لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۹، دورهٔ ۱۷، شمارهٔ ۲، صفحات: ۴۱-۳۶ .

مقاله مروری

سونوژنتیک: مروری بر مفاهیم و کاربردها

سیده سارا آزاده[۱]
هدا کشمیری نقاب[۲]
غلامرضا اسماعیلی جاوید[۳]

خلاصه

بررسی عملکرد بیولوژیکی موجودات زنده و همچنین درمان‌های سلولی همواره نیازمند ابزارهایی برای کنترل و تصویربرداری از بافت مورد نظر می‌باشد. تاکنون تکنولوژی‌های درمانی غیرتهاجمی بسیاری برای بررسی عملکرد مغزی پستانداران شناسایی شده که با کمک امواج الکتریکی، مغناطیسی، نوری و شیمیایی بررسی ساختار مغزی را برای جامعهٔ پزشکی مؤثر ساخته‌است. علاوه‌بر تکنیک‌های ذکرشده، روشی با کمک امواج متمرکز (FUS) ابداع شده‌است که به‌طور غیرتهاجمی و با کمک تابش امواج فراصوت قادر به تشخیص فرآیندها و فعالیت‌های مغزی می‌باشد. این ابزار همانند اپتوژنتیک مبتنی بر ابزارهای ژنتیکی، با به‌کارگیری در تحقیقات علوم و اعصاب همواره در حال پیشرفت و گسترش می‌باشد. امواج فراصوت به‌کار گرفته‌شده در سونوژنتیک با نفوذ سانتی‌متری به بافت مورد نظر تحت شرایط زمانی و مکانی کنترل‌شده، توانایی تغییر عملکرد سلول‌های بافت مورد نظر را فراهم می‌سازد. این قابلیت سونوژنتیک را به‌عنوان یکی از ابزارهای نوین در علم پزشکی تبدیل کرده است.

واژه‌های کلیدی: سونوژنتیک، امواج صوتی، کانال TRPV

۱. *کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران*

۲. *کارشناس پژوهشی گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکدهٔ یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

۳. *استادیار گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکدهٔ یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

نویسندهٔ مسئول: هدا کشمیری نقاب، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۲۹۱۵
پست الکترونیک: hodakeshmiri@ut.ac.ir

مقدمه

امروزه، امـواج صوتی به‌عنوان یکی از امواج مکانیکـی پرانرژی کاربرد بسـیار زیادی در صنعت و علم پزشکی دارد. این امواج براساس فرکانس به سه دسـتهٔ فروصوت، صوت و فراصوت تقسیم‌بندی می‌شوند که امواج فروصوت با فرکانس کمتـر از ۲۰ هرتز، صوت با فرکانس ۲۰ تا ۲۰۰۰۰ هرتز و فراصوت در محدودهٔ بیشـتر از ۲۰۰۰۰ هرتز شناسـایی شده‌اند. قابل ذکر است که سیستم شنوایی انسان قادر به تشخیص امواج صوت با فرکانس ۲۰ تا ۲۰۰۰۰ می‌باشد که با افزایش سن افراد بازهٔ فرکانس‌های آسـتانهٔ شنوایی انسـان محدودتر می‌شـود اما، همچنان آستانهٔ شنوایی برخی حیوانات متفاوت است مانند سگ که قادر به تشخیص امواج صوتی بـا فرکانس ۱۵ تا ۵۰۰۰۰ هرتز، خفاش با فرکانس ۱۰۰۰۰۰ هرتز و فیل با فرکانس زیر ۲۰ هرتز می‌باشد[۱] (شکل۱).

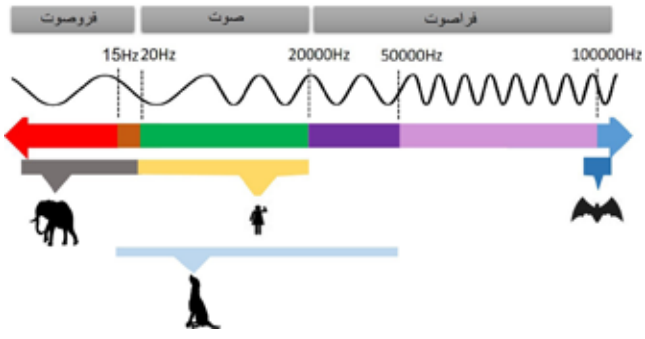


شکل۱: فرانسیس گالتون، کاشف امواج فراصوت در سال ۱۸۷۶میلادی

امواج فراصوت (اولتراسـوند) اولین بار در سال ۱۸۷۶ توسط فرانسیس گالتون کشـف شـد که منجر به سـاخت دسـتگاه رادار در کشتی‌ها و زیردریایی‌های جنگی در زمان جنگ جهانی اول توسط انگلستان شد[۲] (شـکل۲). این امواج با طول‌موج بالاتر از ۲۰۰۰۰ هرتز در علم پزشکی و به‌خصوص تشخیص، کاربرد چشمگیری دارد. فراصوت تشخیصی یکی از رشته‌های دانش پزشکی است که نسبت به سایر روش‌های تشخیصی دیگر همچون رادیولوژی اطلاعات بیشتری جهت تشخیص و درمان می‌دهد. از سوی دیگر این امواج در سونوگرافی برای جنین خطر کمتری به‌دنبال دارد.

ازآنجاکـه موج صوتـی نوعی ارتعـاش مکانیکی اسـت و می‌تواند در فرکانس‌های بالا به‌خوبی متمرکز شـود، می‌توان از آن برای ایجاد حرارت داخلی بافت موضعی بدون اثرات مضر روی بافت‌های مجاور استفاده کرد. این تکنیک را می‌توان برای از بین بردن درد در مفاصل به‌ویژه در پشـت و شـانه اسـتفاده کرد. همچنین در حال حاضر در درمان نوع خاصی از سرطان با استفاده از حرارت محلی، تحقیقات انجام شده است، زیرا تمرکز امواج اولتراسـونیک پرقدرت می‌تواند ناحیهٔ تومور را به دمای بالا برساند، درحالی‌که اثرات قابل‌توجهی بر بافت اطراف نداشـته باشد. جراحی بدون اثر (Trackless) یا به عبارت دیگر جراحی که نیازی به برش یا شـکاف از پوسـت به ناحیهٔ آسـیب‌دیده ندارد، برای کابردهای مختلفی توسـعه یافته اسـت. پرتوی فراصوت متمرکزشده برای درمان بیماری پارکینسون با ایجاد نواحی مغزی در مناطقی که دسترسـی با عمل جراحی سـنتی امکان‌پذیر نیست، به‌کار می‌رود. یکی دیگر از کاربردهای رایج درمانی این روش، شکستن سـنگ کلیه با امواج شوک شکل‌گرفته توسط انفجارهای سونوگرافی متمرکز است[۳].

سونوژنتیک تلفیقی از علم ژنتیک و روش‌های صوتی می‌باشد تا به کمک این روش فعالیت سـلول‌ها را از طریق تحریک بیان پروتئین‌های حساس به امواج فراصوت در سـلول تغییر داد. به‌طوری‌که فعال یا غیرفعال شدن سـلول تحت‌کنترل امواج صوتی قرار گیرد. بررسـی فناوری سونوژنتیک به‌عنوان یکی از تکنیک‌های غیرتهاجمی در علم پزشکی شامل سه بخش اسـت که در بخش اول به بررسی پروتئین‌های حساس به امواج فراصوت

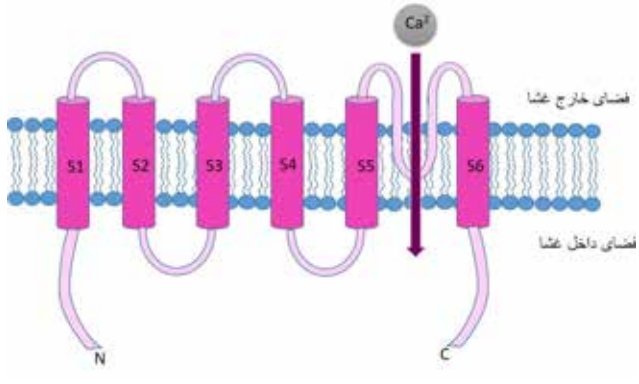


شـکل۲: امواج فراصوت، صوت و فروصوت: آستانهٔ شنوایی انسان ۲۰ تا ۲۰۰۰۰ هرتز، فیل کمتر از ۲۰ هرتز، سگ بین ۱۵ تا ۵۰۰۰۰ هرتز، خفاش ۱۰۰۰۰۰ هرتز

پرداخته می‌شود. در بخش دوم فرآیند انتقال ژن کدکنندهٔ پروتئین‌های حساس به فراصوت به سلول‌های یوکاریوتی مورد نظر صورت می‌گیرد و در بخش سوم روش‌های تابش امواج فراصوتی مورد نظر و بررسی تغییرات ناشی از امواج فراصوت بر سلول بررسی می‌شود.

بخش اول: ابزار موردنیاز در سونوژنتیک

اصلی‌ترین ابزار مورد نیاز در سونوژنتیک امواج صوت می‌باشد که باتوجه به درنظر گرفتن شرایط زمانی برای بررسی تغییرات سلولی در فرکانس‌های مختلف به‌کار گرفته می‌شود. امواج فراصوت ضمن تأثیر بر گروهی از کانال‌های پروتئینی حساس به فراصوت در سطح غشاء عملکرد سلول را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد و در روند زیستی سلول‌ها شامل تمایز، تکثیر و آپاپتوز منجر به تغییرات چشمگیری می‌شود. قابل ذکر است با انتشار امواج فراصوت به بافت مورد نظر علاوه‌بر اثر مکانیکی اثر حرارتی نیز ایجاد می‌شود که این اثرات ناشی از حرکت مولکول‌های هدف در فرآیند تابش فراصوت است که به علت افزایش انرژی درونی مولکول می‌باشد[۴]. یکی از اصلی‌ترین کانال‌ها در ابزار سونوژنتیک، کانال‌های TRP می‌باشند که ژن آن توانایی بیان حداقل ۲۰ نوع کانال یونی پروتئینی را دارد[۴]. تنوع بسیار بالای کانال‌های TRP در بافت‌های پستانداران گیرنده‌ای برای طیف گسترده‌ای از سیگنال‌های سلولی و محیطی می‌باشند که این امکان را فراهم می‌کند تا به محرک‌های شیمیایی و فیزیکی گوناگون پاسخ دهند تا بتوانند از اندام‌ها در برابر تحریکات مضر و در شرایط حاد حفاظت کنند[۵]. کانال‌های TRP با ساختار اولیهٔ مشترک با شش دومین غشایی منجر به تشکیل کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی برای ورود و خروج یون کلسیم سلولی از سطح غشای سلول یوکاریوتی می‌شود (شکل۳). این کانال‌ها ازنظر روند تکاملی شباهت بسیاری به کانال‌های ولتاژی دریچه‌دار K^+ دارند[۶]. یکی از زیرخانواده‌های کانالهای TRP، کانال‌های TRPV هستند که به ۵ زیرگروه (TRPV1-5) تقسیم می‌شوند. TRPV1 به‌عنوان گیرنده‌های وانیلوئیدی اول (VR-1) شناخته شده‌است که به‌عنوان گیرندهٔ درد در دستگاه حسی نقش اساسی



شکل۱: ساختار کانال‌های TRP: هر کانال TRP دارای شش دومین غشایی می‌باشد که ورود و خروج کلسیم از خارج غشاء به داخل سلول را کنترل می‌کند

دارد[۷]. بیان این کانال در مغز و نخاع و همچنین بسیاری از بافت‌های غیرعصبی صورت گرفته است[۸و۹]. مسیرهای سیگنالینگ درون‌سلولی مانند پروتئین‌کیناز C و فسفولیپاز C اثری تنظیمی بر فعالیت TRPV1 دارند. همچنین فسفواینوزیتول‌بیس‌فسفات اثر مهاری برروی این کانال کاتیونی دارد[۱۰]. از میان تمامی زیرگروه‌های TRPV، کانال TRPV1 به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین کانال‌های دخیل در سونوژنتیک استفاده می‌شود. مکانیسم فعال‌سازی این کانال ازطریق عوامل تجربی همچون گرمای بیش از ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد، کاهش pH و ایجاد محیطی اسیدی، محرک‌های شیمیایی ازجمله کپسایسین که به‌وفور در فلفل قرمز دیده می‌شود، صورت می‌گیرد[۱۱].

با انتشار هدفمند امواج فراصوت به کانال‌های TRPV1 نه‌تنها اثرات مکانیکی بلکه اثرات حرارتی ناشی از حرکات ارتعاش مولکول‌های سازنده و افزایش انرژی درونی کانال ایجادشده که به‌دنبال آن دمای کانال TRPV1 به ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد می‌رسد و کانال ضمن فعال شدن به عبور یون کلسیم از خارج غشای سلولی به داخل غشاء می‌پردازد[۶] (شکل ۴).

بخش دوم: نحوهٔ انتقال و بیان ژن پروتئین کدکنندهٔ کانال کاتیونی حساس به فراصوت به سلول یوکاریوت

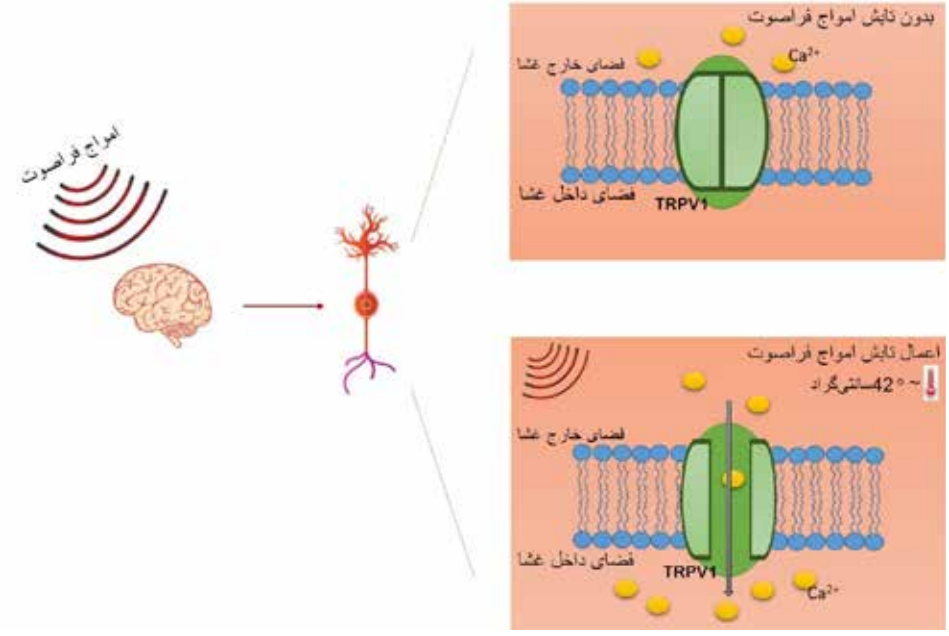
پس از بررسی شرایط و انتخاب پروتئین مناسب (کانال‌های پروتئینی TRPV1) در گام بعد می‌بایست با استفاده از فناوری ژنتیکی امکان بیان این پروتئین در سلول‌های فاقد TRPV1 صورت گیرد. بدین منظور برای ورود ژن پروتئین حساس به امواج فراصوت به ژنوم سلول هدف از سه روش ژنتیکی استفاده می‌شود که عبارت از ترنسفکشن، انتقال از طریق وکتور مناسب ویروسی و در نهایت ایجاد حیوانات ترنس‌ژنیک می‌باشد[۱۲].

بخش سوم: تابش امواج فراصوت و بررسی تغییرات

امواج صوتی شکلی از امواج مکانیکی طولی است که مطالعات بسیاری برروی اثرات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی امواج فراصوت صورت گرفته است. استفاده از امواج صوت در مقایسه با روش‌های الکتریکی و دارویی به‌دلیل سرعت و دقت بالاتر و آسیب‌رسانی کمتر ابزار مناسبی در علوم بیولوژی به‌ویژه در علوم اعصاب هستند. امواج فراصوت در بازهٔ فرکانسی ۲۰-۱ مگاهرتز و تا ماکزیمم شدت متوسط ۷۲۰ میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع برای تشخیص به‌کار برده می‌شود. قابل ذکر است که فرکانس ۳/۵ – ۰/۸ مگاهرتز و شدت ۱۰۰۰۰-۱۰۰ وات بر سانتی‌متر مربع برای درمان به‌کار می‌رود. انتخاب روش‌های بهینهٔ تابش امواج فراصوت برای نفوذ بهتر به عمق بافت مورد مطالعه و همچنین انتخاب پارامترهای زمانی مناسب فراصوت مانند پهنای زمان پالس، فرکانس و شدت امواج فراصوت از مهم‌ترین بخش فیزیک صوت این تکنیک نوظهور می‌باشد.

بخش چهارم: اعتبارسنجی ابزار سونوژنتیک

پس از انجام فرآیند سونوژنتیک بررسی صحت کار و اعتبارسنجی آن



شکل۲: تأثیر امواج فراصوت برغشای سلول عصبی: با تابش امواج فراصوت به سلول هدف، دمای کانال TRPV۱ طی حرکت مولکول‌های اجزای سازندهٔ خود به ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد می‌رسد و فعال می‌شود. پس از آن عمل انتقال کلسیم از فضای خارج سلولی به فضای داخل سلولی را موجب می‌شود

باید مورد بررسی قرار گیرد. اعتبارسنجی دست‌کاری ژنتیکی و بررسی عملکرد ابزار سونوژنتیکی به‌وسیلهٔ روش‌هایی ازقبیل الکتروفیزیولوژی، روش‌های ایمونوهیستوشیمی، بررسی میزان فلاکس کلسیم، روش‌های هیستولوژی و گرماسنجی مورد سنجش قرار می‌گیرد.

کاربردهای سونوژنتیک و امواج اولتراسوند

حدود یک دهه است که زیست‌شناسان با فعال‌کردن پروتئین‌های حساس به نور با لیزر قادر به کنترل ژن‌ها و سلول‌های عصبی هستند. این روش که به اپتوژنتیک معروف است، در پژوهش‌های مربوط به علوم اعصاب دگرگونی شگرفی ایجاد کرده‌است که علاوه‌بر علوم اعصاب در زمینه‌های متنوع زیستی کاربرد وسیعی دارد. در این فرآیند که به‌وسیلهٔ نور صورت می‌گیرد، محققان توانایی دستیابی و کنترل الگوهای عصبی فردی را دارند که ژن‌های خاص در سلول توسط نور بیان می‌شود و بررسی عملکرد رشد و تمایز سلولی در این شرایط صورت می‌گیرد. اما، قابل ذکر است که نور توانایی نفوذ به نواحی عمیق‌تر بافت زنده را ندارد. به‌همین علت کاربرد اپتوژنتیک در سطح آزمایش‌های invivo محدودتر می‌شود.

درمقابل، امواج اولتراسوند توانایی نفوذ به اعماق بافت را دارند. این امواج مانند پرتوهای لیزر به‌صورت متمرکز به بافت هدف برخورد می‌کنند که در طی این برخورد سلول‌های هدف به‌آرامی گرم می‌شوند و البته این نکته حائز اهمیت است که پالس‌های شدیدتر امواج اولتراسوند امکان گرمای بیش از حد و سرانجام مرگ سلولی را منجر می‌شود. از این ویژگی امواج اولتراسوند به‌منظور درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند لرزش‌های اساسی و پارکینسون و صرع و دیسکینزی استفاده می‌شود. در تمام این بیماری‌ها فعالیت سلول‌های خاصی از مغز متوقف شده است. نحوهٔ تابش صحیح امواج اولتراسوند به نوعی می‌تواند سلول‌های عصبی را به‌طور مستقیم تحریک یا مهار کند که این فرآیند باعث بازسازی سلول عصبی در این بیماری‌ها می‌گردد که منجر می‌شود این اختلالات بدون جراحی مغزی درمان یابد[۱۳].

تکنیک سونوژنتیک در آینده می‌تواند یکی از تکنیک‌های برجسته در زمینهٔ زیستی باشد زیرا بدون نیاز به روش‌های تهاجمی برای شرایط مغزی ناشی از استرس و ضربه و حتی دردهای مزمن جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی و جراحی باشد[۱۴].

یکی از مهم‌ترین کاربرهای سونوژنتیک نقشه‌برداری مغز در سطح شبکه‌های عصبی می‌باشد که امکان مطالعهٔ عملکرد دقیق سیستم‌های عصبی و شناسایی اختلال‌های مدارهای عصبی را فراهم می‌آورد. اغلب روش‌های تصویربرداری تشخیصی پزشکی با اشعهٔ ایکس انجام می‌شود. به‌علت انرژی بالای فوتون‌های اشعهٔ ایکس، این نوع تابش یونیزه‌کنندگی بالایی دارد، که این بدین‌معنی است که اشعهٔ ایکس به‌راحتی قادر به از بین بردن پیوندهای مولکولی در بافت‌هایی است که از درون آن‌ها عبور می‌کند. این تخریب می‌تواند منجر به تغییر در عملکرد بافت و یا در موارد نادری باعث نابودی آن شود. یکی از مزایای مهم اولتراسوند این است که به‌دلیل ماهیت مکانیکی ارتعاش مکانیکی آن انرژی غیریونیزانی تولید می‌کند. بنابراین استفاده از آن در بسیاری از شرایط حساس که اشعهٔ ایکس ممکن است آسیب‌رسان باشد، توصیه می‌شود. همچنین به‌دلیل توانایی نفوذپذیری بالا دارای محدودیت رزولوشن است و همچنین تفاوت اندک بین بافت‌های نرم، وضوح تصویربرداری اشعهٔ ایکس را محدود می‌کند. ازسوی‌دیگر امواج اولتراسوند، کنتراست خوبی بین انواع مختلف بافت نرم ایجاد می‌کند. اصول به‌کاررفته در اسکن اولتراسونیک تشخیصی، مشابه کاربرد آن در ناوبری صوتی می‌باشد. پالس‌های سونوگرافی فرکانس بالا که معمولاً بالاتر از یک مگاهرتز هستند، توسط یک مبدل پیزوالکتریک ایجادشده و به سمت بدن هدایت می‌شوند. با حرکت اولتراسوند از درون اندام‌های داخلی، تغییراتی در امپدانس آکوستیک ایجاد می‌شود که انعکاس به‌وجود می‌آورد. مقدار و تأخیر زمانی بازتاب‌های مختلف می‌تواند برای به‌دست‌آوردن اطلاعات در مورد ارگان‌های داخلی تجزیه و تحلیل شود. درحالت B-scan، یک آرایهٔ خطی از مبدل‌ها برای اسکن یک

مقطع از بدن استفاده می‌شود و داده‌های حاصل برروی صفحهٔ مانیتور به شکل یک نمودار دوبعدی نمایش داده می‌شود. تکنیک A-scan از یک تک‌مبدل برای اسکن در امتداد یک خط از بدن استفاده می‌کند و اکوها به‌عنوان تابعی از زمان رسم می‌شوند. این روش برای اندازه‌گیری فاصله یا اندازهٔ اندام‌های داخلی استفاده می‌شود. حالت M-scan برای ثبت حرکات اندام‌های داخلی مانند مطالعهٔ اختلال عملکرد قلب استفاده می‌شود. وضوح بیشتر در تصویربرداری اولتراسونیک با استفاده از فرکانس‌های بالاتر یعنی طول‌موج‌های کوتاه‌تر به‌دست می‌آید. محدودیت این حالت این است که فرکانس‌های بالاتر تمایل به جذب بیشتر دارند

از دیگر کاربردهای سونوژنتیک می‌توان به کنترل مسیرهای سیگنالینگ سلولی اشاره کرد. علاوه‌بر موارد ذکرشده، اخیراً محققان به پروتئین حساس به صوت به‌نام پرستین روی آوردند. نسخه‌ای از این پروتئین در سلول‌های گوش اکثر پستانداران ازجمله موش‌ها و انسان‌ها وجود دارد. نسخهٔ پرستین در موش به‌طور ویژه به FUS حساس نیست، اما، برخی دیگر از انواع پستانداران مانند خفاش‌ها نسخه‌های حساس به امواج صوتی پرستین را دارند. براین‌اساس، محققان پروتئین تولیدشده توسط خفاش‌ها و سایر پستانداران مجهز به مکان‌یاب صوتی (echolocation) را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند و دو جهش ژنی را در ژن پرستین وارد کردند (N7T و N308S نام‌گذاری‌شده برای جایگزینی اسیدآمینه در موقعیت مربوطه) و سپس سیستم اصلاح‌شدهٔ پرستین را در مغز موش‌ها بیان کردند. هنگامی‌که سلول‌های عصبی برای بیان این نسخهٔ اصلاح‌شده از پرستین مهندسی شدند، به‌طور ویژه‌ای به فرکانس‌های خاص FUS حساس شدند و باعث ایجاد نوسانات کلسیم شد که برای بسیاری از فرآیندهای سیگنالینگ در سلول‌ها به‌طور کلی و به‌ویژه در سلول‌های عصبی مهم است. پروتئین‌های فعال‌شونده با صوت دیگر نیز مورد بررسی قرار گرفتند اما، هیچکدام به اندازهٔ این پروتئین اصلاح‌شده مؤثر نبودند. لازم به ذکر است که جزئیات چگونگی فعال شدن پرستین به صوت به‌طور کامل مشخص نیست و احتمال می‌رود تعامل ویژه‌ای با فرکانس‌های خاص موج‌های صوتی وجود دارد اما، برای روشن شدن مکانیزم‌های دقیق، تحقیقات بیشتری لازم است که می‌تواند امکان درک بیشتر این فناوری را فراهم کند. این فناوری می‌تواند کاربردهایی در علوم پایه داشته باشد به‌ویژه در حوزهٔ علوم اعصاب و نوروساینس که محققان اغلب نیاز به کنترل دقیق فعالیت عصبی دارند. این تکنیک همچنین می‌تواند کاربردهای بالینی داشته باشد به‌عنوان مثال درحال اصلاح است تا امکان فعال شدن مناطق خاصی از مغز در افراد دارای بیماری‌های عصبی مانند بیماری‌های پارکینسون یا آلزایمر فراهم شود. بیماری پارکینسون و آلزایمر در اثر انحطاط و مرگ سلول‌های مغز ایجاد می‌شوند. اما هنگامی‌که سلول‌های دارای قطعات ژن Prestin در ناحیهٔ هدف پیوند زده شوند، می‌توان از امواج صوت برای بیدارکردن سلول‌های آتروفی‌شده استفاده کرد تا آن‌ها بتوانند شکل‌گیری اتصالات عصبی جدید را انجام دهند. سونوژنتیک همچنین ممکن است به‌عنوان ابزاری برای وارد کردن ژن‌ها در نورون‌ها استفاده شود. به‌طور معمول ترسفکت کردن نورون‌ها ازنظر مهندسی ژنتیک دشوار هستند زیرا سد خونی- مغزی از ورود بسیاری از مولکول‌ها و ریزمولکول‌ها به مایع مغزی نخاعی جلوگیری می‌کند. همچنین این سد خونی مغزی از ورود ویروس‌هایی که معمولاً توسط مهندسان ژنتیک برای معرفی ژن‌های جدید استفاده می‌شود نیز جلوگیری می‌کند. تقریباً دو دهه پیش آقای Kullervo Hynynen بیوفیزیک پزشکی در انستیتوی تحقیقات Sunnybrook نشان داد که سونوگرافی متمرکز می‌تواند به‌طور آرام آن اتصالات محکم را نفوذپذیر و سد خونی مغزی را باز کند. این کار با تحریک میکروحباب‌های ریزی که اغلب در جریان خون تزریق می‌شود برای بهبود دید در اسکن‌های اولتراسوند انجام شد. تیم وی و سایرین از این روش برای تحویل داروهای شیمی‌درمانی به قسمت‌های خاصی از مغز که این پروتئین‌های حساس به نور را بیان می‌کنند استفاده کرده‌اند.

شاپیرو و همکاران از همین تکنیک استفاده کرده‌اند تا ویروس‌های تنظیم ژن را به مناطق هدفمند مغز منتقل کنند. این ویروس‌ها از طریق سد خونی مغزی می‌توانند به‌طور دائم سوئیچ‌های ژنتیکی جدیدی را به آن سلول‌های مغزی اضافه کنند. سوئیچ‌ها می‌توانند توسط مولکول‌هایی به‌اندازهٔ کافی کوچک فعال شوند که به‌خودی‌خود از سد عبور کنند. شاپیرو می‌گوید: "ما این عمل سونوگرافی کوتاه را انجام می‌دهیم، ژن‌ها را در آن قسمت از مغز قرار می‌دهیم و سپس هر وقت می‌خواهیم سلول‌های عصبی را در آن مکان در مغز کنترل کنیم که این نورون‌ها را روشن یا خاموش کند." تیم وی از این تکنیک برای جلوگیری از شکل‌گیری خاطرات ترس در موش‌ها با غیرفعال کردن انتخابی نورون‌ها در هیپوکامپ یک منطقهٔ مهم برای حافظه استفاده می‌کند که در اختلالات اضطرابی و بیماری آلزایمر نقش دارد[۱۵].

نتیجه‌گیری

بدون شک اپتوژنیک به پیشرفت تکنیک‌های تصویربرداری در قرن اخیر و مطالعه و بررسی عملکردهای مغزی کمک شایانی نموده است. این تکنیک ابزاری مطمئن برای کنترل نورون‌ها با نور است که به دانشمندان علوم اعصاب این امکان را داده است که سلول‌های مغزی را کم و بیش به میل خود خاموش و روشن کنند و این فناوری موجب تحول بزرگی در علوم اعصاب شده است. در روش‌های مبتنی بر نور مانند اپتوژنتیک رایج‌ترین چالش این است که برای نواحی عمیق مغز باید از ایمپلنت‌ها استفاده شود که روشی نسبتاً تهاجمی است. امواج فراصوت گزینه‌ای کم‌تهاجمی‌تر است که برخلاف نور با عبور از بافت بدن می‌تواند به مغز برسد. این روش بسیار جدید می‌باشد و تاکنون تعداد کمی ژن را می‌توان با این روش اصلاح کرد یکی از کاربردهای مهم تکنیک نوظهور سونوژنتیک در سیستم‌های بیوفیزیکی، تحریک یا مهار فعالیت سلولهای عصبی است. در مقایسه

بــا تکنیک‌های حاضر تعدیل فعالیت ســلول‌های عصبی از قبیل تحریک مغناطیسی، تحریک الکتریکی، تحریک عمیق مغز ، تحریک مادون قرمزی و تحریک اپتوژنتیک، تحریک التراسونیک مزایای منحصر به فردی را ارائه می‌دهد. این تکنیک به‌عنوان یــک روش غیرتهاجمی می‌تواند در اعماق مغز و دقیقاً درون ناحیهٔ خاصی از مغز متمرکز شود. محققان با استفاده از یک پروتئین حساس به اولتراسوند مهندسی‌شده سلول‌های عصبی ایجاد کرده‌اند که توســط امواج صوتی قابل فعال‌ســازی هستند و می‌توانند به نواحی بســیار عمیق‌تر از بافت بیولوژیکی نفوذ کنند. این تکنیک می‌تواند در مطالعه و حتی درمان بیماری‌های عصبی ازجمله پارکینسون یا آلزایمر مفید باشد. امید است در آیندهٔ نزدیک شاهد توسعهٔ ابزارهای سونوژنتیک برای شناسایی بهتر مکانیسم‌های فیزیولوژیک مسئول رفتارهای مختلف و همچنین توسعهٔ این روش در درمان بیماری‌های نورولوژیک خواهیم بود.

References:

1. Pye JD, Langbauer WR. Ultrasound and infrasound. In Animal acoustic communication 1998: 221-50. Springer, Berlin, Heidelberg.

2. Woo JA. short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002; 3: 1-25.

3. Fry FJ, editor. Ultrasound: its applications in medicine and biology. Elsevier; 2013.

4. Yang Y, Pacia CP, Ye D, Zhu L, Baek H, Yue Y, Yuan J, Miller MJ, Cui J, Culver JP, Bruchas MR. Sonogenetics for noninvasive and cellular-level neuromodulation in rodent brain. bioRxiv. 2020.

5. Gibson HE, Edwards JG, Page RS, Van Hook MJ, Kauer JA. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons. Neuron. 2008; 57(5): 746-59.

6. Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. Nature Reviews Neuroscience. 2001; 2(6): 387-96.

7. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997; 389(6653): 816-24.

8. Caterina MJ. Vanilloid receptors take a TRP beyond the sensory afferent. Pain. 2003; 105(1): 5-9.

9. Xin H, Tanaka H, Yamaguchi M, Takemori S, Nakamura A, Kohama K. Vanilloid receptor expressed in the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle. Biochemical and biophysical research communications. 2005; 332(3): 756-62.

10. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. Molecular pain. 2005; 1: 1744-8069.

11. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. science. 2000; 288(5464): 306-13.

12. Pastrana E. Optogenetics: controlling cell function with light. Nature Methods. 2010; 8(1): 24.

13. Jolesz, FA. MRI-guided focused ultrasound surgery. Annual review of medicine, 2009; 60: 417-30.

14. CAROVAC, Aladin; SMAJLOVIC, Fahrudin; JUNUZOVIC, Dzelaludin. Application of ultrasound in medicine. Acta Informatica Medica, 2011; 19(3): 168.

15. Maresca D, Lakshmanan A, Abedi M, Bar-Zion A, Farhadi A, Lu GJ, Szablowski JO, Wu D, Yoo S, Shapiro MG. Biomolecular ultrasound and sonogenetics. Annual review of chemical and biomolecular engineering. 2018