

نام و نام خانوادگی: دکتر احمد رضا دهپور	مقطع/ارشته: دکترای تخصصی داروشناسی (فارماکولوژی)
شماره تماس: 09141941173 09121306700	ایمیل: dehpoura@tums.ac.ir



عنوان طرح پژوهشی: نقش مسیرهای سروتونرژیک 5-HT2A در تعدیل ادم پس از ایسکمی مغزی در موش های صحرایی: شواهد جدید از مداخله با پسایلوسین
محل اجرای طرح پژوهشی: مرکز تحقیقات طب تجربی، دانشکده پزشکی
رشته فارغ التحصیلی مورد نظر برای داوطلب دوره پسادکتری: رشته های فارماکولوژی، فیزیولوژی، آناتومی، بیولوژی، علوم اعصاب
مهارت های مورد نظر برای داوطلب دوره پسادکتری: آشنایی با اصول کارکردن با حیوانات آزمایشگاهی (موش)- آشنایی و توانایی انجام تست های رفتاری و تجزیه و تحلیل نتایج- تسلط بر آمار و آنالیز داده ها- توانایی انجام جراحی (مدل سکنه ایسکمیک در موش های صحرایی) و انجام تزریقات در حیوان (موش)

خلاصه ضرورت اجرای طرح پژوهشی:

سکته مغزی یکی از علل اصلی مرگ و میر و ناتوانی دائمی در سراسر جهان است. این بیماری زمانی اتفاق می افتد که جریان خون به بخش مشخصی از مغز متوقف یا به شدت کاهش یابد، که در نتیجه سلول های عصبی آن منطقه با کمبود شدید اکسیژن و مواد غذایی مواجه می شوند. اگرچه درمان های رکانالیزاسیون مانند ترومبولیز و ترومبکتومی پیشرفت های چشمگیری داشته اند، اما هنوز بسیاری از بیماران دچار پیشرفت آسیب های نکروتیک در بافت، التهاب موضعی و ادم مغزی می شوند که این شرایط باعث افزایش مرگ و میر و تشدید ناتوانیدر مراحل حاد بیماری می گردد.

یکی از پیامدهای شایع و خطرناک سکته، ادم مغزی یا تورم بافت مغز است که به دلیل تجمع مایع در فضای خارج سلولی یا داخل سلول های عصبی ایجاد می شود. ادم معمولاً چند ساعت پس از ایسکمی آغاز می شود و در طی ۷۲-۴۸ ساعت به اوج می رسد مکانیسم های متعددی از جمله افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی، تغییر در عملکرد آستروسیت ها و افزایش بیان آکواپورین-۴ در ایجاد ادم مغزی نقش دارند. اختلال در سد خونی-مغزی و واکنش های التهابی، می تواند باعث تشدید مرگ نورودی و ناتوانی های شدید شود. مدیریت بالینی ادم ناشی از سکته، عمدتاً حمایتی یا جراحی مانند آسموتراپی یا کرایوتومی است و درمان دارویی هدفمند که به طور مشخص مکانیسم های التهابی و نفوذپذیری سد خونی-مغزی BBB را هدف قرار بگیرد هنوز محدود است. این شکاف درمانی ضرورت جستجوی رویکردهای نوین با مکانیزم های مولکولی روشن را توجیه می کند.

تحقیقات نشان داده اند عوامل متعددی منجر به افزایش ریسک ادم پس از سکته می شوند که یکی از آنها شدت آسیب و گستردگی ناحیه ی انفارکته است. سکته های بزرگ نیم کره ای large hemispheric infarction مخصوصاً منسوب به MCA معمولاً

ریسک بیشتری برای ایجاد «ادم بدخیم» دارند. در چنین مواردی، ادم می تواند به سرعت باعث افزایش فشار داخل جمجمه، جابه جایی بافت مغز shift brain، و در نهایت هرنیاسیون و مرگ شود. مکانیزم های مولکولی این فرآیند پیچیده شامل تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن، آزاد شدن واسطه های التهابی و تغییر در عملکرد گیرنده های مختلف عصبی است که مسیرهای سروتونرژیک از جمله این مسیرها هستند.

سروتونین HT-5 بعنوان ناقل عصبی، با حضور گسترده در سیستم عصبی مرکزی، نقش کلیدی در تنظیم پاسخ های عصبی و التهاب پس از ایسکمی ایفا می کند. گیرنده HT2A-5 به عنوان یکی از زیرگونه های مهم گیرنده های سروتونرژیک، در تنظیم اثرات نورونی، تعدیل پاسخ های کلسیمی سلول های عصبی و گلیال و همچنین رهاسازی فاکتورهای التهابی نقش کلیدی دارند. گیرنده HT2A-5 در قشر و ساختارهای زیرقشری به فراوانی بیان می شود و علاوه بر اثرات نورونال، در سلول های ایمنی و اندوتلیال نیز نقش مدولاتوری دارند. شواهد تجربی نشان داده اند که فعال سازی گیرنده HT2A-5 می تواند پاسخ های التهابی وابسته به α -TNF را سرکوب کند و فرایندهای سیگنال دهی داخلی را به سوی مسیرهای نوروتروفیک مانند افزایش BDNF و سیناپتوزنز سوق دهد؛ این ترکیب از اثرات می تواند هم موجب حفاظت نورونی مستقیم و هم کاهش نفوذپذیری BBB شود.