیستمیک فیتوشیمیایی‌ها، به کار گرفته شده است. در ادامه این رویکرد، توسعه فیتونانوداروها، یعنی کاربرد نانوحامل‌ها برای انتقال فیتوشیمیایی‌ها، به منظور هدف‌گیری دقیق‌تر ریزمحیط توموری و سلول‌های بنیادی سرطانی، توانسته است محدودیت‌های فارماکوکینتیک و زیست‌دسترس‌پذیری این ترکیبات را تا حد قابل توجهی کاهش دهد. چنین فناوری‌هایی علاوه بر افزایش اثرگذاری، مقاومت دارویی را نیز کاهش داده و پاسخ ایمنی بدن نسبت به تومور را تقویت می‌کنند. از سوی دیگر، این روش‌ها به عنوان راهکاری نوین در پر کردن خلأهای درمانی موجود شناخته شده‌اند که می‌توانند ترکیبات طبیعی را به گزینه‌ای مؤثرتر و کارآمدتر در مقابله با سرطان تبدیل کنند. یکی از نمونه‌های برجسته در این حوزه، استفاده از متفورمین به همراه فیتوشیمیایی‌ها در حامل‌های نانو سطح تزئین شده است. متفورمین که به عنوان داروی ضد دیابت شناخته می‌شود، اخیراً به دلیل خاصیت‌های ضدسرطانی و ایمنی زیستی بالا، به عنوان داروی باز توزیع شده در درمان سرطان مطرح شده است. ترکیب آن با فیتوشیمیایی‌های زیست‌سازگار و دارای خاصیت ضدسرطان، ضمن افزایش اثربخشی درمان، از طریق فناوری نانو، بهبود قابل توجهی در توزیع دارویی و ورود سلولی ایجاد می‌کند. هرچند بیشتر شواهد تاکنون از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی به دست آمده، اما پیشرفت‌های کنونی نشان می‌دهد که انجام آزمایش‌های بالینی کنترل شده، کلید تسریع استفاده تجاری و بالینی این ترکیبات است. چالش‌های عمده‌ای دیگر همچون زیست‌دسترس‌پذیری پایین، نتایج متناقض تحقیقات و عدم علاقه کافی صنعت دارویی به توسعه این ترکیبات، مانع پیشرفت کامل این حوزه شده است. در این راستا، مفهوم اثر هم‌افزایی (Synergism) ترکیب چند فیتوشیمیایی با هم یا در کنار داروهای دیگر، به عنوان راهکاری برای افزایش اثربخشی مطرح شده است.



(تصویر ۳) حمل همزمان فیتوشیمیایی‌ها و داروهای شیمی‌درمانی به‌واسطه نانوحامل‌ها: راهبردی نوظهور برای مقابله سیستماتیک با سرطان ریه



مسیرهای سیگنال‌دهی نظیر Nrf2-EpRE و متابولیسم میکروبیوتا نیز به عنوان مکانیزم‌های احتمالی اثرات شیمی‌پیشگیری این ترکیبات، به تدریج روشن‌تر شده‌اند. به رغم این پیشرفت‌ها، نیاز به تحقیقات دقیق‌تر و ارزیابی‌های بالینی گسترده‌تر برای اثبات ایمنی و کارایی فیتوشیمیایی‌ها همچنان محسوس است. مرور داده‌های اپیدمیولوژیک و نتایج آزمایشات بالینی نیز تأیید می‌کند که مصرف بالای فیتوشیمیایی‌ها و افزایش سطح سرمی آن‌ها در بسیاری از سرطان‌ها با کاهش نسبی خطر ابتلا همراه است. اما نتایج متناقض آزمایش‌های بالینی، برخی از آن‌ها را به دلیل نگرانی‌های ایمنی یا فقدان شواهد قوی، متوقف کرده است. بنابراین، تداوم تحقیقات بالینی با رعایت نکات ایمنی و استانداردهای دقیق، برای تبدیل فیتوشیمیایی‌ها به درمان‌های قابل اعتماد و موثر ضروری است. درمان‌های کنونی به دلیل عوارض جانبی شدید، محدودیت‌هایی دارند و در این زمینه، فیتوشیمیایی‌ها به خاطر ایمنی بالاتر و اثربخشی مناسب، پتانسیل چشمگیری از خود نشان داده‌اند.

پیشگیری از سرطان توسط فیتوشیمیایی‌ها

درک علمی از فیتوشیمیایی‌های ضدسرطان طی یک قرن گذشته به شکل چشمگیری پیشرفت کرده است. شیمی‌پیشگیری رویکردی ایمن‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر است که در آن می‌توان با تغییر عادات روزانه، به سادگی از بروز سرطان جلوگیری کرد. تاکنون حدود 5000 فیتوشیمیایی در میوه‌ها، غلات و سبزیجات شناسایی شده است، در حالی که تعداد زیادی همچنان ناشناخته باقی مانده‌اند. پیدایش سرطان با دخالت عوامل متعددی همراه است. شیمی‌پیشگیری از سرطان، چه از طریق مداخله فیتوشیمیایی‌ها به تنهایی و چه در درمان‌های ترکیبی، نتایج مثبتی به همراه داشته است. اثربخشی ترکیب فیتوشیمیایی‌ها در درمان سرطان می‌تواند به توانایی آن‌ها در تعدیل همزمان مسیرهای سیگنالینگ متعدد نسبت داده شود؛ مسیری که موجب مرگ سلولی، محدود کردن تکثیر و تهاجم سلولی، حساس‌سازی سلول‌های بدخیم و تقویت سیستم ایمنی می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک به‌طور قوی پیشنهاد کرده‌اند که چندین فیتوشیمیایی نقش مهمی در پیشگیری و درمان سرطان ایفا می‌کنند. این ترکیبات در شرایط *in vitro* و *in vivo* به عنوان قوی‌ترین عوامل شیمی‌پیشگیر اثبات شده‌اند و در حال حاضر در کارآزمایی‌های بالینی برای انواع مختلف سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرند. برای شناسایی امضاهای مولکولی فیتوشیمیایی‌های تازه کشف‌شده و نیز بیومارکرهای مرتبط با سرطان‌زایی، تحقیقات پیش‌بالینی و اپیدمیولوژیک بیشتری مورد نیاز است. تحقیقات آینده باید بر بهبود زیست‌دسترس‌پذیری و استانداردهای فیتوشیمیایی‌ها، روشن‌سازی مکانیسم‌های عمل آن‌ها، و انجام کارآزمایی‌های بالینی با طراحی دقیق تمرکز کنند. علاوه بر این، یک رویکرد میان‌رشته‌ای شامل فارماکولوژیست‌ها، انکولوژیست‌ها، متخصصان تغذیه و نهادهای قانون‌گذار برای پر کردن شکاف‌های بالینی موجود و تسهیل ادغام ایمن و مؤثر فیتوشیمیایی‌ها در راهبردهای مدیریت سرطان ضروری است.



نتیجه گیری

فیتوشیمیایی‌ها به عنوان ترکیبات زیست‌فعال گیاهی، نقش مهمی در پیشگیری و درمان سرطان از طریق مکانیسم‌های متعددی مانند القای آپوپتوز، مهار تکثیر و تهاجم سلولی، تعدیل مسیرهای سیگنالینگ و تقویت سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. مزایای مهم آن‌ها شامل سمیت کمتر نسبت به شیمی درمانی، دسترسی آسان و قابلیت استفاده در ترکیب با درمان‌های استاندارد است. با این حال، چالش‌هایی نظیر زیست‌دسترسی پذیری پایین، ناپایداری شیمیایی و نیمه‌عمر کوتاه در گردش خون، استفاده بالینی از آن‌ها را محدود کرده است. به‌کارگیری فناوری نانو و رویکردهای هم‌افزاینده می‌تواند این محدودیت‌ها را برطرف کرده و اثربخشی درمان را افزایش دهد. شواهد اپیدمیولوژیک و مطالعات پیش‌بالینی، پتانسیل بالای فیتوشیمیایی‌ها را تأیید می‌کنند، اما برای اثبات ایمنی و کارایی آن‌ها، انجام کارآزمایی‌های بالینی با طراحی دقیق ضروری است. آینده این حوزه وابسته به همکاری میان‌رشته‌ای و رویکردهای نوین علمی برای تبدیل فیتوشیمیایی‌ها به گزینه‌ای مؤثر و قابل اعتماد در مدیریت سرطان است.

منابع:

1. Chihomvu, P., Ganesan, A., Gibbons, S., Woollard, K., & Hayes, M. A. (2024). Phytochemicals in Drug Discovery—A Confluence of Tradition and Innovation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8792. <https://doi.org/10.3390/ijms25168792>
2. Kodali N, Madu CO, Lu Y. Phytochemicals in Breast Cancer Prevention and Therapy: Mechanisms, Efficacy, and Future Prospects. *Curr Issues Mol Biol*. 2025 Jul 8;47(7):527. doi: 10.3390/cimb47070527. PMID: 40728996; PMCID: PMC12293898.
3. Deng, X., Yang, Z., Han, M., Ismail, N., Esa, N. M., Razis, A. F. A., ... & Chan, K. W. (2025). Comprehensive insights into the combinatorial uses of selected phytochemicals in colorectal cancer prevention and treatment: isothiocyanates, quinones, carotenoids, and alkaloids. *Phytotherapy Research*, 39(1), 413-452.
4. Karimi, M., Parsania, M., Motakef Kazemi, N., Qomi, M., & Hadipour Jahromy, M. (2025). Curcumin nanoemulsion suppresses HPV oncogenes and inhibits cervical cancer progression: in vitro and in vivo study. *Virology Journal*, 22(1), 165.
5. Shafi S, Ahmed F, Waheed A, Ahmad SS, Khan S, Khan MA, et al. Phytochemicals and nanotechnology: a powerful combination against breast cancer. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2025;25(9):675-92.
6. Sa P, Mohapatra P, Swain SS, Khuntia A, Sahoo SK. Phytochemical-based nanomedicine for targeting tumor microenvironment and inhibiting cancer chemoresistance: recent advances and pharmacological insights. *Molecular Pharmaceutics*. 2023;20(11):5254-77.
7. Wall-Medrano A, Ruiz-Rodríguez G, Olivas-Aguirre M, Olivas-Aguirre FJ, García-Gurrola A, Escobar-Puentes AA. Nanovectorization of metformin with phytochemicals for cancer therapy: A scoping review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024; 101:106277.
8. Khan H, Arif Z. Biological evaluation of selected phytochemicals as a multi-targeted antitumor, antiproliferative and apoptotic agents in cancer. *Pharmacological Research-Natural Products*. 2024; 5:100097.
9. Russo GL, Spagnuolo C, Russo M. Reassessing the role of phytochemicals in cancer chemoprevention. *Biochemical Pharmacology*. 2024; 228:116165.
10. Rudzińska A, Juchaniuk P, Oberda J, Wiśniewska J, Wojdan W, Szklener K, et al. Phytochemicals in cancer treatment and cancer prevention—review on epidemiological data and clinical trials. *Nutrients*. 2023;15(8):1896.
11. Sharma, A., Kumar, S., Pahil, V., Matoria, B., Yadav, M., Sehrawat, N., ... & Sharma, A. K. (2025). Anticancer therapeutic potential of silibinin: current trends, scope and relevance. *Medicinal Chemistry Research*, 1-16
12. Mitea, G., Schröder, V., & Iancu, I. M. (2025). Bioactive Plant-Derived Compounds as Novel Perspectives in Oral Cancer Alternative Therapy. *Pharmaceutics*, 18(8), 1098
13. Zhao Y, Deng S, Cao D, Lin C, Xu M, Wang J, et al. Mechanisms and benefits of phytochemicals as an alternative therapeutic strategy in female cancers. *Chinese Herbal Medicines*. 2025.
14. Sahin, T. K., Bilir, B., & Kucuk, O. (2021). Modulation of inflammation by phytochemicals to enhance efficacy and reduce toxicity of cancer chemotherapy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(15), 2494-2508 <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1976721>
15. Upadhyay, P., Ghosh, A., Sarangthem, V. et al. Nanocarrier mediated co-delivery of phytochemicals and chemo-drugs: an emerging strategy to combat lung cancer in a systemic way. *Phytochem Rev* 23, 485-527 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11101-023-09894-9>

تشخیص سرطان با چشمان ماشینی

نگاهی به یادگیری عمیق و هوش مصنوعی در پزشکی

نوشته شده توسط نیایش تاج الدینی

اهمیت تشخیص سرطان

سرطان یکی از مهم‌ترین علل بیماری و مرگ‌ومیر در جهان است. تنها در سال ۲۰۲۰، بیش از ۱۹.۳ میلیون مورد جدید سرطان (۱۸.۱ میلیون مورد بدون احتساب سرطان پوست غیرملانوما) و نزدیک به ۱۰ میلیون مرگ ناشی از این بیماری گزارش شد [۲]. این آمار نه تنها بزرگی ابعاد مشکل را نشان می‌دهد، بلکه ضرورت تشخیص زودهنگام و درمان مؤثر را نیز برجسته می‌کند. در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری باعث شده است که روش‌های تشخیص سرطان از تکنیک‌های ابتدایی به ابزارهای پیشرفته‌ای مانند تصویربرداری پزشکی، تحلیل مولکولی و حتی تحلیل داده‌های ژنومی منتقل شوند. این پیشرفت‌ها موجب بهبود دقت تشخیص و امکان درمان‌های هدفمند شده است. با وجود این پیشرفت‌ها، سرطان به دلیل ماهیت پیچیده و ناهمگن خود همچنان چالش برانگیز باقی‌مانده و نیازمند روش‌های نوآورانه‌تری است. در این میان، هوش مصنوعی (AI) و به‌ویژه یادگیری عمیق (Deep Learn-ing) به‌عنوان ابزاری تحول‌آفرین وارد عرصه شده‌اند و توانسته‌اند در حوزه‌ی سلامت، به‌خصوص در تشخیص و مدیریت سرطان، تغییرات بزرگی ایجاد کنند. [۳]

از شبکه عصبی تا یادگیری عمیق

یادگیری عمیق^۱، زیرمجموعه‌ای پیشرفته از یادگیری ماشینی^۲ است که از ساختار و عملکرد شگفت‌انگیز مغز انسان الهام‌گرفته شده و با بهره‌گیری از شبکه‌های عصبی مصنوعی عمل می‌کند. این شبکه‌ها از لایه‌های متعددی از گره‌ها (نورون‌ها) تشکیل شده‌اند که هر یک همانند سلول‌های عصبی، داده‌ها را پردازش کرده و به لایه‌های بعدی منتقل می‌کنند تا در نهایت یک تصمیم یا پیش‌بینی حاصل شود. نکته مهم این است که در این روش، برنامه‌نویس تمامی قوانین و مسیرها را به‌صورت مستقیم به سیستم تحمیل نمی‌کند؛ بلکه الگوریتم با دریافت حجم عظیمی از داده‌ها، به‌صورت خودکار الگوها، روابط پنهان و ویژگی‌های مهم را کشف و آموخته و توانایی تصمیم‌گیری هوشمند را به دست می‌آورد. [۱-۲]

یک شبکه عصبی معمولاً شامل سه بخش است:

- لایه ورودی - داده‌های خام مانند تصاویر پزشکی یا داده‌های ژنومی وارد می‌شوند.
- لایه(های) پنهان - پردازش داده‌ها، شناسایی الگوهای پنهان و استخراج ویژگی‌های مهم.
- لایه خروجی - ارائه نتیجه نهایی مانند تشخیص وجود یا عدم وجود سرطان.

در مسائل ساده، ممکن است تنها یک لایه پنهان کافی باشد، اما برای مسائلی مانند تشخیص سرطان، از شبکه‌های عصبی عمیق (DNN) با چندین لایه پنهان استفاده می‌شود که می‌توانند روابط پیچیده پیچیده‌تری را کشف کنند. یکی از مهم‌ترین انواع شبکه‌های عمیق در پزشکی، شبکه عصبی کانولوشنی (CNN)^۴ است که به‌طور ویژه برای پردازش تصویر طراحی شده CNNها به‌جای اتکا به پردازش دستی

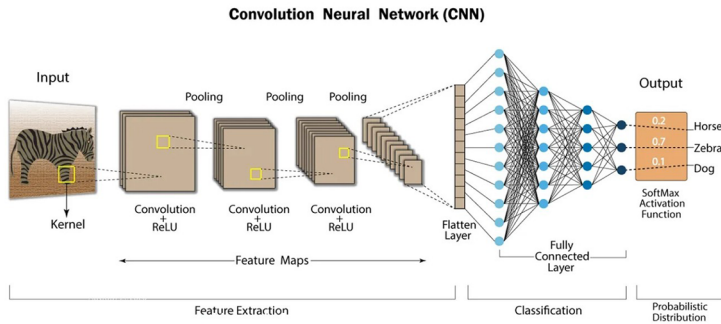
۱- یادگیری عمیق (Deep Learning) زیرشاخه‌ای از یادگیری ماشینی که از شبکه‌های عصبی چندلایه (Multi-layer Neural Networks) الهام‌گرفته از ساختار و عملکرد مغز انسان استفاده می‌کند. این روش قادر است ویژگی‌ها و الگوهای پیچیده را از داده‌های حجیم و متنوع به‌طور خودکار استخراج کند.

۲- یادگیری ماشینی (Machine Learning) شاخه‌ای از هوش مصنوعی است که در آن الگوریتم‌ها و مدل‌ها با استفاده از داده‌ها آموزش می‌بینند تا بتوانند الگوها را شناسایی کرده و پیش‌بینی یا تصمیم‌گیری انجام دهند، بدون آن‌که به‌طور مستقیم برای هر وظیفه برنامه‌نویسی شده باشند.

۳- شبکه‌های عصبی عمیق (Deep Neural Networks — DNN) مدل‌هایی از شبکه‌های عصبی با چندین لایه پنهان که داده را به‌تدریج تبدیل و ویژگی‌های پیچیده را استخراج می‌کنند؛ DNN یک نوع مدل در چارچوب گسترده‌تر «یادگیری عمیق» است.

۴- شبکه عصبی کانولوشنی (Convolutional Neural Network — CNN) نوعی شبکه عصبی عمیق که با استفاده از لایه‌های کانولوشن برای شناسایی و استخراج الگوهای مکانی (مثل لبه‌ها، بافت‌ها و اشکال) در داده‌های تصویری یا فضایی طراحی شده است.

تصویر، به صورت خودکار ویژگی‌های کلیدی آن را شناسایی می‌کنند و به همین دلیل در حوزه‌هایی مانند رادیولوژی، ماموگرافی و تحلیل تصاویر پاتولوژی کاربرد فراوان دارند. [۱-۳]



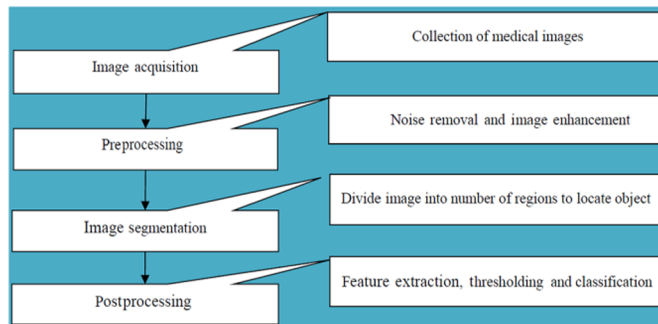
(تصویر ۱) نحوه عملکرد شبکه عصبی کانولوشنی (CNN)

کاربردهای یادگیری عمیق در تشخیص سرطان پردازش تصویر

پردازش تصویر مجموعه‌ای از تکنیک‌هاست که برای بهبود و تحلیل تصاویر پزشکی به کار می‌رود تا ساختارها و بافت‌های غیرطبیعی مانند تومور بهتر دیده شوند. مراحل آن شامل:

- حذف نویز: حذف اختلالات تصویری برای وضوح بیشتر.
- بهبود کیفیت: افزایش کنتراست و وضوح جهت شناسایی جزئیات.
- تقسیم‌بندی تصویر: جداسازی نواحی مهم مانند تومور برای بررسی دقیق‌تر.

برای مثال در سرطان مغز، روش Wavelet Transform^۵ ویژگی‌های مهم تومور را استخراج کرده و به دقت بالای ۹۵٪ رسیده است و در سرطان ریه، پردازش تصاویر سی‌تی‌اسکن امکان شناسایی و طبقه بندی تومورهای خوش خیم و بدخیم را در مراحل اولیه فراهم می‌کند. [۲]

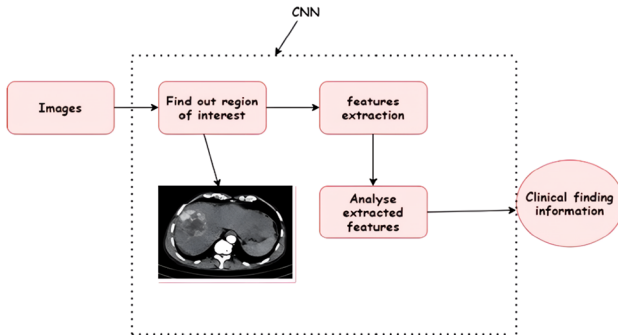


(تصویر ۲) مراحل پردازش تصویر برای تشخیص سرطان به صورت شماتیک. [۱]

۵- Wavelet Transform یک روش ریاضی برای تجزیه و تحلیل سیگنال‌ها در هر دو حوزه زمان و فرکانس تصویر است. این روش می‌تواند مشخص کند هر فرکانس در چه بازه‌ی زمانی رخ داده. به همین دلیل، در پردازش تصاویر پزشکی برای تشخیص ویژگی‌های کوچک و تغییرات موضعی (مثل لیبی تومور) بسیار کاربرد دارد.

تشخیص مبتنی بر تصویربرداری

CNNها با تحلیل داده‌های تصویربرداری مانند MRI^۶، CT^۷ و ماموگرافی، قادرند الگوهایی مانند شکل و بافت تومور را شناسایی کنند. این کار بدون نیاز به مهندسی دستی ویژگی‌ها انجام می‌شود و می‌تواند مواردی را که حتی از دید پزشک پنهان می‌ماند، آشکار کند. [۲] مثلاً در غربالگری سرطان پستان، CNNها می‌توانند میکروکلسیفیکاسیون‌های^۸ بسیار ظریف را که نشانه‌های اولیه بدخیمی هستند شناسایی کنند. در سرطان ریه نیز ترکیب CT و AI باعث بهبود طبقه‌بندی ضایعات و افزایش نرخ بقا شده است. [۱-۲]



(تصویر ۳) شمای کلی از فرآیند استخراج ویژگی‌ها و تشخیص بالینی با استفاده از شبکه عصبی کانولوشنی (CNN) در مجموعه داده‌های بزرگ. [۱]

تشخیص ژنومی و مولکولی

مدل‌های یادگیری عمیق می‌توانند داده‌های ژنومی را با سایر منابع مانند تصاویر پزشکی ترکیب کنند و جهش‌های مرتبط با سرطان را شناسایی کنند. ابزارهایی مانند تست Galleri^۹ با تحلیل cfDNA^{۱۰} در خون، حتی در سرطان‌هایی که پروتکل غربالگری مشخصی ندارند، قادر به تشخیص زودهنگام هستند. [۱-۲] به عنوان نمونه در سرطان تخمدان، ترکیب نشانگرهای خونی CA125 و HE4 با داده‌های تصویربرداری پزشکی باعث افزایش دقت تشخیص شده است. [۲] CA125 پروتئینی است که در بسیاری از بیماران سرطانی افزایش می‌یابد و HE4 نیز نشانگری مهم برای تمایز تومورهای بدخیم است. با استفاده از مدل‌های یادگیری عمیق، اطلاعات این دو نشانگر به همراه تصاویر پزشکی تحلیل شده و دقت تشخیص به بیش از 86٪ می‌رسد. این روش ترکیبی امکان تشخیص زودهنگام‌تر و دقیق‌تر سرطان تخمدان را فراهم می‌کند. [۲]

ادغام داده‌های چندوجهی

ادغام داده‌های تصویربرداری، ژنومی و بالینی به مدل‌ها امکان می‌دهد تا تشخیص دقیق‌تری ارائه دهند. این رویکرد به خصوص در پزشکی شخصی‌سازی شده اهمیت دارد. یکی از چالش‌های موجود تفاوت ساختار داده‌ها (تصاویر، توالی DNA، داده‌های عددی) است. که ادغام را پیچیده می‌کند و نیاز به مدل‌های پیشرفته و مجموعه داده‌های جامع دارد. [۲-۳]

۶- CT (Computed Tomography) یک تکنیک تصویربرداری پزشکی است که با استفاده از پرتوهای ایکس و کامپیوتر، تصاویر مقطعی (برش‌نگاری) دقیق از داخل بدن ایجاد می‌کند. این تصاویر به پزشکان امکان می‌دهند ساختارهای داخلی مانند استخوان‌ها، اندام‌ها و تومورها را به صورت سه‌بعدی بررسی کنند.

۷- MRI (Magnetic Resonance Imaging) یک روش تصویربرداری پیشرفته است که با استفاده از میدان‌های مغناطیسی قوی و امواج رادیویی، تصاویر با وضوح بالا از ساختارهای نرم بدن مانند مغز، عضلات و بافت‌های نرم ایجاد می‌کند. این روش بدون استفاده از اشعه ایکس است و برای تشخیص بسیاری از بیماری‌ها، به ویژه مشکلات مغزی و نخاعی کاربرد دارد.

۸- میکروکلسیفیکاسیون‌ها (Microcalcifications) رسوبات بسیار ریز کلسیم در بافت پستان که معمولاً در تصاویر ماموگرافی دیده می‌شوند و می‌توانند نشانه‌ی تغییرات خوش‌خیم یا گاهی اولیه سرطان پستان باشند.

۹- تست Galleri یک آزمایش پیشرفته تشخیصی مبتنی بر هوش مصنوعی است که با بررسی نمونه خون، وجود cfDNA سرطان‌زا را در گردش خون شناسایی می‌کند. این تست قادر است طیف وسیعی از انواع سرطان‌ها را در مراحل اولیه تشخیص دهد و محل تقریبی تومور را نیز پیش‌بینی کند، که به غربالگری زودهنگام و بهبود نتایج درمان کمک می‌کند.

۱۰- cfDNA (Cell-free DNA) قطعاتی از DNA که به صورت آزاد در جریان خون وجود دارند و می‌توانند از سلول‌های طبیعی یا سلول‌های سرطانی منتشر شده باشند. آنالیز cfDNA در روش‌های «یوپیسی مایع» برای تشخیص زودهنگام سرطان و پایش روند درمان به کار می‌رود.



پاتولوژی دیجیتال

پاتولوژی یعنی بررسی دقیق نمونه‌های بافت و سلول‌ها برای تشخیص سرطان. این بررسی شامل روش‌های مختلفی مثل بررسی بافت‌شناسی، سلول‌شناسی و آزمایش‌های مولکولی است که با هم به تشخیص دقیق بیماری کمک می‌کنند. امروزه، مدل‌های هوش مصنوعی پیشرفته مثل ResNet50^{۱۱} و Hover-net^{۱۲} برای تحلیل تصاویر بافتی سرطان پستان استفاده می‌شوند. حوزه دیگری که می‌تواند توسعه یابد، WSI^{۱۳} است، این تصاویر که اغلب چند گیگابایت هستند، به قسمت‌های کوچک‌تر تقسیم می‌شوند و با شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNN) بررسی می‌شوند تا سلول‌های سرطانی به دقت شناسایی شوند. [۲] محققان از بانک‌های داده بزرگی مثل TCGA^{۱۴} استفاده می‌کنند که تصاویر بافتی بیش از ۱۳ نوع سرطان را دارد. با کمک هوش مصنوعی، می‌توانند نقشه‌هایی از میزان و محل سلول‌های ایمنی که وارد تومور شده‌اند (لنفوسیت‌ها) تهیه کنند. [۲]

چالش‌ها و راهکارهای یادگیری عمیق در تشخیص سرطان

۱. محدودیت در حجم و کیفیت داده‌ها

برای آموزش مدل‌های دقیق و قابل اعتماد، یادگیری عمیق به مجموعه داده‌های بزرگ، متنوع و با کیفیت نیاز دارد. اما در پزشکی، به ویژه برای سرطان‌هایی که کمتر شایع هستند، داده‌های موجود اغلب کم، نامتعادل و پراکنده‌اند. این محدودیت باعث می‌شود مدل‌ها به خوبی آموزش نبینند یا نتایج سوگیرانه تولید کنند. همچنین جمع‌آوری داده‌های پزشکی با حاشیه‌نویسی دقیق توسط متخصصان، هزینه‌بر و زمان‌بر است و به خاطر ملاحظات اخلاقی و قوانین حفظ حریم خصوصی، دسترسی به داده‌ها محدود است. برای مقابله با این مشکل، روش‌هایی مانند افزایش داده با تولید داده‌های مصنوعی با تغییر تصاویر موجود و یادگیری فدرال توصیه می‌شود. همچنین تلاش برای استانداردسازی نحوه جمع‌آوری و ذخیره داده‌ها به کاهش تفاوت‌های بین مراکز درمانی کمک می‌کند. [۲]

۲. مسائل اخلاقی، قانونی و حفظ حریم خصوصی

داده‌های پزشکی حساس بوده و هرگونه استفاده یا انتقال آنها باید مطابق با قوانین محافظت از حریم باشد. همچنین اگر داده‌ها نماینده همه گروه‌های جمعیتی نباشند، مدل‌ها ممکن است در پیش‌بینی بیماری برای برخی اقلیت‌ها خطا کنند و باعث نابرابری در مراقبت‌های پزشکی شوند. برای رفع این چالش‌ها، داده‌ها قبل از استفاده ناشناس‌سازی می‌شوند تا اطلاعات شخصی حذف شود. روش یادگیری فدرال^{۱۵} و تکنیک‌های رمزنگاری پیشرفته به حفظ امنیت داده‌ها کمک می‌کنند. افزون بر این، آموزش مدل‌ها با داده‌های متنوع از گروه‌های مختلف جمعیتی به کاهش سوگیری‌ها و افزایش عدالت در نتایج پزشکی کمک می‌کند. [۲]

۱۱- ResNet50 یک مدل پیشرفته‌ی شبکه عصبی عمیق است که برای تحلیل تصاویر پزشکی استفاده می‌شود. این مدل توانایی یادگیری ویژگی‌های پیچیده تصاویر را دارد و با معماری خاص (شبکه‌های با اتصالات باقی‌مانده "residual connections") از مشکلات آموزش شبکه‌های عمیق جلوگیری می‌کند. به همین دلیل در تشخیص و طبقه‌بندی تصاویر بافت سرطانی بسیار موثر است.
۱۲- Hover-net یک مدل تخصصی‌تر برای تحلیل تصاویر بافت‌شناسی است که علاوه بر شناسایی سلول‌ها، توانایی تشخیص دقیق مرز بین سلول‌ها و طبقه‌بندی آن‌ها را دارد. این مدل کمک می‌کند سلول‌های سرطانی و سالم بهتر از هم جدا شوند و تشخیص دقیق‌تری صورت گیرد.

۱۳- تصویربرداری کل اسلاید (Whole Slide Imaging - WSI) فناوری دیجیتالی که اسلاید‌های میکروسکوپی بافت (مانند نمونه‌های پاتولوژی) را با وضوح بالا اسکن کرده و تصاویر جامعی با حجم داده زیاد (چندین گیگابایت) تولید می‌کند. این تصاویر در پاتولوژی برای تحلیل دقیق سلول‌های سرطانی با کمک الگوریتم‌های یادگیری عمیق، مانند شبکه‌های عصبی کانولوشنی، استفاده می‌شوند و امکان تشخیص زود هنگام و طبقه‌بندی تومورها را فراهم می‌کنند.

۱۴- TCGA (The Cancer Genome Atlas) یک بانک داده بزرگ و عمومی است که اطلاعات ژنتیکی، مولکولی و بالینی هزاران نمونه سرطانی از بیماران مختلف را گردآوری کرده است.
۱۵- یادگیری فدرال (Federated Learning) روشی از یادگیری ماشین است که به مدل‌ها اجازه می‌دهد روی داده‌های توزیع‌شده و محلی (مثلاً در چندین بیمارستان یا مرکز تحقیقاتی) آموزش ببینند بدون اینکه نیاز باشد داده‌ها به یک مکان مرکزی منتقل شوند. این روش باعث حفظ حریم خصوصی بیماران و کاهش ریسک نشت داده‌ها می‌شود، چون فقط پارامترهای مدل به اشتراک گذاشته می‌شوند نه خود داده‌های حساس.

۳. محدودیت در شفافیت و تفسیر مدل‌ها

مدل‌های یادگیری عمیق مانند شبکه‌های عصبی عمیق معمولاً به صورت جعبه سیاه عمل می‌کنند؛ یعنی فرآیند تصمیم‌گیری آنها برای انسان قابل درک نیست. این مسئله باعث می‌شود پزشکان به سختی بتوانند به نتایج مدل اعتماد کنند و ممکن است در تصمیم‌گیری‌های بالینی به آن‌ها شک داشته باشند. توسعه هوش مصنوعی قابل توضیح (XAI)^{۱۶} به روشن‌تر شدن عملکرد مدل‌ها کمک می‌کند و اجازه می‌دهد چگونگی تصمیم‌گیری آن‌ها را بهتر درک کنیم. همچنین، مکانیزم‌های توجه، موجب تمرکز مدل روی داده‌های مهم‌تر شده و باعث فهم دقیق‌تر پیش‌بینی‌ها می‌شوند.^[۲]

۴. مشکلات استقرار و مقیاس‌پذیری در محیط‌های درمانی

اجرای مدل‌های یادگیری عمیق نیازمند سخت‌افزارهای قدرتمندی است که در همه مراکز درمانی به سادگی در دسترس نیست. همچنین مدل‌ها باید با سیستم‌های موجود بیمارستان‌ها مانند پرونده‌های الکترونیکی سلامت هماهنگ شوند که گاهی به دلیل تفاوت فرمت‌ها دشوار است. نگرانی درباره امنیت داده‌ها هنگام استفاده از سرویس‌های ابری نیز چالش دیگری است. استفاده از فضای ابری برای تأمین قدرت پردازشی بدون نیاز به سرمایه‌گذاری در سخت‌افزار محلی، بهینه‌سازی مدل‌ها برای اجرای بهتر روی دستگاه‌های کم‌مصرف و به کارگیری استانداردهای جهانی تبادل داده به حل این مشکلات کمک می‌کنند.^[۲]

۵. جلب اعتماد پزشکان و پذیرش بالینی

اعتماد پزشکان به نتایج مدل‌های یادگیری عمیق اهمیت حیاتی دارد. نگرانی از نتایج اشتباه یا تصمیمات غیرشفاف می‌تواند باعث محدودیت در استفاده از این فناوری شود. شفاف‌سازی تصمیمات مدل از طریق روش‌های XAI، اعتبارسنجی گسترده مدل‌ها در محیط‌های واقعی و همکاری نزدیک بین پزشکان و متخصصان هوش مصنوعی برای بهبود مدل‌ها باعث افزایش اعتماد و پذیرش بالینی می‌شود. با وجود چالش‌های موجود، یادگیری عمیق ظرفیت بالایی برای بهبود تشخیص سرطان دارد. به کمک تکنولوژی‌های جدید و همکاری میان‌رشته‌ای، می‌توان این موانع را کاهش داد و به سیستم‌های دقیق‌تر، قابل اطمینان‌تر و کاربردی‌تر در مراقبت‌های پزشکی رسید.^[۲]

۱۶- هوش مصنوعی قابل توضیح (Explainable AI - XAI) روش‌هایی است که عملکرد مدل‌های هوش مصنوعی را قابل فهم و شفاف می‌کند تا بتوان دلیل تصمیمات آن‌ها را بهتر درک کرد.

منابع:

1. Tandon, R., Agrawal, S., Rathore, N. P. S., Mishra, A. K., & Jain, S. K. (2024). A systematic review on deep learning-based automated cancer diagnosis models. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 28, e18144. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18144>
2. Yao, I. Z., Dong, M., & Hwang, W. Y. K. (2025). Deep learning applications in clinical cancer detection: A review of implementation challenges and solutions. *MCP: Molecular and Clinical Proteomics Digest*, Article 100253. <https://doi.org/10.1016/j.mcpdig.2025.100253>
3. Kourou, K., Exarchos, K. P., Papaloukas, C., Sakaloglou, P., Exarchos, T., & Fotiadis, D. I. (2021). Applied machine learning in cancer research: A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 5546–5555. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.006>

پزشکی بازساختی^۱

بازآفرینی حیات اندام‌ها با کمک سلول‌های بنیادی^۲

نوشته شده توسط فاطمه سبزی

مقدمه

در سالیان متمدنی، بشر در معرض آسیب‌های گوناگونی قرار گرفته است؛ از بیماری‌های صعب‌العلاج که درمانی برای آنها وجود نداشت، تا آسیب به اندام‌ها و بافت‌های بدن انسان. این آسیب‌ها، نه تنها درد و رنج فیزیکی و روحی زیادی را بر انسان متحمل می‌کرد؛ حتی در بسیاری از موارد سبب ایجاد محدودیت در زندگی او نیز، می‌شد. از این رو، انسان همواره در پی جبران و درمان آسیب‌ها است و هرچه در این راه پیش می‌رود؛ بیشتر به این نتیجه می‌رسد که شاید راه حل این مشکلات، در درون خود انسان و طبیعت باشد. چیزی که امروزه عنوان پزشکی بازساختی مطرح می‌شود، از همین موضوع بهره می‌گیرد؛ از موضوعی به نام "سلول‌های بنیادی".

سلول‌های بنیادی چه سلول‌هایی هستند؟

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایزنیافته با قدرت تقسیم بالا هستند که منشا سلول‌های تخصص یافته و بافت‌های موجودات زنده می‌باشند. این سلول‌ها توانایی خودنوسازی^۳ و همچنین تمایز به سلول‌ها^۴ و بافت‌های دیگر را دارند.

این سلول‌ها به چند دسته تقسیم بندی می‌شوند:

1. سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic Stem Cells - ESCs): سلول‌هایی از جنین اولیه درمرحله بلاستوسیست جنینی، که Pluripotent هستند و قابلیت تبدیل به هر نوع سلولی را دارند؛ اما به دلیل خطر تشکیل تومور و چارچوب‌های اخلاقی، استفاده از آنها در انسان محدودتر است.

2. سلول‌های بنیادی بالغ (ASCs - Adult Stem Cells): سلول‌هایی که در بافت‌های مختلف بدن مانند مغز استخوان، چربی و خون بند ناف قرار دارند. این نوع سلول‌های بنیادی، نسبت به سلول‌های بنیادی جنینی در تبدیل به سلول‌های مختلف کمتر توانمند و به اصطلاحاً Multipotent هستند.

3. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced Pluripotent Stem Cells iPSCs): این سلول‌ها، همان سلول‌های بالغ بدن هستند که در آزمایشگاه و از طریق مهندسی ژنتیک، برنامه ریزی مجدد شدند تا مانند سلول‌های بنیادی پرتوان عمل کنند. این سلول‌ها خطر رد پیوند را کاهش می‌دهند و مشکلاتی که از منظر اخلاقی در استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی وجود داشت را ندارند.

4. سلول‌های بنیادی مزانشیمال (Mesenchymal Stem Cells - MSCs): نوعی سلول بنیادی بالغ که در اندام‌های مختلف یافت می‌شود و بیشتر در کاهش التهاب و کمک به ترمیم کاربرد دارد.

پزشکی بازساختی چیست؟

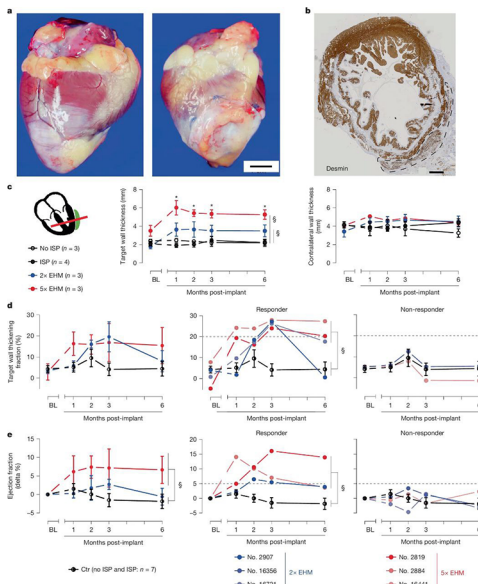
پزشکی بازساختی، شاخه‌ای از علم پزشکی است که فرایند بازسازی، ترمیم یا جایگزینی را، د بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده بدن امکان‌پذیر می‌کند. در پزشکی بازساختی، سلول‌های بنیادی نقش مهمی در انجام این فرایند‌ها دارد و می‌توان آن‌را بخشی مهم و جدانشدنی از پزشکی بازساختی در نظر گرفت.[1]

دسته‌بندی رویکرد‌های اصلی پزشکی بازساختی با سلول‌های بنیادی:

• سلول‌درمانی (Cell Therapy): به استفاده از سلول‌های بنیادی یا سلول‌های تخصص‌یافته حاصل از تمایز این سلول‌ها (عموماً سلول‌های بنیادی پرتوان مثل iPSC)، برای تزریق آنها به داخل بدن و یا پیوند با بافت آسیب‌دیده به منظور ترمیم این بافت‌ها، سلول‌درمانی گفته می‌شود. پژوهشگران، آینده درمان بسیاری از بیماری‌های خونی (مانند لوسمی)، آسیب‌های قلبی و بیماری‌های خودایمنی را از طریق این روش، بسیار امیدبخش می‌دانند و پژوهش‌های زیادی در این زمینه شکل گرفته است.

جدیدترین پژوهش در این حوزه:

در مقاله‌ای که در سال 2025 از نشریه Nature منتشر شد، پژوهشگران، پیچ‌های قلبی (Heart Patch-es) ای‌را ساختند که سلول‌های قلبی آن حاصل از تمایز یافتن سلول‌های iPSC بود و آن‌ها را همراه با سلول‌های پشتیبان بر قسمت‌های آسیب‌دیده قلب میمون رزوس (Rhesus macaques) پیوند زدند. طبق نتایج بدست آمده از این پژوهش، پیچ‌ها تا 6 ماه در محل باقی ماندند و ضخامت دیواره قلب و قدرت پمپاژ آن را بهبود دادند. همچنین بررسی بافت‌شناسی نشان داد که عروق‌های خونی در پیچ‌ها ایجاد شده و همچنین هیچ نشانه‌ای از آریتمی قلبی (Cardiac arrhythmia) مشاهده نشد. این نتایج، بسیار امیدوارکننده بود و سبب آغاز اولین کارآزمایی بالینی انسانی برای استفاده از این پیچ‌های قلبی شد.[2]



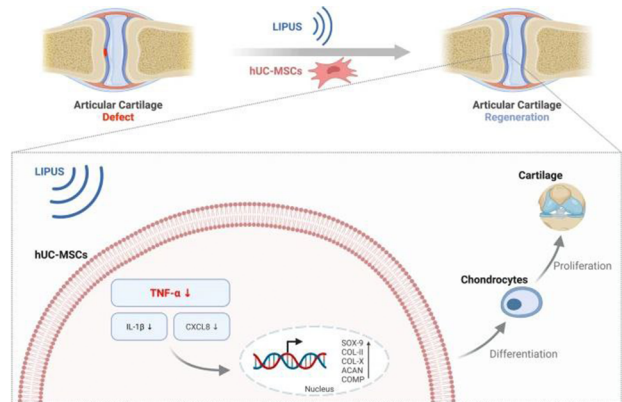
(تصویر ۱) افزایش ضخامت و بهبود عملکرد دیواره قلب در میمون رزوس با استفاده از پیچ قلبی مهندسی شده بعد از پیوند

• مهندسی بافت: ساخت بافت یا اندام های عملکردی در آزمایشگاه از طریق ترکیب سلول های بنیادی با داربست های زیستی سه بعدی و با استفاده از فاکتورهای رشد که معمولا با هدف پیوند این بافت ها و اندام ها همراه است.

جدیدترین پژوهش در این حوزه:

در پژوهشی که اخیرا در حوزه مهندسی بافت انجام شد، پژوهشگران به منظور ترمیم غضروف های آسیب دیده، سلول های بنیادی مزانشیمال (MSC) را همراه با داربست های زیستی و همراه با تحریک مکانیکی موج اولتراسوند پالس دار با شدت پایین (LIPUS)، بر این سلول های غضروف آسیب دیده اعمال کردند.

نتیجه ای های بدست آمده نشان می داد که در اثر این عوامل، افزایش بیان ژن و پروتیین های ضروری برای رشد شکل گرفته است و همین امر موجب بازسازی بهتر بافت غضروف آسیب دیده شده است. [3]

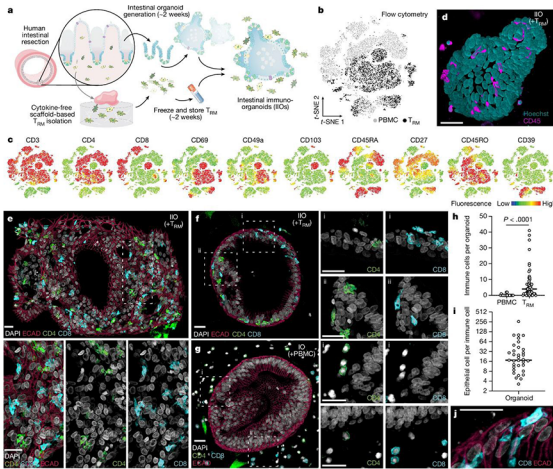


(تصویر ۲) تصویری شماتیک از کاربرد LIPUS در محیط درمان غضروف با کمک سلول های بنیادی مزانشیمال

• اورگانوئیدها : ساخت مدل های کوچک و سه بعدی از اندام های انسان با استفاده از سلول های بنیادی که ویژگی ها و ساختار بافت های واقعی را تقلید می کنند. از این ساختار ها برای مطالعه بیماری ها و درک چگونگی توسعه اندام ها بهره برد.

جدیدترین پژوهش در این حوزه:

در یکی از جدیدترین پژوهش های منتشر شده از مجله Nature، دانشمندان بافت هایی کوچک به نام اورگانوئید های روده ای با ساختار سه بعدی مشابه بافت را از سلول های اپی تلیال (پوستی مانند سطح درونی روده) ایجاد کردند و سپس سلول های ایمنی ساکن بافت (TRM) همان فرد را نیز در کنار یکدیگر قرار دادند. نتیجه ای که بدست آمد نشان داد TRM ها که به طور طبیعی در کنار بافت های زندگی می کنند و نقش محافظتی دارند، وقتی در کنار سلول های اپی تلیال (همان اورگانوئید روده ای) قرار می گیرند، وارد این سلول ها شده؛ حرکت کردند و مشابه نمونه طبیعی، نقش حفاظت داخلی در برابر عوامل خارجی را انجام دادند. به این مدل ساخته شده، (IIO) می گویند. این مدل، در بررسی و درمان بیماری های خود ایمنی یا سرطان می تواند نقش بسزایی داشته باشد. [4]



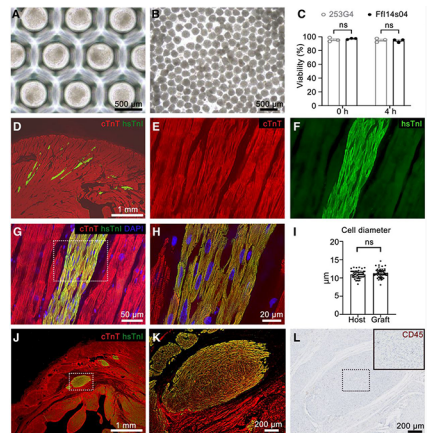
(تصویر ۳) اسلول‌های TRM مشتق از روده به صورت هموستاتیک در ارگانوئیدهای اتولوگ ادغام می‌شوند تا IOها را تشکیل دهند.

• باز برنامه ریزی درون بدنی : در این روش برخلاف روش‌های دیگر که با استفاده از سلول‌های بنیادی که از بدن خارج شده اند صورت می‌گرفت، نوعی از سلول‌های درون بدن را به سلولی از نوع دیگر تبدیل می‌کند، بدون آنکه سلول از بدن استخراج شود. این کار با انتقال عوامل ژنتیکی یا مولکولی مثل ویروس‌های AAV و یا نانو-سیستم‌ها به سلول‌های هدف در بدن انتقال می‌دهند و آنها را تبدیل به سلول‌هایی از نوع دیگری می‌شوند.

جدیدترین پژوهش در این حوزه:

در یکی از این نوع پژوهش‌ها که در دسته مطالعات In-Vivo قرار می‌گیرند، پژوهشگران نشان دادند که با استفاده از چند فاکتور ژنتیکی خاص (مثل پروتئین‌های تنظیم‌کننده ژن) می‌توان سلول‌های فیبروبلاست در قلب حیوانات را مستقیماً به سلول‌های کاردیومیوسیت تبدیل کرد. این تبدیل که باعث کاهش بافت اسکار و بهبود عملکرد قلب می‌شود، می‌تواند روشی تاثیرگذار در درمان و ترمیم طبیعی تر بافت قلب باشد. [5]

(تصویر ۴) آنالیز بافت‌شناسی گیرنده‌های اسفرئوئیدهای قلبی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسانی (hiPSC-CSs) حاوی تعداد کمی از کاردیومیوسیت‌های (CMS) مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسانی

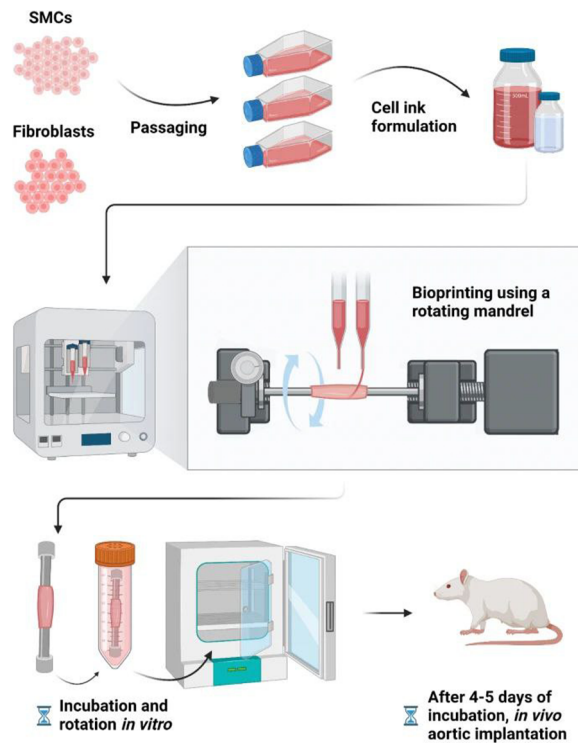




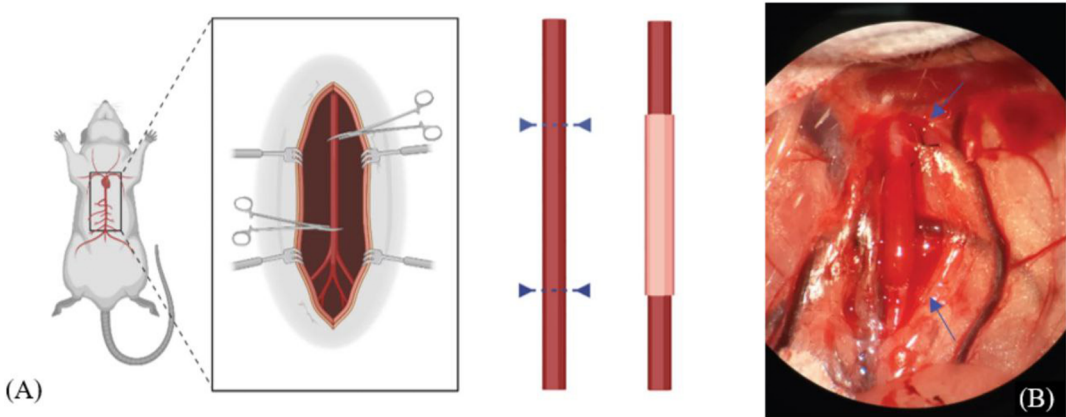
• زیست چاپ سه بعدی: استفاده از چاپگرهای سه بعدی برای ساخت بافت و اندام های پیچیده با دقت بالا، با قرار دادن دقیق سلول ها و مواد داربستی در این چاپگرها، زیست چاپ سه بعدی می گویند. از مجموعه ی زیست چاپ سه بعدی، مهندسی بافت و سلول درمانی، می توان در حوزه "ساخت اعضای مصنوعی" استفاده کرد.

جدیدترین پژوهش در این حوزه:

در یکی از پژوهش های شکل گرفته در این حوزه، پژوهشگران با استفاده از فیبروبلاست موشی و سلول های عضلانی صاف (SMC)، لوله ای شبیه به رگ را با روش هایی مثل Rotating mandrel، چاپ کنند و آن را به بدن موش پیوند بزنند. با توجه به این پژوهش می توان به آینده ساخت اندام های مصنوعی در پزشکی بازساختی امیدوار بود. [6]



(تصویر ۵) فرایند چاپ زیستی با استفاده از چاپگر زیستی Organovo و تنظیمات چاپ برای امکان چاپ زیستی روی یک Rotating mandrel



(تصویر ۶) آئورت کاشته شده در موش

نتیجه گیری

امروزه با پیشرفت روزافزون علم و تکنولوژی و موفقیت های بزرگ اخیر در پزشکی بازساختی که حاصل همکاری میان رشته ای بوده است؛ و همچنین عبور از مرحله آزمایشگاهی به کاربرد بالینی -مدل های حیوانی و سپس انسانی- در پژوهش ها، می توان امیدوار بود تا در آینده ای نزدیک، شاهد درمان های بازساختی بسیاری از بیماری ها باشیم. گرچه در این راه هنوز محدودیت های زیادی وجود دارد. نظارت و کنترل دقیق سلول ها، ایمنی بلند مدت، فرایند های تمایز و تجاری سازی، همگی از مهم ترین موانعی هستند که بر سر راه پژوهشگران قرار دارند و امید است تا در آینده برطرف شوند.

منابع:

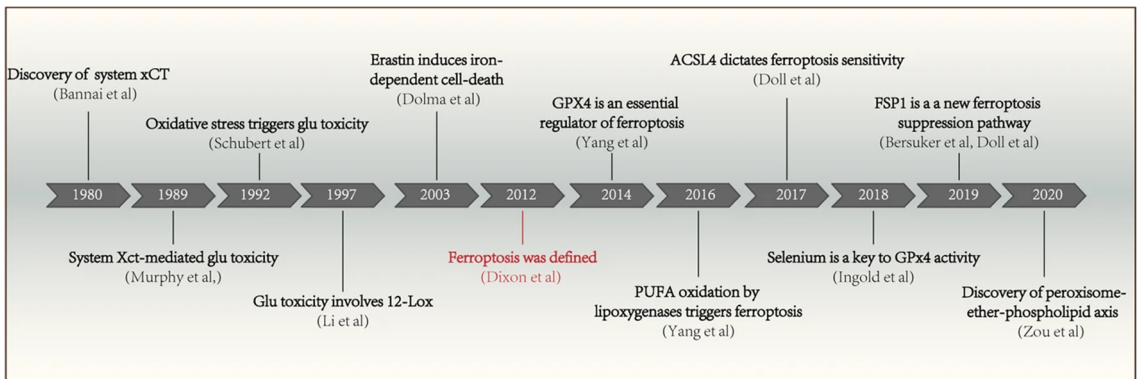
1. Edinburg, T.u.o. Stem cells and regenerative medicine. 2024-02-26; Available from: <https://regenerative-medicine.ed.ac.uk/about/stem-cells-regenerative-medicine>.
2. Jebran, A.-F., et al., Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. *Nature*, 2025. 639(8054): p. 503-511.
3. Chen, Y., et al., Low-intensity pulsed ultrasound promotes mesenchymal stem cell transplantation-based articular cartilage regeneration via inhibiting the TNF signaling pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, 2023. 14(1): p. 93.
4. Recaldin, T., et al., Human organoids with an autologous tissue-resident immune compartment. *Nature*, 2024. 633(8028): p. 165-173.
5. Kobayashi, H., et al., Regeneration of Nonhuman Primate Hearts With Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Spheroids. *Circulation*, 2024. 150(8): p. 611-621.
6. Dell, A.C., et al., Development and deployment of a functional 3D-bioprinted blood vessel. *Scientific Reports*, 2025. 15(1): p. 11668.



فروپتوزیس، مرگ سلولی به واسطه‌ی آهن

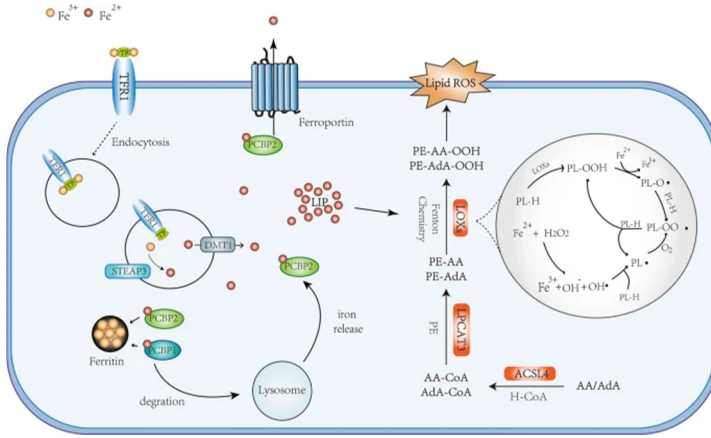
نوشته شده توسط نگارساتاد نادمی، مریم اصائلو خرمدره، مریم السادات موسوی مجاب و آناهیتا قاسمی

فروپتوزیس نوعی مرگ سلولی تنظیم‌شده و غیرآپوپتوتیک است که نخستین بار در سال 2012 توصیف شد و به دلیل وابستگی شدید آن به تجمع آهن و پراکسیداسیون لیپیدها از سایر انواع مرگ سلولی تمایز می‌یابد. برخلاف آپوپتوز، نکروپتوز یا پیروپتوز، فروپتوز نه به مسیرهای کاسپازی وابسته است، نه به تورم سلولی شدید و پاسخ‌های التهابی مشخص. برای مثال، نکروپتوز به پروتئین‌های RIPK1/3 به تورم سلولی شدید و پاسخ‌های التهابی مشخص. برای مثال، نکروپتوز به پروتئین‌های RIPK1/3 (Receptor-Interacting Protein Kinase 1/3) وابسته است، پیروپتوز به جدا شدن گازدرمین (Gas- D (dermin D و آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی وابسته است، و همچنین آپوپتوز نیز با فعال‌سازی کاسپازها و نظم خاصی از تجزیه سلولی همراه است.



تصویر 1) کشف فروپتوزیس با شناسایی سیستم xCT آغاز شد؛ گزارشی که در سال 1980 منتشر شد. با این حال، خود اصطلاح «فروپتوزیس» نخستین بار در سال 2012 نام‌گذاری شد.

اما در فروپتوزیس، مرگ سلولی عمدتاً به دلیل استرس اکسیداتیو بالا، اختلال در تعادل آنتی‌اکسیدانی، و تخریب غشای لیپیدی رخ می‌دهد. فروپتوز به‌طور ویژه با آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز 4 مرتبط است؛ آنزیمی که به‌طور معمول از تجمع پراکسید لیپیدی جلوگیری می‌کند. وقتی سطح (Glutathione Peroxidase 4) GPX4 کاهش پیدا کند، یا مسیر تولید GSH (Glutathione) مختل شود، سلول نمی‌تواند لیپیدهای اکسیدشده را پاک‌سازی کند و در نهایت وارد فاز فروپتوتیک می‌شود. تحقیقات طیف‌سنجی رامان در محیط‌های زنده نیز نشان داده‌اند که نشانگرهایی نظیر افزایش ROS (Reactive Oxygen Species)، آسیب به DNA، اختلال در عملکرد میتوکندری و کاهش قدرت آنتی‌اکسیدانی سلول از اجزای کلیدی این فرآیند محسوب می‌شوند. علاوه بر آن آهن آزاد داخل سلول با واکنش فنتون باعث تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود. اسیدهای چرب چند اشباع شده غشاهای سلولی حساس‌ترین بستر برای فروپتوزیس هستند و آنزیم‌هایی مانند (Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4) ACSL4 و LPCAT3 (Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3) این حساسیت را افزایش می‌دهند. همچنین مسیرهای جایگزین مانند FSP1 (Ferroptosis Suppressor Protein 1) - کوآنزیم Q10 (Coenzyme Q10 (Ubiquinone) و BH4 (Tetrahydrobiopterin) می‌توانند مقاومت سلولی ایجاد کنند که خود هدف‌های جدید درمانی محسوب می‌شوند.



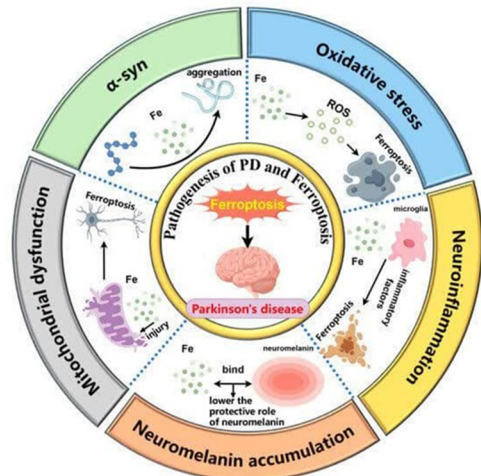
(تصویر ۲) مسیرهای نشان داده شده، حساسیت به فروپتوزیس را از طریق تولید ROSهای لیپیدی کنترل می‌کند. فسفاتیدیل اتانول آمین‌ها (PE)؛ فسفولیپید (PL-H)؛ رادیکال آنگکسی فسفولیپید (PL-O)؛ رادیکال پراکسید فسفولیپید (PL-OO)؛ هیدروپراکسید فسفولیپید (PL-OOH)؛ ترنسفرین (TF). نمادهای به کاررفته در شکل با نام بیومولکول‌ها برچسب گذاری شده‌اند.

نقش فروپتوز در بیماری های مختلف چیست؟

نقش فروپتوز در پاتوژنز پارکینسون

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که فروپتوز ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری پارکینسون داشته باشد. مطالعات نشان داده‌اند که میزان آهن در SN بیماران مبتلا به (Parkinson's Disease) PD به طور قابل توجهی بیشتر از افراد سالم است. علاوه بر این، سطح (Polyunsaturated Fatty Acid(s) PUFA ها کاهش می‌یابد، اما سطح مالون دی آلدئید واسطه پراکسید لیپید (Malondialdehyde) (MDA) در SN بیماران مبتلا به PD افزایش می‌یابد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اختلال در پاکسازی LPO (Lipid Peroxidation) و افزایش سطح ROS از نشانه‌های فروپتوز است، در نتیجه همبستگی قوی بین فروپتوز و PD برقرار می‌شود. اعتقاد بر این است که پاتوژنز پارکینسون شامل چندین مکانیسم کلیدی، از جمله تجمع α -syn (Alpha-Synuclein) در مغز، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب عصبی ناشی از فعال شدن میکروگلیا و تجمع نوروملانین (Neuromelanin) (NM) است. فروپتوز ارتباط نزدیکی با این مکانیسم‌ها دارد. رابطه بین پاتوژن‌های مختلف پارکینسون و فروپتوز در شکل 3 نشان داده شده است.

(تصویر ۳) تعامل بین فروپتوز و مکانیسم‌های پاتولوژیک کلیدی در بیماری پارکینسون، از جمله تجمع α -سینوکلئین، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب عصبی ناشی از میکروگلیا و تجمع نوروملانین. آهن تجمع پاتولوژیک α -سینوکلئین را افزایش می‌دهد. آهن با تولید ROS در فروپتوز نقش دارد. آهن به میتوکندری آسیب می‌رساند و باعث فروپتوز می‌شود. آهن میکروگلیا را فعال می‌کند و منجر به آزاد شدن عوامل التهابی می‌شود که فروپتوز را تشدید می‌کنند. آهن اضافی به نوروملانین متصل می‌شود و نقش محافظت عصبی آن را کاهش می‌دهد.





چرا فروپتوزیس در پارکینسون مهم است؟

چندین عامل خطرو ویژگی‌های بیماری پارکینسون مستقیماً با مسیر فروپتوزیس مرتبط هستند:

1. تجمع آهن: یکی از علائم پاتولوژیک بارز در مغز بیماران مبتلا به پارکینسون، تجمع غیرطبیعی آهن به ویژه در ناحیه SNC است. آهن آزاد (به شکل یون Fe^{2+}) از طریق واکنش فنتون تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاتالیز می‌کند که منجر به استرس اکسیداتیو شدید و آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌شود.
2. اختلال در هومئوستازی گلوکوتائین: سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی GSH در مغز بیماران پارکینسون به شدت مختل شده است. مطالعات پس از مرگ کاهش قابل توجهی در سطح GSH را در ناحیه ماده سیاه این بیماران نشان داده‌اند. آنزیم GPX4 که برای خنثی‌سازی لیپید پراکسیدها به GSH به عنوان یک کوفاکتور ضروری وابسته است، نیز در مدل‌های حیوانی و بافت‌های انسانی پارکینسون فعالیت کمتری دارد. این کاهش در سیستم GPX4/GSH، سلول‌های عصبی را به طور ویژه‌ای در برابر تجمع لیپید پراکسیدها و در نتیجه مرگ از نوع فروپتوزیس آسیب‌پذیر می‌کند.
3. لیپید پراکسیداسیون: نورون‌های دوپامینرژیک به طور طبیعی غشاهای سلولی سرشار از اسیدهای چرب غیراشباع PUFAs دارند که آن‌ها را مستعد حمله رادیکال‌های آزاد می‌کند. در شرایطی که دفاع آنتی‌اکسیدانی به ویژه مسیر GPX4 مختل شود، این لیپیدها به شدت پراکسید شده و محصولات سمی مانند MDA و HNE-4 تولید می‌کنند که به یکپارچگی غشای سلولی آسیب رسانده و در نهایت منجر به مرگ سلولی از نوع فروپتوزیس می‌شوند.
4. ارتباط با پروتئین‌های بیماری پارکینسون: نشان داده شده است که تجمع‌های سمی α -synuclein (اجسام لوی) می‌توانند مستقیماً بر متابولیسم آهن تأثیر بگذارند و جذب آهن را افزایش دهند. علاوه بر این، α -synuclein ممکن است فعالیت آنزیم‌های کلیدی آنتی‌اکسیدانی را مهار کند و حساسیت سلول به فروپتوزیس را افزایش دهد. همچنین، جهش در ژن‌هایی مانند Parkin و DJ-1 که در اشکال ارثی پارکینسون دخیل هستند، می‌توانند عملکرد میتوکندری و هومئوستازی آهن را مختل کنند و مسیرهای فروپتوزیس را فعال نمایند.

همانطور که پیشتر گفته شد GPX4 آنزیم اولیه‌ای است که مسئول کاهش لیپید پراکسیدها به الکل‌های متناظر آنهاست و در نتیجه از انباشت‌کننده پراکسیدهای لیپیدی جلوگیری می‌کند. وقتی فعالیت GPX4 مختل می‌شود یا سطح سلولی GSH تخلیه می‌شود، پراکسیدهای لیپیدی تا سطوح کشنده انباشته شده و منجر به آسیب غشایی فاجعه‌بار و مرگ سلولی می‌شوند. از دست دادن فعالیت آنزیم GPX4 در نورون‌ها، رویداد بنیادین در پاتوژنز PD محسوب می‌شود. مطالعات پس از مرگ روی بیماران مبتلا به پارکینسون، به طور پیوسته کاهش معناداری در سطح GSH و فعالیت آنزیم GPX4 در ناحیه SNpc که منطقه‌ای از مغز است و بیشترین آسیب را در بیماری پارکینسون می‌بیند - نشان داده‌اند. این امر نورون‌های دوپامینرژیک را به شدت در برابر پراکسیداسیون لیپیدی آسیب‌پذیر می‌سازد. علاوه بر این، ناحیه SNpc به طور خاصی غنی از آهن است که محیطی مستعد برای انجام واکنش‌های شیمیایی فنتون ایجاد می‌کند. هم‌زمانی دسترسی بالای به آهن و یک سیستم ناکارآمد GPX-4/GSH، یک طوفان کامل برای آغاز فرآیند فروپتوزیس در نورون‌های آسیب‌پذیر به وجود می‌آورد. شواهد ژنتیکی و فارماکولوژیک، نقش فروپتوزیس را در بیماری پارکینسون تثبیت می‌کنند. مهار آنزیم GPX4 در مدل‌های موشی برای تحریک از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک نایگرال و ایجاد

deficits حرکتی که یادآور بیماری پارکینسون هستند، کافی است. در مقابل، مهارکننده‌های فروپتوزیس، مانند Fer-1 و Lip-1، به طور قدرتمندی از نورون‌های دوپامینرژیک در مدل‌های پیش بالینی مختلف پارکینسون - از جمله مدل‌های القا شده توسط نوروٹوکسین‌هایی مانند MPTP / 6-OHDA - محافظت می‌کنند. این یافته‌ها به طور قطعی، فروپتوزیس را به عنوان یک محرک اصلی مرگ نورون‌ها در بیماری پارکینسون و یک هدف درمانی جذاب و قانع‌کننده معرفی می‌کنند.

آلزایمر و نقش فروپتوز در الزایمر

بیماری AD یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده و شایع‌ترین علت زوال عقل است که با تجمع پلاک‌های آمیلوئید-بتا (Aβ) و کلافه‌های نوروفیبریلری NFTs متشکل از پروتئین تاو هائیرفسفریله شده مشخص می‌شود. شواهد نوظهور نشان داده‌اند که فروپتوز، یک شکل وابسته به آهن از مرگ سلولی تنظیم‌شده که با پراکسیداسیون لیپیدی مشخص می‌شود، نقش محوری در پاتوژنز AD ایفا می‌کند. مغز به دلیل نرخ متابولیک بالا و فراوانی ساختارهای غنی از آهن، بسیار مستعد تجمع آهن است. در AD، بی‌ثباتی در هومئوستاز متابولیسم آهن مغز منجر به تجمع آهن، به‌ویژه در مناطقی که تحت تأثیر پاتولوژی AD قرار دارند مانند هیپوکامپ و کورتکس می‌شود.

این آهن اضافی واکنش فنتون ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}\cdot$) را کاتالیز می‌کند و رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار واکنش‌پذیر تولید می‌کند که پراکسیداسیون لیپیدی را آغاز می‌کنند. گلوٹاتیون پراکسیداز 4 (GPX4) آنزیم کلیدی است که لیپید هیدروپراکسیدها را به الکل‌های لیپیدی غیرسمی کاهش می‌دهد و در نتیجه سلول‌ها را در برابر فروپتوز محافظت می‌کند. کاهش در فعالیت و بیان GPX4 در مغز بیماران AD و مدل‌های حیوانی مشاهده شده است که نورون‌ها را مستعد پراکسیداسیون لیپیدی می‌کند. کاهش فعالیت GPX4 عمدتاً به تخلیه GSH، که کوفاکتور ضروری آن است، نسبت داده می‌شود. سیستم آنتی پورتر سیستمین/گلوٹامات Xc_{system} که سیستمین را برای سنتز GSH وارد سلول می‌کند، نیز در AD مختل شده است و به تخلیه بیشتر GSH کمک می‌کند. علاوه بر این، پروتئین‌های مرتبط با آلزایمر، آمیلوئید بتا Aβ و تاو، در ایجاد فروپتوز نقش دارند. تجمع Aβ می‌تواند باعث تجمع آهن و پراکسیداسیون لیپید شود، در حالی که تاووی هیپرفسفریله شده ممکن است بیان Nrf2، یک تنظیم‌کننده اصلی دفاع آنتی‌اکسیدانی، را سرکوب کند و در نتیجه آسیب‌پذیری نورونی را در برابر فروپتوز تشدید کند. تجمع پراکسیدهای لیپیدی، مانند 4-هیدروکسینونال (HNE-4) و مالون دی آلدئید، در نهایت منجر به آسیب غشایی و مرگ نورونی از طریق فروپتوز می‌شود و در کاهش شناختی مشاهده شده در آلزایمر نقش دارد.

نقش فروپتوز در سرطان

فروپتوز به عنوان یک مکانیسم حیاتی در زیست‌شناسی سرطان ظهور کرده است، که پیامدهایی هم برای سرکوب تومور و هم برای سرطان‌زایی دارد. اهمیت آن در توانایی منحصر به فرد آن در هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی مقاوم به درمان‌های مرسوم مبتنی بر آپوپتوز نهفته است و یک استراتژی درمانی جدید برای بدخیمی‌های تهاجمی و مقاوم به درمان ارائه می‌دهد.

آسیب‌پذیری انواع خاصی از سرطان‌ها به فروپتوز به فعالیت متابولیکی بالای آنها، وابستگی به آهن و تغییر هموستاز ردوکس نسبت داده می‌شود. این ضعف ذاتی، یک پنجره درمانی برای حذف انتخابی سلول‌های سرطانی در حالی که سلول‌های طبیعی را حفظ می‌کنند، فراهم می‌کند و پتانسیل انتقالی القای فروپتوز در سرطان‌شناسی را برجسته می‌کند. القای فروپتوز در سلول‌های سرطانی می‌تواند با کاهش سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (MDSCs) و سلول‌های T تنظیمی، زمان سرکوب سیستم



ایمنی را معکوس کند، در حالی که همزمان نفوذ و فعال‌سازی سلول‌های $CD8^+ T$ و سلول‌های کشنده طبیعی NK را افزایش می‌دهد. این اثر تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، یک حلقه بازخورد مثبت ایجاد می‌کند که پاسخ ایمنی ضد تومور را تقویت می‌کند. ترکیب القاکننده‌های فروپتوز با مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی یک استراتژی پیشگامانه در درمان سرطان است. فروپتوز با تبدیل تومورهای "سرد" به تومورهای "داغ" با افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی، حساسیت آنها را به ICاها افزایش می‌دهد و در نتیجه بر مقاومت اولیه و اکتسابی در برابر ایمونوتراپی غلبه می‌کند. علاوه بر این، فروپتوز اثربخشی درمان با سلول‌های T CAR و واکسن‌های سرطان را تنظیم می‌کند. تقویت فروپتوز در سلول‌های هدف می‌تواند ارائه آنتی‌ژن و آماده‌سازی متقاطع را بهبود بخشد و منجر به ایمنی ضد توموری قوی‌تر و پایدارتر با واسطه سلول‌های T شود. به طور خلاصه، هدف قرار دادن فروپتوز صرفاً یک استراتژی القاکننده مرگ سلولی نیست، بلکه یک رویکرد قدرتمند برای برنامه‌ریزی مجدد ریزمحیط تومور سرکوب کننده سیستم ایمنی به یک محیط تحریک‌کننده سیستم ایمنی است. این عملکرد دوگانه، دستکاری فروپتوز را به عنوان سنگ بنای درمان‌های ترکیبی نسل بعدی در ایمونوآنکولوژی قرار می‌دهد.

استراتژی‌های درمانی

روش‌های متعددی برای القای فروپتوزیس در سلول‌های سرطانی توسعه یافته‌اند. مهار کننده‌های GPX4، مانند RSL3، باعث تجمع پراکسیدهای لیپیدی و مرگ سلول‌های مقاوم می‌شوند. ترکیباتی که سیستم Xc-را مهار می‌کنند، ورود سیستئین را محدود کرده و سطح گلوتاتیون را کاهش می‌دهند. استفاده از نانوذرات حامل آهن نیز می‌تواند به طور هدفمند واکنش فنتون را در سلول‌های سرطانی فعال کند. برخی ترکیبات طبیعی گیاهی نیز توانایی القای فروپتوزیس را نشان داده‌اند. مهم‌ترین و اثرگذارترین رویکرد، ترکیب این محرک‌ها با شیمی‌درمانی، پرتودرمانی یا ایمونوتراپی است تا اثر ضدسرطانی به حداکثر برسد و مقاومت دارویی کاهش یابد.

چطور تحریک فروپتوزیس مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد؟

تحریک فروپتوزیس باعث تجمع پراکسیدهای لیپیدی در سلول‌های سرطانی می‌شود و سیستم‌های دفاعی ضد اکسیدانی مانند GPX4 و گلوتاتیون را غیرفعال می‌کند. این فرآیند باعث می‌شود سلول‌های مقاوم به داروهای شیمی‌درمانی مانند سیس‌پلاتین و دوکسوروبیسین دوباره حساس شوند. فروپتوزیس با ایجاد استرس اکسیداتیو شدید، مسیرهای سیگنال‌دهی بقا مانند PI3K/AKT و RAS را مختل کرده و مانع سازگاری سلول‌ها با دارو می‌شود. این مکانیسم علاوه بر افزایش مرگ سلولی، امکان کاهش دوز دارو و کاهش عوارض جانبی را فراهم می‌کند. همچنین القای فروپتوزیس با تغییر محیط میکروبی تومور، پاسخ سلول‌ها به درمان‌های ترکیبی و ایمونوتراپی را تقویت می‌کند. در نتیجه، استفاده هدفمند از محرک‌های فروپتوزیس می‌تواند مقاومت دارویی را شکسته و اثربخشی شیمی‌درمانی را به طور قابل توجهی افزایش دهد. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های سرطان پانکراس و سینه نسبت به القای فروپتوزیس حساس هستند، به خصوص در جمعیت‌های مقاوم به دارو. فروپتوزیس باعث مرگ سلولی هدفمند در این سرطان‌ها می‌شود و همزمان مسیرهای بقا و پروتئین‌های محافظتی مانند GPX4 و FSP1 را مهار می‌کند. در سرطان پانکراس، تحریک فروپتوزیس می‌تواند مقاومت به شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی را کاهش دهد و اثربخشی داروهای ترکیبی را افزایش دهد. در سرطان سینه، به ویژه نوع HER2 مثبت، فروپتوزیس قادر است سلول‌های مقاوم را حساس کرده و نرخ بقای سلول‌های سرطانی را کاهش دهد. این مکانیسم نشان می‌دهد که القای فروپتوزیس نه تنها یک راهبرد درمانی مستقل است، بلکه می‌تواند مکمل سایر درمان‌ها باشد و اثرات ضدسرطانی قابل توجهی در سرطان‌های



پانکراس و سینه داشته باشد. نتیجه گیری:

فروپتوزیس به عنوان مرگ سلولی وابسته به آهن و پراکسیداسیون لیپیدها، چارچوبی یکپارچه برای توضیح آسیب پذیری نورون های دوپامینرژیک در بیماری های نورودژنراتیو و نیز برای هدف گیری انتخابی زیرجمعیت های توموری مقاوم فراهم می کند. برهم خوردن محور GPX4-GSH و تقویت بار آهن/ROS، غشاهای غنی از PUFA را به بستر اصلی تخریب تبدیل می سازد و در SNpc با تجمع آهن و افت دفاع آنتی اکسیدانی هم گرا می شود؛ در آلزایمر نیز ناپایداری هومئوستاز آهن و تضعیف مسیرهای آنتی اکسیدانی این روند را تشدید می کند. در انکولوژی، القای فروپتوزیس (با مهار GPX4 یا System Xc_c، دستکاری آهن، و مهار مسیرهای نجات بخش FSP1-CoQ10/BH4) راهی عملی برای حساس سازی مجدد تومورها به شیمی درمانی/پرتودرمانی و افزایش پاسخ ایمنی ضد تومور ایجاد می کند و با «گرم کردن» ریزمحیط تومور، همکاری مؤثری با مهارکننده های ایست بازرسی ایمنی دارد. مسیر ترجمه ای آینده باید نشانگر محور باشد: امضای آهن، شاخص های LPO (MDA/4-HNE)، وضعیت GPX4/FSP1 و محتوای PUFA می تواند بیمار را مناسب را گزینش کند، اثربخشی را بیشینه و عوارض را کمینه سازد. مجموع این شواهد، فروپتوزیس را از یک پدیده سلولی به «محور درمانی قابل برنامه ریزی» در نورولوژی و انکولوژی ارتقا می دهد.

منابع:

1. Yan, Hf., Zou, T., Tuo, Qz. et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Sig Transduct Target Ther* 6, 49 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00428-9>
2. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273–285.
3. Jiang H, Wang J, Rogers J, Xie J. Brain iron metabolism dysfunction in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2017;54:3078–3101.
4. Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, Jenner P, Marsden CD. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989;52:381–389.
5. Melki R. Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *J Parkinsons Dis*. 2015;5:217–227.
6. Nikam S, Nikam P, Ahaley SK, Sontakke AV. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24:98–101.
7. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139(Suppl 1):216–231.
8. Whittom PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2007;150:963–976.
9. Zhang W, Zecca L, Wilson B, Ren HW, Wang YJ, Wang XM, Hong JS. Human neuromelanin: An endogenous microglial activator for dopaminergic neuron death. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:1–11.
10. Sulzer D, Edwards RH. The physiological role of alpha-synuclein and its relationship to Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2019;150:475–486.
11. Golts N, Snyder H, Frasier M, Theisler C, Choi P, Wolozin B. Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2002;277:16116–16123.
12. Zhao Q, Tao Y, Zhao K, Ma Y, Xu Q, Liu C, Zhang S, Li D. Structural insights of Fe(II)-induced alpha-synuclein fibrillation in Parkinson's disease. *J Mol Biol*. 2023;435:167680
13. Zhou ZD, Tan EK. Iron regulatory protein (IRP)-iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener*. 2017;12:75.
14. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, Fujiwara H, Koyama S, Sawabe M, Arai T, Nagura H, Yamanouchi H, Hasegawa M, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuroopathol Exp Neurol*. 2003;62:644–654.
15. Han R, Wang Q, Xiong X, Chen X, Tu Z, Li B, Zhang F, Chen C, Pan M, Xu T, et al. Deficiency of parkin causes neurodegeneration and accumulation of pathological alpha-synuclein in monkey models. *J Clin Invest*. 2024;134:e179633.
16. Wang R, Wang Y, Qu L, Chen B, Jiang H, Song N, Xie J. Iron-induced oxidative stress contributes to alpha-synuclein phosphorylation and up-regulation via polo-like kinase 2 and casein kinase 2. *Neurochem Int*. 2019;125:127–135.
17. Davies P, Moualla D, Brown DR. Alpha-synuclein is a cellular ferredoxin. *PLoS One*. 2011;6:e15814.
18. Angelova PR, Choi ML, Berezhnov AV, Horrocks MH, Hughes CD, De S, Rodrigues M, Yopom R, Little D, Doit KS, et al. Alpha-synuclein aggregation drives ferroptosis: An interplay of iron, calcium and lipid peroxidation. *Cell Death Differ*. 2020;27:2781–2796.
19. Costal I, Barbosa AD, Benfeito S, Silva V, Chavarria D, Borges F, Remião F, Silva R. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. *Pharmacol Ther*. 2023;244:108373.
20. Mahoney-Sanchez L, Bouchaoui H, Boussaad I, Jonneau A, Timmerman K, Berdeux O, Ayton S, Krüger R, Duce JA, Devos D, et al. Alpha synuclein determines ferroptosis sensitivity in dopaminergic neurons via modulation of ether-phospholipid membrane composition. *Cell Rep*. 2022;40:111231.
21. Shamoto-Nagai M, Hisaka S, Naoi M, Maruyama W. Modification of alpha-synuclein by lipid peroxidation products derived from polyunsaturated fatty acids promotes toxic oligomerization: Relevance to Parkinson disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62:207–212.
22. Early activation of Toll-like receptor-3 reduces the pathological progression of Alzheimer's disease in APP/PS1 mouse.
23. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:301–307.
24. Peng C, Trojanowski JQ, Lee VM. Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(4):199–212.
25. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(7):a028035.
26. Chi H, Chang HY, Sang TK. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3082.
27. Park H, Kang JH, Lee S. Autophagy in neurodegenerative diseases: A hunter for aggregates. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3369.
28. Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8765.
29. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamrecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–1072.
30. Girotti AW. Mechanisms of lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med*. 1985;1(2):87–95.
31. Kim WH, Choi CH, Kang SK, et al. Ceramide induces non-apoptotic cell death in human glioma cells. *Neurochem Res*. 2005;30(8):969–979.
32. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:130–143.
33. Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Adv Mater*. 2019;31(51):e1904197.
34. Li Y, Feng D, Wang Z, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion. *Cell Death Differ*. 2019;26(11):2284–2299.
35. Allim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke. *Cell*. 2019;177(5):1262–1279.e25.
36. Li D, Jiang C, Mei G, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic beta cells in type 2 diabetes. *Nutrients*. 2020;12(10):2954.
37. Capelletti MM, Manceau H, Puy H, et al. Ferroptosis in liver diseases: An overview. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4908.
38. Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis. *Cell Mol Biol Lett*. 2020;25:10.
39. Martin-Sanchez D, Fontecha-Barriso M, Martinez-Moreno JM, et al. Ferroptosis and kidney disease. *Nefrologia*. 2020;40(4):384–394.
40. Song X, Long D. Nrf2 and ferroptosis: A new research direction for neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*. 2020;14:267.
41. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med*. 2009;361:1570–1583.
42. Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024.
43. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Molecular Cancer*. 2022.
44. Ferroptosis in cancer: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *PubMed record*, 2024.
45. Ferroptosis in Cancer: Mechanism and Therapeutic Potential. *IJMS (MDPI)*, 2025.
46. Targeting ferroptosis: a promising strategy to overcome breast cancer drug resistance. *Frontiers in Oncology*, 2024.
47. Advances in Ferroptosis Research: A Comprehensive Review of Mechanism Exploration, Drug Development, and Disease Treatment. *Pharmaceuticals*, 2025

